



LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

Dr Katalin TOTH
Pharmacien Assistant
Hôpital Simone Veil

Les Médicaments Dérivés du Sang

- I. Réglementation
- II. Fabrication
- III. Sécurité anti-infectieuse
- IV. Rappel de l'hémostase
- V. Classification
 - 1. Albumine
 - 2. Immunoglobulines
 - 3. Facteurs de coagulation
 - 4. Concentrés inhibiteurs de coagulation
 - 5. Colles biologiques

I. REGLEMENTATION

- Loi du n°93-5 du 4 jan 1993
 - Agence de médicament
 - Centre de Fractionnement (LFB)
 - Produits labiles → Hémovigilance
 - Produits stables → Pharmacovigilance

- Décret n°95-566 du 6 mai 1995
 - Pharmacovigilance des MDS
 - Traçabilité
 - Dispensation nominative

Loi 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la transfusion sanguine et de médicament

- PSS = Médicaments → MDS

- AMM: LFB

- Produits d'importation

« dons bénévoles »

Décret n°95 -566 du 6 mai 1995

■ Pharmacovigilance

■ Traçabilité

- Collecte
- Fabrication
- Distribution
- Dispensation
- Administration

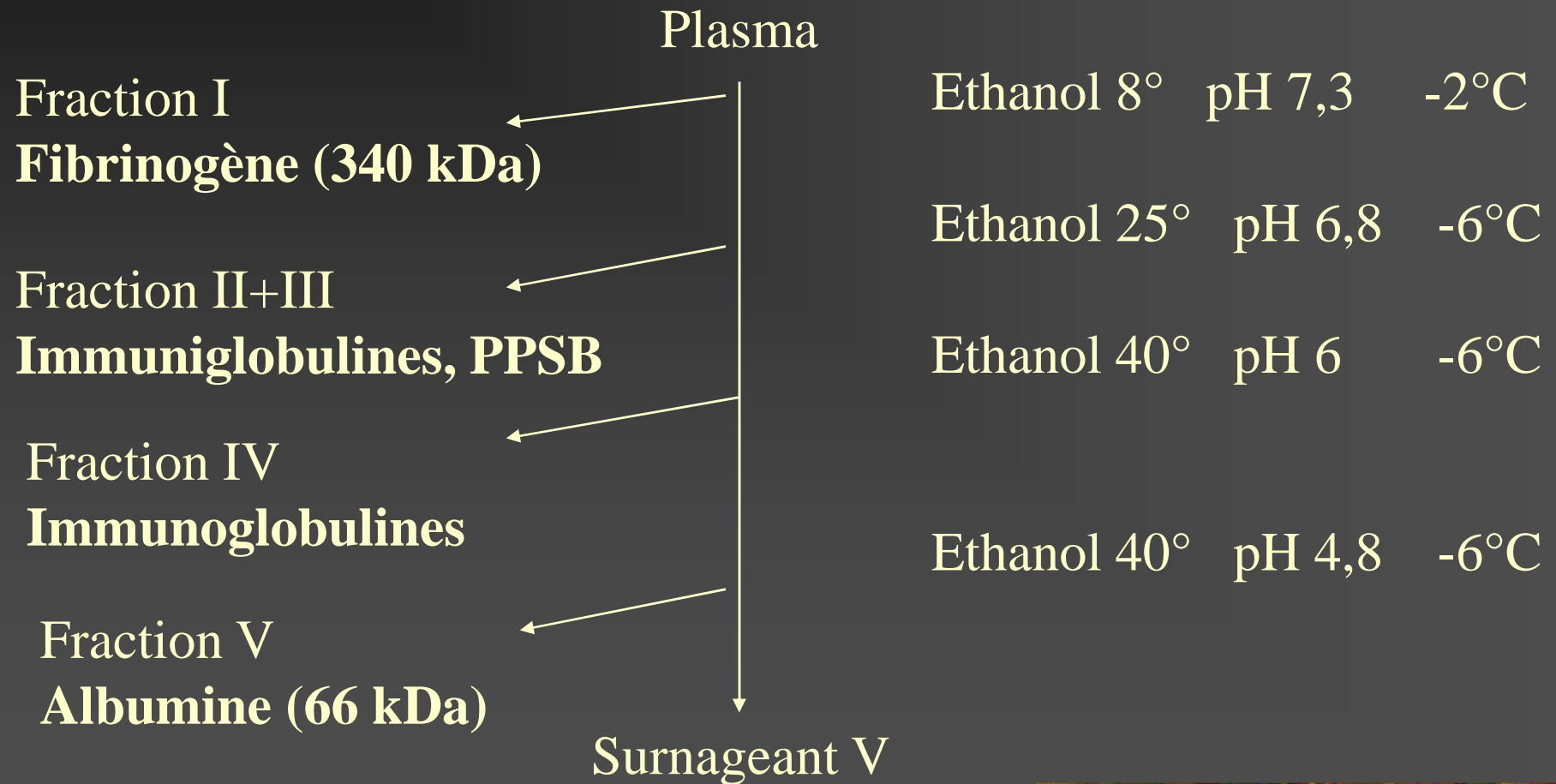
■ Dispensation nominative

II. FABRICATION

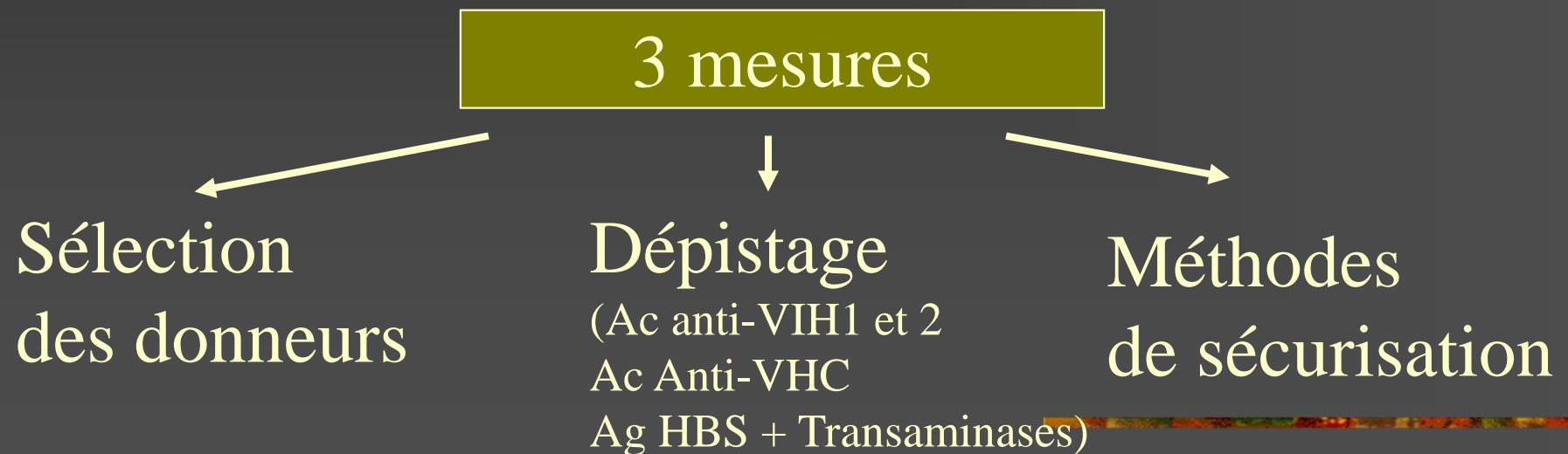
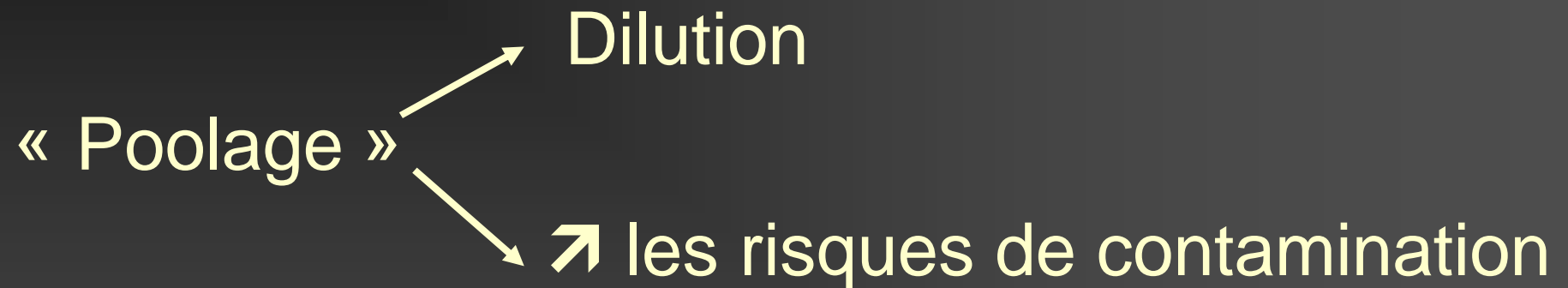
= Fractionnement du plasma:

