

Actualité

Les immunoglobulines : un médicament vital, à vie !



L'année 2015 a débuté sur fond de polémique autour du don de sang. Nombre d'idées reçues, de peur, de contre-vérités furent véhiculées, qu'elles proviennent du changement de statut du plasma SD, de l'autosuffisance des produits sanguins sur notre territoire ou de l'ouverture du don de sang aux homosexuels. À l'occasion de la journée mondiale du don de sang, IRIS souhaite mieux vous informer sur l'organisation de la filière sang en France.



Estelle Pointaux,
présidente d'IRIS

IRIS, association partenaire de l'Établissement Français du Sang, soutient et promeut le "don de soi". Nos maladies ont comme principaux traitements des produits sanguins labiles (globules rouges/plaquettes), des médicaments dérivés du sang (immunoglobulines) et des greffes de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques). Aussi, donner son sang, son plasma, sa moelle, c'est permettre aux malades atteints de DIP de recevoir le traitement dont ils ont be-

soin pour vivre. La moitié des patients atteints de DIP sont substitués en immunoglobulines (Ig), l'association est donc tout naturellement "symbole" du don de plasma.

IRIS, association représentative auprès des acteurs concernés par notre communauté, rappelle les règles fondamentales que l'État-Nation doit garantir en toutes circonstances : la sécurité des produits, leur pluralité et leur continuité d'approvisionnement. Notre voix, auprès de parlementaires, d'institutions (DGS¹, ANSM², IGAS³...), de laboratoires, est essentielle afin de prévenir tout risque majeur.

La circulaire⁴ du 14 mars 2008 permet à nos malades d'être prioritaires quant à la dispensation des Ig et d'assurer l'approvisionnement nécessaire à leurs besoins. Mais IRIS souligne la fragilité de cet approvisionnement, comme lors des retraits de lots suite à un risque sanitaire ou du départ d'un laboratoire du territoire français. Seule une pluralité de produits et d'acteurs sur notre

marché national peut limiter ce risque. L'autosuffisance française en matière de médicaments dérivés du sang n'est pas compatible avec les besoins des patients DIP : avoir le traitement le plus adapté (tolérance, composition...) et choisir sa mise en œuvre (IgSC ou IgIV). De plus, en ces temps agités, soulignons que la sécurité des produits sanguins est un droit pour les receveurs – et les donneurs –, alors que l'acte de don est basé sur la générosité et la solidarité envers les malades. Toute considération pouvant mener à une modification des critères de sécurité établis actuellement, doit être évaluée scientifiquement. L'association IRIS est ouverte à toute discussion permettant d'éviter tout sentiment discriminatoire, mais refuse pour autant que les patients supportent un abaissement des règles de sécurité actuellement efficaces sur les dons et les médicaments issus de ces dons.

Les moyens sont donc toujours perfectibles, la sécurité, elle, reste immuable.

sommaire

Actualité.....	1
Donner recevoir.....	2 à 3
Élaborer.....	4 à 6
Soigner.....	7 à 12
S'engager.....	12

1) DGS : Direction Générale de la Santé.
2) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
3) IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales.
4) Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS n° 2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en Ig humaines normales et à la gestion des situations de tension.

Les immunoglobulines : un médicament dérivé du plasma humain

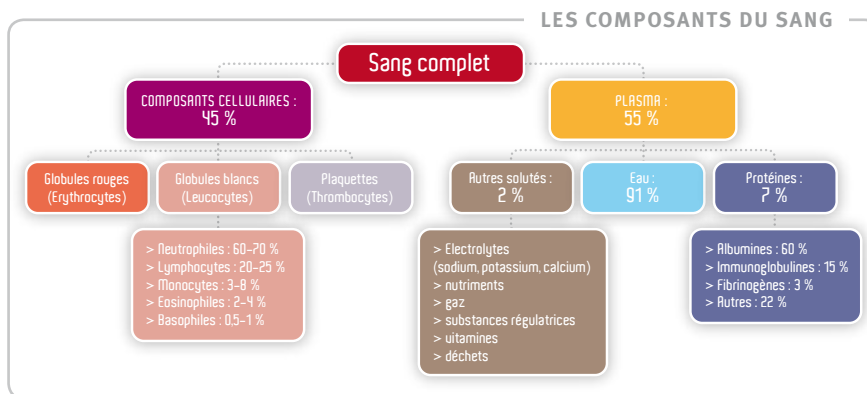
Les Ig sont des médicaments préparés industriellement à partir de pools de plasma extraits d'un grand nombre de dons de sang total ou issus de plasmaphérèse. Les Ig sont obtenues par différents procédés permettant d'assurer une qualité optimale et un risque infectieux le plus faible possible : fractionnement des protéines plasmatiques, purification par voies chimiques, physiques ou chromatographiques, élimination et inactivation virale pour renforcer la réduction du risque infectieux.

Sang total ou aphérèse ?

- **Le don de sang total** : c'est le don le plus courant. Après le prélèvement, les trois principaux composants sanguins – plaquettes, plasma et globules rouges – sont séparés.
- **Le don dit "par aphérèse"** de plasma (plasmaphérèse) ou de plaquettes : il fait appel à un séparateur de cellules qui sélectionne les composants souhaités et restitue les autres au donneur.

Produits labiles et médicaments dérivés du sang

- **Les produits sanguins labiles** sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma et des cellules sanguines d'origine humaine.
- **Les médicaments dérivés du sang** sont des médicaments à base de sang ou de composants de sang préparés industriellement. Il s'agit notamment de l'albumine, des facteurs de coagulation ou encore des immunoglobulines.
- Une variété de plasma, le plasma SD (sécurisé par solvant-détergent) a changé de statut juridique au 31 janvier 2015, devenant un MDS.



3 questions à François TOUJAS, président de l'EFS

(Établissement Français du Sang)

Fil d'IRIS : Quelles sont les caractéristiques du don en France ?



François TOUJAS –

En France, le don de sang est un acte bénévole, volontaire et gratuit. Ce principe demeure et la loi n'a pas évolué sur ce point. La transfusion sanguine relève du service public. Quel que soit le don effectué (sang total, plaquettes, plasma), il est assuré par un opérateur unique, l'EFS. Son fonctionnement est, et doit être, un et indivisible. Ce modèle de collecte est la garantie pour les donateurs et les receveurs que, d'un bout à l'autre de la chaîne transfusionnelle, les processus répondent aux

mêmes normes, aux mêmes conditions, aux mêmes exigences. Chaque jour, ce sont 10 000 dons qui sont collectés.

