



Les médicaments dérivés du sang

Les médicaments dérivés du sang

I- Introduction

II- Rappel sur le plasma comme matière première

III- La fabrication des MDS

1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement

2- Fractionnement plasmatique

3- Méthodes de purification

4- Méthodes d'inactivation/élimination virale

IV- Caractéristiques et indications des MDS

Conclusion

I- Introduction

I- Introduction

- Contrairement aux PSL, les MDS sont des produit sanguin stable avec une durée de vie plus longue, obtenus par un fractionnement industriel du plasma et leur administration n'exige plus des règles de compatibilité.
- Homogènes par leur origine et hétérogènes par leurs indications, les MDS sont soumis à un système de pharmacovigilance et de traçabilité sous la responsabilité du pharmacien.

1. Définition

MDS(AMM)

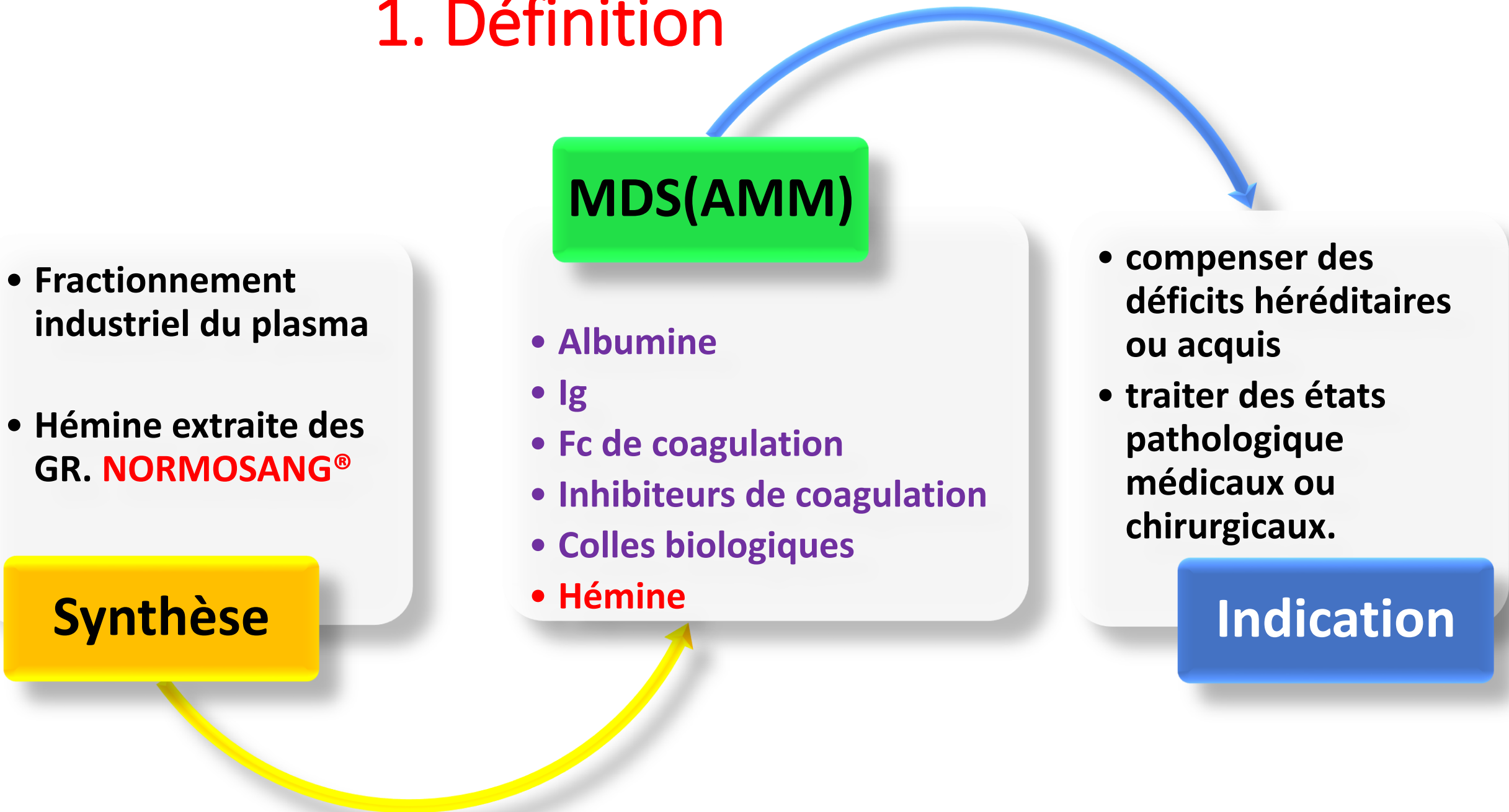
- Fractionnement industriel du plasma
- Hémine extraite des GR. **NORMOSANG®**

Synthèse

- Albumine
- Ig
- Fc de coagulation
- Inhibiteurs de coagulation
- Colles biologiques
- **Hémine**

- compenser des déficits héréditaires ou acquis
- traiter des états pathologique médicaux ou chirurgicaux.

