

# MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

## I- INTRODUCTION :

Les produits dérivés du sang sont des médicaments depuis la loi du 4 janvier 1993 en France.

A l'instar des produits sanguins labiles, ils sont soumis à une législation particulière en termes de traçabilité et d'information.

Ils correspondent à un ensemble de concentrés de protéines préparées à partir de plasma humain, qu'on peut classer en cinq catégories :

- L'albumine
- L'immunoglobuline
- Les facteurs de coagulation
- Les anti-protéases
- Les colles biologiques

Les MDS sont obtenus par méthodes de fractionnement du plasma à l'échelle industrielle dans des établissements qui s'approvisionnent de grandes quantités de ce matériel biologique fournis par les différents ETS

Ils sont indiqués pour le traitement substitutif des maladies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase, ou pour le traitement des états pathologiques médicaux ou chirurgicaux.

Ils relèvent du dispositif de pharmacovigilance pour la notification de leurs éventuels effets indésirables

Malgré la mise au point de procédures d'élimination et d'inactivation virale très complexes, il existe des risques théoriques de transmission d'agents infectieux. Ce constat doit inciter les prescripteurs à bien gérer les indications, et évaluer toujours le bénéfice par rapport au risque.

## II- Méthodes de fractionnement du plasma

Les MDS sont issus du fractionnement du plasma humain, et leurs préparations s'effectue en trois phases.

### \*La cryoprécipitation ou la décongélation lente du plasma :

Réalisé à une T° se situant entre +2° et +4°C, elle permet d'obtenir un :

-**Cryosurnageant** dont sont extraits :

- L'albumine

- Les immunoglobulines
- L'alpha-1 antitrypsine
- Les facteurs VII, IX, XI,
- Le PPSB (II-X-XI-IX),
- L'antithrombine III, la protéine C,

- **Cryoprécipité** dont sont extraits le facteur VIII, le facteur Willebrand et le fibrinogène.

**\*Isolément et de purification des protéines plasmatiques :**

Elles reposent sur :

**A- La précipitation à l'éthanol (méthode de Cohn ou dérivée) :**

Basée sur une succession de précipitations par l'éthanol à froid rendu possible grâce à la propriété des protéines hydrosolubles du plasma de précipiter dans des conditions physicochimiques précises : en fonction des paramètres : PH, Température, de la concentration en éthanol des forces ioniques et de la concentration en protéines.

Les précipitations successives sont suivies d'une étape de séparation par centrifugation ou filtration permettant de recueillir le précipité et le surnageant.

En faisant varier successivement les paramètres physicochimiques de précipitation, on isole en plusieurs étapes les protéines plasmatiques recherchées :

**Etape 1** : le pool du plasma est mis en présence de l'éthanol à 8% ; PH : 7,3, T° :-2°C.

Après centrifugation on obtient un surnageant et un précipité ; c'est la fraction 1 de Cohn qui contient : **le fibrinogène**.

**Etape 2** : le surnageant est mis au contact de l'éthanol à 25% ; PH : 6,8, T° :-6°C.

Après centrifugation on obtient un surnageant et la fraction 2 et 3 de Cohn qui contiennent : **les facteurs vit K dépendants et les différentes Ig**.

**Etape 3** : le surnageant est mis au contact de l'éthanol à 43% ; PH : 6, T° :-6°C.

Après centrifugation on obtient la fraction 4 de Cohn qui contient des **immunoglobulines (Ig) pures**.

**Etape 4** : le surnageant est mis au contact de l'éthanol à 43% ; PH : 4,8, T° :-6°C.

Après centrifugation on obtient la fraction 5 de Cohn qui contient de l'Albumine.

## **B- Les techniques de chromatographie et d'ultrafiltration.**

### **Les techniques de chromatographie :**

Elles sont basées sur le principe de la répartition des composés des deux phases non ou très peu miscibles jusqu'à l'établissement d'un équilibre.

Il existe plusieurs procédés dont la sélectivité et le rendement dépendent étroitement de la qualité du matériel et des facteurs tels que la capacité de la colonne, nature de la protéine et sa concentration dans le produit, force ionique, PH des tampons ainsi que le débit et la température.

Parmi les méthodes utilisées :

***Chromatographie sur gel*** : séparation des protéines en fonction de leur taille moléculaire.

***Chromatographie d'échange d'ions*** : fixation des protéines sur un support constitué d'une matrice insoluble sur laquelle seront greffés des résidus cationiques ou anioniques.

Outre la purification de la solution, cette étape assure la réduction de tous les virus nus et certains virus à enveloppe.

### **-L'ultrafiltration :**

Consiste à faire passer à travers une membrane poreuse (nylon ou membrane biologique) sous pression le plasma, pour mettre la séparation des molécules de petite taille, les sels et l'eau.

Utilisée pour l'élimination des composants de faible PM et permet la concentration en continu des solutions de protéines.

***La nano-filtration 15nm*** : procédé physique de séparation utilisant un filtre composé de fibres creuses dont les pores sont constitués de l'empilement de 150 feuillets.

Enfin, bien que ces deux étapes contribuent à l'élimination virale, des méthodes spécifiques **d'élimination et/ou d'inactivation virale** sont appliquées.