En France, les dons permettent-ils de faire face aux besoins ?

FT – Le sujet pour l'EFS n'est pas de collecter pour collecter. Il est très important de le rappeler car notre mission est de répondre aux besoins des malades. Il ne nous servirait à rien de faire des réserves au-delà de celles nécessaires car les produits sanguins ont une durée de vie limitée (5 jours pour les plaquettes, 42 jours pour les globules rouges). L'effort des équipes de l'EFS est donc quotidien. Pour autant, je souhaite souligner que l'EFS a toujours réussi, tant du point de vue qualitatif

que quantitatif, à fournir les produits sanguins nécessaires à l'ensemble des malades. Et ceci, au prix d'efforts de logistique, de déploiement et d'agilité organisationnelle importants.

La diversité de la population donneuse est-elle satisfaisante ?

FT – La société évolue, la démographie et les flux migratoires également. La population des donateurs de sang vieillit. Il nous faut la renouveler. Nous manquons de donateurs de sang jeunes et urbains. Aussi avons-nous développé un réseau de sites "nouvelle génération" : les maisons du don. Nous avons souhaité que ces lieux de collecte soient au cœur des villes. Modernes et conviviaux, ils doivent faciliter le don et favoriser le passage à l'acte.

Témoignage Côté receveurs

© Magda Boccaccini



« C'est bien qu'il y ait des gens qui continuent à donner du sang, sinon, on aurait de grands soucis ! »

Matteo Pellegrinuzzi (photographe), reçoit des Ig depuis 30 ans.

« J'avais cinq ans quand on m'a diagnostiqué une maladie très rare (un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, -XLP1-). Depuis, je reçois des Ig. J'ai 35 ans. À l'époque, on m'a expliqué avec des mots d'enfants que c'était des anticorps qui me servaient à aller bien. J'en recevais toutes les quatre semaines, puis à l'adolescence, toutes les 3 semaines, et maintenant, on essaie d'espacer à six semaines. J'ai une vie normale et je vais très bien. C'est une chose très positive qu'il y ait des gens qui continuent à donner du sang, toujours et toujours. Dans mon pays, en Italie, c'est très répandu, beaucoup le font parce qu'ils trouvent normal d'aider les gens. En France, c'est certainement pareil, même si je connais moins de donneurs. »

Témoignage Côté donneurs

« Quand on a la chance d'être en bonne santé, donner son sang est un renvoi de balle à la collectivité »

Jean-Michel P., 57 ans, chef d'entreprise

« Je donne mon sang depuis l'âge de 18 ans, j'ai commencé à l'IUT où je faisais mes études parce que j'ai été sollicité, sinon, je ne l'aurais pas fait spontanément ; personne ne donnait son sang dans ma famille. Puis, j'ai continué... Si cela peut rendre service à quelqu'un qui est dans l'embarras, il faut le faire. Je le donne trois ou quatre fois par an, je suis régulièrement appelé par le centre de transfusion et j'essaie d'y aller le samedi matin, quand je suis libre. On m'a proposé de prendre rendez-vous en semaine, mais une fois sur place, les donneurs sont pris en compte par ordre d'arrivée et non en fonction du rendez-vous, ce qui suscite une attente qui n'est pas possible quand on travaille. Une fois, on m'a proposé de donner mon plasma. »



« Un petit geste pour une grande cause »
Delphine, 28 ans, chargée de mission, Paris

« Je donne depuis que j'ai vingt ans. Ça s'est passé à Bordeaux sur mon lieu d'études, et on y est allé ensemble avec des copines. Depuis, je continue, car je sais que les besoins sont importants, de plus c'est facile car l'EFS vient sur mon lieu de travail, 3 fois par an ce qui me permet de donner 3 fois par an. On se sent bien en sortant, on se dit : « Ça m'a juste pris une demi-heure et ça va sauver la vie de quelqu'un. »

Le don en chiffres (2014)

DONNEURS DE SANG :

- 1 779 580 candidats au don
- 1 602 203 donneurs
- 334 967 nouveaux donneurs

Un donneur donne son sang en moyenne **1,77 fois par an**. Deux dons par an permettraient de lisser les moments de tension que sont les fêtes de fin d'année, les vacances d'été et les épidémies (grippe...)

NOMBRE DE PRÉLÈVEMENTS :

- 2 845 622 dont 298 475 par aphérèse

La sécurité des produits : une priorité absolue

Les patients ont confiance dans la sécurité des Immunoglobulines qui leur sont proposées en France.

› Cependant, ils attendent des pouvoirs publics de santé une vigilance sans faille dans la collecte et l'élaboration des produits en raison du risque toujours possible d'erreurs technologiques ou humaines, d'émergence de nouveaux virus.

› Les patients rappellent que la sécurité des produits passe par la fidélisation des donneurs et s'engagent dans toutes les démarches qui visent à recruter, fidéliser et remercier les donneurs.

Don bénévole / compensé

L'association est attachée au don volontaire et bénévole, qui est une pratique ancrée dans notre culture française, mais qui connaît d'autres conceptions dans d'autres pays. La réglementation française impose aussi cette règle aux fractionneurs étrangers qui commercialisent leurs Ig en France. Par ailleurs, il est essentiel de faire la différence entre le don de sang total et le don de plasma, ce dernier pouvant se faire sur un rythme plus intense (toutes les 2 semaines, versus 4 à 5 fois par an), ce qui peut constituer une véritable contrainte pour un donneur fidèle et régulier.

Il faut garder à l'esprit que la grande majorité du plasma collecté dans le monde est issu de plasma compensé ; en cas de tension, la France fait donc de salutaires exceptions réglementaires.

› Les patients atteints de DIP prennent pour principe prioritaire la disponibilité des médicaments sur l'origine du plasma, dès lors que la collecte est assurée par des services garants de la qualité et de la fidélité des donneurs. Le fait de disposer en temps et en quantités appropriées des médicaments qui ne connaissent pas d'alternative thérapeutique est une question vitale pour eux.

Le don n'est pas un droit, c'est un acte philanthropique centré sur l'autre

La sélection des donneurs étant clé dans la sécurité des produits, cette dernière doit toujours primer sur l'expression d'un droit émis par une communauté quelle qu'elle soit et se réaliser sur la base de données scientifiquement étayées.

› Les patients attendent des pouvoirs publics de santé et des industriels que les considérations de santé publique priment sur l'expression de toute communauté qui pourrait vivre comme une discrimination ce qui est en fait une exclusion étayée scientifiquement.