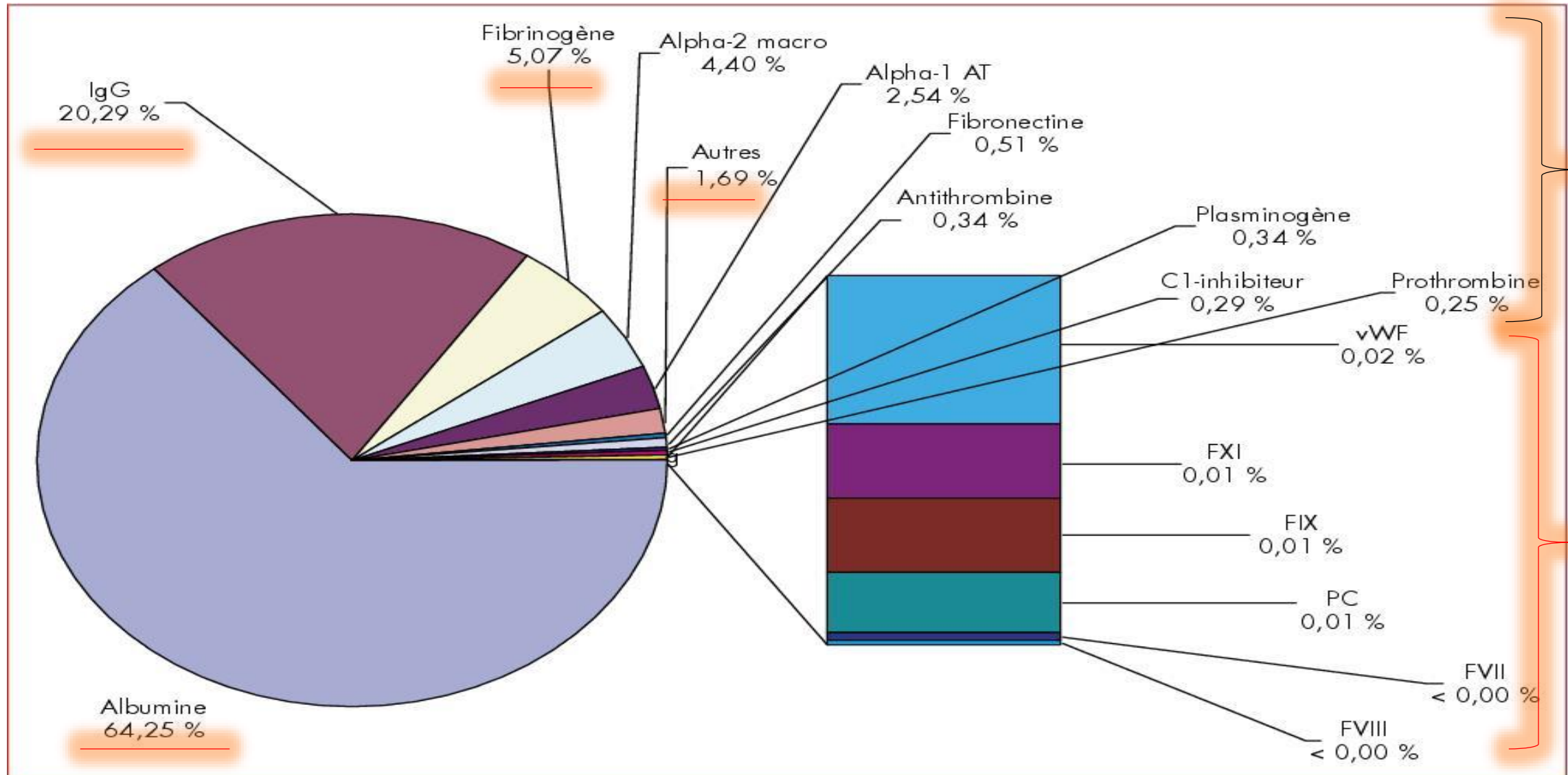
Indication





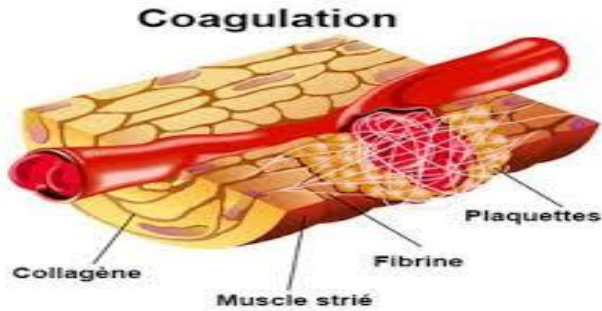
II. Rappel sur le plasma comme matière première

1. Compositions



2.Fonctions

la coagulation

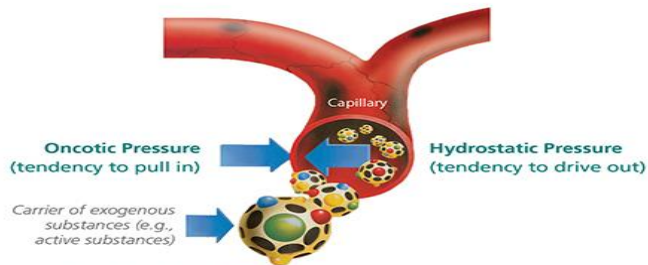


Transport (gazeux, protéique, oligoéléments)



Plasma

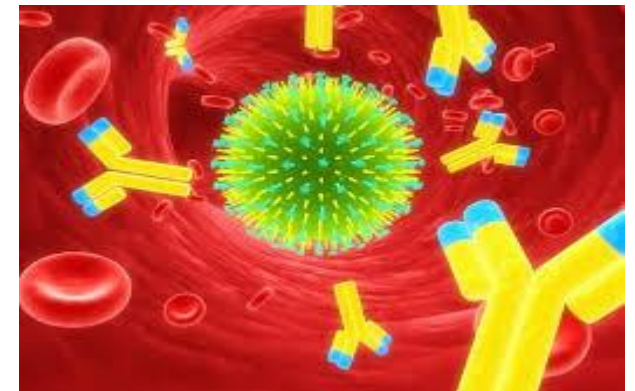
Fonctions hémodynamiques
(la pression oncotique)



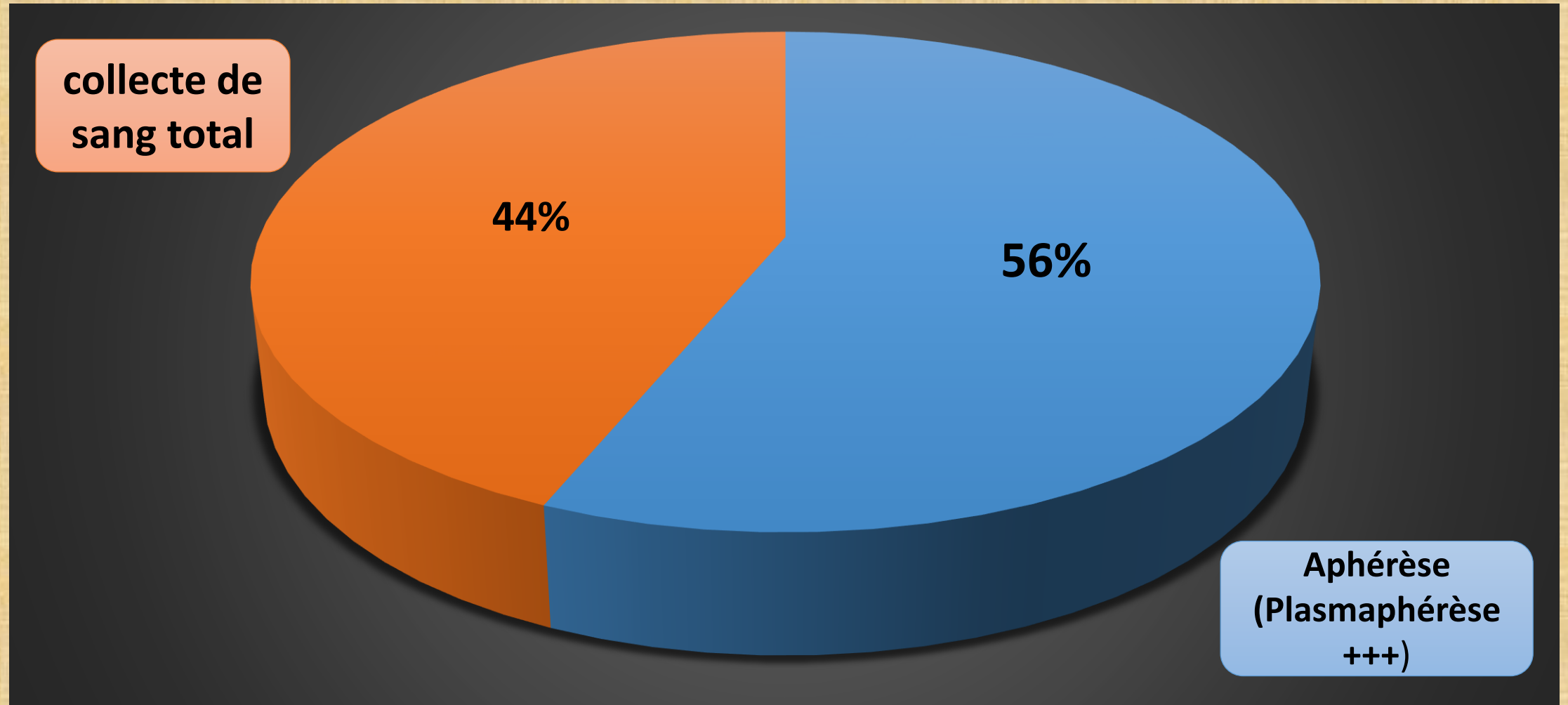
Excellent Tolerability:

Albumin accounts for 55% of the total plasma protein content. It regulates 70-80% of the oncotic pressure and is an essential transport protein (hormones, bilirubin, fatty acids, minerals, etc.). It also binds radicals, which are often elevated in critically ill patients².

la défense immunitaire



3.Caractéristiques



3.Caractéristiques

don de sang total	Plasmaphérèse
200 et 250 ml	450 ml
Densité=1.3 PH : 7.0 et 7.5 Protéines=50 g/l Plaquette=4,45 10 ⁹ /l Séparé des élt ^s figurés, congelé de -20 ou -30 °C ds les 8, 24, ou 72 h	Le plasma d'aphérèse est congelé rapidement après la fin du don

3.Caractéristiques

	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
Durée de prélèvement	<10 min	> 10 min	
Durée de congélation	ds les 6 h	ds les 24 h	24 et 72 h
	Facteurs de la Coagulation	Fg Alb	Alb Ig



