

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2001

THESE N° 31211

**IMMUNOGLOBULINES ANTITETANIQUES ET ANTI-
D : LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
DISPONIBLES A L'OFFICINE**



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le : 2 Avril 2001

PAR

Mr Mourret Loïc

Né le 25 septembre 1976 à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Pr. J. Buxeraud

Mme V. Ratsimbazafy

Mme A. Rousseau

Mme F. Obbé

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur Jacques BUXERAUD

Professeur de Chimie Thérapeutique, U.F.R PHARMACIE , LIMOGES

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame Voahirana RATSIMBAZAFY

Pharmacien hospitalier, C.H.U. LIMOGES

Pour la disponibilité et la gentillesse dont vous avez fait preuve, ainsi que l'aide et l'intérêt que vous avez apportés dans la réalisation de ce travail.

A Madame Annick ROUSSEAU

Maître de Conférence des Universités - HDR

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Françoise OBBEE

Pharmacien d' officine, CHATEAUROUX

Pour votre présence dans ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Madame SERPEAU

Pharmacien hospitalier, CHATEAUROUX

En témoignage de ma gratitude pour votre aide précieuse et l'intérêt que vous avez porté à la réalisation de ce travail.

A mes parents

Qu'ils trouvent dans ce travail, le témoignage de ma profonde reconnaissance pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études.

Avec toute mon affection.

A mon frère et ma belle-sœur

A mon Grand-père

Pour toute l'affection qu'il m'a apportée tout au long de sa vie.

A tous mes amis : Steph, Fred, Mac, Pom-pom, Sandrine, Dieu-Lin, Corinne, Karo, Denis, Alex, Riton, et les autres...

En hommage au soutien apporté au cours de ces années d'étude, et à toutes les soirées mémorables passées ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

RAPPELS SUR LES IMMUNOGLOBULINES

- 1 Structure générale**
- 2 Structure des IgG**
- 3 Principales caractéristiques des cinq classes d'immunoglobulines**
- 4 Fonctions biologiques des immunoglobulines**

FABRICATION DES MEDICAMENTS DU SANG (MDS)

- 1 Les différents acteurs**
- 2 Le système d'assurance qualité plasma**
- 3 Préparation des MDS disponibles à l'officine : le fractionnement plasmatique**
- 4 Sécurisation des MDS**
- 5 Contrôle de qualité des produits intermédiaires et du produit fini**

LES MEDICAMENTS DU SANG DISPONIBLES A L'OFFICINE : DES IMMUNOGLOBULINES G

1 Les immunoglobulines antitétaniques

1.1 Rappels concernant le tétanos

1.2 GAMMATETANOS®

2 Les immunoglobulines anti-D

2.1 L'allo-immunisation

2.2 Physiopathologie de l'allo-immunisation par transfusion de globules

rouges Rh D + chez un sujet Rh D

2.3 NATEAD®

3 Législation des MDS

3.1 Le régime de prescription

3.2 Le régime de dispensation à l'officine

3.3 Conditions de prise en charge

3.4 Traçabilité des MDS en France

3.5 Règles particulières d'étiquetage

3.6 Les commandes auprès des grossistes-répartiteurs

3.7 Les règles de délivrance

3.8 Administration des MDS, disponibles à l'officine, par un membre d'une profession de santé hors établissement de soin et hors établissement de transfusion ou par tout organisme habilité à dispenser des MDS, autres que les pharmaciens d'officine ou les établissements de santé

4 Pharmacovigilance des MDS

CONCLUSION

INTRODUCTION

Pendant des siècles, l'homme a cherché à utiliser le sang pour redonner la santé et prolonger la vie. Mais jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, les tentatives d'administration par voie veineuse de sang animal puis de sang humain se soldèrent par des échecs qui furent pendant longtemps inexplicables. La découverte par Landsteiner en 1900 du premier système de groupe sanguin (ABO) révolutionna la transfusion et permit la transfusion directe de bras à bras c'est à dire, l'administration de sang total à un patient à partir d'un donneur placé à son côté pendant la durée de l'opération et à l'aide d'une canule reliant les deux systèmes vasculaires.

Après la Seconde Guerre mondiale, les connaissances biologiques, les progrès réalisés dans le domaine de la conservation du sang et le développement des techniques de fractionnement ont rendu possible la séparation et l'utilisation thérapeutique des différents éléments du sang humain qui, à la différence du sang total, ont chacun des indications qui leur sont propres. Un seul don de sang peut donc profiter à plusieurs patients dont les besoins thérapeutiques sont différents, mais également la mise en commun de plusieurs dons permet l'obtention de composants présents en très faible quantité dans le sang.

Les Etablissements Français du Sang (EFS) s'appliquent à séparer sélectivement les globules rouges, les plaquettes et les granulocytes. Les centres de fractionnement quant à eux s'engagent à fractionner le plasma pour obtenir plasma, immunoglobulines, facteurs de coagulation et inhibiteurs de la coagulation. Ainsi, après la collecte de sang total ou de sa composante plasmatique (plasmaphérèse), ces établissements fournissent à l'issue de ces techniques de séparation deux types de produits :

- les produits sanguins labiles (éléments cellulaires) qui sont des préparations traitées et utilisées à l'unité avec tous les problèmes de compatibilité que comportent leur utilisation thérapeutique ;
- les produits sanguins stables ou Médicaments Dérivés du Sang (MDS) qui sont obtenus industriellement à partir de lots de plusieurs milliers de litres de plasma provenant de milliers de dons. Ces produits ne sont utilisables que sur prescription médicale. En France, ils ne peuvent être préparés, à partir du sang ou de ses composants collectés par les établissements français du sang, que par le groupement d'intérêt public dénommé Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB). Suite à la directive européenne 89/381/CEE du 14 juin 1989 et à l'adoption consécutive par la France de la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 modifiée par la loi du n°94-43 du 18 janvier 1994, les produits sanguins stables sont devenus des « médicaments » et obéissent donc aux dispositions législatives et réglementaires du livre V du Code de la Santé Publique (CSP).

Depuis 1980, le nombre de dons de sang a très sensiblement diminué : il était d'environ 4.2 millions et était estimé en 1997 à moins de 3 millions. Cette baisse :

- est liée notamment à une démotivation des donneurs et à un renforcement des critères d'exclusion du don de sang ;
- traduit la prise de conscience que la transfusion, comme toute technique médicale utilisant des produits d'origine biologique, comporte des risques de transmission d'agent infectieux : l'affaire du « sang contaminé » étant une malheureuse illustration ;
- est également due au développement de nouvelles méthodes de transfusion (transfusion autologue) ou de nouvelle technique visant à améliorer l'efficacité et la sécurité des produits utilisés (produits issus du génie génétique et produits de synthèse).

**RAPPELS SUR LES
IMMUNOGLOBULINES**

Introduction

Les deux types principaux de cellules immunitaires sont: les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B proviennent surtout des cellules de la moelle osseuse chez les animaux supérieurs et de la bourse de Fabricius chez les oiseaux. Le T indique que les lymphocytes proviennent du thymus.

Les cellules T interviennent dans divers processus immunologiques importants influençant les cellules, tels que le rejet de greffe, les réactions d'hypersensibilité, la défense contre les cellules malignes et contre plusieurs virus.

Les cellules B sont responsables de la synthèse des anticorps humoraux, circulants, connus aussi sous le nom d'immunoglobulines (1).

1 Structure générale

Les immunoglobulines sont des protéines de 150 kDa, constituées de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux, reliées par des ponts disulfure (**Figure 1**). Elle comporte chacune, deux chaînes lourdes H (Heavy) et deux chaînes légères L (Light) :

- La nature (γ , α , μ , δ , ϵ) des deux chaînes lourdes (H) définit les cinq classes : IgG (quatre sous classes de 1 à 4), IgA (2 sous classes), IgM (2 sous classes), IgD et IgE. Les chaînes lourdes sont constituées d'un domaine variable (V) et de 3 à 4 domaines constants (C).
- Les chaînes légères (L) sont de deux natures (λ , κ). Elles sont constituées d'un domaine variable (V) et d'un domaine constant (C). Les deux variétés de chaînes λ et κ coexistent chez un même individu, et se différencient dans la séquence des acides aminés au voisinage du pont disulfure reliant chaîne H et chaîne L.

Chaque type de chaîne lourde peut être combinée à chaque type de chaîne légère (2).

1.1 Chaînes légères

Elles sont constituées en moyenne de 220 acides aminés et divisées en deux parties :

- Un segment variable correspondant à la partie NH₂ terminale du peptide.
- Un segment constant correspondant à la partie COOH terminale (3).

1.1.1 Partie constante

On distingue 2 types de chaînes légères, κ et λ . Les régions constantes κ et λ présentent environ 30 à 40 % d'homologie (3).

1.1.1.1 Chaînes κ

Cette partie est appelée CL et est située côté COOH terminal. Deux acides aminés sont variables dans cette zone, il s'agit de l'acide aminé 191 (valine ou leucine) et de l'acide aminé 122 (acide aspartique ou asparagine). Dans cette partie constante se trouve un pont disulfure permettant de fixer la chaîne lourde à la chaîne légère par l'intermédiaire de deux cystéines 134 et 194.

1.1.1.2 Chaînes λ

La partie constante des chaînes λ est présente au même endroit c'est à dire côté COOH terminal. L'acide aminé 190 peut être soit de l'arginine, soit de la leucine. Enfin, chaîne légère et chaîne lourde sont reliées grâce à un pont disulfure entre les acides aminés 135 et 194.

1.1.2 Partie variable

Elle est notée VL et se situe côté NH₂ terminal. Il existe une grande variabilité de ce peptide entre chaîne légère d'individus identiques ou différents. Dans cette zone variable, certains acides aminés sont fixes, c'est le cas des molécules de cystéine (notamment celles incluses dans les ponts disulfure intra chaîne). En revanche, il existe deux zones hyper variables en acides aminés au niveau des segments 25-35 et 89-96, et ceci chez un même individu.

1.2 Chaînes lourdes

Elles sont plus longues que les chaînes légères puisqu'elles sont formées de 440 acides aminés approximativement. Leurs parties constantes sont situées côté COOH terminal, et leurs parties variables côté NH₂ terminal (3).

1.2.1 Partie constante

C'est la séquence de la partie constante des chaînes H (lourdes) qui permet de déterminer les cinq catégories de chaîne H. De plus, le nombre de ponts disulfure qui relie les chaînes lourdes les différencie encore. Ainsi, ce nombre variant 2 à 5 nous indique les divers sous classes d'IgG. Au niveau des ponts disulfure, les chaînes H peuvent se courber plus ou moins. Cette flexibilité est due à la présence de glycocolle. C'est à cet endroit bien précis que l'on distingue au sein d'une même IgG trois domaines CH1, CH2, CH3, où CH1 se trouve immédiatement en face de la partie constante CL des chaînes légères. Comme pour les chaînes L, des ponts disulfure intra chaînes relient les cystéines.

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines. En effet, de nombreuses molécules de glucides sont fixées sur ces peptides.

1.2.2 Partie variable

Elle est nommée VH et se situe côté NH2 terminal du peptide, en face de la partie variable de la chaîne légère (VL). Ce segment variable comporte de nombreux ponts intra chaînes ainsi que des acides aminés hyper variables.

2 Structure des IgG

C'est la double fonctionnalité des IgG (reconnaissance et liaison à l'antigène, ainsi que fonctions effectrices) qui confère à ces molécules leurs propriétés biologiques.

Chaque IgG possède deux sites de liaison à l'antigène.

Une molécule d'IgG peut être fragmentée en trois par l'action de la papaïne, on obtient alors :

- deux fragments Fab identiques possédant chacun un site de reconnaissance et de liaison à l'antigène (monovalence), formé d'une chaîne légère d'une part et d'une partie NH2 terminal d'autre part. Chaînes légères et chaînes lourdes sont reliées par des ponts disulfure interchaînes ;
- un fragment Fc intact constitué uniquement de chaîne lourde côté COOH terminal et reliée également par des ponts disulfure interchaînes.

L'action de la pepsine concentrée crée un fragment $F(ab')_2$ qui conserve sa bivalence et le fragment est partiellement protéolysé (2).