Les avancées en matière thérapeutiques / Ig

Les industriels fabriquant des immunoglobulines vendues en France nous livrent leurs perspectives.



"Baxter SAS, devenue Baxalta France SAS, s'engage à apporter des produits innovants pour les patients souffrant de déficit immunitaire."

Le 1^{er} mai 2015, Baxter en France est devenue Baxalta France SAS, une nouvelle entreprise, issue de Baxter Bioscience afin de davantage concentrer ses efforts dans les maladies rares telles que les déficits immunitaires, l'hémophilie et le cancer.

Baxalta s'engage à traiter les personnes souffrant de déficits immunitaires et de fait a mis en place des programmes concrets pour apporter de nouvelles thérapies innovantes et des commodités pour les patients en France. En outre, conscients de la question importante de l'approvisionnement à l'échelle mondiale, nous avons souhaité augmenter notre capacité globale de production en immunoglobulines pour les patients à travers le monde.

Notre première démarche de mise à disposition de nouvelles thérapies sur le marché sera la commercialisation d'une immunoglobuline humaine nor-

male sous-cutanée associée à la hyaluronidase humaine recombinante qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne le 16 mai 2013.

Notre deuxième innovation est une immunoglobuline sous-cutanée à 20 % actuellement en cours d'enregistrement. Enfin, Baxalta est fière d'avoir investi en 2013 plus d'un milliard de dollars pour accroître sa capacité de fabrication d'immunoglobulines avec la construction d'une usine de production ultra moderne située à proximité de Covington, Géorgie (États-Unis).



"Apporter aux patients des solutions thérapeutiques adaptées à leur parcours de vie".

Dans le domaine des maladies rares, la famille des DIP fait preuve d'une véritable dynamique médicale et scientifique, en France comme à l'échelle internationale.

En témoignent les remarquables avancées réalisées tant dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques que dans le développement de nouvelles voies thérapeutiques.

Patients, chercheurs et laboratoires pharmaceutiques, chaque acteur de

la chaîne occupe une place importante et essentielle dans le combat contre la maladie.

Le rôle d'un leader des biothérapies comme CSL Behring est à la fois d'être engagé aux côtés des équipes de recherche académique dont les travaux sont porteurs d'avenir et de répondre aux attentes des patients et de leurs proches par des solutions thérapeutiques adaptées à leur parcours de vie.

Cette philosophie nous anime dans tous nos projets depuis de nombreuses années et notre ancrage particulièrement fort en France tant auprès des autorités de santé, des équipes hospitalières, du CEREDIH que de l'association IRIS l'a largement démontré.

Pour aller toujours plus loin, l'attention du groupe CSL Behring se porte

aujourd'hui aussi sur de nouveaux territoires d'innovation, notamment dans le domaine des technologies biomédicales. En effet, parmi nos projets les plus importants actuellement en développement, nous travaillons, par exemple, à la conception de dispositifs d'administration uniques et très innovants, spécifiquement conçus pour simplifier l'injection des immunoglobulines CSL Behring et qui devraient apporter une réelle amélioration à la vie des patients concernés.

Dans le domaine des DIP, les perspectives de CSL Behring restent donc résolument tournées vers l'innovation technologique au bénéfice des patients pour apporter, jour après jour, une contribution tangible dans la vie de chacun d'entre eux.

Les immunoglobulines présentes en France (à date)

MARQUE	LABORATOIRE	CONCENTRATION	VOIE
Clairig	LFB	5 %	IV
Gammagard	Baxter	5 %	IV
Kiovig	Baxter	10 %	IV
Octagam	Octapharma	5 et 10 %	IV
Privigen	CSL Behring	10 %	IV
Tégéline	LFB	5 %	IV
Gamanorm	Octapharma	16,5 %	SC
Hyzentra	CSL Behring	20 %	SC



Christian Béchon,
PDG du groupe LFB

“Une mission de service publique en France et un développement international”

Créé en 1994 sur un engagement de sécurité pour les patients, le LFB est aujourd'hui un groupe biopharmaceutique français* en pleine croissance et un acteur majeur des médicaments dérivés du plasma, dont bien sûr les immunoglobulines. Les deux immunoglobulines du LFB, fabriquées en France, permettent chaque année la prise en charge de milliers de patients atteints de déficits immunitaires primitifs, secondaires, mais aussi de maladies auto-immunes.

Actuellement, le LFB développe une nouvelle gamme d'immunoglobulines humaines liquides, concentrées à 10 %. Cette gamme d'immunoglobulines dispose d'une spécificité notable : elle est produite suivant un procédé de purification innovant, breveté, comprenant notamment des étapes de réduction de la concentration résiduelle en hémagglutinines anti-A et B, dans le but de conférer au médicament un profil de tolérance optimisé, en regard du risque d'hémolyse en particulier. Une Ig 10 %, développée dans les indications couvertes par la Guideline européenne des IgIV, est en cours d'enregistrement en Europe et dans d'autres pays du monde, pour une mise sur le marché prévue au plus tard en 2017. Une forme sous-cutanée plus concentrée est en développement.

En parallèle de son développement international rapide, le LFB conserve en France une place particulière. La loi française** nous a investis d'une mission de santé publique. Le législateur a confié au LFB l'exclusivité du fractionnement du plasma issu du don bénévole, collecté sur le territoire national par l'EFS. En contrepartie, le LFB donne la priorité à la couverture des besoins nationaux en médicaments dérivés de ce plasma. C'est là un trait important de notre identité : nous sommes engagés aux côtés des patients et des professionnels de santé français de manière structurelle.

* Le LFB est une Société Anonyme aux capitaux majoritairement publics, exerçant son activité dans un domaine concurrentiel.

** Loi n°2009-879 du 21 Juillet 2009 – article 77, modifiant l'article L5124-14 du Code de la Santé Publique.



Marie-Christine Borrelly,
directeur général France

“Du médicament à l'accompagnement du patient”

Impliquée depuis 1983 dans la R&D puis la production et la commercialisation de MDS, j'ai été conquise dès le début par les différentes spécificités de ce domaine particulier de l'industrie pharmaceutique aux défis multiples : scientifiques, médicaux, éducatifs, éthiques, industriels et technologiques.

Nous sommes fiers de produire en France, dans notre usine d'Alsace, une grande partie de nos médicaments mis à la disposition des patients français. Ainsi, plus de 450 collaborateurs employés en France œuvrent chaque jour pour eux.