- 1. Précipitation +++
 - Séparation des protéines selon leur solubilité
Méthode de Cohn: [éthanol], T, pH (force ionique)
- 2. Chromatographies
 - Echange d'ions (PPSB), affinité (AT III) ou stérique
- (+ Filtration en profondeur)
 - Adsorption sur certaines substances (ex.: silice) fixées dans des filtres de cellulose

Fractionnement classique de Cohn



III. SECURITE ANTI-INFECTIEUSE



Méthodes de sécurisation: 2

- 1. Inactivation: 4
 - Traitement Solvant (TNBP) / Détergeant (Tween80®)
 - OK sur des virus à enveloppe lipidique:
VIH, VHB, VHC
 - Pasteurisation: traitement de 10h à 60°C
 - OK sur VIH, VHB, VHC + quelques virus nus
 - Traitement pH4 / pepsine à 37°C des IgIV
 - Chauffage à sec (72h à 80°C) de WILFACTIN®
- 2. Elimination: 1
 - Nanofiltration (35µ)

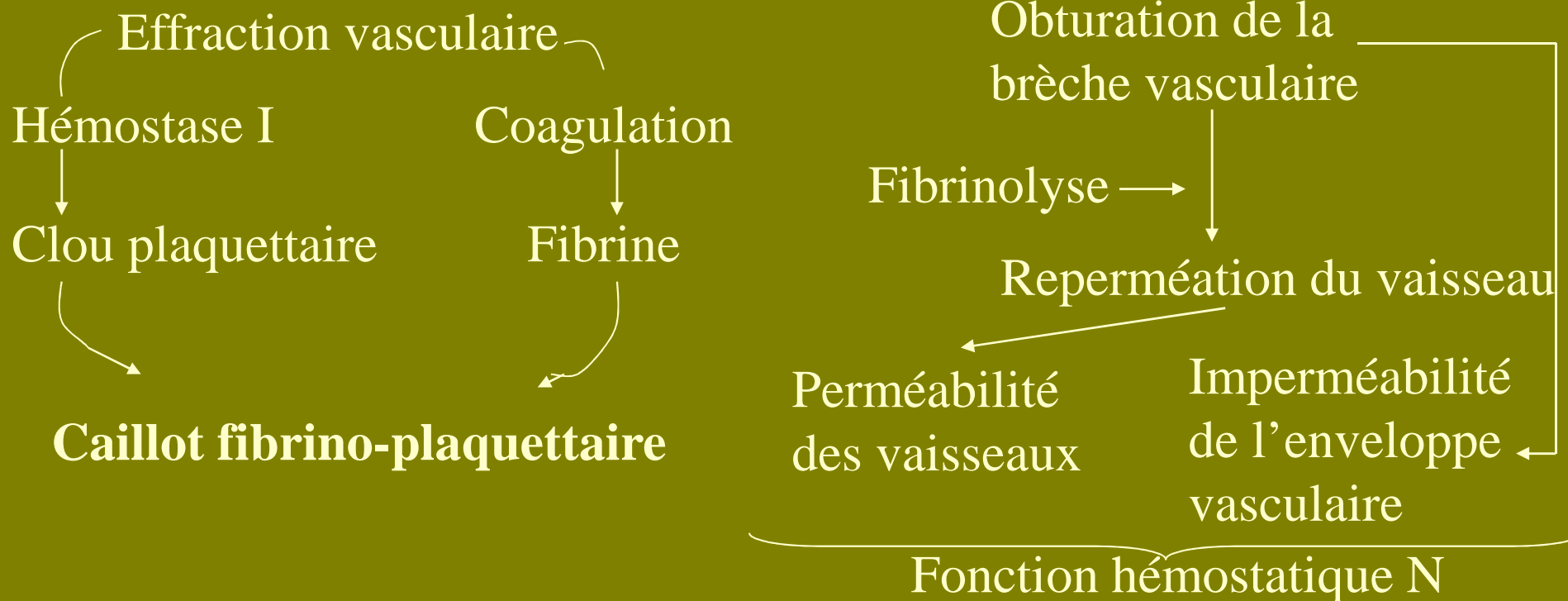
IV. RAPPEL DE L'HEMOSTASE

- Fonction hémostatique
- Coagulation
- Formation de la thrombine
- Hémostase primaire