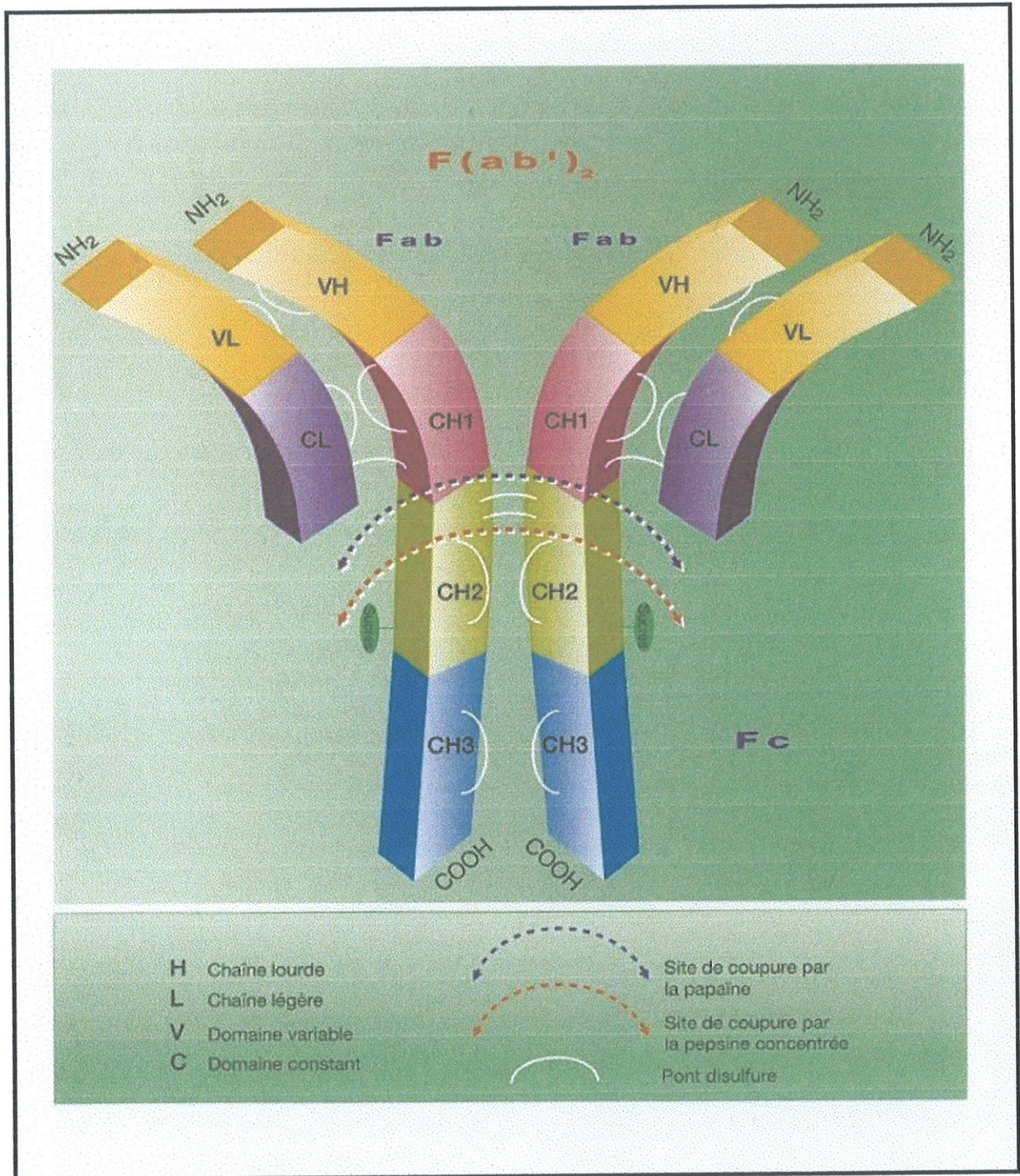


Figure 1 : Structure d'une IgG

3 Principales caractéristiques des cinq classes d'immunoglobulines

Tableau I : Caractéristiques des 5 classes d'immunoglobuline (4)

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Taux sérique moyen chez l'adulte (g/L)	125 +/- 3	2.1 +/- 0.5	1.25 +/- 0.5	0.04	0.0004
Poids moléculaire	150000	160000	950000	175000	190000
Constante de sédimentation	6.6	7, 9, 11, 14	19	7	8
Teneur en glucides (%)	3	7	10	9	13
Demie-vie (jours)	23	5.8	5.1	2.8	2.5
Synthèse (mg/kg/jour)	33	24	6.7	0.4	0.016
Quantité totale circulante (mg/kg)	494	95	37	1.1	0.019
Fixation du complément	+ (sauf IgG4)	-	+	-	-
Lyse antibactérienne (1)	+	+	+++	?	?
Activité antivirale (1)	+	+++	+	?	?
Autres propriétés biologiques	Passage transplacentaire	Présence dans les sécrétions sous forme d'IgA sécrétoires dimériques	Réponse humorale primaire, facteur rhumatoïde	Molécule de surface des lymphocytes primaires	Médiateur de l'anaphylaxie

4 Fonctions biologiques des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont synthétisées par les lymphocytes B à la surface desquels elles servent de récepteurs à des antigènes. Après transformation des lymphocytes B en plasmocytes, elles sont excrétées et sont capables de se coupler spécifiquement avec les antigènes pour les neutraliser (2).

Elles assurent la réponse immunitaire humorale.

4.1 Les fonctions essentielles

Elles sont au nombre de quatre (**Tableau II**) :

- reconnaissance de l'antigène ;
- liaison à l'antigène ;
- neutralisation des toxines, bactéries, virus, parasites, allergènes ou autres substances antigéniques ;
- neutralisation d'auto-anticorps et modulation de la réponse immunitaire humorale et cellulaire (2).

Tableau II : Fonctions essentielles des Ig

Fragments Fab Fonctions de reconnaissance	Fragment Fc Fonctions effectrices
<ul style="list-style-type: none">✓ Reconnaissance spécifique de l'antigène✓ Liaison à l'antigène	<ul style="list-style-type: none">✓ Fixation du complément (après liaison à l'antigène) pour les IgM, IgG3, IgG1, IgG2 (dans l'ordre de réactivité croissante)✓ Fixation sur les récepteurs Fc des monocytes, macrophages, cellules K, polynucléaires, cellules NK, lymphocytes B...✓ Passage de la barrière placentaire (IgG)✓ Passage dans le lait maternel (IgG et IgA)✓ Fixation sur les mastocytes et les polynucléaires basophiles (IgE, IgG4, IgG1...)

4.2 Fonctions des domaines d'IgG

Tableau III : Fonctions des différents domaines d'IgG (2)

Domaines	Fonctions
VH+VL	Liaison à l'antigène
CH1	Liaison au facteur C4b du complément
CH2	Fixation du complément (C1q) Contrôle du taux de catabolisme
CH3	Liaison aux récepteurs Fc des macrophages et des monocytes
CH2+CH3	Liaison : <ul style="list-style-type: none">➤ à la protéine A du staphylocoque➤ aux récepteurs Fc des syncytiotrophoblastes, des polynucléaires neutrophiles, des cellules K et des cellules épithéliales de l'intestin

**FABRICATION DES MEDICAMENTS
DERIVES DU SANG (MDS)**

La qualité et la sécurité des médicaments reposent sur l'évaluation des risques, la vigilance, le contrôle des produits et la maîtrise des procédés (**Figure 2**). La sécurisation des MDS est un des axes prioritaires de développement tant par l'amélioration constante de la qualité du plasma que par la mise en œuvre de procédés de fabrication innovants.

Les exigences en matière de Médicaments Dérivés du Sang humain amènent à distinguer trois étapes spécifiques de sécurisation :

- la sélection médicale des donneurs et la qualification biologique du plasma, matière première pharmaceutique ;
- la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes d'élimination et d'inactivation virales ;
- la traçabilité qui assure un lien permanent entre le donneur et le patient traité par des MDS (5).

1 Les différents acteurs

La sécurité des MDS repose sur l'application de la Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 (6), relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. La Loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 (7) redéfinit le rôle de chacun des acteurs.

En France, la qualité du plasma résulte d'un partenariat entre :

- les donneurs de sang ;
- les Etablissements Français du Sang (EFS) régionaux ou intra-régionaux ;
- l'Agence Française du Sang (AFS), remplacée par l'Etablissement Français du Sang (EFS) au niveau national dans le cadre de l'application de la Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 (7);
- le Laboratoire de fabrication : Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB);
- l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

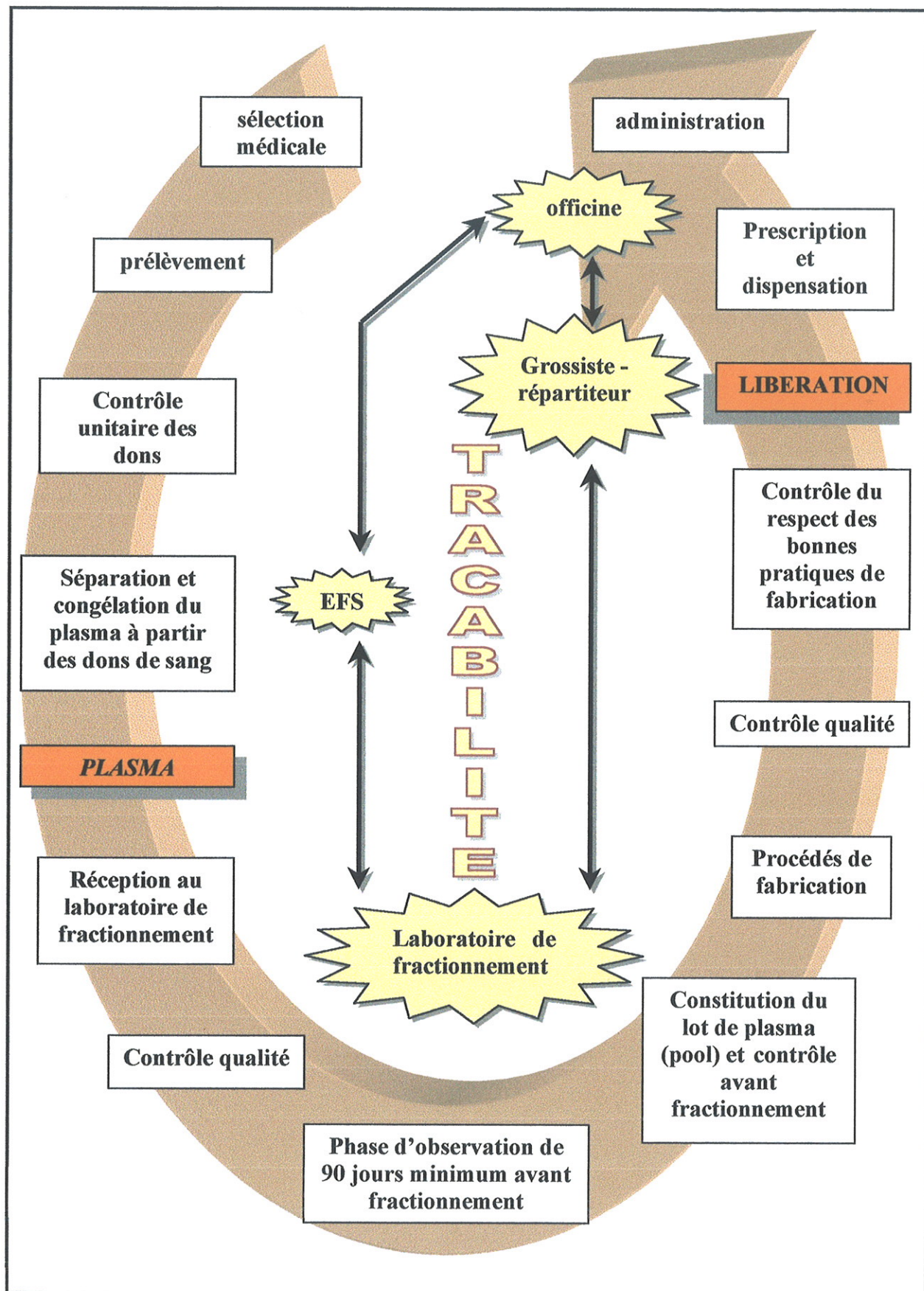


Figure 2 : Fabrication, contrôle et traçabilité des MDS

Ce partenariat repose sur l'échange permanent d'informations en vue d'optimiser la qualité et d'assurer l'adéquation entre l'approvisionnement en plasma et la demande en médicaments. Chacun des acteurs joue un rôle spécifique qui permet de garantir la sécurité des MDS vis-à-vis des agents pathogènes connus mais aussi d'appliquer le principe de précaution vis-à-vis des agents transmissibles non conventionnels (ATNC), ou émergents (5).

1.1 Donneurs de sang et Etablissements Français du Sang

1.1.1 Les donneurs de sang

La Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 (6), relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, fixe les conditions de la collecte du sang humain ou de ses dérivés. Elle renforce les mesures de sécurité transfusionnelle et exige l'application des principes éthiques du bénévolat, de l'anonymat du don et du consentement du donneur. Il y a aujourd'hui environ deux millions de donneurs de sang bénévoles en France. Le don du sang obéit à trois prérogatives : il est bénévole, anonyme et volontaire (5).