Fabrication des MDS

III. Fabrication des MDS

- 1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement**
- 2- Fractionnement plasmatique**
 - A. La cryoprécipitation**
 - B. Précipitation par l'éthanol**
- 3- Méthodes de purification**
 - A. La chromatographie**
 - B. Précipitation par PEG**
 - C. Ultrafiltration**
- 4- Méthodes d'inactivation/élimination virale**
 - A. Traitements d'inactivation intégrés**
 - B. Traitement terminal d'inactivation**

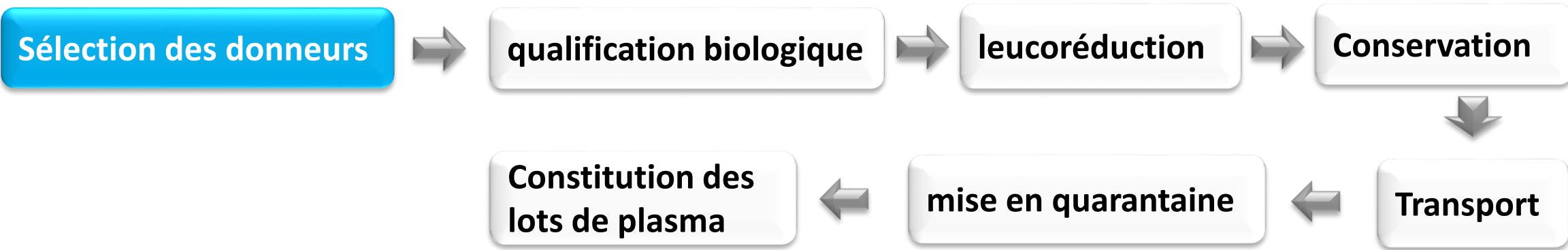
1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement

- On estime que **22 à 25 millions de litres** de plasma sont fractionnés au monde annuellement par environ **70 fractionneurs**, localisés principalement dans les pays industrialisés
- les pays fractionneurs développent avec les pays émergents des **contrats à façon** ; selon ce modèle, le plasma local est collecté et expédié chez le ou les fractionneurs pour être transformé. En terme de ce type de contrat, tout ou une partie des produits fractionnés est retournés au pays d'origine du plasma, l'un des exemples type est celui du **Maroc** avec la **France**.

1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement

- La collecte du plasma destiné à la fabrication des MDS doit être considéré comme faisant **partie intégrante** du processus de fabrication et doit s'effectuer suivant un système adéquat d'assurance qualité.
- Le plasma provient des dons bénévole, anonyme, volontaire, gratuit

1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement



Seul peut être accepté un donneur en bonne santé reconnu indemne d'agent décelable ou d'infection transmissible

Elle comprend 4 volets :

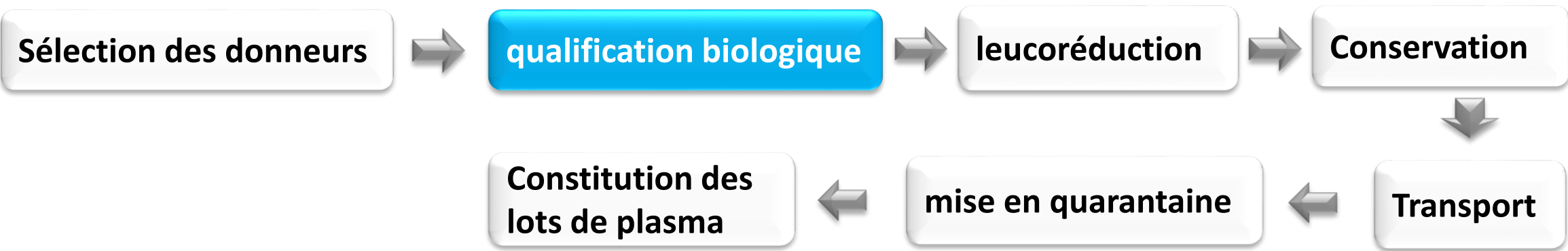
L'information pré-don

l'entretien médical

l'examen clinique

l'information post-don

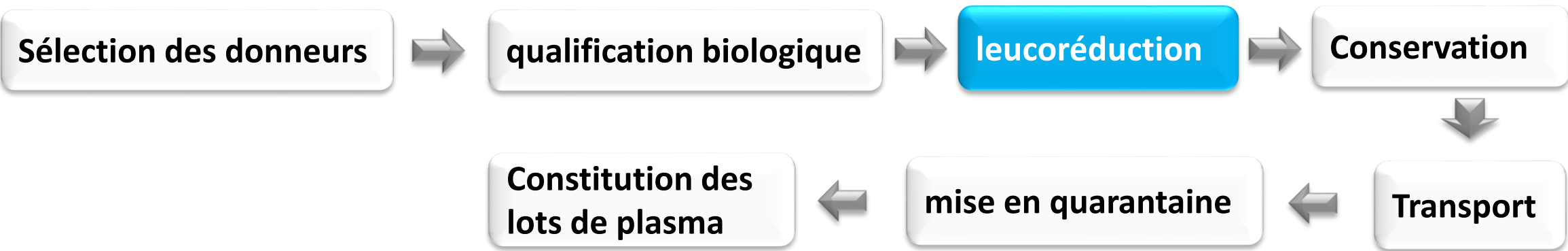
1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement



- Elle est systématique, comprend, la recherche des marqueurs d'agents infectieux transmissibles par voie sanguine : Ac anti-VIH1 et 2, anti-VHC, anti-HBc, anti-HTLV-I, Ag HBs, un dépistage de la syphilis et dans certains cas, une sérologie palustre.

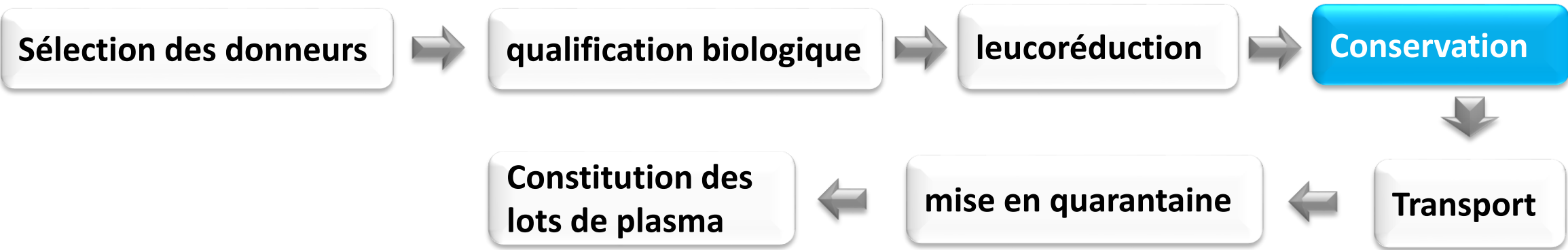


1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement



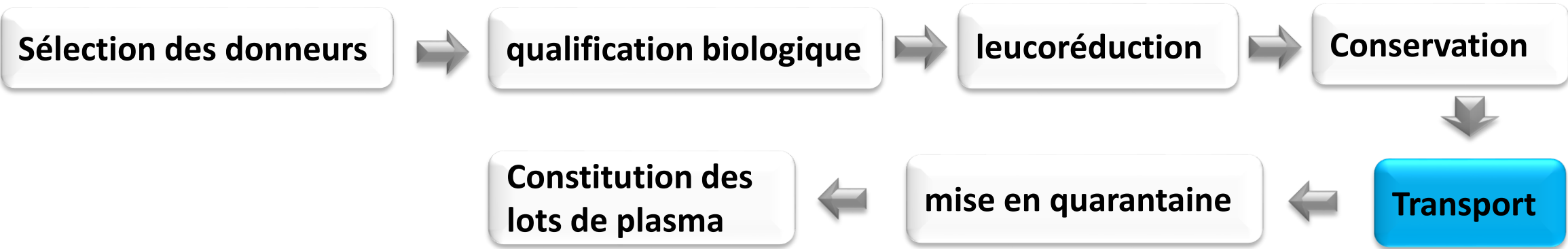
- La leucoréduction du plasma permet l'élimination des agents infectieux leucotropes connus (CMV et HTLV-I) ou inconnus.
- Une fois sa qualification réalisée, le plasma est congelé par l'ETS, puis acheminé vers le LFB.