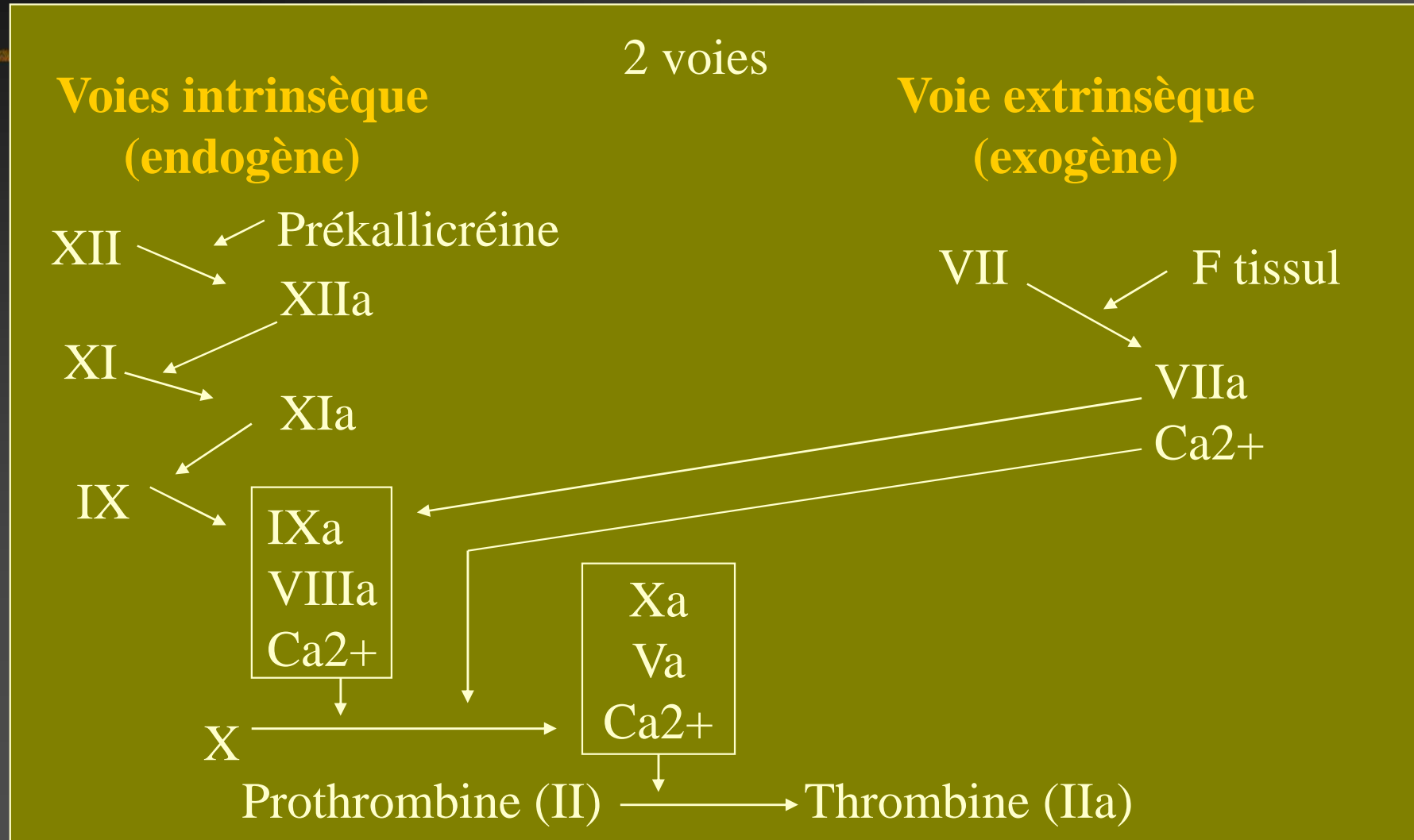
Fonction hémostatique

Maintien de la
masse sanguine

Maintien du sang
à l'état liquide



Formation de la thrombine



Hémostase primaire

Vaisseau (sous endothélium)

Plaquettes
Facteur vW

Adhésion (plq/ss endoth)

Activation

Sécrétion
plaquettaire

ADP

Synthèse des Pg

TXA2

Activité
procoagulante

Coagulation

Thrombine

Agrégation

V. CLASSIFICATION

- Albumines
- Immunoglobulines
- Facteurs de coagulation
- Inhibiteurs de coagulation
- Colles biologiques

Albumine VIALEBEX® , OCTALBINE®

Pouvoir oncotique

Pouvoir transporteur
(captation et transfert de
nombreuses substances
endogènes et médicaments)

4%

20%

Iso-oncotique
1g → 15 à 20 ml

Hyper-oncotique
100ml = 500ml de plasma

Indications

- Echange de plasma
- Etats aigus ou chr. d'hypoalbuminémie
- Prévention de l'ictère en cas de hyper-bilirubinémie de Nné
- Etats aigus d'hypovolémie plasmatisque ou globale:
Etats de choc, hémorragies, brûlures, déshydratation

Albumine (suite)