1.1.2 Les Etablissements Français du Sang (EFS)

Depuis la Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 (6), les sites transfusionnels sont regroupés en EFS. Chaque EFS comprend un ou plusieurs plateaux techniques regroupant les activités de qualification du don et de préparation des Produits Sanguins Labiles (PSL). En France, les EFS ont l'exclusivité de la collecte du sang ou de ses composants. Ils exercent une mission de Santé Publique et assurent la préparation et la distribution des PSL : concentrés de globules rouges, de plaquettes, de granulocytes, et plasma à visée thérapeutique. Les EFS assurent également la préparation du plasma pour le fractionnement. Les EFS et leurs sites transfusionnels sont agréés. Depuis 1999, ces agréments sont sous la responsabilité de l'AFSSAPS. La liste des EFS agréés est publiée au Journal Officiel. Le non respect des règles très strictes regroupées dans les Bonnes Pratiques Transfusionnelles entraîne la suspension voire le retrait de l'agrément par l'AFSSAPS. Chaque EFS est soumis à l'inspection de l'AFSSAPS qui contrôle :

- le respect des conditions de préparation, de conservation et de délivrance des produits sanguins et l'application des Bonnes Pratiques Transfusionnelles ;
- la gestion administrative et financière de l'EFS.

Le LFB contracte avec chaque EFS une convention d'approvisionnement fixant la qualité, la quantité et les spécificités du plasma et prévoyant les audits-qualité de chaque EFS par le LFB. Le plasma pour fractionnement est une matière première pharmaceutique. A ce titre, l'EFS, fournisseur, respecte le «cahier des charges plasma» qui fixe les critères d'acceptation d'une unité de plasma. Celui-ci, établi par le LFB en collaboration avec l'AFS et chaque EFS, est révisé régulièrement.

Dans le cadre de cette convention, les EFS sont également chargés de communiquer au LFB les informations d'hémovigilance post-dons, post-transfusionnelles ou autres (5).

1.2 Le LFB (Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies

Le LFB a été créé le 31 mai 1994, dans le cadre de la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 (6) relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. Il est à la fois le partenaire du système transfusionnel qui assure son approvisionnement en plasma et le laboratoire pharmaceutique ayant le monopole de la fabrication des MDS en France, bien qu'il ne soit pas le seul laboratoire à commercialiser des MDS sur le territoire français (8). En effet, il est le seul laboratoire habilité à fractionner le plasma collecté sur le territoire national par les EFS.

L'activité du LFB s'inscrit dans une démarche de qualité totale, depuis l'engagement contractuel, passé avec les EFS, sur l'exigence de la qualité du plasma, jusqu'à la distribution des MDS aux pharmaciens, en passant par la sécurisation et la fiabilité de leur procédé de fabrication.

Le LFB s'engage à assurer le plus haut niveau de sécurité à ses médicaments. Cette sécurité repose d'une part sur la qualité du plasma, et d'autre part sur le développement de nouveaux contrôles et de nouvelles étapes de sécurisation dans les procédés de fabrication (5).

1.3 Les autorités

1.3.1 L'agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

L'AFSSAPS a été créée par la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998. C' est un établissement public, placé sous la tutelle du Ministère chargé de la Santé. Elle veille à la fabrication, à l'importation, à l'exportation, à la mise sur le marché des médicaments à usage humain et des réactifs de laboratoire destinés aux analyses médicales.

En France, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ne peut être accordée à un MDS que dans la mesure où le plasma d'origine provient de dons bénévoles, anonymes, et volontaires. Si le plasma provient de donneurs rémunérés, une autorisation ne sera accordée, par dérogation, qu'en cas d'amélioration en terme d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou si des termes d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires nationaux.

L'AFSSAPS établit les Bonnes Pratiques Transfusionnelles, homologuées par le Ministère chargé de la Santé et publiées au Journal Officiel. Le respect des lois et règlements applicables aux ETS est soumis à l'inspection de l'Agence. Elle vérifie notamment les conditions de préparation, de contrôle, de conservation et de délivrance des Produits Sanguins Labiles (PSL) ainsi que le respect des Bonnes Pratiques Transfusionnelles.

L'AFSSAPS est également chargé de recueillir ou faire recueillir l'ensemble des données sur la pratique transfusionnelle, notamment en vue des actions d'hémovigilance.

L'AFSSAPS prend les décisions relatives aux autorisations, suspensions ou retraits des agréments des EFS (5).

Enfin, dans ces missions, l'Agence a la responsabilité de police sanitaire vis-à-vis des produits de santé.

1.3.2 L'Établissement Français du Sang (EFS)

L'EFS est un établissement public placé sous la tutelle du Ministère de la Santé.

L'EFS contribue à la définition et à l'application de la politique de transfusion sanguine, coordonne et contrôle l'activité et la gestion des EFS régionaux ou inter-régionaux. Elle a pour mission de garantir le plus haut niveau de sécurité possible et la satisfaction des besoins sanitaires. Elle favorise l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions médicales,

scientifiques et technologiques dans le respect des principes éthiques. Elle participe, pour finir, à la promotion du don de sang (5).

2 Le système d'assurance qualité plasma

2.1 Le programme qualité plasma

La qualité du plasma est le premier élément du dispositif global qui permet au laboratoire de fractionnement de garantir le plus haut niveau possible de sécurité de ses MDS. Le programme Qualité Plasma regroupe l'ensemble des actions et projets de développement dans ce domaine. Les mesures mises en œuvre au sein de ce programme reposent sur cinq éléments (5).

2.1.1 Les exigences réglementaires

Les Bonnes Pratiques de Fabrication comportent une ligne directrice particulière relative à la fabrication des MDS. Elle stipule « dans la mesure où toutes les étapes de la fabrication mais aussi la collecte du sang ou du plasma influent sur la qualité du produit final, la collecte du sang ou du plasma destinés à la fabrication des dérivés doit s'effectuer suivant un système adéquat d'assurance qualité ».

2.1.2 Une convention d'approvisionnement

C'est un engagement contractuel entre le LFB et chaque EFS, relatif à la qualité du plasma livré au laboratoire de fractionnement. Elle prévoit le respect du cahier des charges déterminant les critères de qualification du plasma par l'EFS. Cette convention prévoit également les audits-qualité effectués par le fractionneur dans chaque EFS.

2.1.3 Le cahier des charges plasma

La matière première entrant dans la préparation d'un médicament doit répondre aux exigences suivantes : spécifications, traçabilité, sécurité et innocuité.

Le cahier des charges plasma regroupe l'ensemble des Bonnes Pratiques Transfusionnelles ainsi que les exigences propres au laboratoire de fractionnement.

Les bases contractuelles du cahier des charges sont :

- les Bonnes Pratiques Transfusionnelles de collecte, de préparation, de qualification, de stockage et de distribution ;
- les Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- les différents textes réglementaires relatifs à l'hémovigilance et à la Pharmacovigilance ;
- la monographie des Pharmacopées Européenne et Française « plasma humain pour fractionnement » ;
- la réglementation nationale définissant les caractéristiques du plasma pour fractionnement.

Par ailleurs, le cahier des charges décrit les contrôles de conformité effectués par le LFB à réception du plasma et stipule que l'EFS contractant s'engage à permettre au laboratoire de fractionnement de procéder régulièrement à des « audits qualité fournisseurs ».

2.1.4 Les audits qualité fournisseurs

Conformément à la convention d'approvisionnement, un audit qualité est réalisé dans chaque EFS par la Direction des Relations Transfusionnelles du LFB afin de garantir la qualité du plasma pour fractionnement.

Ces audits qualité permettent également de vérifier le respect des procédures d'information d'hémovigilance.

Ces audits peuvent donner lieu à la mise en place d'actions correctives au niveau de l'EFS.

En cas de dysfonctionnement majeur constaté, portant sur la qualité et/ou la sécurité, le laboratoire de fractionnement informe l'AFS, et toute autre autorité sanitaire si besoin, de ses réserves quant à l'acceptation du plasma pour fractionnement préparé sur le site.

2.1.5 Les bilans qualité

Ce sont des indications permettant de mesurer l'impact des actions engagées en vue d'améliorer la qualité du plasma pour fractionnement. Les principaux bilans portent sur :

- les conformités physiques des poches de plasma réceptionnées au laboratoire de fractionnement ;
- les conformités concernant l'identification des poches de plasma ;
- les conformités biologiques du plasma.

Ainsi, la qualité du plasma est assurée grâce à une collaboration étroite entre les ETS et le LFB.

2.2 Rôle des Etablissements Français du Sang

2.2.1 Sélection médicale des donneurs

Elle a pour objectif d'exclure du don de sang les populations présentant des facteurs de risque. Sur un plan éthique et de Santé Publique, il s'agit de vérifier que la personne est en bonne santé pour (5) :

- donner son sang sans compromettre sa propre santé ;
- éviter de transmettre au receveur de PSL une maladie ou un agent pathogène ;
- éviter tout prélèvement conduisant à un plasma impropre à l'utilisation pour le fractionnement.

Cette sélection est confiée au médecin de collecte spécifiquement qualifié aux Bonnes Pratiques Transfusionnelles. Elle repose sur :

- l'information pré-don du donneur ;
- l'entretien médical pré-don ;
- l'examen clinique pré-don.

Cette première étape va contribuer de manière significative à la qualité du plasma, matière première pharmaceutique.

2.2.1.1 Principes du don de sang

2.2.1.1.1 Principes éthiques relatifs au don de sang

La Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 précise que la transfusion sanguine s'effectue dans l'intérêt du receveur et relève des principes éthiques du bénévolat, de l'anonymat du don et de l'absence de profit. Le prélèvement ne peut être fait qu'avec le consentement du donneur par un médecin ou sous sa direction et sa responsabilité (5).

- **Bénévolat**
Aucun avantage ni rémunération ne peuvent être alloués au donneur. Plusieurs textes européens confirment ce principe : « l'achat et la vente du sang sont contraires au principe d'inaliénabilité et de non-commercialisation du corps humain et des parties du corps humain ».
- **Anonymat**
Le receveur ne doit pas connaître l'identité du donneur, ni le donneur celle du receveur. Ce principe est parfaitement compatible avec le système mis en place pour assurer la traçabilité des PSL et des MDS. Les noms des donneurs et receveurs (ou des patients) sont conservés au niveau des EFS et des établissements de soins. Ils sont accessibles à tout moment pour mener efficacement les enquêtes de traçabilité descendante et ascendante.
- **Volontariat**
Le donneur est volontaire. Le prélèvement ne peut être fait qu'avec le consentement du donneur. Ce consentement est recueilli par un médecin habilité à la collecte ou sous sa direction et sa responsabilité.

2.2.1.1.2 Règles de collecte du sang

Les EFS ont l'exclusivité de la collecte du sang et du plasma humain sur le territoire français.

- **Limites d'âge**
Dans le cas d'un don de sang total, le donneur doit être âgé de 18 à 65 ans. Un premier don ne peut être fait par une personne de plus de 60 ans. Pour le don de plasma par aphérèse, l'âge du donneur ne peut aller au delà de 59 ans.
- **Fréquence des dons**
Le nombre de dons de sang total annuel maximal est fixé à cinq chez un homme et à trois chez une femme. Un intervalle de huit semaines minimum doit être respecté entre deux dons de sang total. Il doit s'écouler au moins deux semaines entre un don de sang total et un don de plasma par aphérèse, ou entre deux dons de plasma par aphérèse. Un donneur n'est pas autorisé à donner son sang plus de vingt fois par an, tous dons confondus.
- **Quantité prélevée**
Le volume maximum de sang prélevé chez un donneur est de 8 ml/kg (ou 13% du volume sanguin estimé à partir du poids et de la taille du donneur), soit environ 400 à 500 ml maximum par don. Si le donneur a un poids inférieur à 50 kg, le don ne doit pas excéder un volume de 350 ml, le sang étant alors destiné aux préparations pédiatriques. Le prélèvement de sang total ne doit pas durer plus de dix minutes. Pour le don de plasma par aphérèse, le volume maximal prélevé est de 600 ml par don.

2.2.1.2 Critères de sélection des donneurs

La sélection des donneurs est une exigence majeure pour assurer le plus en amont possible la sécurité transfusionnelle. L'objectif essentiel est de réduire les risques qui peuvent subsister lors des fenêtres de séroconversion ou du fait de nouveaux agents pathogènes encore mal identifiés tels que les Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) par exemple. Quel que soit le devenir du don (transfusion sanguine d'un PSL ou fabrication d'un MDS), le donneur est soumis aux mêmes exigences de sélection.

