



« Les médicaments dérivés du plasma (MDP) : un itinéraire singulier de la collecte du plasma à l'administration au patient »

Séance thématique

Salle des Actes

Faculté de Pharmacie de Paris

Mercredi 7 juin 2023 de 14 h 00 à 17 h 00

Programme

Le 4 janvier 1993 signe la naissance des MDP avec la publication de la loi conférant aux produits sanguins stables le statut de médicament et l'année 1995 marque l'introduction de ces médicaments au sein des pharmacies à usage intérieur en charge de leur approvisionnement, de leur détention, de leur dispensation, traçabilité et bon usage.

Ces médicaments sont issus des dons de plasma (sang total ou plasmaphérèse), puis élaborés par des processus industriels et biopharmaceutiques reposant sur le fractionnement plasmatique et sur des procédés chromatographiques afin d'isoler et purifier les protéines d'intérêt thérapeutique, complétés par des procédés de sécurisation biologique.

Les MDP couvrent ainsi un spectre large de protéines d'intérêt thérapeutique majeur telles que l'albumine, les immunoglobulines polyvalentes ou spécifiques, les facteurs de coagulation et quelques protéines spécifiques (ex. alpha-1-antitrypsine).

L'objectif de cette séance dédiée est précisément de parcourir l'itinéraire singulier de ces médicaments, de la matière première (le plasma) en passant par leur processus d'élaboration industrielle, leurs modalités de gestion et de dispensation par le pharmacien hospitalier jusqu'aux indications cliniques et aspects thérapeutiques. Ce sera aussi l'occasion de mettre en perspective à chacune de ces étapes, l'ensemble des dispositifs législatifs et réglementaires appliqués à ces médicaments uniques dans l'arsenal thérapeutique.

14 h 00 **Ouverture de la séance par Bruno BONNEMAIN, Président de l'Académie nationale de Pharmacie**

14 h 05 **Introduction de la séance par Patrick DELAVALT, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie**

14 h 10 « **Le Plasma : une matière première unique** »

Cathy BLIEM, Directrice Générale Chaîne Transfusionnelle Thérapies et Développement, Établissement Français du Sang



Destiné à être transfusé directement aux malades en tant que produit sanguin labile ou à produire des médicaments dérivés du sang (MDS), vitaux pour certains patients, le plasma fait face à une demande croissante dans le monde entier.

Depuis le 1^{er} janvier 2000, l'EFS est l'opérateur civil unique de la transfusion en France, sous la tutelle du Ministère de la Santé et de la Prévention et est le seul opérateur civil de la collecte de plasma en France. La collecte en France est réalisée dans un cadre éthique strict garantissant la sécurité des donneurs et des receveurs (don volontaire, bénévole, anonyme et « non profit »).

Une partie du plasma collecté par l'EFS est issu des dons de sang total (65%). Il est également possible de recueillir du plasma en plus grande quantité par des dons spécifiques de plasmaphérèse, où le donneur ne donne que son plasma, le reste de son sang lui étant retourné (35%).

En France, le monopole du fractionnement du plasma collecté par l'EFS est détenu par le LFB. Le LFB est une entreprise biopharmaceutique détenue aujourd'hui à 100% par l'État français. L'EFS fournit au LFB le plasma dont ce dernier a besoin pour le fractionnement.

Les besoins mondiaux en MDS sont en forte augmentation en particulier en immunoglobulines et les besoins français ne sont couverts qu'à 30% environ par les MDS produits en France par le LFB. Les autres MDS proviennent d'acteurs pharmaceutiques privés qui collectent pour la plupart dans un modèle de dons rémunérés.

C'est donc un enjeu de souveraineté sanitaire que d'accroître la collecte et le fractionnement français mais aussi un enjeu de défense du modèle éthique du don comme acte de citoyenneté et de solidarité. Si telle est la volonté des pouvoirs publics, des investissements dans l'outil de collecte sont indispensables et urgents afin de répondre aux besoins croissants en MDS au bénéfice des patients.

14 h 40 « **Le dossier permanent du plasma** »

Jean-Marc CHERON, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie



Créé par la Directive 2003/63/EC, le Dossier Permanent du Plasma ou PMF (Plasma Master File) est un document autonome, distinct du dossier d'AMM, qui fournit toutes les informations détaillées pertinentes sur les caractéristiques du plasma humain utilisé comme matière première.