## **III- Caractéristiques et indications des MDS :**

## 1. Albumine :

- Composant protéique majeur du plasma humain (60% des protéines sériques)
- PM : 66 KD, 584 aa
- [ ]= 40-45 g/l et demi vie de 18 jrs
- Rôle : Elle assure à elle seule environ 80% du pouvoir oncotique plasmatique,
- A l'échelle industrielle, elle existe sous deux formes : Albumine à 20%, et l'albumine à 4, elle contribue à stabiliser la pression oncotique.

### Indication :

-Le remplissage vasculaire, s'il existe une contre-indication à l'utilisation de cristalloïdes ou de colloïdes

-Pour compenser des pertes protéiques massives et prolongées, (brûlés graves, syndrome de Lyell)

-Pour ses propriétés de liaison et d'inactivation : est utilisée en association avec la photothérapie dans la prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né.

## 2- Concentrés de Facteurs de la coagulation :

### a- Facteur antihémophiliques A (VIII) :

#### Présentations :

\*Facteur VIII de pureté intermédiaire : 25UI/ml

\*Facteur VIII de haute pureté : 25-50 UI/ml

\*Facteur VIII de très haute pureté : (nanofiltré) : 25-100 UI/ml

Il est traité par solvant-détergent, suivi d'une chromatographie et d'une étape de nanofiltration.

Conservation : 2 ans à +4 °C.

#### Indications :

- Prévention et traitement des hémorragies de l'hémophilie A :  
En règle 1 UI de facteur VIII/Kg augmente le taux plasmatique de 2%.

### b- Facteur antihémophiliques B (IX) :

#### Présentations :

Facteur VIII de très haute pureté : 100-150 UI/mg

Demi-vie est de 18 heures.

**Conservation** : 2 ans à +4 °C.

**Indications** :

- Prévention et traitement des hémorragies de l'hémophilie B :  
En règle 1.2 UI de facteur IX/Kg augmente le taux plasmatique de 2%.

**c- Facteur VII :**

**Présentations** :

Facteur VII (produit lyophilisé) : 1-2 UI/mg de protéines.

**Indications** :

- Prévention et traitement des hémorragies dues à un déficit isolé e facteur VII.

**d- Concentré du complexe prothrombinique (PPSB) :**

**Présentations** :

Produit qui contient les facteurs II, VII, IX, X conditionnés en flacons d'activité spécifique de 250 ou 500 UI de facteur IX.

**Indications** :

- La prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine K dépendants.
- Lors des surdosages en anti-vitamine K.
- Déficit lié à une insuffisance hépatique grave.

**e- Facteur de Von Willbrand hautement purifié :**

**Présentations** :

Produit d'activité spécifique de 100 UI/ml .

**Indications :**

- Le VWF est indiqué dans le traitement de la maladie de Willebrand lorsque la Desmopressine est contre-indiquée ou inefficace.

**3- Les anti-protéases :**

**A- Concentré d'antithrombine :**

**Présentations :**

Fraction lyophilisée qui se présente à une concentration minimale de 25 UI/ml

**Conservation :** 2 ans à +4 °C.

**Indications :**

- Déficit héréditaire et acquis d'antithrombine.
- Prévention des thromboses veineuses et profondes.

**B- Concentré d'alpha 1 antitrypsine (AAT) :**

Le produit contient 80-90 % d'AAT et indiqué dans le traitement substitutif des patients atteints d'un déficit constitutionnel en AAT.

**C- Concentré de l'inhibiteur de la C1 estérase :**

Ce produit contient 500-1000 UI de C1 inh, indiqué dans les déficits en inhibiteur de la C1 estérase.

**4- Les immunoglobulines :**

Les immunoglobulines thérapeutiques contiennent essentiellement des IgG et se classent de façon schématique en 2 catégories principales :

**4-1- Les immunoglobulines polyvalentes :**

La composition en anticorps celle de la population générale, utilisé comme traitement substitutif des déficits immunitaires dans les infections graves, le taux d'IgG doit être > 5 g/l.

**4-1- Les immunoglobulines spécifiques :**

Ils ont un titre particulièrement élevé en anticorps de spécifié déterminé, on peut citer :

**Anti-D** : indiqué dans l'allo-immunisation fœto-maternelle à l'Ag D.

**Anti-CMV** : indiqué dans la prévention de toutes infections à CMV dans les situations d'immunodépression.

**Anti-HBV** : pour prévenir l'hépatite B après contamination accidentelle.

Anti-varicelle, anti-rubéole, antitétanique .... ect

A cette classification on ajoute, pour les distinguer, la voie d'administration : les Ig intramusculaires et Ig intraveineuses.

Enfin, on isole aussi les préparations enrichies en IgA et IgM (IgGAM) et les Ig humaines antiallergiques.

## **5- La colle biologique :**

C'est un concentré de facteurs coagulables par la thrombine, réservé à des applications locales.

### **Présentations** :

Un coffret qui contient :

- Un flacon de colle biologique et une seringue préremplie d'aprotinine.
- Un flacon de thrombine lyophilisée et une seringue préremplie de chlorure de calcium.

**Conservation** : 1 ans à +4 °C.

### **Indications** :

Ce produit sanguin a un pouvoir adhésif, hémostatique cicatrisant et antiseptique

Il est utilisé en chirurgie plastique, neurochirurgie, chirurgie cardio-vasculaire, chirurgie dentaire ...etc.