2.2.1.2.1 L'information pré-don

La qualité de l'entretien médical repose sur l'information préalable du donneur. Le document pré-don informe le donneur sur les risques auxquels il pourrait exposer le futur receveur, mais également sur les risques qu'il encourt en fonction de son état de santé.

Les principales contre-indications liées au mode de vie y sont présentées afin que le donneur décide, le cas échéant, de se soustraire spontanément au don. Ce document technique l'informe également sur les différentes maladies transmissibles par voie sanguine.

Cette information pré-don permet l'auto exclusion de certains donneurs.

2.2.1.2.2 L'entretien médical

L'entretien médical est conduit par un médecin spécifiquement formé aux exigences des règles de la sélection clinique et de la sécurité transfusionnelle. Le médecin responsable de la collecte mène l'entretien médical de manière précise, exhaustive et rigoureuse de façon à retenir les personnes aptes au don et écarter celles dont le don pourrait nuire au patient ou à leur propre santé.

L'entretien est orienté plus spécifiquement sur le dépistage des affections contre-indiquant le don et sur le dépistage des maladies transmissibles bactériennes, virales ou parasitaires. Le médecin doit également s'assurer que le donneur n'est pas candidat au don dans le but d'un dépistage anonyme et gratuit. Cet entretien est mené à l'aide d'un questionnaire d'orientation établi par l'AFS.

2.2.1.2.3 Les différentes contre-indications

- **Les contre-indications au don à l'égard du risque possible de transmission d'une Encéphalopathie Subaiguë Spongiforme Transmissible (ESST) par les PSL et les MDS (5)**

Elles ont été régulièrement actualisées (**Tableau IV**).

Tableau IV: Contre-indications absolues au don de sang

Note de l'EFS du :	Contre-indications absolues au don
23 décembre 1992	Traitement par des substances dérivées d'hormones extractives hypophysaires d'origine humaine (hormones de croissance)
12 novembre 1993	Antécédents familiaux de maladies neurodégénératives à composante génétique, telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob
4 mars 1994	Signes cliniques neurologiques et traitement par des gonadotrophines extractives hypophysaires d'origine humaine
24 mai 1995	Antécédents de greffe de tissus (cornée et dure-mère), d'intervention neurochirurgicale et d'exploration cérébrale invasive
15 septembre 1997	Tout antécédent de transfusion sanguine ou tout autre traitement par des produits biologiques d'origine humaine non sécurisés (tympan, autre tissu humain homologue...)
27 octobre 1997	Traitement par des glucocérebrosidases extractives d'origine placentaire

- Principales contre-indications médicales au don du sang

Tableau V : Contre-indications médicales au don du sang

Contre-indications fondées et prouvées
Maladies infectieuses transmissibles
<p>➤ Bactériennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toute fièvre ou infection survenue au cours du mois précédent ; - gastro-entérite fébrile au cours des six derniers mois (risque de transmission de <i>Yersinia enterocolitica</i>) ; - tuberculose ; - mononucléose infectieuse. <p>➤ Parasitaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - séjour ou retour d'une zone à risque de paludisme depuis moins de quatre mois ; - antécédents de crises palustres ; - toxoplasmose au cours de l'année précédente ; - autres parasitoses. <p>➤ Virales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'hépatite ou d'ictère avec réaction positive à l'antigène HBs ou aux anticorps anti-VHC ; - contact avec un cas d'hépatite dans les six derniers mois ; - notion de risque de contagie dans les douze derniers mois ; - signes et symptômes d'une infection VIH ; - antécédents de maladie(s) sexuellement transmissible(s).

Autres

- poids inférieur à 45 kg ;
- dernier don de sang total ou de plaquettes datant de moins de huit semaines

Contre-indications relevant du principe de précaution

Traitements

- vaccination depuis trois semaines contre l'hépatite B (risque de résultats faussement positifs lors de la recherche de l'antigène HBs au cours de la qualification biologique du don) ;
- vaccination contre la fièvre jaune (virus atténué). Cependant, les vaccinations à base de vaccins à virus tués (grippe par exemple) ne sont pas contre-indiquée ;
- prise d'anti-agrégants plaquettaires (la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoire depuis huit jours contre-indique le don de plaquettes uniquement) ;
- prise de médicaments allergisants ;
- désensibilisation en cours ;
- prise de médicaments à effet tératogène (acitrétinoïne, isotrétinoïne) ;
- prise d'un médicament au long cours ;
- traitement par les protéines coagulantes ;
- traitement par les hormones extractives hypophysaires d'origine humaine : hormone de croissance, gonadotrophines ;
- traitement par la glucocérebroside extractive d'origine placentaire.

Antécédents médico-chirurgicaux

- soins dentaires depuis moins de trois jours (extraction, abcès) ;
- allergie aiguë depuis un mois (urticaire, eczéma) ;
- troubles cardiaques (malformations, pathologie coronarienne, valvulopathies...) ;
- troubles circulatoires, hypertension artérielle ;
- pathologie hématologique (anémie, carence en fer, leucémie, troubles de la coagulation...), troubles pulmonaires ;
- toute intervention chirurgicale dans les quatre derniers mois ;
- grossesse ou accouchement depuis moins de six mois, allaitement ;
- antécédents transfusionnels ;
- greffe de tissus d'origine humaine non sécurisés comme les greffes de peau, de cornée, de dure-mère, de tympan ;
- antécédents neurologiques personnels (tétanie, malaises, épilepsie, paralysie, spasmophilie) qui peuvent entraîner des incidents au moment du prélèvement ;
- troubles neurologiques déclarés, maladie neurodégénérative grave, maladie de Creutzfeldt-Jakob, et autres ;
- antécédents de neurochirurgie intéressant le système nerveux central et antécédents d'exploration cérébrale invasive (examen stéréotaxique) ;
- antécédents familiaux d'encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible : maladie de Creutzfeldt-Jakob, insomnie fatale familiale et syndrome Gerstmann-Sträussler Scheinker.

N.B. : la transmissibilité familiale de la maladie d'Alzheimer n'est pas démontrée et la clinique est différente de celle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. En l'état actuel des connaissances sur cette maladie, il n'est pas nécessaire d'exclure du don de sang les enfants dont un des parents est atteint de la maladie d'Alzheimer.

Comportements à risque

- tout usage de drogue par voie intraveineuse, même une seule fois, même ancien ;
- homo- et/ou bisexualité masculine ;
- toute relation sexuelle, même occasionnelle, avec un nouveau partenaire, sans protection dans les six derniers mois ;
- tout rapport sexuel, même unique, depuis six mois avec un partenaire séropositif ou étant lui-même dans une situation à risque ;
- toute relation sexuelle avec des personnes prostituées ;
- tatouage, « piercing », acupuncture, blessure avec du matériel souillé au cours des six derniers mois ;
- sujets originaires (ou ayant séjourné depuis moins de six mois) en zone d'endémie du SIDA (Afrique Noire) ou dans un pays où les maladies transmissibles par le sang sont fréquentes (Afrique, Caraïbes, Asie du sud-est).

Cette politique préventive de santé publique est efficace. Il faut savoir que la majorité des contre-indications est temporaire. Avant tout contrôle biologique, ces mesures de sélection médicale des donneurs de sang (information pré-don et entretien médical) amènent à exclure en moyenne 11.3 à 16.5% des personnes se présentant (source AFS, Rapport sur l'activité de transfusion sanguine – août 1996 - décembre 1997).

2.2.1.2.4 Examen clinique

L'entretien médical est complété par un examen clinique permettant d'évaluer l'état général du donneur. L'examen clinique comprend également la mesure de la pression artérielle et du poids, le donneur devant peser au minimum 45 kg.

2.2.1.2.5 Information post-don

A la fin de l'entretien médical, le médecin informe le donneur de la possibilité de contacter, *a posteriori* et de manière confidentielle, l'EFS pour tout événement nouveau ou non évoqué lors de l'entretien médical. Un document d'information post-don devra être remis au donneur.

2.3 Préparation du plasma pour fractionnement

Le plasma pour fractionnement peut provenir de dons de sang total déplasmatisé (plasma séparé des éléments figurés destinés à la transfusion) ou de dons de plasma par aphérèse.

La préparation du plasma pour fractionnement est effectuée sur les plateaux techniques des EFS, conformément aux Bonnes Pratiques de Prélèvement et de Préparation des PSL ainsi qu'aux caractéristiques du plasma pour fractionnement, sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien (5).

2.3.1 Modes d'obtention du plasma pour fractionnement

Le plasma utilisé pour la fabrication des MDS peut avoir deux origines différentes.

- **Plasma issu de sang total**

Près de 95% du plasma pour fractionnement réceptionné au laboratoire français de fractionnement est issu de la déplasmatisation du sang total.

La séparation du plasma par centrifugation des poches de sang total est effectuée dès que possible et au maximum dans les 24 heures qui suivent le prélèvement de sang. Cette opération est réalisée par l'EFS au sein d'unités de traitement du sang réservées à cet usage et entretenues conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation. Le plasma est alors recueilli dans des poches de prélèvement agréées, puis congelé et stocké à l'EFS. Quelle que soit son origine, chaque unité de plasma comporte un échantillon apparié, solidaire de la poche.

- **Plasma issu d'aphérèse**

Il ne représente que 5% du plasma réceptionné.

Cette méthode consiste à restituer les cellules au cours du don et à ne conserver que le plasma.

Au cours du prélèvement, le débit est vérifié à intervalles réguliers, la poche est agitée et la masse contrôlée. Des échantillons sont prélevés au bras du donneur et dûment étiquetés. En fin de prélèvement, la poche est scellée hermétiquement dans les plus brefs délais et de manière irréversible, afin d'exclure toute contamination microbienne.

2.3.2 Catégories de plasma

Les caractéristiques du plasma pour fractionnement définissent trois catégories de plasma en fonction du délai de congélation après prélèvement (Tableau VI).

Tableau VI: Catégorie de plasma pour fractionnement en fonction de ses caractéristiques

Caractéristiques du plasma pour fractionnement	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
Délai de congélation du plasma après prélèvement	$\leq 6h$	$6h < \text{délai} \leq 24h$	$24h < \text{délai} \leq 72h$
Taux de Facteur VII après décongélation	$\geq 0.8UI/ml$	$\geq 0.7UI/ml$	$< 0.7UI/ml$
Utilisation	Tous les MDS du LFB		Albumine Immunoglobulines

1.1.3 Congélation du plasma

La technique utilisée doit permettre une congélation rapide en moins d'une heure afin de conserver les caractéristiques biologiques du plasma.

1.4 Stockage des unités de plasma

Conditions de stockage (5) :

- la température de stockage du plasma est inférieure ou égale à $-30^{\circ}C$;

- au niveau de l'EFS, la durée de stockage du plasma pour fractionnement ne doit pas excéder 4 mois ;
- un plasma ne doit en aucun cas être décongelé puis congelé à nouveau ;
- les enceintes réfrigérées de stockage sont qualifiées et validées ;
- les graphiques d'enregistrement de la température des surgélateurs des EFS sont contrôlés par le LFB lors des audits qualité.

2.5 Qualification biologique du don

La qualification biologique du don porte sur des contrôles unitaires rigoureux , effectués de façon systématique et obligatoire. Les réactifs employés sont enregistrés à l'Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et sont régulièrement évalués (sensibilité et spécificité).

Les Bonnes Pratiques de Qualification Biologique regroupent l'ensemble des analyses biologiques et des tests de dépistage obligatoires, préalables à la distribution et à l'utilisation des PSL, et à la livraison au laboratoire de fractionnement (5).

2.5.1 Critères biologiques de qualification du don en France

Dans le cadre de la qualification du don, l'EFS effectue sur chaque unité différentes analyses biologiques et différents tests de dépistage de maladies transmissibles.

- Tests immuno-hématologiques :

- pour les dons de sang total, détermination du groupe sanguin du donneur (groupe sanguin ABO et groupe Rhésus), et en cas de résultat négatif (RH :-1), détermination des autres antigènes du système Rhésus (C, E, c, e) ;
- pour les dons de sang total, dosage de l'hémoglobine et détermination de l'hématocrite ;
- recherche des anticorps anti-érythrocytaires irréguliers qui peuvent avoir une incidence clinique transfusionnelle ;
- détection des hémagglutinines anti-A et anti-B (anticorps immuns ou hémolysines).

- Tests de détection de marqueurs infectieux :

- dépistage sérologique de la syphilis ;
- détection de l'antigène HBs ;
- détection des anticorps anti-VIH 1 (et sous type O) et anti-VIH 2 ;
- détection des anticorps antipaludéens chez les donneurs ayant séjourné en zone d'endémie telle que définie par l'OMS, lorsque le don survient plus de 4 mois et moins de 3 ans après la date de leur retour de la zone d'endémie ;
- détection des anticorps anti-VHC ;
- détection des anticorps anti-HTLV 1 et anti-HTLV 2, spécifique à la France.