Dans l'objectif de faciliter encore davantage le bon usage des immunoglobulines, OCTAPHARMA s'est inscrit dans un programme visant à en simplifier l'administration et à soutenir l'observance du traitement par les patients. Plusieurs étapes déjà initiées sont à concrétiser en collaboration avec les

associations d'utilisateurs concernées, les professionnels de santé et les prestataires de services, ceci dans le strict respect du cadre réglementaire.

La santé connectée prend une part de plus en plus importante dans notre vie. La société actuelle, équipée d'outils connectés à Internet, offre un potentiel d'application dans beaucoup de domaines pour surveiller, analyser, contrôler... et communiquer avec les professionnels de santé. FLEXIG en est un exemple. Il est désormais possible pour les patients pris en charge pour un DIP de suivre les administrations grâce à cette application. FLEXIG permet au

patient d'assurer le suivi de ses traitements au domicile et de communiquer avec son équipe soignante, s'il le souhaite, de façon dématérialisée.

Engagement, professionnalisme, responsabilité et passion sont les valeurs que je vis chaque jour avec l'ensemble de mes collaborateurs au sein d'OCTAPHARMA et au côté des professionnels de santé, des centres de références et des associations de patients.

Merci pour ce beau partenariat qui dure maintenant depuis plus de 15 ans en France et plus de 30 ans dans le monde.



ANSM* : la sécurité au cœur de la mission

L'ANSM a pour mission d'évaluer les produits de santé, dont les médicaments dérivés du sang (MDS) et donc les Ig, avant leur commercialisation.

À ce titre, elle délivre les autorisations de mise sur le marché (AMM), soit au niveau national (pour 5 ans), soit en participant à une évaluation européenne en tant que membre de l'agence européenne du médicament (EMA). Si l'Ig a obtenu une AMM européenne, le produit peut circuler dans tous les états membres de l'Europe, sous réserve, pour notre pays, que le plasma soit issu de dons non rémunérés.

De plus, pour les Ig, (ainsi que pour tous les MDS et les vaccins) s'ajoute une étape qui est la libération des lots : il s'agit d'un processus de contrôle où l'agence vérifie que le produit correspond bien à l'AMM, qu'il soit français, ou étranger (EU ou extérieur). En France, nous avons rarement des problèmes, les industriels sont le plus souvent conformes à leur cahier des charges et ne libèrent pas de lots pour lesquels ils connaîtraient un problème.

La sécurité virale des produits dérivés du plasma tient à trois facteurs – la sélection du donneur, la qualification du don (analyses), les procédés de fabrication –, d'où un risque très faible. Nous avons cependant une spécificité

en France, nous disposons d'un système de déclaration de toute personne atteinte de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), – à ce jour on ne rencontre plus le variant de cette maladie (nvMCJ) –. Nous sommes les seuls à recouper cette déclaration avec l'EFS pour voir si la personne diagnostiquée a donné son sang récemment et à partir de cette déclaration à procéder aux retraits des lots de produits non encore distribués qui proviendraient du plasma de ce donneur. Il y a des discussions aujourd'hui pour savoir s'il faut abandonner ou non cette mesure qui ne s'applique plus que dans notre pays et pour les donneurs français.

Par ailleurs, nous gérons également les événements indésirables qui pourraient survenir durant toute la durée de commercialisation du produit et que médecins comme patients peuvent nous signaler**.

En revanche, nous ne sommes pas responsables de l'approvisionnement. Il incombe, pour les produits fabriqués en France, à l'EFS (en tant que collecteur)

*Nicolas Ferry,
directeur des thérapies
innovantes,
des produits issus
du corps humain
et des vaccins
à l'ANSM.*



et au LFB (en tant que fractionneur) qui ont des obligations de subvenir au marché national. Cependant, nous entretenons des relations avec les industriels français et étrangers pour que les approvisionnements correspondent aux besoins nationaux. Les tensions peuvent intervenir en cas de retrait de lot ou de désengagement d'un industriel du marché français. Nous n'avons pas connu de tension forte depuis plus d'un an. Nous suivons la filière plasmatique qui est globalisée et tend à se concentrer : il y a moins de dix gros fractionneurs dans le monde. En même temps ces firmes réalisent quasi toutes des investissements pour augmenter leur capacité de production et faire face à la croissance de la demande mondiale.

**ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)*

***Voir le site ANSM : signaler un événement indésirable*

IRIS FAIT LE POINT

La sécurité de l'approvisionnement : essentielle pour un traitement chronique, à vie

L'approvisionnement connaît des tensions régulières, ce qui est une source d'inquiétude s'agissant d'un médicament qui ne connaît pas d'alternative thérapeutique, notamment compte tenu de l'augmentation de la demande mondiale en médicaments dérivés du plasma sous l'effet de nouvelles indications, du développement des pays émergents, et enfin du vieillissement des malades dû aux progrès de diagnostic et de traitement...

› Les patients ont besoin d'avoir leur traitement en temps et en heure, de ne pas subir des espacements ou des changements de marque pour ces raisons.

› La sécurité de l'approvisionnement repose aussi sur la répartition des besoins en Ig entre différents industriels afin de faire

face le cas échéant à des pandémies, des accidents industriels (incendie), une levée d'AMM ou un retrait du marché.

› La filière du sang en France s'est donné un objectif d'autosuffisance qu'elle atteint pour les produits labiles (dont la durée de vie est très courte). Pour les médicaments dérivés du sang, cette autosuffisance conduirait, dans l'état actuel des choses, à ne disposer que des produits élaborés par le laboratoire national et se traduirait par la réduction drastique de la palette de médicaments disponibles, aux dépens des besoins des patients (quantité, tolérance de ces médicaments biologiques, concentration, voie d'administration) et des risques portant sur l'approvisionnement en cas de crise.

Les Ig, un traitement souvent décisif, mais pas systématique

Par **P^r Claire Fieschi**, Département Immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris

En une vingtaine d'années, la situation s'est considérablement améliorée pour les patients substitués en Ig. Aujourd'hui, il y a beaucoup moins de problèmes de tolérance : les Ig sont plus pures, la teneur en IgA a diminué... L'administration sous-cutanée a beaucoup apporté. Par ailleurs, on diagnostique les patients plus tôt, donc ils sont mieux vaccinés, il y a plus d'antibioprophylaxie, – dont on a compris qu'elle était efficace chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte –. Pour autant les Ig ne sont pas un médicament anodin et le risque zéro n'existe pas.