1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement



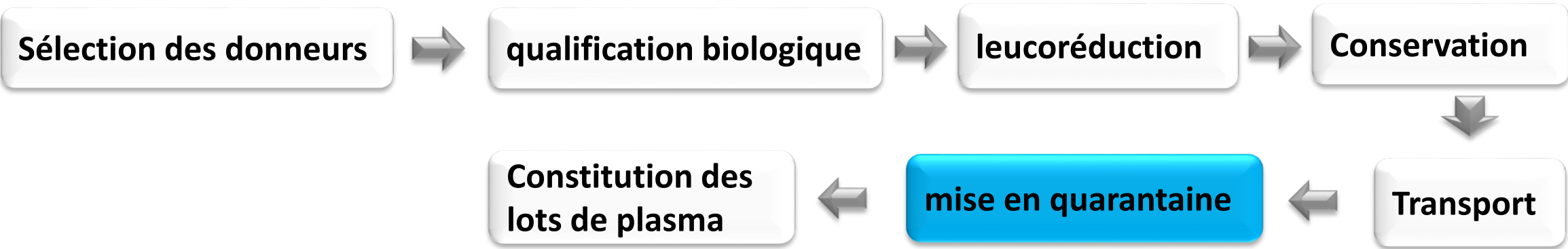
Le plasma pour fractionnement doit de préférence être congelé rapidement (généralement à **- 20 °C**) dans les **24 H**, et mieux dans les **8 H** après la collecte, afin de bien préserver les facteurs de la coagulation dont le **facteur VIII**.

1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement



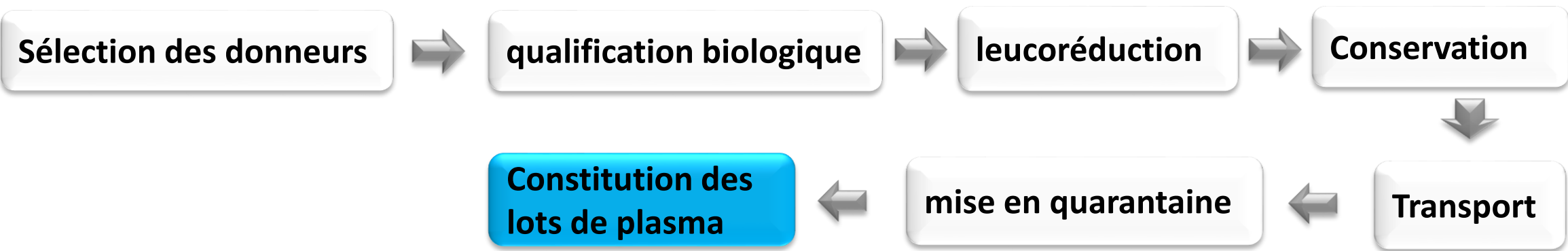
Le transport s'effectue dans des camions isothermes dont la température doit être maintenue **< -25°C**. La température est enregistrée pendant toute la durée du transport.

1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement



Une mise en quarantaine systématique avant le fractionnement du plasma d'une durée de **90 jours** s'est avéré nécessaire. Elle permet le recueil d'une information post-don transmise par les unités d'hémovigilance.

1- Collecte et préparation du plasma pour fractionnement



Le fractionnement plasmatique commence par la constitution des lots de plasma industriel, chaque lot est constitué par plusieurs unités de plasma.

Les lots de plasma sont eux-mêmes contrôlés lors des 1^{ière} étapes de fabrication, afin de confirmer l'absence des marqueurs sérologiques et/ou génomiques vis-à-vis des virus VIH, VHB, VHC, VHA, et parvovirus B19. En cas de positivité vis-à-vis de l'un de ces marqueurs, le lot de plasma serait détruit.

2. Fractionnement plasmatique

- **séparation** des diff protéines plasmatiques → une place prépondérante
- fournir produits surs et efficaces
éviter des pertes nuisibles à la valorisation optimale du plasma
assurer un niveau de pureté suffisant de tous les dérivés

2. Fractionnement plasmatique

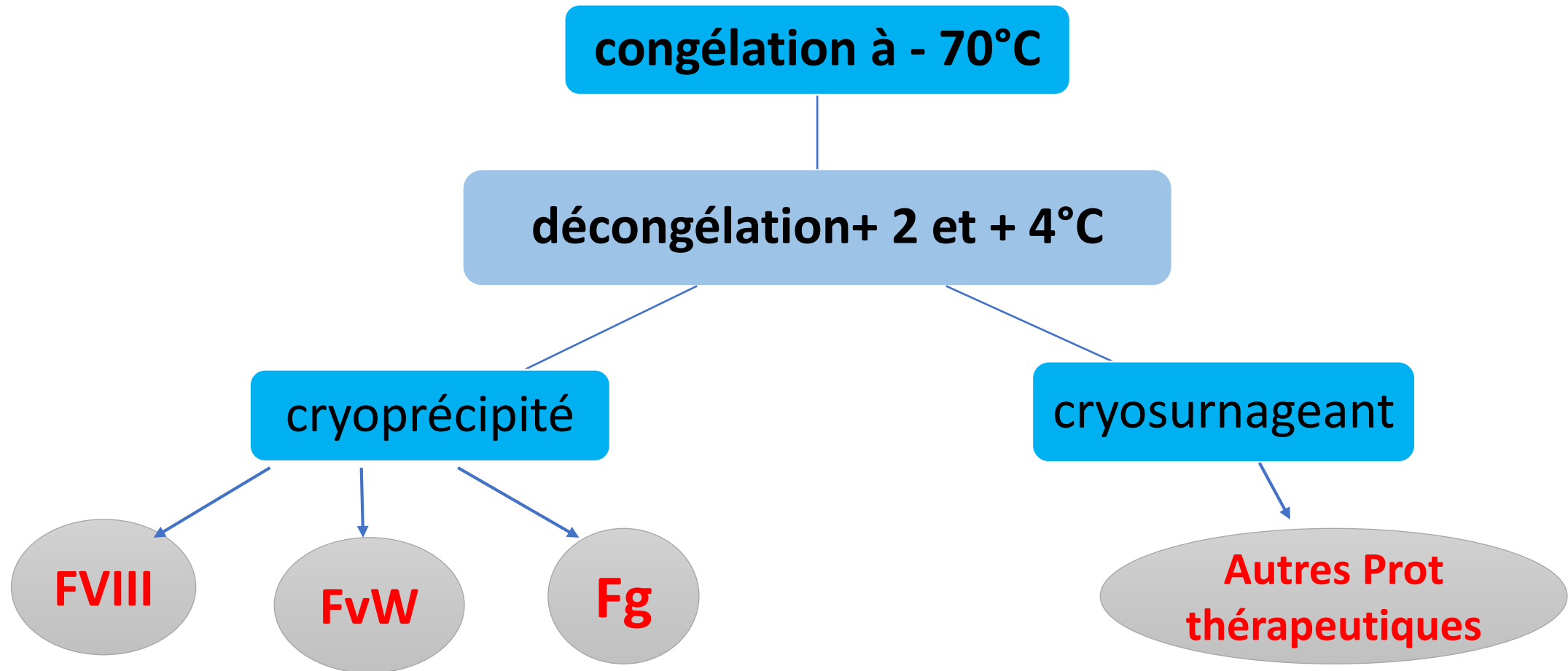


la cryoprécipitation

**les précipitations
éthanoliques à froid**

2. Fractionnement plasmatique

→ La cryoprécipitation



2. Fractionnement plasmatique

→ La cryoprécipitation

- **Inconvénients** : le faible degré de purification,
le manque de spécificité
l'absence d'inactivation virale



méthodes de purification et d'inactivation.