- Marqueurs indirects :

- dosage des Alanine-Aminotransférases (ALAT) ;
- détection de l'anticorps anti-HBc.

Ces deux marqueurs sont des marqueurs indirects et sentinelles vis-à-vis de certaines infections virales connues ou émergentes. Ils participent à la détection d'un donneur en phase précoce de séroconversion, notamment lors d'infections par le VHC et le VIH.

- Tests biochimiques et cellulaires :

Ils concernent plus spécifiquement le contrôle de qualité par échantillonnage réalisé sur le plasma pour fractionnement :

- détermination du taux de protéines totales (≥ 50 g/l),
- détermination du taux de facteur VII pour les plasmas de catégorie 1 et 2,
- évaluation de la présence résiduelle de cellules sanguines,
- dosage du potassium, en tant que marqueur indirect de l'hémolyse.

2.5.2 Critères biologiques d'acceptation du plasma pour fractionnement

Pour qu'une unité de plasma pour fractionnement soit acceptée, tous les résultats d'analyses biologiques doivent être conformes à la norme en vigueur (**Tableau VII**).

Tableau VII: Tests et critères d'acceptation concernant le plasma pour fractionnement

Tests	Critères d'acceptation
Ag HBs	-
Ac anti-VIH 1 et 2	-
Ac anti-VHC	-
Ac anti-HBc	-
ALAT	Résultat \leq SED*
Ac anti-HTLV 1 et 2	-
Détection de la syphilis	-
Paludisme : Date de retour d'une zone d'endémie**	> à 3 ans Si comprise entre 4 mois et 3ans : Ac antipaludéens négatif
Ac anti-érythrocytaires irréguliers (hors anti-D)	-
Ac anti-D (titrage pondéral seuil à 1 μ g/ml)	Taux \geq 1/32 en Coombs indirect***

*SED : Seuil d'Exclusion du Don = Taux normal d'ALAT

**Si le retour remonte à moins de 4 mois, le don est écarté

***Réservé à la fabrication de l' Ig Anti-D

1.6 Validation, transport et contrôles systématiques du plasma

Après qualification biologique du don et vérification de l'ensemble des critères de conformité, une étiquette de « validation » est apposée sur la poche de plasma correspondante. Ces poches sont ensuite transportées bi-mensuellement à l'état congelé jusqu'au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies sous leur responsabilité. A la réception, différents contrôles seront réalisés (5).

2.7 Contrôles à la réception

2.7.1 Contrôle qualité

Il consiste à vérifier les conditions de transport avec notamment le suivi de la température, ainsi que la conformité des documents d'accompagnement (n° d'identification et date de réception) afin d'assurer la traçabilité. Toute poche de plasma présentant une anomalie physique sera détruite. A partir des tubulures solidaires des poches, il est préparé des « master-pools » comportant 50 tubulures. Ces « master-pools » sont destinés au contrôle biologique du plasma (5).

2.7.2 Contrôles virologiques systématiques

A partir des « master-pools », des échantillons ad-hoc sont préparés afin de procéder aux contrôles virologiques suivants :

- anticorps anti-VIH 1 et 2 (+ sous-type O du VIH 1) ;
- anticorps HBs ;
- anticorps anti-VHC.
- Recherche du génome du Parovirus B19 par amplification génique ;
- Recherche du génome du VHC par amplification génique.

Les contrôles sont effectués avec les méthodes dûment validées en termes de sensibilité et de spécificité (5).

2.8 Phase d'observation systématique avant fractionnement (« mise en quarantaine »)

Toute poche de plasma acceptée, ayant donc satisfait à tous les tests de qualification à l'ETS puis au laboratoire de fractionnement, est maintenue en observation pendant au moins 90 jours, à une température $\leq -30^{\circ}\text{C}$ au « magasin plasma ».

Cette période d'observation permet le recueil et la gestion de toute nouvelle information post-don ou post-transfusionnelle transmise par les correspondants d'hémovigilance des EFS à la Direction des Relations Transfusionnelles. Selon la nature des informations, une mise en quarantaine ou une destruction des unités de plasma concernées peuvent être décidées.

L'efficacité de cette phase d'observation repose sur l'action du réseau national d'hémovigilance (5).

2.9 Constitution des lots de plasma pour fractionnement

Un lot de plasma mis en œuvre pour la fabrication de MDS est constitué de nombreuses unités de plasma. Conformément à la réglementation en vigueur, différents tests virologiques sont à nouveau réalisés sur le premier mélange homogène de plasma formant un lot de fractionnement (5) :

- anticorps anti-VIH 1 et 2 (et sous-type 0) ;
- anticorps anti-VHC.
- Antigène HBs ;
- Recherche des génomes du VIH , du VHB et du VHC par amplification génique.

3 Préparation des MDS disponibles à l'officine : le fractionnement plasmatique

Il s'agit uniquement des immunoglobulines antitétaniques et des anti-D.

Les méthodes de fractionnement répondent à deux objectifs majeurs. D'une part, elles fournissent un médicament purifié, sûr et efficace. D'autre part, elles assurent une cohérence de l'ensemble des schémas de purification de toutes les protéines plasmatiques thérapeutiques, permettant une utilisation optimale du don.

Les techniques classiques de précipitation à l'éthanol à différentes concentrations et dans des conditions précises de température, de pH, d'osmolarité et de concentration en protéines permettent l'extraction, dans de bonnes conditions de rendement et de pureté, des fractions majoritaires que sont l'albumine et les immunoglobulines.

Les techniques de chromatographie (essentiellement par échange d'ions) se sont également imposées, de par leur finesse, comme l'outil adapté à l'isolement , entre autres, des immunoglobulines (15).

finis apyrogènes. De plus, le contact à l'éthanol et les étapes de précipitation, particulièrement à faible pH, contribuent à l'inactivation et/ou à l'élimination virale (15).

3.2 Techniques de chromatographie

La chromatographie appliquée au fractionnement plasmatique permet une séparation sélective de différentes classes de protéines plasmatiques. Offrant sélectivité, efficacité et flexibilité, les méthodes chromatographiques répondent idéalement aux objectifs d'extractions fines des protéines présentes en faible concentration dans le plasma. De plus, elles participent, par leur spécificité, à l'amélioration de la sécurité virale des nouveaux dérivés de haute pureté.

Le choix du support chromatographique et du ligand repose sur plusieurs critères, parmi lesquels l'absence de toxicité et la bonne adaptabilité industrielle (débit élevé, régénération...).

Les principales méthodes utilisées permettant l'obtention de produits de haute pureté, sont :

- l'échange d'ions (ligand de type DEAE, CM,...) ;
- l'affinité (ligand de type héparine, gélatine,...) ;
- l'exclusion stérique ou tamisage moléculaire (15).

4 Sécurisation des MDS

4.1 Elimination et inactivation virales

Le second niveau de sécurisation des MDS concerne les procédés de fabrication avec :

- la mise en œuvre de techniques d'inactivation et/ou d'élimination virales, efficaces et validées ;
- le contrôle qualité des intermédiaires de production et du produit fini, incluant l'absence de marqueurs viraux et la conformité aux spécifications, garantissant l'efficacité, la sécurité et l'innocuité du médicament ;
- le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

La maîtrise technologique des procédés d'inactivation des MDS, intégrés aux techniques actuelles de production des dérivés plasmatiques, confère aux produits de nouvelle génération

une innocuité validée vis-à-vis des agents pathogènes majeurs connus (VIH, VHB, VHC). Chaque procédé de fabrication des Médicaments Dérivés du Sang présente au moins une étape efficace pour inactiver et/ou éliminer les virus potentiellement présents (15).

En matière de virus, transmissibles, par le sang et de risques infectieux associés, ces agents sont classés en virus « majeurs » et en virus « mineurs » selon leur incidence dans la population générale d'une part et la gravité des maladies qu'ils provoquent d'autre part.

On retrouve (**Tableau VIII**) :

- les virus majeurs : virus du sida (VIH 1 et 2), HTLV1, de l'hépatite B, le virus Delta (également responsable d'hépatite mais co-infectant obligatoire, avec le VHB), le virus de l'hépatite C et le cytomégalovirus (à l'origine de rétinite pouvant engager le pronostic visuel) ;
- virus mineurs : HTLV2, des *herpesviridae* (*Epstein Barr virus*, *Herpes virus simplex* type 1 et 2, virus de la varicelle et du zona) ; le parvovirus B19 dont le mode préférentiel de transmission est aérien mais que l'on peut retrouver dans le sang et qui peut être à l'origine d'anémie, aiguë ou chronique, chez le patient immunodéprimé ; les virus de l'hépatite A et de l'hépatite E dont le principal mode de contamination est oro-fécal mais que l'on peut également retrouver dans le sang. La complication d'une infection par le VHA reste l'hépatite fulminante ; le VHE, quant à lui, est à l'origine, chez la femme enceinte, d'un taux de mortalité évalué à 20 %.

Tableau VIII: Virus transmissibles par le sang humain et risques infectieux (8)

Virus		Risque infectieux		Enveloppe	Taille (nm)
		Cellules sanguines	Plasma		
Majeurs	VIH 1 et 2	+	+	+	100
	HTL V1	+	-	+	90-100
	VHB	+	+	+	42
	Delta	+	+	+	36
	VHC	+	+	+	30-60
	CMV	+	-	+	200
Mineurs	HTL V2	+	-	+	90-140
	EBV	?	-	+	150-180
	HSV1 et 2	?	-	+	100-150
	VZV	?	-	+	120-200
	ParvoB19	+ chez les ID	+ chez les ID	-	19-26
	VHA	rare	+ ?	-	27-32
	VHE	rare	+ ?	-	27-34

Sur le plan de la fabrication, les caractéristiques des virus qui sont intéressantes dans le domaine de la sécurisation sont:

- l'existence ou non d'une capsule, qui les rend sensibles ou non à la méthode dissolvant cette enveloppe ;
- la taille, et leur élimination sera d'autant plus facile qu'elle est petite.

Les virus majeurs sont de taille variable : d'une trentaine de nanomètres pour la plus petite, avec le VHC, à 200 nm pour le plus gros, le CMV. Ils sont, heureusement, tous enveloppés.

Au sein des virus mineurs, HTLV2 et les *herpesviridae* sont à la fois de grande taille, donc « éliminables », et enveloppés, donc « inactivables ». Les virus de l'hépatite A et E ainsi que le parvovirus B19 sont ceux qui posent le plus de problèmes car ils sont résistants aux procédés chimiques puisque non enveloppés, mais aussi difficiles à éliminer car de petite taille. Le parvovirus B19B est le plus petit virus, transmissible par le sang humain, identifiable à ce jour (8).

Deux méthodes de traitement sont employées pour l'obtention des Ig anti-D et des Ig antitétaniques qui, rappelons le, sont les seuls MDS disponibles en officine à l'heure actuelle.

Il s'agit du traitement Solvant / Détergent pour les Ig antitétaniques, et du traitement pH4 – pepsine à 37°C pour les Ig anti-D.

L'inactivation virale assure une destruction efficace des particules virales tout en respectant la fonctionnalité des protéines plasmatiques (15).

4.1.1 Le traitement Solvant / Détergent

Il consiste à incuber la solution protéique en présence d'un solvant organique, le tri (n-butyl) phosphate ou TnBP à 0.3 % et d'un détergent d'origine végétale, le polysorbate 80 ou Tween 80 ou Triton X-100 0.1 % (9), dans des conditions précises et contrôlées de concentrations, de température et de durée. Une ou plusieurs étapes d'élimination par chromatographie d'échange d'ions de ces agents chimiques complètent le procédé. Ce traitement est efficace sur les virus à enveloppe lipidique (VIH, VHB, VHC) (15).

4.1.2 Le traitement pH4 – pepsine à 37°C

Les préparations d'immunoglobulines pour administration intraveineuse sont soumises à un traitement à pH4 en présence de pepsine à 37°C (5). Ce traitement répond à deux objectifs :

- la tolérance intraveineuse, avec sa capacité à inhiber le pouvoir anti-complémentaire spontané des IgG, en dissociant les éventuels agrégats (15). En effet, les polymères sont responsables d'intolérances sévères, et leur élimination permet d'aboutir à des IgG monovalents, non immunogènes (9) ;
- l'inactivation virale, avec son efficacité à inactiver les virus enveloppés et certains virus non enveloppés (15) (**Tableau IX**).