La prescription d'Ig : une question de symptômes

Je reste dans l'idée que l'on traite des patients qui ont des symptômes et pas des chiffres : en effet, certaines indications par Ig substitutives sont indiscutables, – les pneumopathies graves, les méningites, les septicémies –, et ces patients doivent être substitués rapidement pour éviter une nouvelle infection. À l'inverse, il y a des patients qui ont une hypogammaglobulinémie parfois profonde, mais sans jamais d'épisode infectieux très sévère : nous avons alors un peu de temps pour leur expliquer la maladie, refaire les vaccinations, – en particulier pneumocoque et haemophilus –, estimer la consommation d'antibiotiques annuelle et mettre en place une antibioprophylaxie s'il y a des infections ORL. Souvent ces patients voient leur qualité de vie considérablement améliorée : moins d'épisodes infectieux, moins d'arrêts de travail, moins de fatigue. Et ils "gagnent" une ou plusieurs années sans les contraintes de la substitution en Ig. Cela permet aussi d'économiser des produits dérivés du sang et le coût que cela représente pour la société.

Sous-cutanées/intraveineuses, hôpital/domicile, du cas par cas

Le choix intraveineux / sous-cutané, hôpital / domicile est lié aux situations et aux patients. Quand on veut atteindre rapidement un taux d'immunoglobulines suffisant parce qu'on est dans un cas de pneumonie ou de méningite, on fait plusieurs injections d'IgIV assez rapprochées. Pour les populations

jeunes et actives, la voie sous-cutanée est souvent demandée, souvent proposée aussi, parce que c'est ce qui paraît le plus physiologique avec peu d'effets indésirables, et une autonomie que les jeunes actifs plébiscitent, avec un suivi en consultation. Nous avons de plus fait une étude qui montrait que l'on consommait moins en SC qu'en IV, à taux résiduel égal. Pour les patients qui ont une hypogammaglobulinémie modérée, quand l'antibioprophylaxie ne suffit pas (ou plus), et qu'on en arrive à discuter de la substitution, en général on connaît les patients, ils ont été vus plusieurs fois en consultation, voire en hôpital de jour. Le choix se fait en accord avec eux, en fonction de leurs désirs, de nos nécessités, et on finit toujours par trouver un compromis, en sachant que la substitution n'est pas forcément définitive quand les infections ne sont pas graves, et que la voie d'administration n'est pas non plus définitive.

Certains malades ont des IgSC à la maison, mais doivent partir un mois ou 5 semaines en vacances ou en déplacement de travail. On propose parfois de réaliser une injection en intraveineuse pour qu'ils n'aient pas besoin de partir avec leur pompe. Un des problèmes si le patient doit se rendre à l'étranger est que certains prestataires demandent une grosse caution pour la pompe (de l'ordre de 5 000 euros).

Il y a aussi des malades en IgSC qui "craquent", qui disent ne pas arriver à administrer leur traitement correctement, ou régulièrement, ou qui vont moins bien et sont plus infectés... On peut alors proposer de les "repasser"



en IV pour un moment (plusieurs mois, un an...). Souvent ce sont eux qui redemandent à passer en IgSC quand ils sont à nouveau stabilisés.

Les patients en IgIV à domicile représentent la proportion de patients la plus faible dans notre cohorte. Ce sont des patients pour qui la sous-cutanée n'est pas possible et pour qui l'hôpital représente une contrainte trop forte pour la vie familiale et/ou professionnelle.

Enfin, on garde en IV à l'hôpital des patients qui ne veulent pas faire rentrer la maladie dans leur maison, ou pour lesquels c'est compliqué de faire seul à la maison (qui sont malhabiles...), ou encore des patients très fragiles qui ont des complications, pulmonaires ou digestives fréquentes et qu'il est préférable de voir régulièrement.

Suite de l'article ● ● ●

Préparations Ig et pompes

Nous avons différentes préparations en Ig qui nous permettent d'ajuster les dosages en fonction des concentrations, notamment pour des pompes de 50 ml que nous utilisons avec un cathéter simple ou double selon les besoins. Nous allons expérimenter les pompes mécaniques. Elles sont moins chères, sans batterie, plus grosses certes, mais l'expérience montre que peu de patients "se promènent" pendant leur traitement.

Une de nos patientes (plus de 80 ans) a acheté sa pompe et obtenu un remboursement de la caisse primaire d'assurance maladie. Elle l'a gardée plus de

3 ans, ce qui représente une économie considérable. C'est un point à étudier. De même, si la livraison par les sociétés de services du matériel à domicile – et

des immunoglobulines en région parisienne – constitue un vrai avantage, beaucoup de malades nous disent qu'ils ont toujours trop de matériel...

RECOMMANDATIONS

- Alerte le médecin prescripteur des Ig dès que vous rencontrez un problème.
- Continuez à prendre régulièrement les antibiotiques prescrits, même si vous êtes sous immunoglobulines : elles ne font pas tout !
- Si les infections perdurent avec des Ig, il faut peut-être modifier la concentration ou la fréquence.
- Il y a parfois un flottement lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte. Certains patients disparaissent, d'autres font des essais, espacent les administrations, des fois, ça marche... mais c'est une maladie qui rappelle assez rapidement à l'ordre. L'important est que docteur et patient travaillent ensemble, en confiance.

Chez l'enfant, un déficit d'anticorps peut être transitoire



Virginie Denis (infirmière),
Aude Marie-Cardine,
Hélène Cornu (infirmière)

Par le Dr Aude Marie-Cardine, Service d'immuno-hémo-oncologie pédiatrique au CHU de Rouen, coordination pédiatrique des DIP sur la Haute-Normandie

Nous voyons des enfants qui ont un faible taux d'anticorps (hypogammaglobulinémie), certains souffrent d'infections (ORL, bronchiques...), voire grandissent peu ou prennent peu de poids et manquent régulièrement l'école. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une immaturité de leur système immunitaire. Mais parfois, il peut aussi s'agir d'un DIP. Quand le diagnostic de DIP est facilement caractérisable, alors les Ig s'imposent d'emblée.

Mais ce n'est pas toujours le cas. La plupart du temps, il faut attendre pour voir si nous sommes face à un phénomène transitoire ou pas. Alors, nous appliquons les recommandations du CEREDIH – une antiobio prophylaxie à

visée anti-inflammatoire – qui conduit la plupart du temps à une amélioration. Dans le cas contraire, se pose la question de la substitution. Puis les enfants grandissent et l'on observe leur état de santé. Notamment, on arrête la cure durant l'été, afin de voir s'il y a des répercussions. Si les symptômes persistent et que le déficit immunitaire commun variable (DICV) est avéré – généralement on attend la puberté pour statuer –, alors on continue la substitution.