- Effets indésirables: frissons, hyperthermie, surcharge
- Mode d'emploi:

Température ambiante

Solution de couleur jaune pâle, limpide

Injection lente (≤ 2 ml/min pour la 20%)

- Posologie 4%:

Hypovolémie globale aïgue: 1 à 3 l (voire +)

Hypovolémie plasmatique: Ad: 0,5 à 2 l

- Posologie 20%:

Albumine (g) = [taux recherché (g/l)-taux réel (g/l)]x 0,08 l x poids

- Conservation: 3 ans à 25°C (5ans à 2-8°C)
ne pas congeler

Immunoglobulines :

Ig. polyvalentes

- Pool de plasma à partir de plusieurs milliers de dons

- ENDOBULINE®
- GAMMAGARD®
- OCTAGAM®
- TEGELINE®

IgIV

- SUBCUVIA®
- VIVAGLOBINE®
- GAMMANORM®

IgSC

Immunoglobulines :

Ig. spécifiques

- Plasma des sujets convalescents d'une maladie

- Ig humaine de l'hépatite B IVHEBEX ®
- Ig humaine anti-D (Rh) RHOPHYLAC ®
- Ig humaine antitétanique GAMMATETANOS ®
- Ig humaine antirabique IMOGAM RAGE ®

Ig Polyvalentes IV

INDICATIONS et POSOLOGIES

(très variables, injection lente)

• Traitement des déficits immunitaires:

- Endobuline®: Attaque en 2 semaines: maxi 0,6 à 1 g/kg
(→ IgG > 8g/l)
Entretien: 0,1 à 0,6 g/kg
- Gammagard®: Dose de charge: 0,2 à 0,4 g/kg
Dose mensuelle: 0,1 g/kg
- Tégéline®: 0,2 à 0,3 g/kg toutes les 3 semaines
(→ IgG > 5 g/l)

Ig Polyvalentes IV

INDICATIONS et POSOLOGIES (suite)

(très variables, injection lente)

- Traitement immunomodulateur:

- Endobuline®:

- Thrombopénies auto-immunes: 0,4 g/kg/j pendant 5 jours
- Syndrome de Kawasaki: 0,4 g/kg/j pendant 4 jours

- Gammagard®:

- Purpura thrombopénique idiopathique:
1 g/kg (1 dose) (renouvelable 1 ou 2 x ou 1j/2)

- Tégéline®:

- Thrombopénies auto-immunes:
0,4 g/kg/j pendant 5 jours ou 1 g/kg/j pendant 2 jours

IgIV suite...

■ Précautions d'emploi:

- CI: Maladies possédant des Ac anti IgA
- Vaccination (virus vivants atténués): délais

■ Effets indésirables:

- Maux de tête, fatigue, frisson, douleurs dorsales, crampes: interrompre l'injection ou baisser la vitesse d'administration

■ Conservation:	Endobuline	2-8°C
	Tégéline	2-8°C
	Gammagard	< 25°C

Ig humaine antitétanique - IM

Gamma tétanos

Neutralisation de la toxine tétanique

Indications

```
graph TD; A[Indications] --> B[Prévention]; A --> C[Traitement];
```

Prévention

1 amp. 250 UI/2ml

X 2 si > 80 kg

si blessure > 24h

si plaie souillure, infectée

Traitement

3000 – 6000 UI

(ou +)

Ig humaine de l'hépatite B - IV

IVHEBEX® (+ vaccination HB)

- Prévention de l'hépatite B chez les sujets inconnue ou négative après:

- Contamination accidentelle

500UI si ttt dans les 24h
(x2 ou 3 si > 24h)

- Contact sexuel

500 UI

- Prévention de la réinfection du greffon après transplantation hépatique chez les malades VHB+

10 000 UI
le jour de greffe, puis pd 6 j

- Nouveau-né de mère Ag HBS+

300 UI/kg

Ig humaine anti-D (Rh) – IM ou IV RHOPHYLAC ®

Origine: Donneurs à taux élevé d'Ig anti-D

Indication: Chez Rh(-): blocage de l'immunisation due à la présence accidentelle de GR Rh(-)(D) de la circulation

❖ Prévention d'alloimmunisation foeto-maternelle par AgD chez les femmes Rh- non immunisée :

Accouchement enfant Rh+
Toutes fausses couches ou IVG
Après amniocentèse

Dose unique:
100µg dans les 72h
qui suit l'évènement

❖ Prévention alloimmunisation à l'AgD après transfusion de plaquettes Rh+ chez un Rh-

Dose unique: 100µg

❖ Prévention d'alloimmunisation à l'AgD après transfusion incompat.

Minimum 2000µg renouveler toutes les 6h

Facteurs de coagulation

- Traitement des déficits ou perturbation de l'hémostase (ou coagulation)
- = fractions coagulantes
 - Facteurs VII
 - VIII (Hémophilie A)
 - IX (Hémophilie B)
 - PPSB
 - vW
 - Fibrinogène
 - Antithrombine III

Facteurs VII

*Produit par des cellules de rein de hamster nouveau-né; génétiquement modifiées par insertion d'un gène

- F. VII activé recombinant*: NOVOSEVEN®: ≠ **MDS** du f. VII obtenu par clonage
- F. VII activé d'origine plasmatique: ACSET®
- F. VII non activé d'origine plasmatique: FACTEUR VII - LFB®

} **MDS**

■ Indications:

■ Tous les f. VII:

- Ttt des hémorragies
- Prévention des h. en chir.

