

Les médicaments dérivés du sang

P. PAUBEL
H. SAUVAGEON-MARTRE
P. WALLET

Préface de **P. HERVÉ**
Collection sous la direction de **A. DAUPHIN**

Arnette

PHARMASCOPE
S O I N S
E T
T H É R A P I E S

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	XIII
AVANT-PROPOS	XV
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	11
CHAPITRE 1 : LE SANG	45
Les fonctions du sang.....	45
Le transport.....	45
La régulation.....	45
La protection	45
Les propriétés physiques du sang	45
Les composants du sang.....	45
Le plasma sanguin.....	46
Les éléments figurés du sang	46
La formation des cellules sanguines	46
La transfusion sanguine	46
Les principes de la transfusion sanguine	46
Les différents types de dons.....	47
Les produits sanguins transfusionnels et leurs indications.....	48
Les mécanismes de l'hémostase et de la fibrinolyse	50
L'hémostase primaire	50
La coagulation	51
La fibrinolyse	52
Les différents constituants du plasma utilisés en thérapeutique	52
L'albumine.....	52
Les immunoglobulines.....	53
Les facteurs de la coagulation	54
Les inhibiteurs.....	56
Divers.....	57
CHAPITRE 2 : RÉGLEMENTATION	59
L'organisation de la transfusion sanguine	60
L'Agence française du sang	60
Le Comité de sécurité transfusionnelle.....	61
Les établissements de transfusion sanguine	61
Le schéma d'organisation de la transfusion sanguine	61
L'hémovigilance	61
La sécurité transfusionnelle	62

Du don à la transfusion	62
Les risques transfusionnels.....	66
Le rôle du LFB et le fractionnement	68
La réglementation pharmaceutique des médicaments dérivés du sang humain et des produits recombinants issus des biotechnologies	69
L'autorisation de mise sur le marché (art. L 601 CSP).....	69
Le principe des études de validation virale.....	70
L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)	70
L'agrément aux collectivités.....	71
Les médicaments issus des biotechnologies	71
La pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang.....	72
Définitions et organisation de la pharmacovigilance.....	72
Les spécificités de la pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang humain	75
La veille et la sécurité sanitaires des produits destinés à l'homme.....	80
Le Comité national de la sécurité sanitaire	80
L'Institut de veille sanitaire.....	80
L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	81
L'Établissement français du sang	82
Mises en place des dispositions de la présente loi.....	83
CHAPITRE 3 : PRODUCTION ET CONTRÔLES DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG	85
Le fractionnement plasmatique	85
Généralités	85
Les techniques du fractionnement	86
Les méthodes d'élimination/inactivation virale	88
Les contrôles des médicaments dérivés du sang	95
Matière première : le plasma	95
En cours de fabrication.....	96
Produit fini.....	97
La sécurité microbiologique	100
Généralités	100
La sécurité virale	100
Conclusion.....	103
CHAPITRE 4 : FICHES TECHNIQUES DES PRODUITS ACTUELLEMENT DISPONIBLES	105
Albumine	107
Albumine à 20 %	108
Albumine à 4 %	111
Immunoglobulines.....	115
Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : immunoglobulines humaines normales IV.....	117
Sandoglobuline®	123
Tégéline®	127
Endobuline®	131
Gammagard®	135
Immunoglobulines spécifiques	139
Immunoglobuline anti-D.....	139
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IM.....	143
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IV.....	146
Immunoglobuline humaine tétanique IM	149
Immunoglobuline humaine rabique IM.....	151
Facteurs de la coagulation.....	153
L'hémophilie.....	153
Facteurs VIII	156
Facteur VIII-LFB®	156

Hemofil M®	161
Monoclate-P®	166
Recombinate®/Bioclate®	170
Kogenate®/Helixate®	175
Facteurs IX	180
Facteur IX-LFB®	180
Mononine®	185
BeneFix®	190
Produits pour hémophiles A ou B avec anticorps circulants	194
NovoSeven®	194
Autoplex® T	198
Feiba®	201
Facteurs Willebrand : la maladie de Willebrand	206
Innobrand® (facteur VIII spécial Willebrand)	208
Facteur Willebrand-LFB®	212
Facteur VII	216
Facteur XI	220
Facteur XIII	224
PPSB	227
Fibrinogène	231
Inhibiteurs	235
Alpha-1 antitrypsine	235
Antithrombine III	238
Inhibiteur de la C1 estérase	241
Protéine C	244
Les colles biologiques	247
Biocol®	248
Tissucol® Kit	252
Normosang®	255
Médicaments radiopharmaceutiques	259
Pulmocis®	259
Vasculocis®	263
CHAPITRE 5 : FICHES TECHNIQUES DES PRODUITS ARRÊTÉS RÉCEMMENT	267
Acset®	269
Facteur VIII porcin Hyate : C®	273
CHAPITRE 6 : PHARMACOVIGILANCE ET TRAÇABILITÉ DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG HUMAIN	275
CHAPITRE 7 : LES VOIES DE LA RECHERCHE	281
Les facteurs VIII recombinants de « deuxième génération »	281
Le Refacto®	281
Le Kogenate-SF®	281
Les substituts du sang	281
Les facteurs de croissance hématopoïétiques	281
Les substituts synthétiques de l'hémoglobine	282
Conclusion	283
La thérapie génique de l'hémophilie	283
Les cellules cibles	284
Les méthodes utilisées pour modifier les cellules cibles	284
Les approches raisonnablement envisagées chez l'homme	285
Les problèmes actuels	286
Albumine de recombinaison	287

ANNEXES

1	Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament (<i>JO</i> du 5 janvier 1993).....	289
2	Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du Code de la santé publique et modifiant ce code (<i>JO</i> du 26 janvier 1994).....	299
3	Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le Code de la santé publique (<i>JO</i> du 7 mai 1995).....	303
4	Circulaire DGS n° 70 du 31 juillet 1995 relative à la prophylaxie anti zona-varicelle (ministère de la Santé publique et de l'assurance maladie, Direction générale de la Santé, 31 juillet 1995).....	306
5	Circulaire DGS/SB n° 96-504 du 31 juillet 1996 relative aux médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus ultérieurement atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob (ministère du Travail et des Affaires sociales, Direction générale de la santé, 31 juillet 1996).....	308
6	Bonnes pratiques de pharmacovigilance – Cas particulier des médicaments dérivés du sang (Agence du médicament, 2 ^e trimestre 1997).....	310
7	Arrêté du 24 décembre 1997 relatif aux conditions d'utilisation des traitements automatisés des informations dans la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang (<i>JO</i> du 8 janvier 1998) (ministère de l'Emploi et de la solidarité, 9 avril 1998).....	322
8	Circulaire n° 98/231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins (ministère de l'Emploi et de la solidarité, 9 avril 1998).....	323
9	Loi n° 98-535 du 1 ^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (<i>JO</i> du 2 juillet 1998).....	347
10	Conférence de consensus : utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte (Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale, Saint-Mandé, 15 décembre 1995).....	367
11	Fiche d'incident transfusionnel.....	369
12	Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'art. R. 5144-1 (Agence du Médicament).....	372
13	Adresses utiles.....	374

BIBLIOGRAPHIE	375
----------------------------	-----

GLOSSAIRE	377
------------------------	-----