Tableau IX: Facteur de réduction d'infectiosité virale pour le traitement pH 4 – pepsine du procédé de fabrication des Ig, IV

	Virus enveloppés				Virus non enveloppés
Virus testés	VIH 1	BVDV	Sindbis	VMA	PPV
Virus modèle de	VIH/HTLV	VHC	VHC	CMV/EBV/VHH6	Parvovirus B 19
Ig, IV	> 5.25	> 5.6	> 6.8	> 6.17	> 6.45

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

HTLV : Virus T-lymphotrope humain

BVDV : Virus de la diarrhée virale des bovidés

VHC : Virus de l'hépatite C

VMA : Virus de la maladie d'Aujesky

CMV : Cytomégalovirus

EBV : Epsein Bart Virus

VHH6 : Virus de l'Herpès humain type 6

PPV : Parvovirus porcin

Remarque :

Le principe des études de validation consiste à reproduire, à échelle réduite, le procédé de fabrication. La préparation est surchargée en particules virales infectieuses à différents stades, afin d'étudier le devenir de ces virus à la fin du processus de fabrication. Les facteurs de réduction correspondent à la différence des logarithmes décimaux des charges infectieuses mesurées, d'une part, dans le produit initial volontairement infecté, et, d'autre part, dans le produit à l'issue de l'étape. La non détection de l'infectiosité signifie que la charge virale résiduelle est inférieure au seuil de sensibilité de la méthode de titrage.

4.2 Procédés de purification

Les techniques de purification des protéines plasmatiques contribuent de manière significative à l'inactivation et/ou à l'élimination des agents infectieux.

En effet, le fractionnement éthanolique intervient dans la sécurité par deux phénomènes distincts :

- l'inactivation des virus enveloppés ;
- l'élimination par précipitation des virus qui se comportent comme des entités de haut poids moléculaire.

De plus, certaines étapes de purification par chromatographie participent à l'élimination virale. La phase stationnaire peut dans ce cas retenir le virus soit par sa matrice constitutive, soit par une particularité de son groupement fonctionnel, ou à l'inverse, fixer le principe actif et, par lavages successifs, éliminer les contaminants biologiques (15).

5 Contrôle de qualité des produits intermédiaires et du produit fini

5.1 En cours de production

La préparation des MDS fait l'objet de contrôles rigoureux tout au long du processus de fabrication. Ils concernent tous les produits et les matériaux intervenant dans la production (plasma de départ, composants non plasmatiques, locaux et outils de production). Des contrôles spécifiques sont également pratiqués sur les produits intermédiaires portant notamment sur la pureté et la qualité microbiologique. Ces contrôles sont décrits dans le dossier d'AMM de chaque médicament (15).

5.2 Produit fini

Avant libération de chaque lot de médicament, le laboratoire de fractionnement effectue un ensemble de contrôles garantissant l'efficacité, la sécurité et l'innocuité du médicament. Les contrôles retenus dans la Pharmacopée européenne, sont complétés par le dosage des excipients. Les essais complémentaires de sécurité, notamment la recherche de certains marqueurs viraux sont pratiqués en fonction des méthodes de purification protéique mise en œuvre. Chaque MDS répond aux exigences de qualité et de sécurité au regard des essais concernant sa forme pharmaceutique : teneur en eau et solubilité de la poudre, stérilité, absence de pyrogènes, toxicité anormale, pH, osmolalité (15).

Enfin, pour chaque MDS, le respect des normes strictes de chacun des contrôles décrits dans le dossier d'AMM autorise la libération de chaque lot, pour distribution.

**LES MEDICAMENTS DERIVES DU
SANG DISPONIBLES A L'OFFICINE :
DES IMMUNOGLOBULINES G
SPECIFIQUES**

1 Les immunoglobulines antitétaniques

1.1 Rappels concernant le tétanos

Le tétanos est une maladie neurologique, caractérisée par une contracture musculaire associée à des paroxysmes, provoqués par la tétañospasmine, une puissante toxine fabriquée par *Clostridium tetani*. Il existe différentes formes cliniques de tétanos : tétanos généralisé, tétanos néonatal et tétanos localisé (10).

1.1.1 Microbiologie

Clostridium tetani ou bacille de Nicolaïer, est un bacille à Gram positif mobile, anaérobie, qui produit une spore terminale, ovale, incolore lui donnant la forme d'une raquette de tennis ou de baguette de tambour. Cette bactérie est retrouvée dans le monde entier dans le sol, l'environnement, les excréments d'animaux, et plus rarement dans les selles humaines. Les spores peuvent survivre plusieurs années dans l'environnement et résister à différents désinfectants ainsi qu'à 20 minutes d'ébullition. Les bacilles tétaniques, cependant, sont facilement inactivés et sensibles à différents antibiotiques (pénicilline et autres).

La tétañospasmine est fabriquée par *C. tetani* à partir d'un plasmide. Elle est formée d'une seule chaîne polypeptidique. Lors de l'autolyse bactérienne, la toxine est libérée et est clivée pour former un hétérodimère composé d'une chaîne lourde (100 000 Daltons de poids moléculaire) et d'une chaîne légère (50 000 Daltons de poids moléculaire) liées par un pont disulfure. La chaîne légère ou fragment A, a pour groupement N terminal la proline. Elle ne se fixe pas sur les gangliosides et serait responsable de la toxicité. La chaîne lourde a pour groupement N terminal la leucine et est clivée par la papaïne en deux fragments B et C. L'extrémité carboxyterminale du fragment C permet l'internalisation de la toxine (10).

1.1.2 Epidémiologie

Le tétanos s'observe de façon sporadique, et presque toujours chez des personnes non ou partiellement immunisées. Il peut aussi s'observer chez des individus correctement vaccinés mais qui n'ont pas réalisé les injections de rappel, et qui n'ont donc pas une immunité suffisante. Bien que cette maladie puisse être complètement prévenue par la vaccination, elle reste encore largement répandue dans le monde. Le tétanos survient habituellement dans les

régions agricoles, dans les zones rurales, dans les régions chaudes, pendant les mois d'été et volontiers chez l'homme. Dans les pays où il n'existe pas de programme de vaccination, le tétanos néonatal et le tétanos du sujet jeune prédominent. On estime qu'environ 800 000 nouveau-nés dans le monde meurent chaque année du tétanos néonatal. Dans les pays industrialisés, le tétanos néonatal est rare ; la maladie touche essentiellement les sujets appartenant à d'autres classes d'âges, ou les sujets défavorisés. Les personnes âgées sont particulièrement touchées (80% ont 70 ans ou plus en 1996), ainsi que les femmes (72%). L'âge médian des cas de tétanos déclarés est de 76 ans (extrêmes : 42-97 ans).

En 1996, le sexe ratio F/M est égal à 2.6 contre 1.8 sur la période 1993-95 (10).

Source : déclarations obligatoires de 1996 transmises par les médecins inspecteurs de Santé Publique.

Le tétanos survient le plus souvent à la suite d'une blessure (plaie perforante, lacération, ou abrasion). Il est souvent contracté au cours d'activités agricoles, de jardinage, de bricolage, ou à l'occasion d'autres activités de plein air. La blessure qui peut être importante, est souvent bénigne, si bien que le patient consulte rarement un médecin.

Le tétanos peut aussi compliquer des maladies chroniques, comme des ulcérations cutanées, des abcès, des gangrènes. En France, 86% des cas ont plus de 70 ans et sont porteurs de plaies chroniques comme des ulcères variqueux ou des gangrènes ischémiques (11).

Le tétanos a également été aussi associé aux brûlures, aux gelures, aux infections de l'oreille, aux actes chirurgicaux, à l'avortement, aux accouchements, à la toxicomanie. Chez certains patients, aucune porte d'entrée n'est retrouvée (10).

1.1.3 Importance de la couverture vaccinale

Une étude réalisée en parallèle sur un groupe de médecins en bonne santé et sur un groupe de blessés accueillis au service des urgences du Centre Hospitalier de Saint-Denis, a mis en évidence une insuffisance de protection antitétanique chez 35% des sujets du premier groupe et 40% des sujets du second. Cette étude repose sur la mesure du taux d'anticorps antitétaniques circulants. L'importance des discordances entre l'interrogatoire des blessés et le titre des anticorps antitétaniques permet de conclure à la nécessité de déterminer objectivement le statut immunitaire par la mesure du taux d'anticorps antitétanique pour la mise en œuvre d'une prophylaxie adaptée (12).

Les hommes sont apparemment mieux protégés que les femmes, mais l'analyse statistique des résultats sur l'ensemble des blessés montré que la différence n'est pas significative (Figure 4).

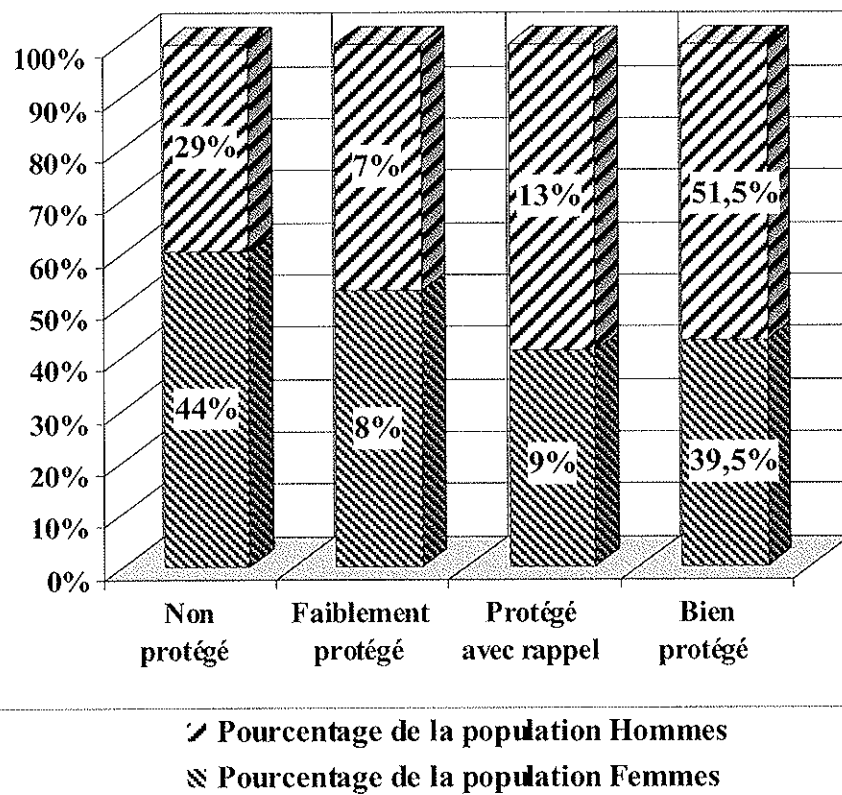
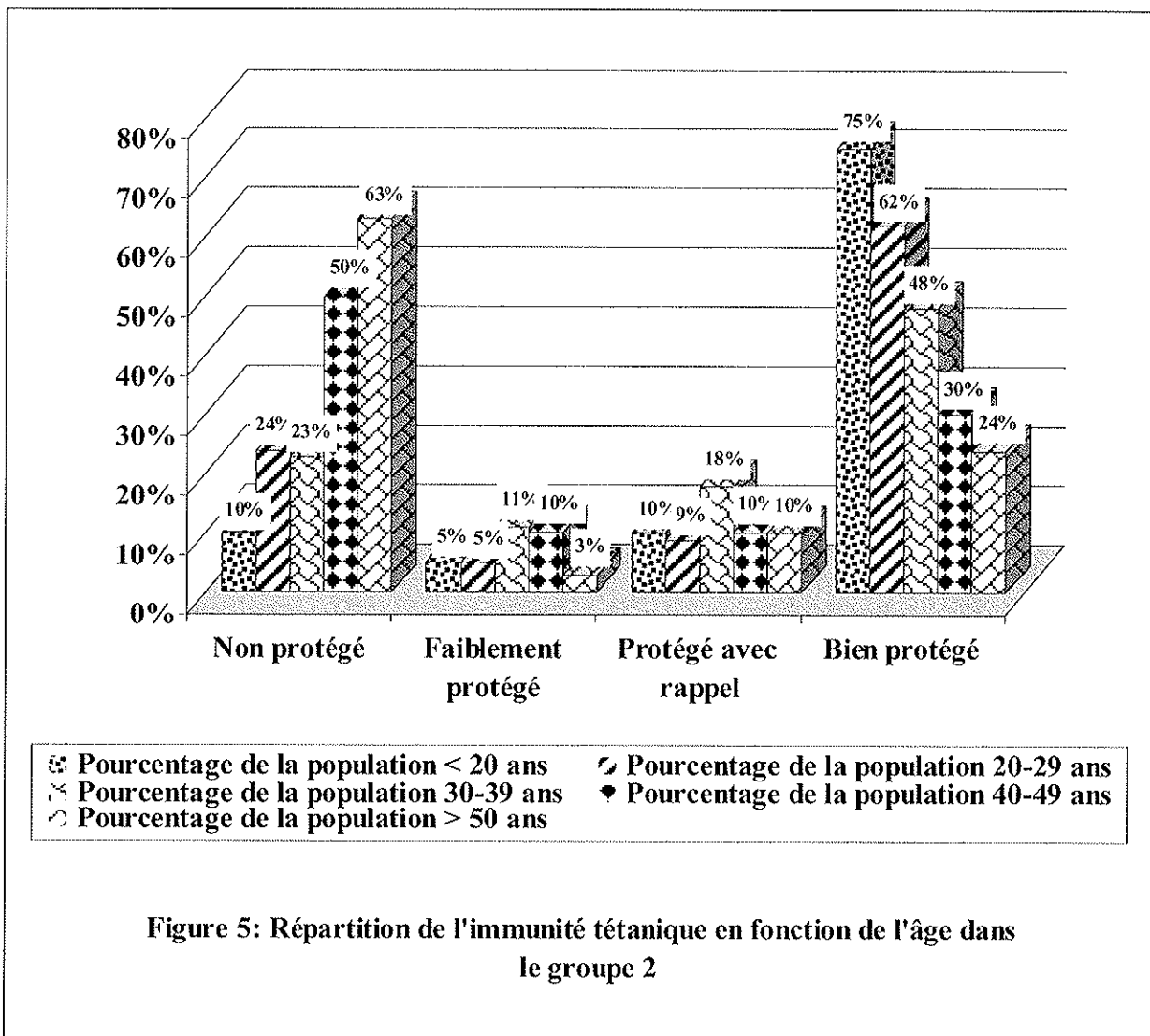
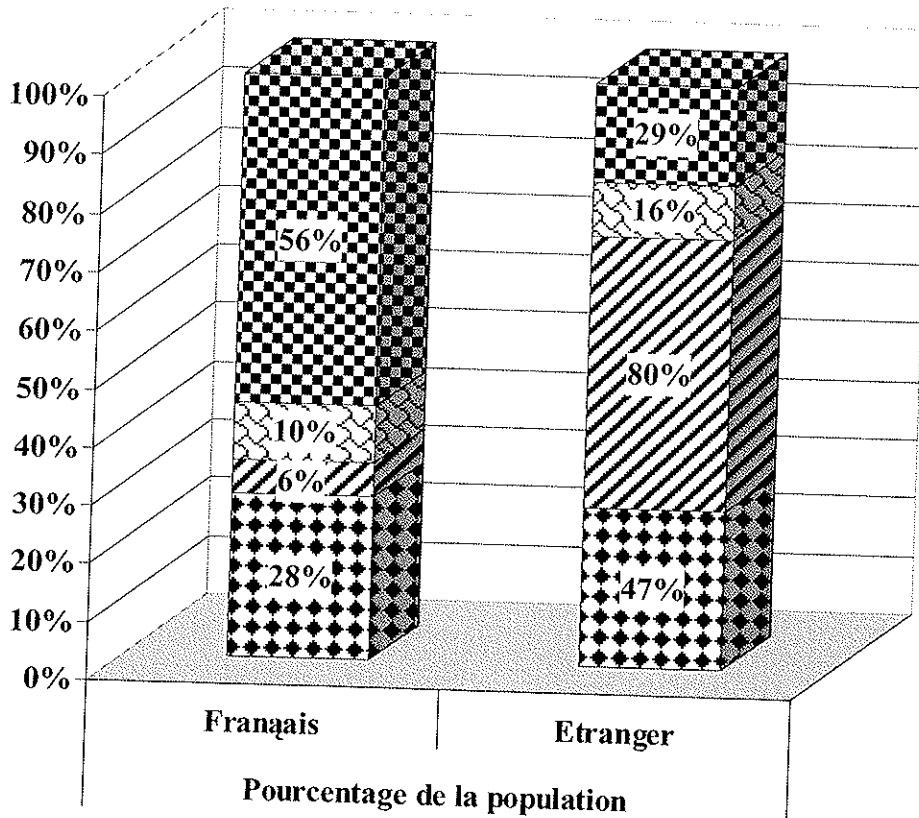