Les Ig, quand elles sont une indication, changent la vie des patients atteints de DIP.

Prescrire des Ig n'est pas anodin, car ce sont des médicaments dérivés du sang. Sauf urgence, je sou mets la question aux parents, ainsi que l'alternative IgSC et IgIV : ils sont nombreux à accepter et quand je les revois, ils me disent merci : ils ne vont plus chez le généraliste qui

se sentait débordé par la situation, l'enfant manque moins l'école et la famille, apaisée, se remet à faire des projets.

Nous avons intégré la substitution des Ig dans notre programme d'éducation thérapeutique des patients (ETP) qui démarre par le choix par les parents de SC ou IV. L'infirmière présente un dossier de liaison, dont une partie sert à cette ETP et nous avons une procédure pour leur apprendre progressivement à préparer cette perfusion, et gérer la situation au fil du temps : anticiper les demandes auprès du pharmacien hospitalier, pour être sûr qu'il n'y ait pas de rupture de stock, tenir son calendrier en autonomie pour la sous-cutanée (à partir de 12 ans environ), avec l'infirmière qui vient à domicile pour l'IV. Nous avons une fiche de procédure avec validation des acquis pour le passage à domicile (à 6-8 semaines en IgSC à domicile, à 6 mois en IgIV, procédure écrite, feuille de surveillance). Nous définissons le débit optimum à l'hôpital, afin d'avoir toutes les garanties de sécurité à la maison, où il ne bougera plus. Nous avons une charte de travail avec un prestataire qui est intégré à la démarche d'ETP.

Tout ce qui peut rendre les familles autonomes avec le traitement et leur faciliter la vie est essentiel car, par ailleurs, avoir un enfant malade se révèle être souvent un combat quotidien.

Pharmacien hospitalier : un maillon clé, moins connu des patients

À l'hôpital, le pharmacien assure la gestion, l'approvisionnement, le stockage, la préparation, la dispensation des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux. Il doit mener ou participer à l'information de ces produits de santé ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament.



Dr Laure Deville,
pharmacien
hospitalier,
Hôpital Saint-Louis,
Paris

Concernant les médicaments dérivés du sang (MDS) dont font partie les Ig, (loi du 4 janvier 1993), le pharmacien hospitalier en assure également la traçabilité et la pharmacovigilance (décret du 6 mai 1995). La traçabilité des MDS s'effectue lors de leur fabrication, de leur distribution et de leur administration. Elle permet d'identifier les lots de MDS administrés à un patient donné (traçabilité ascendante) ainsi que les patients auxquels un lot donné a été administré (traçabilité descendante). Elle est primordiale dans le cas de retrait de lots car elle permet d'identifier rapidement les dons à partir desquels a été fabriqué un lot donné, ainsi que les lots qui ont été fabriqués à partir de dons donnés. La pharmacovigilance impose le signalement de tout effet indésirable dû à un médicament, et notamment les MDS. La déclaration par un professionnel de santé passe par le pharmacien qui la transmet au centre régional de pharmacovigilance qui elle-même transmet à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Cette dernière peut procéder à un rappel de lots si elle l'estime nécessaire.

Couvrir et sécuriser les besoins en immunoglobulines : choix du référencement

Dans chaque établissement un Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) composé de médecins et de pharmaciens décide du cahier des charges de l'appel d'offres auquel les laboratoires pharmaceutiques peuvent répondre. Il existe un COMEDIMS AP-HP qui représente l'ensemble des établissements de l'AP-HP. Le choix est collégial et est fonction des caractéristiques des

médicaments, de la capacité d'approvisionnement pour couvrir les besoins, le prix ainsi que des critères écologiques. Les marchés sont signés pour 2 à 3 ans.

À l'APHP, un panel d'immunoglobulines polyvalentes (Ig) est en marché, administrables par voie intraveineuse (Ig concentrées à 5 et 10 %) ou sous-cutanée (Ig concentrées à 16,5 % et 20 %) afin de répondre à l'ensemble des besoins. Ensuite, localement, chaque établissement choisit parmi ces Ig les plus adaptées aux indications de l'établissement.

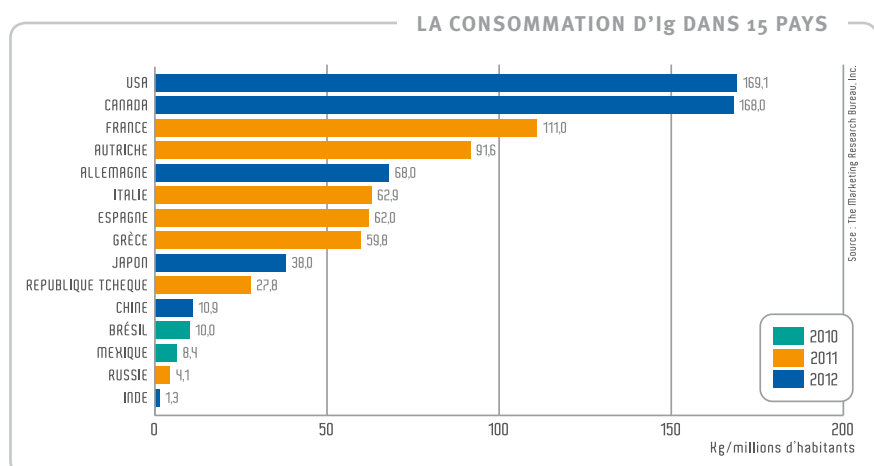
Les Ig étant en tension régulière (retrait de lots, ou récemment retrait d'un laboratoire), pour faire face aux risques de rupture de stock, il est important de prendre des mesures de gestion pour sécuriser l'approvisionnement. Au niveau national, ce dernier est surveillé par le comité de gestion des pénuries composé de médecins, pharmaciens et d'un représentant de l'ANSM. Les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de leur indiquer leur stock restant. Le comité hiérarchise les indications prioritaires parmi lesquels le Déficit Immunitaire Primitif figure toujours en premier.