} Chez des patients présentant un déficit constitutionnel en f. VII

■ Uniquement les f. VII activés:

- Ttt des hémorragies
- Prévention des h. en chir.

} Chez les hémophiles A et B présentant des AC anti f. VIII et IX

■ Posologie: spécifique pour chaque spécialité

- Ex.: FACTEUR VII - LFB®: 25 à 30 UI/kg, renouvelable / 6-8h

Facteur VIII

= Facteur Anti-hémophilique A

Facteurs VIII Plasmatiques MDS

- ❑ FACTANE® (LFB)
- ❑ MONOCLATE P ®

Facteurs VIII Recombinants* ≠ MDS

- ❑ ADVATE (Baxter)
- ❑ KOGENATE ® (Bayer)
- ❑ REFACTO (Wyeth)
- ❑ RECOMBINETE ® (Baxter)

* Produit par des cellules de rein de hamster nouveau-né
Génétiquement modifiées par insertion d'un gène du f. VIII
obtenu par clonage

Facteur VIII

= Facteur Anti-hémophilique A (suite)

Posologie:

$$\text{Dose nécessaire (en UI)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{de f. VIII attendue (\%)}}{2}$$

Ex.: enfant de 40 kg

$$\frac{40 \text{ (kg)} \times 70 \text{ (\%)}}{2} = 1400 \text{ UI}$$

Accident hemorragique et acte chirurgical	Taux plasm. nécess. du FAH (% normale)	Fréquence des perfusions
Hémorragie mineure	30%	Au moins 1 jour, selon sévérité
Hémorragie modérée ou maj. Chirurgie mod.	40 à 50%	Au moins 3 à 4 jours
Hémorragie majeure Intervention majeure	60 à 100%	7 jours à 60-100% puis 7 jours à 30-50%

Exemple du Kogenate®

Facteur IX = Facteur Anti-hémophilique B

BETAFACT® ou BENE FIX® (f. IX recombinant*)



Hémophilies A ou B avec anticorps circulants



Conc. de complexe
prothrombinique activé
PPSB: II, VII, IX, X

KASKADIL®

Conc. de VII activé

ACSET®

NOVOSEVEN®

PPSB = KASKADIL®

■ Facteurs du complexe prothrombinique

- P = Prothrombine (II)
- P = Proconvertine (VII)
- S = facteur Stuart (X)
- B = facteur antihémophilique B (IX)

= ensemble des f. de coag. Vit. K dépendants

■ Indications

Déficit en f. II ou VIII



20-40 UI du f. manquant / kg / j

Hémorragies des avitaminose K
-carence ou
-surdosage en AVK



10-30 UI de f. IX /kg

Fibrinogène

= CLOTTAGEN® , HEMOCOMPLETTAN®

Indications

Afibrinogénémie
Hypofibrinogénémie
constitutionnelles

↓
2 à 4 g

Syndrome de défibrination aiguë
Avec hémorragies graves

↓
2 à 10 g

Posologie (g) =
 $\text{Taux circulant (g/l)} - \text{taux avant ttt (g/l)} \times 0,06 \times \text{poids (kg)}$

N.B.: Taux circulant nécessaire : 0,8 g/l

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

- Antithrombine III
- (Inhibiteur de la C1-estérase)
- Alpha1-antitrypsine

Antithrombine III = ACLOTINE®

- = inhibiteur de la thrombine et du f. Xa (également f.IXa, f.XIa, f.XIIa)
- Indication
 - Prévention de la thrombose veineuse
 - Traitement d'un accident thrombotique (en association avec l'héparine qui catalyse la réaction d'inhibition)
- Posologie
 - 30-50 UI/kg/2j
 - 60-100 UI/kg, renouvelable si nécessaire