2. Fractionnement plasmatique

→ Précipitation par l'éthanol (Cohn)

Cohn aux USA → Kistler et Nitschman en Europe

une succession de précipitation par l'éthanol à froid

les protéines plasmatiques sont séparées selon leurs
solubilités différentielles en solution alcoolique

C en alcool 8 à 40 %

T = 0°C à - 8°C

pH

Force ionique

C des protéines

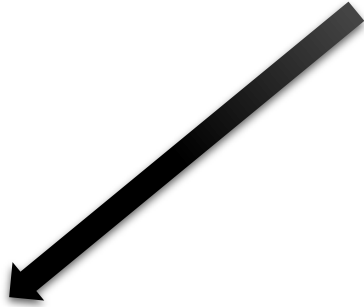
Albumine et Ig

2. Fractionnement plasmatique

→ Précipitation par l'éthanol (Cohn)

- les étapes de fractionnement par l'alcool sont des étapes d'élimination virale.
- le fractionnement pourrait fragiliser les virus et renforcer l'effet des étapes d'inactivation virale ultérieures.
- **Avantages** : la disponibilité, la faible toxicité, faible coût de l'éthanol

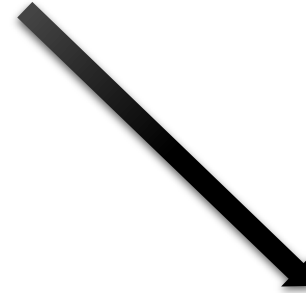
3.Méthodes de purification



chromatographie



Précipitation par PEG

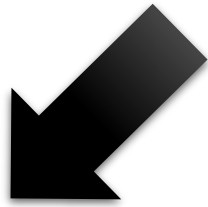


Ultrafiltration

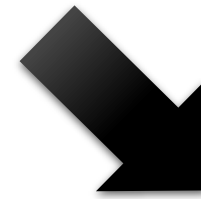
4. Méthodes d'inactivation et d'élimination virale

- Aucun cas de transmission d'HIV, HBV ou HCV par des produits soumis à des traitements d'inactivation dédiés n'a été enregistré depuis la fin des années 1980.
- Actuellement, on utilise 1 ou de préférence 2 distincts traitements d'inactivation
- Le **1^{ier}** traitement permet l'inactivation de la plus part des **virus pathogènes** (HIV, HBV, et HCV), alors que le **2^{ème}** cible les **virus non enveloppés** mais contribue aussi à l'ajout de sécurité contre tous agents infectieux.
- La plus part des traitements d'inactivation virale sont **intégrés** dans le processus de fractionnement des protéines, mais actuellement quelques procédés d'inactivation basés sur la chaleur sont directement appliqués sur le **produit final**.

4. Méthodes d'inactivation et d'élimination virale



**Traitements
intégrés**



**Traitement
terminal**

A. Traitement intégré

Pasteurisation

Traitement SD

**Traitement à PH
bas**

Nanofiltration

B. Traitement terminal

→ Chauffage à sec

Cette technique procure une sécurité supplémentaire contre **HAV** et à d'autres **virus thermosensibles**, mais peut s'avérer insuffisante pour exclure la transmission du parvovirus B19.

Le traitement à la chaleur sèche est appliqué à quelques concentrés de facteurs de coagulation.

Le chauffage à sec n'est que très peu utilisé. Actuellement, seul **AUTOPLEX®** est chauffé à sec, pendant environ 150 h à 60°C



V.Caractéristiques et indications des MDS

V. Caractéristiques et indications des MDS

1. Albumine

2. Les immunoglobulines

3. Les facteurs de la coagulation

4. Les antiprotéases

5. Les colles biologiques

6. Hémine

Albumine

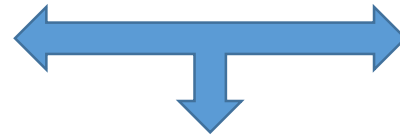


1. Albumine

→ Propriété

Albumine **4 %**
isotonique

Albumine **20 %**
hypertonique



La dose:

- la taille et le poids du patient
- sévérité du traumatisme ou de l'affection et des pertes liquidiennes et protéiques
- la volémie à restaurer (non pas en fonction du taux plasmatique de l'albumine)



1g d'albumine →  le volume circulatoire de 15 à 20 ml

1. Albumine

→ Indications

ALBUMINE 4%

- ☐ Traitement des **hypovolémies** chez la femme enceinte, l'enfant et en cas d'allergie connue aux colloïdes artificiels
- ☐ Chez les **brûlés graves** dans la **phase précoce** des brûlures.
- ☐ Traitement du **syndrome de Lyell** grave dans la phase précoce
- ☐ Au cours des **échanges plasmatiques** en **association** avec les colloïdes de synthèse

ALBUMINE 20%

- ☐ Traitement des **hypoprotidémies** graves: avec **hypovolémie** en cas **d'inflation hydrosodée globale**, au cours **des entéropathies exsudatives chroniques**, au cours des maladies du greffon contre l'hôte, dans le traitement des **ascites réfractaires** au cours de la cirrhose
- ☐ Prévention de **l'ictère nucléaire** du nouveau-né
- ☐ Traitement des **hypovolémies** chez la femme enceinte, l'enfant et en cas d'allergie connue aux colloïdes artificiels

1. Albumine

→ Spécialités

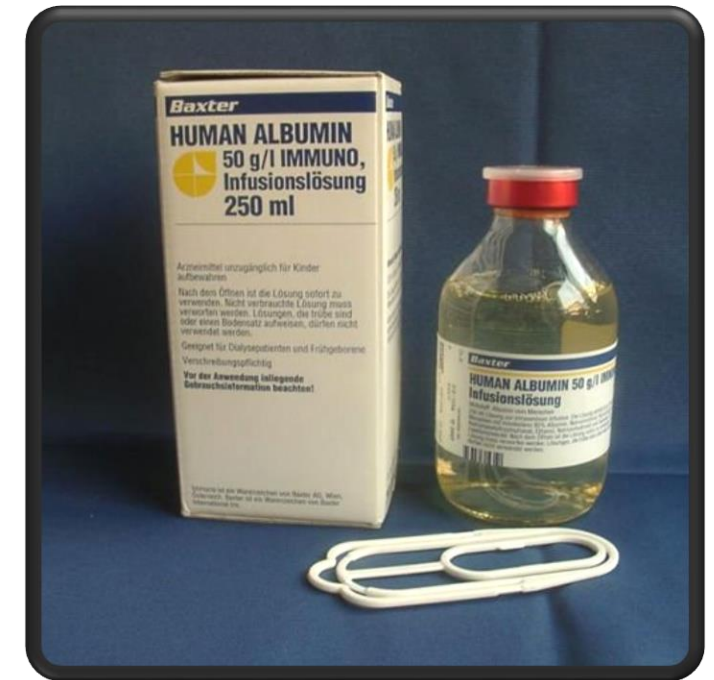
Vialbex® (LFB)



ALBUNORM® (octapharma)