Figure 4: Répartition de l'immunité tétanique en fonction du sexe dans le groupe 2

De même, la protection antitétanique décroît très régulièrement lorsque l'âge augmente de 75% pour les moins de 20 ans à 24% pour les plus de 50 ans (12). Le nombre de personnes de plus de 50 ans n'ayant aucune immunité antitétanique est estimé à 63% (Figure 5).



Enfin les immigrés sont moins protégés que les français et la différence de répartition entre ces deux groupes est significative : 56% des français sont bien protégés contre 29% des étrangers, groupe dans lequel 47% des sujets n'ont aucune immunité antitétanique (Figure 6).



▮ Non protégé ▨ Faiblement protégé ▩ Protégé avec rappel ▤ Bien protégé

Figure 6: Protection en fonction de la nationalité dans le groupe 2

1.1.4 Physiopathologie

La contamination de blessures par des spores est probablement fréquente. La germination et la production de toxine, cependant, ne s'observent que dans les blessures où il existe un faible potentiel d'oxydoréduction, comme les blessures contenant des tissus dévitalisés, des corps étrangers, où il existe une infection évolutive. *C. tetani* n'entraîne pas de réaction inflammatoire sauf en cas d'infection bactérienne associée ; la porte d'entrée peut être minime. A partir de la porte d'entrée (la plaie), la toxine tétanique gagne les différents neurones par voie hématogène, nerveuse et lymphatique (Figure 7). Une progression plus rapide par voie sanguine explique sa présence au niveau du cortex cérébral avant son apparition dans la moelle. La liaison de la toxine avec la membrane synaptique des terminaisons nerveuses se fait par fixation à des récepteurs de nature gangliosidique ou protéique. Après fixation, la tétanospasmine s'internalise dans la terminaison des

motoneurones α de la corne antérieure de la moelle, des neurones sensitifs et des neurones du système nerveux autonome. Elle devient alors inaccessible aux antitoxines. Le système nerveux central est atteint par la toxine grâce à un transport intra-axonal rétrograde. La vitesse de transport est la même dans tous les nerfs, expliquant ainsi l'atteinte première au niveau de l'extrémité céphalique où les nerfs moteurs sont plus courts, alors que les muscles des membres sont atteints en dernier. Après migration, la toxine atteint finalement le corps cellulaire des motoneurones au niveau de la corne antérieure de la moelle et du tronc cérébral, les ganglions spinaux des racines postérieures de la moelle et le corps cellulaire des neurones préganglionnaires au niveau des cordons intermédiolatéraux de la moelle thoracique.

Dans le corps cellulaire, la toxine migre par voie transynaptique et gagne la terminaison présynaptique des neurones inhibiteurs de la moelle et du tronc cérébral. Elle a pour cible une protéine membranaire des vésicules synaptiques, la synaptobrevine. La tétanospasmine inhibe la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs que sont la glycine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) au niveau des terminaisons présynaptiques entre l'interneurone inhibiteur, la cellule de Renshaw et le motoneurone α . Il en résulte une levée de l'inhibition physiologique et une hypertonic musculaire par activation incessante du motoneurone α . La perte de l'inhibition dans les circuits de l'innervation réciproque entraîne la contraction simultanée de muscles agonistes et antagonistes, à l'origine de spasmes réflexes. Au niveau du système nerveux autonome, il existe une hyperactivité sympathique par blocage des synapses inhibitrices de ce système et une augmentation de la sécrétion de catécholamines. On note également une hyperactivité parasympathique liée à l'augmentation de la synthèse, du stockage et de la libération d'acétylcholine, combinée à une action cholinergique propre de la toxine. L'action de la tétanospasmine permet de comprendre la symptomatologie de la maladie avec des signes musculaires au premier plan (trismus, contractures, spasmes), mais également des signes cardiovasculaires par atteinte du système nerveux autonome (bradycardie ou tachycardie, hypertension artérielle, arrêt cardiaque). La toxine tétanique peut aussi bloquer la libération des neurotransmetteurs au niveau de la jonction neuromusculaire, ce qui a pour conséquence une diminution de la force musculaire ou une paralysie ; la guérison nécessite alors le bourgeonnement de nouvelles terminaisons nerveuses (13).

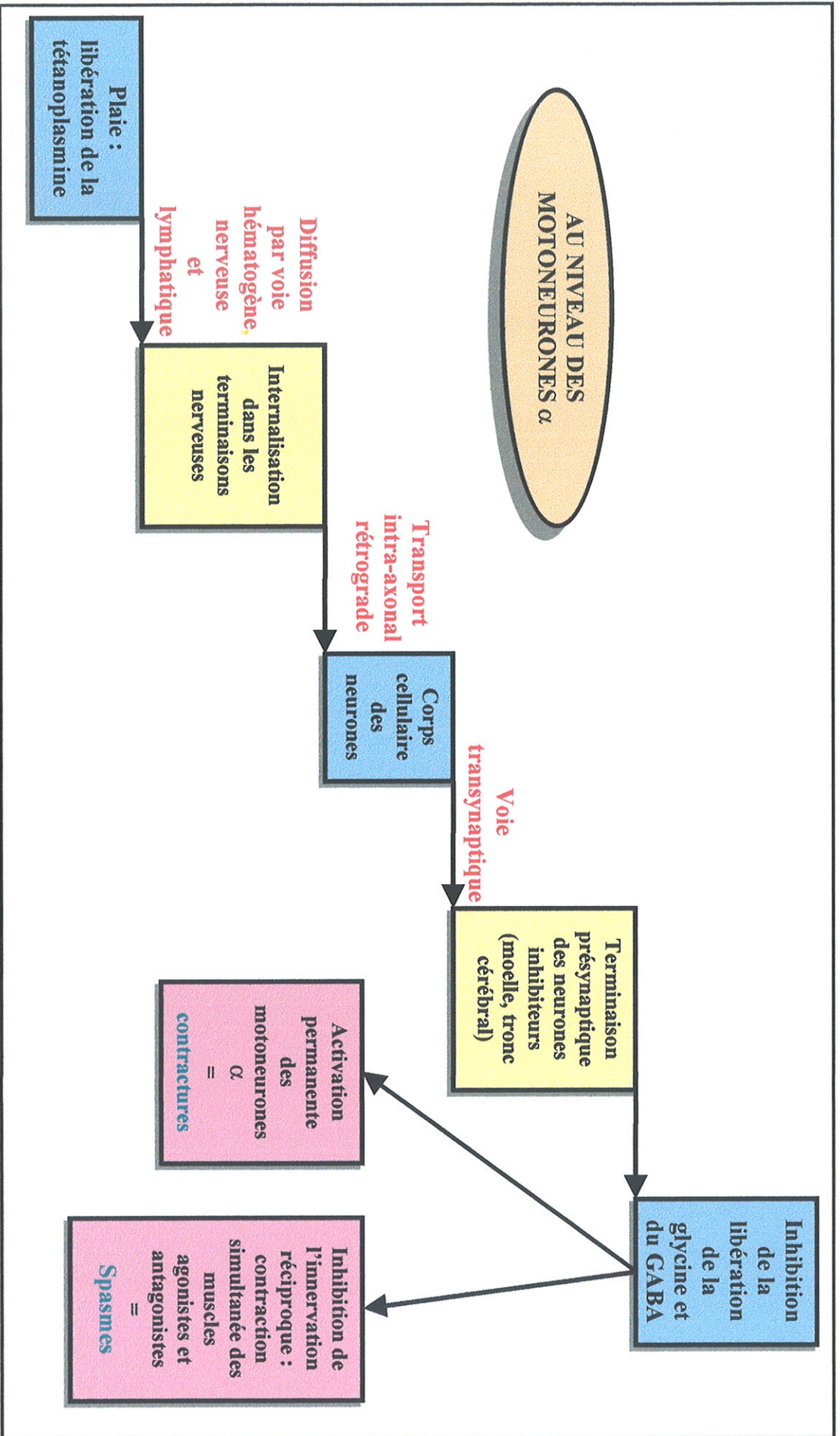


Figure 7 : diffusion de la tétaospasmine dans l'organisme (14)

1.1.5 Diagnostic

Le diagnostic du tétanos est clinique. Sa précocité est fondamentale car seul un traitement instauré à la phase initiale de la maladie, avant que la toxine ne soit fixée, peut permettre d'en diminuer la mortalité. Par ailleurs, les éléments du diagnostic clinique vont permettre d'établir rapidement un pronostic (13).