Alpha 1-antitrypsine = ALFALASTIN®

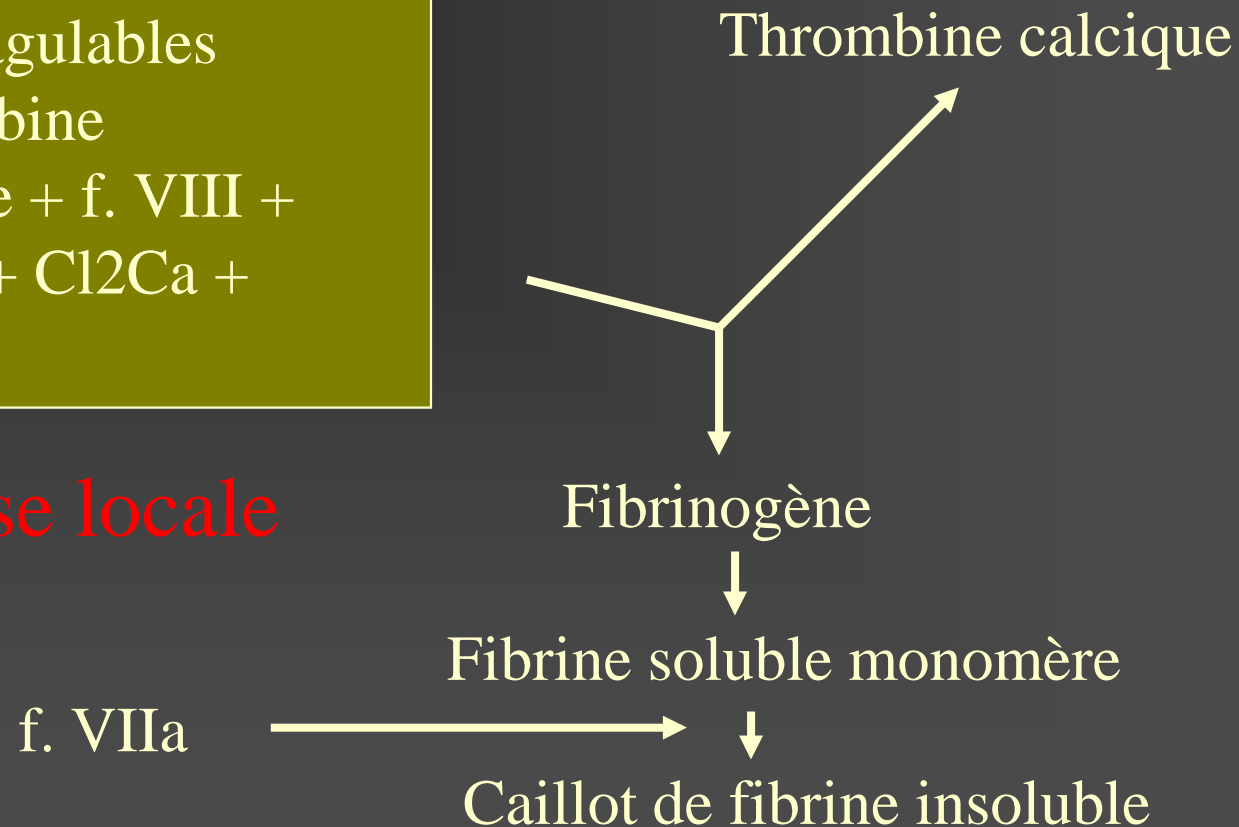
- Inhibiteur physiologique de l'élastase (maintien des structures anatomiques normales du poumon)
- **Indication:** Ttt substitutif des déficits primaires en α 1-AT avec emphysème pulmonaire
- **Posologie:**
60 mg/kg/semaine

Colles biologiques

Tissucol kit®, Tachosil®

Facteurs coagulables
par la thrombine
(Fibrinogène + f. VIII +
Thrombine + Cl₂Ca +
Aprotinine)

Hémostase locale



Colles biologiques (suite)

Tissucol kit®, Tachosil®

■ Indications:

- Renforcement des sutures chirurgicales
- Collage des tissus
- Prévention d'hémorragies per et post op
- Favoriser la cicatrisation (greffes cutanées...)

■ En applications locales

- Par dépôt ou pulvérisation