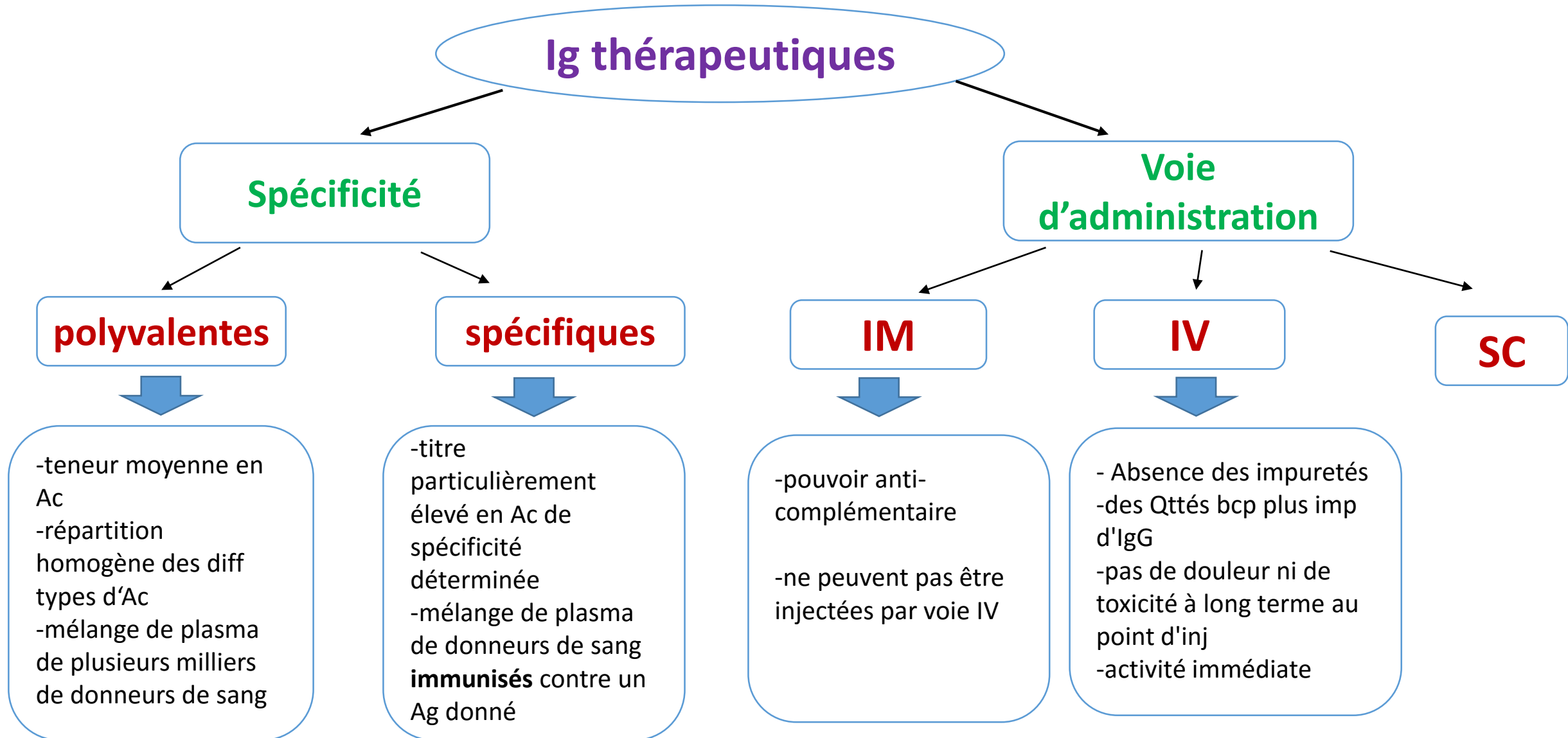
Albumine humaine Baxter®



Les immunoglobulines



2. Les immunoglobulines



A. Les Ig polyvalentes IV

Propriétés

Indications

Spécialités

- des préparations thérapeutiques d'IgG humaines intactes provenant de pools de plasmas de plusieurs milliers de donneurs sains.
- Contiennent un large spectre d'Ac de classe G (plus de 96 % selon Pharmacopée européenne), actifs contre les bactéries et les virus, et dotés de capacités d'opsonisation et de neutralisation des agents microbiens et des toxines

A. Les Ig polyvalentes IV

Propriétés

Indications

Spécialités

Traitement de substitution

1. **Déficit immunitaire primitif** avec hypogamaglobulinémie et atteinte fonctionnel de l'immunité humoral
2. **Déficit secondaire** de l'immunité humoral avec **hypogammaglobulinémie** et infections à répétition, notamment dans les hémopathies malignes (LLC, myélome...)
3. infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH

Traitement immunomodulateur

1. Purpura thrombopénique immunologique aigu
3. Maladie de Kawasaki
4. Allogreffe de CSH
5. Pneumopathies interstitielle aigue à CMV

A. Les Ig polyvalentes IV

Propriétés

Indications

Spécialités

GAMMAGARD®	Baxter
TÉGÉLINE®	LFB
SANDOGLOBULINE®	Laboratoires Novartis
ENDOBULINE®	Laboratoire Immuno France
FLEBOGAMMA DIF®	Grifols
OCTAGAM®	Octapharma

B. Les Ig polyvalentes SC

HIZENTRA® (CSL Behring)

GAMMANORM® (Octapharma)

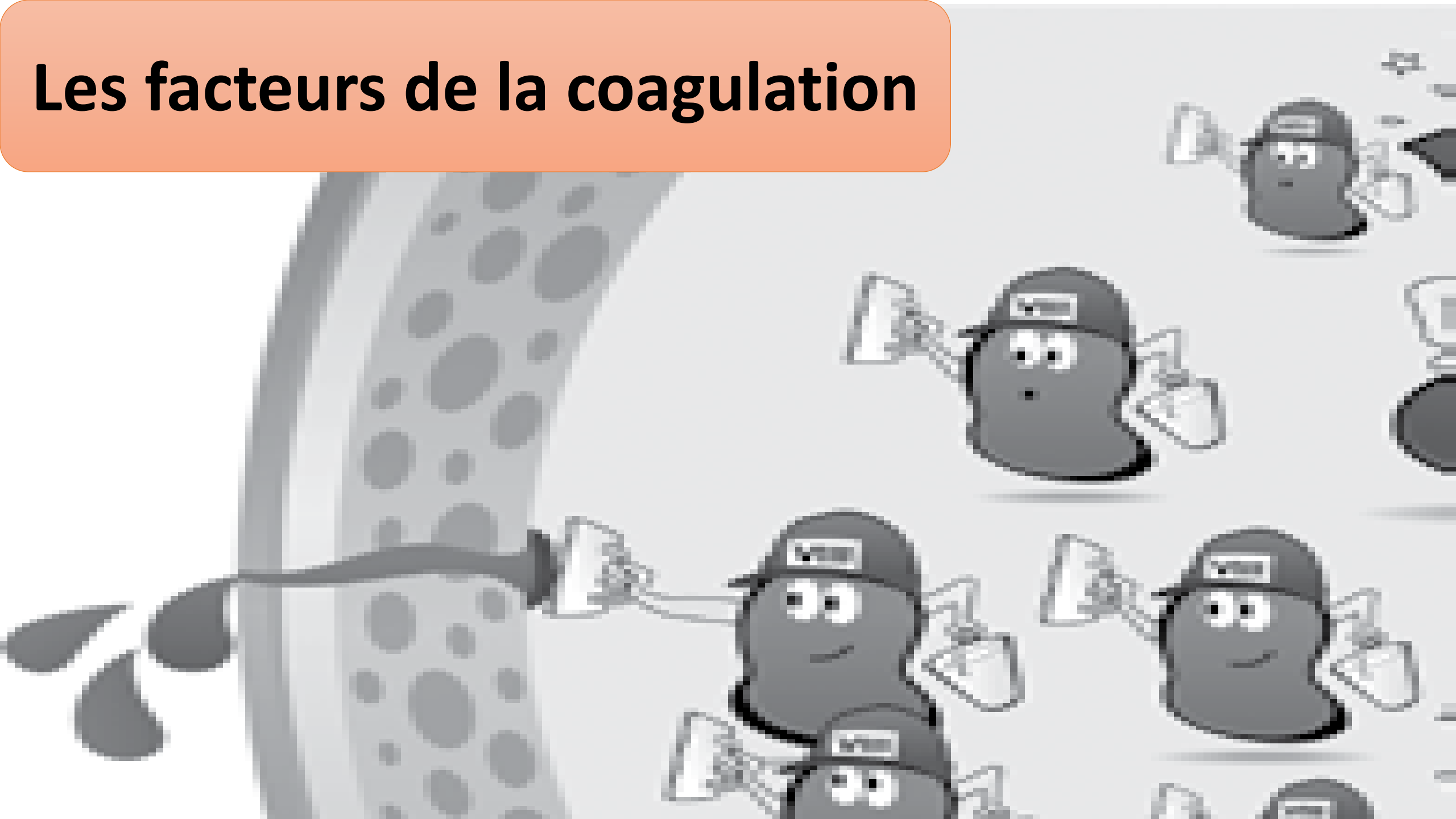
Indications:

- Traitement substitutif chez l'adulte et l'enfant dans certains déficits immunitaires primitifs ou secondaires

C. Immunoglobulines spécifiques

Ig anti D	Ig anti rabique IM
Ig anti HBs IM	Ig anti tétanique IM
Ig anti HBs IV	Ig Anti Varicelle Zona IV
Ig anti HBs SC	Ig Anti CMV IV

Les facteurs de la coagulation



3. Les facteurs de la coagulation

Facteur VII
Facteur VIII
Facteur IX
PPSB
Facteur willebrand
Fibrinogène

A. Facteur VII

Propriétés

Indication

Posologies

Contre-indications

- une courte demi-vie (**4 à 6 H**) est administré de façon répétée
- Pic plasmatique : **30 min** après la fin de l'injection IV
- Le risque de développer un inhibiteur anti F VII est faible
- **1 UI/kg** → / taux plasmatique de **2%**



A. Facteur VII

Propriétés

Indication

Posologies

Contre-indications

Traitement et prévention des accidents
hémorragiques liés à un **déficit isolé** en F VII



A. Facteur VII

Propriétés

Indication

Posologies

Contre-indications

**Dose
et
fréquence**

- la gravité des ATCD hémorragiques
- l'efficacité clinique observée
- Tx de F VII



A. Facteur VII

Propriétés

Indication

Posologies

Contre-indications

Absolue

hémophilie A ou **B** et avec un **inhibiteur** (puisque le produit ne contient pas ou peu de facteur VIIa)

Relative

un risque de **thrombose** ou de **CIVD**
Allergies aux constituants de la préparation



B. Facteur VIII

Propriétés

Indication

Effets indésirables

Spécialités

- La demi-vie = **10 et 16 H**
- le pic plasmatique = **10 à 60 min** après l'injection IV
- **1UI/kg** → / le taux plasmatique d'environ **2%**
- **Nbr total d'UI = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en F VIII(%) x 0,5**



B. Facteur VIII

Propriétés

Indication

Effets indésirables

Spécialités

la prévention et le traitement curatif des
hémorragies liées à des déficits
congénitaux en F VIII chez l'**hémophile A**



B. Facteur VIII

Propriétés

Indications

Effets indésirables

Spécialités

Apparition d'un **inhibiteur** dirigé contre le F VIII pouvant entraîner une absence de réponse clinique et biologique au traitement



B. Facteur VIII

Propriétés

Indications

Effets indésirables

Spécialités

MONOCLATE - P®



Facteur VIII-LFB



HEMOFIL-M®



C. Facteur IX

Propriétés

Indications

Spécialités

- Les posologies sont adaptées aux besoins de chaque patient et selon le médicament administré
- La demi-vie varie selon les individus et le produit utilisé
- **1UI/kg** →  taux plasmatique **0,8 à 1 %**
- Nombre total d'UI = poids corporel (kg) × augmentation souhaitée (%) × 0,93(BETAFACT) ou 1,2 (MONONINE)



C. Facteur IX

Propriétés

Indications

Spécialités

la prévention et le traitement curatif des hémorragies chez les **hémophiles B**



C. Facteur IX

Propriétés

Indications

Spécialités

BETAFACT®



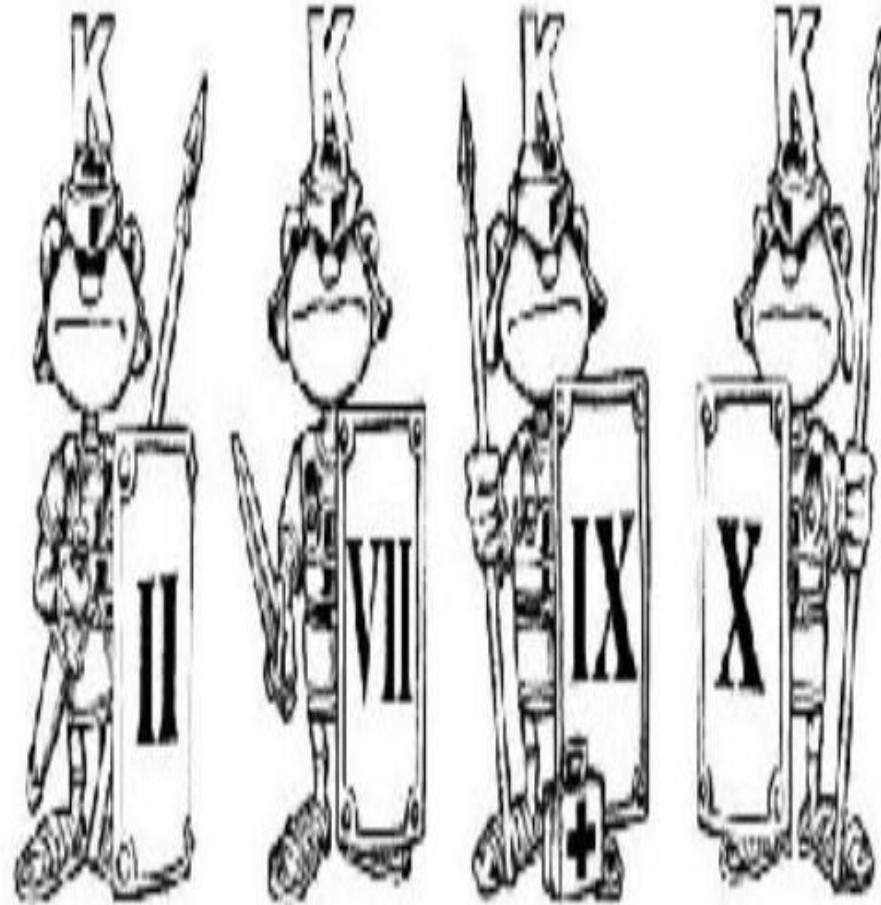
MONONINE®



D. PPSB : Concentré du complexe prothrombénique : (II, VII, IX, X)

Indication

- Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de **déficit global et sévère** en facteurs vitamines K dépendants, en cas de **surdosage en AVK**.
- Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de **déficit constitutionnel** en **F II** ou en **F X**.