Tout dossier d'autorisation de mise sur le marché contenant un constituant dérivé du plasma humain doit faire référence au Dossier Permanent du Plasma correspondant au plasma utilisé.

Trois Lignes Directrices décrivent les démarches et le contenu administratif du PMF, le contenu scientifique du dossier et les données épidémiologiques concernant les maladies infectieuses transmissibles par le sang.

Toutes les méthodes analytiques utilisées pour s'assurer des qualités chimique, biologique, bactérienne, virale et leurs validations sont décrites.

Les résultats des études épidémiologiques sur plusieurs années permettent de déterminer pour chaque risque infectieux l'incidence, la prévalence et le risque résiduel de ne pas détecter la présence d'un agent pathogène.

Après examen par les autorités compétentes, un Certificat de conformité est délivré.

Le PMF est mis à jour annuellement.

15 h 10 « **Du Plasma au Médicament : le fractionnement plasmatique et la sécurisation biologique** »

Ludovic BURLOT, Directeur du Développement Biopharmaceutique - LFB



Le fractionnement du plasma est une technique industrielle qui permet de séparer, concentrer et purifier les protéines humaines sélectionnées à visée thérapeutique.

L'histoire moderne du fractionnement plasmatique commence dans les années 1940. Les besoins en produits plasmatiques et en particulier en albumine pendant la seconde guerre mondiale sont à l'origine de l'optimisation du fractionnement plasmatique. Le fractionnement éthanolique qui est la base des procédés industriels d'aujourd'hui a été introduit par E.J. Cohn en substitution à la précipitation des protéines par le sulfate d'ammonium.

En 1960, Kistler et Nitschmann développent une variante de la méthode de Cohn afin d'optimiser les rendements de production et réduire les volumes d'éthanol nécessaires.

Depuis 1980, les procédés de fractionnement plasmatique n'ont fait que se moderniser par l'apport de nouvelles technologies comme la chromatographie liquide et par des traitements d'inactivation et d'élimination virales qui assurent la fabrication de protéines plasmatiques avec un haut niveau de sûreté biologique.

On estime qu'aujourd'hui plus de 25 millions de litres de plasma sont fractionnés au monde annuellement. Les protéines issues du plasma répondent à quatre grands domaines thérapeutiques qui sont l'immunologie (immunoglobulines humaines polyvalentes) dans le cadre des déficits immunitaires primitifs ou secondaires et de certaines pathologies auto-immunes, l'hémostase (Facteur VIII, Facteur IX, Facteur Von Willebrand, le fibrinogène, l'antithrombine III....), la pneumologie (Alpha 1 anti-trypsin) et les domaines d'application de l'albumine.

L'objectif de cette présentation sera de décrire les spécificités des procédés de fabrication des médicaments dérivés du plasma et des innovations potentielles pour répondre aux enjeux à venir.

15 h 40 « **Spécificités pharmaceutiques : compétence et expertise du pharmacien hospitalier relatives aux médicaments dérivés du plasma** »

Valérie CHAMOUARD, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation, Service pharmaceutique, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, ²Plateforme d'Echange et de Recherche sur les MÉdicaments DERivés du Sang et leurs analogues recombinants (PERMEDES), Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)



Les médicaments dérivés du plasma permettent de traiter de nombreuses pathologies dont nombre d'entre elles sont des maladies rares tels que l'hémophilie ou les déficits immunitaires primitifs. Ils sont utilisés dans diverses disciplines (hématologie, immunologie, neurologie, anesthésie réanimation etc...) nécessitant l'acquisition par le pharmacien hospitalier d'une expertise clinique spécialisée en interaction avec les équipes médicales.

Ces médicaments sont complexes de par leur origine et leur mode de fabrication. Cette complexité expose à un risque récurrent de tension sur les approvisionnements à l'échelle nationale et mondiale en cas de raréfaction de la matière première, de difficultés liées à l'outil industriel et à l'émergence potentielle de nouveaux risques

sanitaires. Dans le contexte de pénurie, des changements de traitements sont alors imposés et nécessitent dans le cadre d'une gestion des risques rigoureuse, un suivi de la tolérance, la diffusion d'une information auprès des patients et des médecins les prenant en charge. Le suivi des effets indésirables à court, moyen et long terme s'effectue conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance spécifiques de ces médicaments qui incluent la traçabilité sanitaire. Cette dernière permet d'établir si nécessaire, un lien de causalité entre les donneurs de sang ou de plasma et les patients traités.