La dispensation des Ig à domicile

Paradoxalement dans le cas d'un traitement substitutif à vie, les Ig polyvalentes ne sont, à ce jour, disponibles qu'à l'hô-

pital. La rétrocession aux patients ambulatoires fait partie des missions d'une pharmacie hospitalière, mais elle est optionnelle. Ainsi, seules les pharmacies hospitalières ayant eu l'autorisation préfectorale pour la dispensation aux patients ambulatoires de médicaments non disponibles en pharmacie de ville peuvent exercer cette activité. La délivrance n'est possible que pour un mois maximum sauf cas particulier de départ à l'étranger, avec un accord préalable de la sécurité sociale (pour le remboursement). Pour pallier la contrainte de devoir se déplacer dans une pharmacie hospitalière tous les mois, des sociétés prestataires de services proposent d'assurer le portage des médicaments à domicile. Le prestataire s'inscrit comme un représentant du patient et assure le relais de l'hôpital au domicile du patient. L'encadrement juridique de ce type de service étant insuffisant, il incombe aux pharmacies hospitalières d'établir des conventions avec eux et de s'assurer des bonnes conditions d'acheminement jusqu'au patient.

Le pharmacien hospitalier a de multiples missions transversales au sein de l'établissement. À l'interface entre les médecins et leur équipe, les patients, les services administratifs, et des industriels, il est un maillon essentiel du bon usage du médicament.



IRIS FAIT LE POINT

Tolérance : essentielle pour un médicament biologique

Les Ig étant des médicaments biologiques, elles diffèrent les unes des autres (pool de donneurs, process de fabrication), les patients ne les tolérant pas toutes de la même façon. La non tolérance d'une Ig se traduit par des effets indésirables qui altèrent parfois considérablement la qualité de vie du patient pouvant générer de l'absentéisme scolaire ou professionnel.

› Les patients ont besoin d'une large gamme d'Ig qui permette un traitement de leur pathologie avec un profil optimal d'efficacité et de tolérance.

Voie, lieu : le choix du patient et de son médecin

Les patients français disposent aujourd'hui d'une gamme d'Ig, IgIV et IgSC, administrables à l'hôpital ou à domicile.

› Les patients aspirent à avoir, en accord avec leur médecin, le choix du lieu et de la voie d'administration, et que ce choix puisse aussi être réversible.

Prendre en compte la chronicité du traitement

Grâce aux progrès de la prise en charge, la plupart des patients sont des actifs, ils ont besoin de pouvoir poursuivre leur traitement en adéquation avec leur vie active, scolaire ou professionnelle :

› Les patients doivent pouvoir compter sur le traitement qui leur convient, sans devoir subir de changement d'Ig, notamment en raison des marchés publics qui conduisent à des switchs non souhaités – tous les deux ou trois ans –, avec un risque d'altération de la santé des patients.

› Les conditions de vie d'un patient évoluent au cours de la vie, notamment à des moments charnières (scolarisation, passage ado-adulte, retraite...), il est essentiel de pouvoir changer de lieu ou de voie d'administration pour les prendre en compte, et faciliter la qualité de vie, voire l'observance.

› De même, les patients doivent pouvoir passer d'un lieu et surtout d'une voie à une autre de façon momentanée au cours d'une année, pour gérer au mieux leur maladie lors d'événements, tels que des déplacements professionnels, des vacances d'enfants chez des tiers, un voyage ou un stage à l'étranger...

Les contraintes administratives et logistiques : faciliter un traitement au long cours

Le suivi administratif de la substitution est lourd pour une maladie chronique dont le traitement peut être pluri-hebdomadaire.

› Les contraintes administratives liées à la substitution et la traçabilité conduisent à remplir un dossier à chaque acte, dont la lourdeur représente un poids d'autant plus grand que son exploitation est aléatoire, tant par le médecin (volume de documents) que par le pharmacien.

› Notamment la fiche d'hémovigilance pose la question de son utilité puisque les pharmacies hospitalières assurent la traçabilité descendante des Ig.

› Le développement d'un système de saisie numérique (sous forme d'application smartphone) assurerait à un nombre croissant de patients une facilité de saisie et de synthèse des données aisément exploitables en consultation.

› Les contraintes administratives liées à la délivrance mensuelle des Ig ont tendance à alourdir le poids du traitement en contraignant les patients à se rendre à l'hôpital sans autre raison que logistique. La situation des patients est très hétérogène quant à la délivrance des Ig : retrait à l'hôpital, livraison par un prestataire.

› Les patients aspirent à ne pas aller à l'hôpital quand leur santé ne le requiert pas, ni à assumer le déplacement (temps, coût) qu'il représente, notamment quand le domicile en est éloigné. D'où l'attente de pouvoir être livrés à domicile par des prestataires ou en pharmacie d'officine (dument identifiée) par des grossistes répartiteurs, comme c'est déjà possible pour d'autres médicaments à usage strictement hospitalier où la pratique ambulatoire se développe.

La formation du patient et/ou de ses proches : une condition du passage au domicile

La possibilité de recevoir les immunoglobulines à domicile pour les patients stabilisés a induit une grande amélioration de la qualité de vie de ceux qui le souhaitent.

› En revanche, tout passage à domicile doit être accompagné d'une formation du patient et/ou de ses proches (éducation thérapeutique), d'un accompagnement (même à distance) dans la gestion de ses questions, voire des événements indésirables. Ce, afin que qu'il ne commette pas d'erreur et se sente en sécurité.

Les dispositifs médicaux : importants dans ce traitement

Ils font partie du traitement, sont parfois sources de soucis, notamment les pompes (fonctionnement, batterie, absence de système d'alerte...) et constituent un coût non négligeable.

› Les patients pensent nécessaire de disposer d'un éventail plus large de pompes ou de moyens de substitution (type système push) de façon à répondre à leurs besoins (robustesse, simplicité d'utilisation, adaptation au mode de vie) et aux exigences de rationalisation des coûts.

› Certaines caisses primaires d'assurance maladie ont remboursé l'achat d'une pompe : les avantages/inconvénients de cette solution mériteraient d'être étudiés.

Conseil de l'Europe : une résolution pour améliorer la condition des patients DIP substitués en Europe

Le 15 avril 2015, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté à l'unanimité une Résolution¹ sur les principes applicables en matière de traitement de l'immunodéficience et d'autres pathologies par l'immunoglobuline humaine normale (Ig).

Cette résolution, élaborée sous l'égide du comité de transfusion sanguine (CD-P-TS) du Conseil de l'Europe², prend en compte les grandes différences de prise en charge des patients par ces médicaments en Europe. Les enquêtes montrent en effet des disparités géographiques sensibles tant dans l'accès aux produits disponibles, la prophylaxie, que dans le fait de traiter des enfants, mais aussi des adultes... Cette résolution a été préparée par un comité d'experts (avec la participation d'IPOPI), elle recommande aux gouvernements des États membres du Conseil de l'Europe de prendre des mesures appropriées pour intensifier la promotion de principes tels que :

- reconnaître le statut de "médicament essentiel" attribué aux Ig par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),
- assurer l'accès en quantité suffisante, régulière et sous les deux voies IV et SC de ce médicament,
- prendre en compte le fait qu'il s'agit de médicaments d'origine biologique qui diffèrent les uns des autres, notamment par leur processus de production, et dont les spécifications et les performances cliniques peuvent varier,
- assurer la pharmacovigilance en matière de réactions et d'effets indésirables associés à leur utilisation.