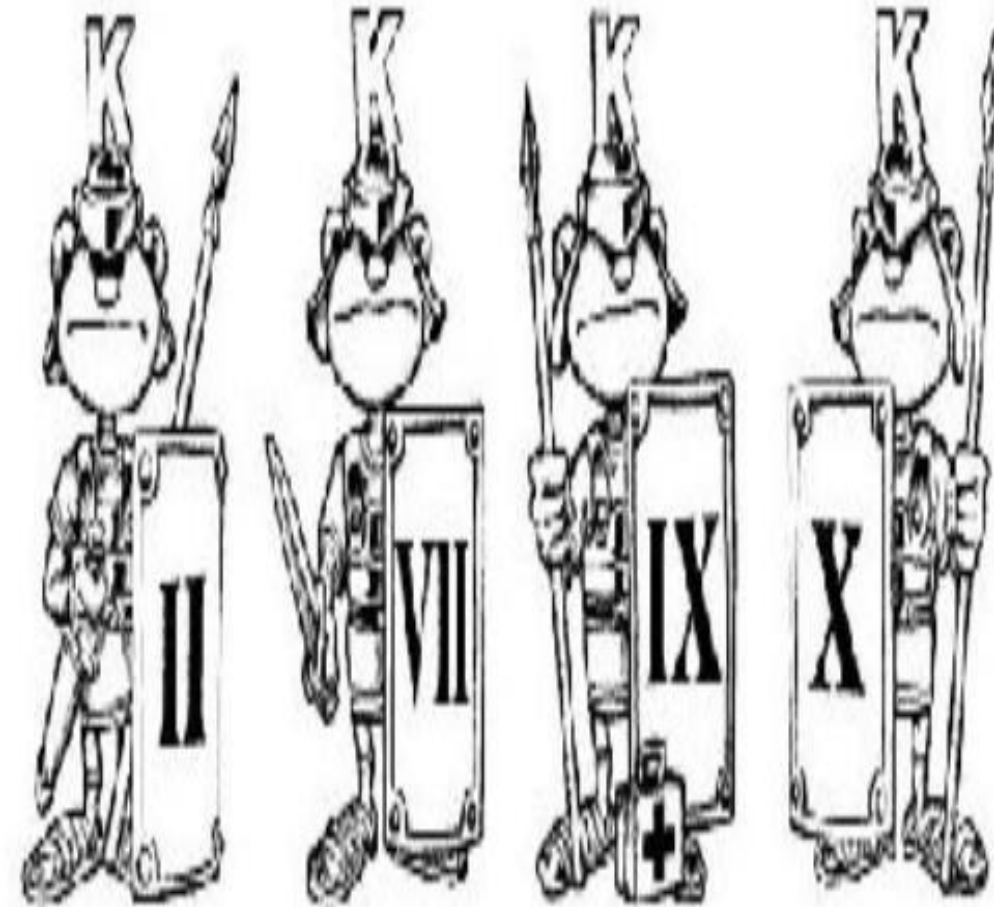


D. PPSB : Concentré du complexe prothrombénique : (II, VII, IX, X)

Effets indésirables

- **CIVD, maladies thrombotiques.**
- Accidents allergiques, anaphylactiques, frissons, hyperthermie

Le PPSB a été le 1^{er} traitement de l'**hémophilie B** avant l'apparition de concentrés spécifiques de **F IX**



E. Facteur willebrand

- indiqué dans le traitement préventif et curatif des manifestations hémorragiques liées à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur Willebrand
- Ce produit doit être réservé aux malades ne pouvant bénéficier d'un traitement par la desmopressine en raison d'une inefficacité ou d'une contre indication
- L'apparition d'un inhibiteur du facteur Willebrand est très rare

F. Fibrinogène

Indication

Le traitement curatif des hémorragies et le traitement préventif en situation chirurgicale ou obstétrical ; dans les hypo, dys et afibrinogénémie constitutionnelles et dans certains cas d'hypofibrinogénémies sévères acquises.

Effets indésirables

- Risque potentiel de développer une CIVD ou une maladie thrombo-embolique.
- Réactions allergiques, anaphylactiques ou de type frissons, hyperthermie.

4. Les antiprotéases

α 1 antitrypsine

Anti thrombine

**Inhibiteurs de la C1
estérase**

La protéine C

Les colles biologiques



5. Les colles biologiques

Propriétés

Présentation

Indications

Spécialités

- Les colles biologiques reproduisent la dernière phase de la coagulation c.à.d la formation du réseau de fibrine
- le fibrinogène est transformé en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine et du XIII ; après remise en solution et mélange des constituants, le fibrinogène est activé par la thrombine en présence d'ions Ca^{++} , la colle biologique forme un gel insoluble et développe un pouvoir adhésif.
- Le réseau de fibrine apparaît immédiatement après application et augmente rapidement avec le temps, il se résorbe ensuite de façon spontanée en une quinzaine de jours environ

5. Les colles biologiques

Propriétés

Présentation

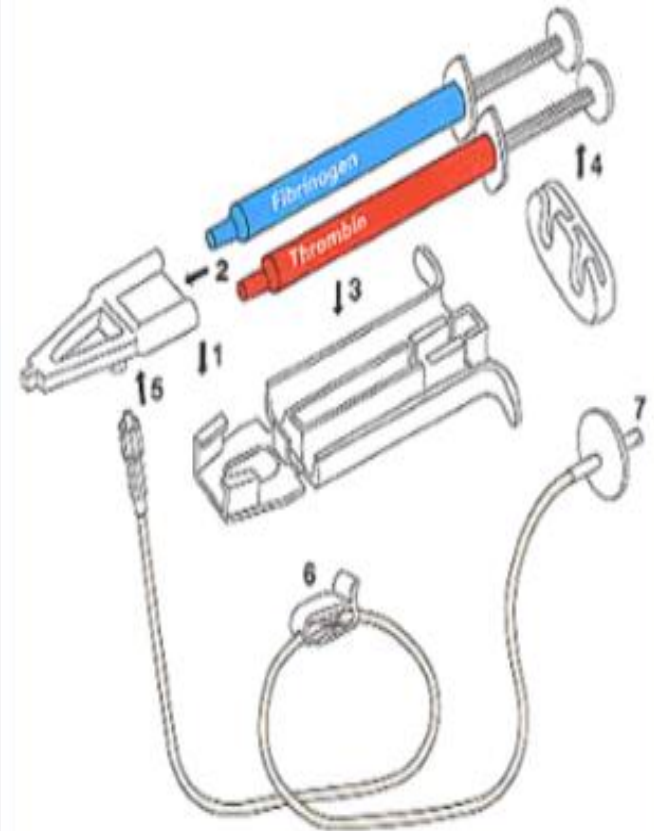
Indications

Spécialités



coffret de 0.5 ml, 1ml, 2 ml, et 5 ml,
chaque coffret contient :

- Un flacon de poudre contenant des facteurs d'hémostase et une seringue pré-remplie d'aprotinine pour sa reconstitution
- Un flacon de poudre contenant de la thrombine et une seringue pré remplie d'eau pour sa reconstitution.
- Les aiguilles, seringue et autres accessoires stériles à usage unique



5. Les colles biologiques

Propriétés

Présentation

Indications

Spécialités

Adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes

L'efficacité a été démontré en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique, sont utilisés dans toutes les disciplines chirurgicales, y compris sous endoscopie, pour :

- l'adhésion et le collage tissulaire ;

- l'hémostase

5. Les colles biologiques

Propriétés

Présentation

Indications

Spécialités

BERIPLAST® NYCOMED



QUIXIL® ETHICON



TISSUCOL KIT® BAXTER



Conclusion

- Les MDS constituent une classe particulière de médicaments, à cause de la nature biologique de la matière première, et de leur mode de fabrication unique.
- La sécurité virale était le problème majeur des MDS, mais Ces dernières années l'industrie du fractionnement a beaucoup avancé en matière de sécurisation des procédés de fabrication, d'inactivation et d'élimination virale, mais l'apparition d'agent transmissible non conventionnel et de prions a compliqué cette sécurisation. Or mis cet inconvénient, les MDS issu du fractionnement sont bien toléré par les patients, et demeure jusqu'à aujourd'hui nettement moins couteux que les nouveaux produits recombinants issus de génie génétique.
- L'émergence des facteurs de la coagulation recombinants dont l'efficacité est similaire à celle des produits plasmatiques, n'a d'ailleurs pas influencé le besoin en plasma et en MDS à l'échelle globale.
- Enfin Le fractionnement plasmatique, au cours de ces dernières années, a accompli une mutation technologique et scientifique considérable, et reste le principal procédé pour la production de nombreux médicaments protéiques essentiels.

Merci de votre



Attention