Bien qu'étant principalement utilisés à l'hôpital, ces médicaments le sont aussi en ambulatoire majoritairement par le biais de la rétrocession hospitalière chez des patients souffrant de pathologies chroniques telles que les maladies hémorragiques constitutionnelles. Le pharmacien hospitalier est un des partenaires essentiels dans l'accompagnement de ces patients et de leurs aidants notamment au sein des programmes d'éducation thérapeutique. Il doit également contribuer à l'amélioration de l'accessibilité de ces médicaments en participant par exemple, à la conception de formations destinées aux pharmaciens d'officine à l'occasion de la mise à disposition en pharmacie de ville. Des évolutions technologiques et d'organisation des soins laissent présager de nouvelles perspectives à venir auxquelles le pharmacien hospitalier participera activement.

16 h 10 « **Médicaments dérivés du plasma : une ressource thérapeutique essentielle pour les patients** »

Sophie SUSEN, Médecin Professeur des Universités, Filière de santé Maladies Hémorragiques Rares, Centre de Référence de la Maladie de Willebrand, CHU de Lille, Inserm U1011, Université de Lille



Les médicaments dérivés du plasma font partie de la prise en charge d'un grand nombre de pathologies, en soins intensifs, en immunologie et en hématologie-hémostase.

Ils permettent de traiter des situations aiguës au cours desquelles le pronostic vital est engagé et d'en améliorer la prise en charge. Ceci est particulièrement vrai lors de situations d'hémorragies majeures, fréquemment compliquées d'une coagulopathie complexe d'installation progressive ou brutale, observées notamment après chirurgie cardiaque, au cours de l'hémorragie du post-partum et chez les traumatisés sévères.

Dans toutes ces situations, l'apport de concentrés de fibrinogène guidé par un diagnostic biologique rapide à l'aide de tests viscoélastiques, s'est généralisé ces dix dernières années. L'utilisation d'algorithmes de prise en charge combinant un diagnostic biologique rapide et la correction ciblée des anomalies de l'hémostase fait partie de la plupart des recommandations actuelles et a amélioré la prise en charge des patients. Ceci est particulièrement vrai pour les traumatisés sévères pour qui la rapidité du diagnostic et de la correction du trouble de l'hémostase et principalement de la carence en fibrinogène est essentielle. Néanmoins le niveau de preuve pour l'amélioration du pronostic vital par l'apport précoce de fibrinogène pris isolément dans ces situations reste faible et c'est bien l'utilisation d'un algorithme complet guidé par de la biologie reposant sur les recommandations qui permet l'amélioration du pronostic vital des patients. Les recommandations récentes proposent une autoévaluation de la qualité des soins qui pourrait inclure les critères d'administration du fibrinogène chez le traumatisé hémorragique.

Les médicaments dérivés du sang permettent également la prise en charge des troubles héréditaires de l'hémostase en traitant les complications hémorragiques aiguës, en sécurisant la réalisation de gestes invasifs et aussi en usage préventif ou prophylactique en évitant la survenue de complications et en améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Des innovations majeures sont venues diminuer le recours aux médicaments dérivés du plasma au cours de l'hémophilie, néanmoins l'utilisation des médicaments dérivés du plasma demeure le principe essentiel du traitement de la maladie de Willebrand. A ce jour aucune proposition thérapeutique ne permet de corriger le défaut d'activité du facteur Willebrand à l'exception de la desmopressine réservée aux traitements de courte durée et aux formes mineures. Au cours des formes les plus sévères, la prophylaxie par le facteur Willebrand doit être instaurée précocement comme le rappellent les recommandations internationales récemment publiées. L'hétérogénéité physiopathologique de la maladie de Willebrand conduit à des difficultés diagnostique et de prise en charge. Il apparaît notamment au travers d'études récentes, que certaines complications comme les hémarthroses sont insuffisamment reconnues et diagnostiquées en dehors des formes sévères alors que ces atteintes articulaires constituent une indication majeure de prophylaxie.

Ces exemples soulignent le besoin indispensable des médicaments dérivés du sang pour les patients. Leurs indications ont néanmoins évolué ces dernières années et sont encadrées par des recommandations fréquemment actualisées. Le bon usage de ces médicaments repose sur le respect de ces recommandations et l'instauration d'une collaboration médico-pharmaceutique efficiente garantissant leur juste prescription.

Conclusion générale

Clôture par Bruno BONNEMAIN, Président de l'Académie nationale de Pharmacie