La sécurité doit toujours rester une préoccupation

Cette résolution s'inscrit dans une politique du Conseil de l'Europe déjà ancienne qui vise à protéger à la fois les donneurs et les receveurs de sang ou de dérivés du sang et du plasma. En effet, nous observons une tendance au déni du risque résiduel lié à la collecte et à l'administration de ces médicaments. Ainsi, la sélection du

D^r Marie-Emmanuelle Behr-Gross, Administrateur Scientifique à la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé – Conseil de l'Europe



donneur est une étape critique dans la sécurité des produits et, au regard des questions qui nous sont adressées, nous avons l'impression que son importance est sous-évaluée parce que l'on imagine que la technologie va résoudre tous les problèmes. Mais pour nous qui sommes des techniciens, nous nous rendons compte que ce n'est pas le cas. Malgré les possibilités de qualification biologique des dons de sang (ou de plasma) et les étapes de réduction de la charge virale intégrées dans les procédés de production des Ig, la sélection adéquate des donneurs reste une composante incontournable de la réduction du risque résiduel de transmission de maladies infectieuses. Aussi, on gagne à intervenir le plus en amont possible dans le processus de production : dès la collecte.

Nous avons des résolutions³ déjà assez anciennes sur le sujet, qu'elles concernent la prévention de la transmission des maladies infectieuses au cours du transfert international de sang et de ses dérivés (1981), la transmission potentielle du VIH entre les donneurs et les patients (1983), la protection de la santé des donneurs et des receveurs dans le domaine de la transfusion (1995), la responsabilité des donneurs des donneurs et sur la limitation aux dons de sang et des composants (2005), les fondements du Conseil de l'Europe sur le don non rémunéré (convention d'Oviedo - 2008), sur les comportements

à risques susceptibles d'entraîner des risques de transmission de maladies entre les donneurs et les receveurs (2013)...

Les Ig sont des produits qui fonctionnent sur le marché mondial, avec de fortes disparités, et dans un système de "vases communicants" : les quantités ne sont pas illimitées, donc ce qui va ici (en France par exemple) ne va pas ailleurs. La demande mondiale augmente constamment depuis 20 ans et va continuer à croître durablement, en raison de nouvelles indications, de marchés émergents et de la survie des patients liée aux progrès du diagnostic et des traitements.

Il s'agit donc de produits sensibles qu'il convient de suivre attentivement, dans l'intérêt des patients, mais aussi des donneurs.

1) Résolution CM/Res(2015)2 sur les principes applicables en matière de traitement de l'immunodéficience et d'autres pathologies par l'immunoglobuline humaine normale

2) <http://www.edqm.eu/fr/Transfusion-sanguine-mission-65.html> consulté le 8 juin 2015

3) <http://www.edqm.eu/fr/Transfusion-sanguine-recommandations-resolutions-71.html>

Prestataires de service : un acteur important du traitement au domicile

Les prestataires de service sont nombreux, certains sont très locaux, d'autres nationaux, si leur rôle est important dans le traitement à domicile, leurs pratiques diffèrent sensiblement : de la stricte logistique à l'auxiliaire de santé. Voici une liste indicative de leurs rôles auprès des patients atteints de DIP.

La préparation du passage au domicile

- Coopération avec l'équipe qui forme les patients pour la mise en main du matériel, la formation des patients.
- Recherche et formation de l'infirmière libérale.
- Gestion des ordonnances (médicaments, infirmier à domicile, prestataire pour le matériel, les produits complémentaires en pharmacie de ville), de la prise en charge par l'Assurance maladie.

La mise en place du traitement

- Mise à disposition du matériel nécessaire à la perfusion, des Ig et d'un carnet de suivi adapté à l'Ig (SC ou IV), d'une documentation personnalisée sur le traitement.
- Présence lors du premier traitement au domicile du patient. Formation du patient, de son entourage ou de l'infirmier libéral, selon le protocole du service. Rappel des règles d'asepsie.

Le suivi personnalisé du patient à domicile

- Rappel des règles de traçabilité de la molécule.
- Transmission de compte rendu de début de traitement au médecin prescripteur et de suivi du patient à 3 mois, puis tous les 6 mois (fréquence adaptée au patient).
- Partage des informations entre les professionnels de santé sur le suivi du traitement à domicile à l'aide du carnet de liaison.
- Une ligne téléphonique pour toute question technique sur l'utilisation du matériel.
- Le suivi des événements indésirables et de la matériovigilance (sécurité, améliorations).

Les différents systèmes de pompes

La perfusion à domicile permet l'administration au patient d'Ig par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Différents modes d'administration sont possibles, mais pas nécessairement en place : par gravité, diffuseur, système actif (pompe ou pousse-seringue électrique), système actif mécanique, système push.

IRIS s'engage pour le don de soi

Le don est anonyme, et c'est une excellente chose. Cependant, dès sa création IRIS a éprouvé le besoin de remercier formellement les donateurs et d'incarner les bénéficiaires de leur générosité. De jeunes patients se sont prêtés à ce témoignage.

Puis, les années passant, la générosité se poursuivant, ces enfants ont grandi, sont devenus adultes... et leur **MERCI** perdure... ainsi que leur encouragement : **"Continuez !"**



IRIS FAIT LE POINT

L'engagement

Les patients représentés par IRIS ont conscience du fait que leur santé et leur vie repose sur la générosité et la solidarité des donateurs. Elle n'a de cesse de leur manifester sa reconnaissance, notamment en illustrant la portée de leur don à travers le témoignage de patients.

› L'association est partenaire de l'EFS et participe activement à la promotion du don de sang à travers différentes opérations de communication, aussi bien sur le plan national que local. Elle se mobilise de façon régulière et tout au long de l'année sur la promotion du sang, en région, comme à Paris. L'association promeut le don de soi, encourageant, dans des milieux très différents (associations, entreprises, lycées, événements locaux...) le don de sang, de plasma, de moelle osseuse.

› Enfin IRIS, interlocuteur reconnu des patients, participe aux réflexions des pouvoirs publics de santé sur toutes les questions liées à l'approvisionnement et la sécurité de ces produits.