1.1.5.1 Porte d'entrée

Dans les pays industrialisés, le tétanos succède toujours à une plaie cutanée ou muqueuse. Il s'agit le plus souvent de plaies accidentelles superficielles (70% des cas), parfois anciennes et oubliées. Les plaies chroniques sont responsables dans 20% des cas (ulcères variqueux, troubles trophiques des artéritiques, plaies torpides). Les infections postopératoires ou après injections intramusculaires sont exceptionnelles, il faut citer cependant la possibilité de survenue de tétanos chez les toxicomanes après injection intraveineuse. En France, dans 10% des cas, aucune porte d'entrée n'est retrouvée.

Dans les pays en voie de développement, le manque d'hygiène favorise des portes d'entrée qui nous sont inhabituelles. Le tétanos néonatal lié à une contamination ombilicale entraîne 250 000 morts par an. Les injections intramusculaires, en particulier de la quinine, sont souvent à l'origine de tétanos, dans ce cas, de très mauvais pronostic. Le tétanos est également rencontré dans les suites obstétricales ou chirurgicales (13).

1.1.5.2 Incubation et invasion

L'incubation est la période écoulée entre la pénétration du germe et l'apparition des premiers symptômes. Elle varie de moins de 24 heures à 3 semaines. Sa brièveté est un élément déterminant du pronostic.

L'invasion est la période séparant l'apparition des premiers symptômes de la généralisation des contractures. Sa durée a une valeur pronostique. Le trismus est le signe essentiel (**Tableau X**). Débutant par une gêne à la mastication et à l'ouverture de la bouche, il est secondaire à la contracture bilatérale des masséters. Il s'accroît lors des efforts prononcés d'ouverture de la mâchoire. La contracture devient irréductible, symétrique, douloureuse et permanente. Elle s'accroît et retient l'abaisse-langue introduit entre les arcades dentaires (signe de l'« abaisse-langue » captif d'Armangaud). Il est alors impossible de mâcher, de manger et de

parler. L'extension de la contracture provoque au niveau du pharynx une dysphagie non douloureuse, par stase salivaire. Au niveau de la face, elle est responsable du faciès tétanique : commissures labiales tirées en dehors, lèvres serrées, plis nasogéniens marqués, fentes palpébrales réduites, sourcils froncés et rides du front accentuées, tout cela donnant un masque à la fois « souriant et étonné ». Enfin l'extension aux muscles sterno-cléido-mastoïdiens est à l'origine d'une raideur de la nuque. Les signes généraux sont faibles (angoisse, insomnie). La fièvre est absente à cette phase de début. Tout trismus doit être considéré jusqu'à preuve du contraire comme un tétanos débutant. Les autres causes de trismus sont à éliminer : cause locale, neurologique ou toxique, maladie sérique. Ce diagnostic différentiel est le plus souvent facile à faire. Parfois un trismus isolé persistant, une contracture limitée à un membre peuvent poser des problèmes diagnostiques. Dans certains cas, la porte d'entrée siège au niveau de la face, ce qui peut entraîner une paralysie faciale (tétanos céphalique de Rose), voire plus rarement une diplégie faciale (de Lavergne). Dans les plaies de l'orbite, on peut noter une paralysie du nerf III (forme ophtalmoplégique de Worms) (13).

Tableau X: Diagnostic d'un trismus

Hypothèse	Éléments d'orientation
Tétanos	Anamnèse Porte d'entrée
Cause locale <ul style="list-style-type: none"> - angine - phlegmon amygdalien - lésion articulaire temporo-maxillaire 	Examen clinique
Cause médicamenteuse <ul style="list-style-type: none"> - neuroleptiques 	<ul style="list-style-type: none"> - trismus non invincible - signes extrapyramidaux - myoclonies
Cause neurologique <ul style="list-style-type: none"> - lésion bulbo-protubérantielle 	<ul style="list-style-type: none"> - trismus unilatéral hétérologue - troubles de conscience
Maladie sérique	<ul style="list-style-type: none"> - signes généraux - arthralgies - éosinophilie
Hystérie	Disparition lors du sommeil

1.1.5.3 Période d'état ou tétanos généralisé

Le tétanos est généralisé lorsque les contractures s'étendent aux muscles de la nuque, du tronc et des membres. La nuque est raide, la tête rejetée en arrière. La contracture des muscles paravertébraux entraîne une hyperlordose lombaire permettant de passer la main sous le corps du malade couché (opisthotonos). La dysphagie est complète. L'abdomen est tendu. La rigidité du thorax et la contracture du diaphragme diminuent l'efficacité de la ventilation. Les contractures sont généralisées, permanentes, douloureuses et invincibles. Les membres supérieurs sont en flexion, les membres inférieurs en extension. Toutefois, les contractures prédominent sur le membre où siège la porte d'entrée. Sur ce fond de contractures permanentes se greffent des paroxysmes, sous forme de spasmes toniques (renforcement de l'opisthotonos) ou tonicotoniques, parfois déclenchés par des stimulations nociceptives, sonores ou lumineuses. Ce véritable « état de mal tétanique » s'accompagne de poussée hypertensive, tachycardie, hyperthermie et sueurs abondantes. Un arrêt respiratoire peut survenir par spasmes de la glotte ou contracture des muscles respiratoires. Le syndrome dysautonomique s'observe dans les formes graves. Il apparaît en général après une à deux semaines d'évolution. L'hyperactivité sympathique explique la tachycardie, l'hyperthermie, les sueurs abondantes mais aussi une instabilité tensionnelle, des troubles de repolarisation à l'électrocardiogramme (ECG), une augmentation du débit cardiaque. Des épisodes de bradycardie avec hypotension sont le témoin de l'hyperactivité parasympathique. Cet état dysautonomique peut évoluer vers un état de choc avec bradycardie ou être à l'origine d'un arrêt cardiaque brutal (13).

1.1.5.4 Evolution

Il n'existe pas de tétanos bénin. Si la fréquence de la maladie est excessivement moindre en France par rapport aux pays en voie de développement, la mortalité reste élevée (voisine de 25%) et relativement proche de celle observée dans ces pays (40 à 60%). Le pronostic est conditionné par la gravité du tableau clinique, le terrain sous-jacent et la survenue de complications (13).

1.1.5.4.1 Gravité de la maladie

La classification de Mollaret (**Tableau XI**) reste largement utilisée en France. Depuis la conférence de Dakar, il est proposé le « score de Dakar » (**Tableau XII**) dont la valeur pronostique est indéniable. Il semble exister une bonne corrélation entre score de gravité et la mortalité. Les éléments importants sont : la brièveté des phases d'incubation et d'invasion, la nature de la porte d'entrée, la présence de paroxysmes ou d'un syndrome dysautonomique (13).

Tableau XI: Classification de Mollaret

Niveau de gravité	Symptômes
Groupe I Formes frustes	<ul style="list-style-type: none">✓ invasion lente (4 à 5 jours)✓ trismus, faciès sardonique✓ pas de troubles respiratoires✓ pas de dysphagie, pas de paroxysmes
Groupes II Formes aiguës généralisées	<ul style="list-style-type: none">✓ invasion rapide (2 à 3 jours)✓ trismus, raideur rachidienne, contracture abdominale✓ troubles respiratoires✓ dysphagies✓ paroxysmes toniques généralisés provoqués ou spontanés
Groupe III Formes graves	<ul style="list-style-type: none">✓ invasion < 24 heures✓ contractures généralisées✓ troubles respiratoires avec blocage thoracique✓ dysphagie intense✓ paroxysmes tonicocloniques spontanés

Tableau XII: Score de Dakar

Facteurs pronostiques	1 point	0 point
Incubation	< 7 jours	≥ 7 jours ou inconnue
Invasion	< 2 jours	≥ 2 jours ou rien
Porte d'entrée	<ul style="list-style-type: none"> ❖ ombilic ❖ utérus ❖ fracture ouverte ❖ brûlure ❖ chirurgie ❖ injection intramusculaire 	Autre ou inconnue
Paroxysmes	présence	absence
Température rectale	> 38.4°C	≤ 38.4°C
Pouls		
Adulte	> 120/min	< 120/min
Nouveau-né	> 150/min	< 150/min

1.1.5.4.2 Evolution selon le terrain

L'âge est un élément important du pronostic. La mortalité, plus élevée après 70 ans en France, semble s'expliquer par les pathologies viscérales plus fréquentes du patient (maladies cardiovasculaires ou respiratoires, éthyliste, diabète...) (13).

1.1.5.4.3 Complications

Elles sont fréquentes au cours de l'évolution du tétanos, le plus souvent iatrogènes, du fait des méthodes de réanimation imposées par la gravité de la maladie :

- les complications infectieuses sont au premier plan, essentiellement d'origine nosocomiales. Les localisations pulmonaires, urinaires et les infections sur cathéter sont les plus fréquentes ;

- les complications cardiovasculaires sont dominées par la maladie thromboembolique. L'atteinte du système nerveux autonome est responsable de troubles du rythme voire d'arrêts cardiaques ;
- les complications respiratoires sont d'origine mécanique (atteinte des muscles respiratoires, spasmes glottiques) lorsque le patient est en ventilation spontanée, d'origine infectieuse lorsque la ventilation contrôlée s'impose ;
- les complications métaboliques sont fréquentes du fait d'un hypercatabolisme, d'une rhabdomyolyse (au cours de paroxysmes) ou d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- les complications digestives sont représentées par l'iléus paralytique et les hémorragies digestives ;
- les complications ostéo-articulaires ou neurologiques s'observent plus tardivement ;
- les causes du décès sont essentiellement cardiovasculaires et infectieuses (13).

1.1.6 Thérapeutique

Une fois la maladie déclarée, le traitement curatif doit être mis en œuvre. Il comporte deux volets : traitement symptomatique et traitement à visée étiopathogénique (13).

1.1.6.1 Traitement curatif

1.1.6.1.1 Mesures générales de réanimation

Le malade est installé en milieu hospitalier sous « monitoring » cardio-pulmonaire. Il doit être entouré de calme pour réduire les stimulations au minimum nécessaire. Les soins se font avec rigueur et douceur. La plus grande asepsie s'impose. L'équilibre hydroélectrolytique et les apports nutritionnels sont assurés par voie veineuse dans un premier temps. La voie entérale, par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique est utilisée dès que possible. Une sonde urinaire permet de contrôler la diurèse. La prévention des escarres, la kinésithérapie passive puis active sont impératives. La prévention de la maladie thromboembolique fait appel aux héparines de bas poids moléculaire. La réanimation respiratoire avec ventilation artificielle s'impose dans les formes généralisées avec nécessité d'un traitement lourd associant

myorésolution, sédation voire curarisation. Elle se fait par l'intermédiaire d'une sonde oro- ou nasotrachéale ou le plus souvent d'une trachéotomie.

1.1.6.1.2 Traitement étiopathogénique

Le traitement des contractures par myorelaxant vise à diminuer les contractures et réduire les paroxysmes. La prise en charge de la douleur et de l'anxiété est associée (**Tableau XIII**). Les benzodiazépines sont la base du traitement myorelaxant et sédatif. La plus utilisée est le diazépam (VALIUM®). Le traitement est débuté par voie veineuse continue à une posologie de 3 à 10 mg/kg/24h selon la gravité de la maladie. Des bolus de 5 à 10 mg permettent de contrôler les paroxysmes. Une assistance respiratoire est nécessaire lorsque la posologie dépasse 4 mg/kg/24h. Le relais par voie entérale est possible dès la reprise de l'alimentation entérale. En cas d'administration prolongée, le diazépam s'accumule dans l'organisme et son élimination est alors lente, notamment chez l'insuffisant hépatique et le sujet âgé. Dans les formes graves, le traitement dure de 4 à 6 semaines. Le sevrage s'effectue progressivement en 2 semaines, en fonction de l'évolution clinique.

D'autres médicaments sont associés au diazépam dans les formes graves avec paroxysmes rebelles ou lors de gestes susceptibles de les provoquer (pose de voie veineuse centrale ou de sonde nasogastrique, intubation ou trachéotomie). Il s'agit de barbituriques pour leur effet hypnotique, d'analgésiques centraux morphiniques (fentanyl le plus souvent), de curares dont l'utilisation tend à se restreindre, le bromure de pancuronium et le bromure de vécuronium étant les plus prescrits. Le baclofène a été proposé en raison de ces effets GABA agonistes. Il peut cependant entraîner une dépression du système nerveux central. Par ailleurs, son utilisation intrarachidienne demeure contestée.

Le traitement du syndrome dysautonomique par des agents α et β bloquants peut être envisagé en cas d'hyperactivité sympathique. Compte tenu de leurs effets secondaires, il est préférable de privilégier des médicaments à élimination rapide. La clonidine (CATAPRESSAN®) semble également avoir une place dans cette indication. En cas de prédominance du système cholinergique, l'atropine en perfusion continue a pu être employée avec succès (13).

Tableau XIII: Indications thérapeutiques en fonction de la gravité selon la classification de Mollaret

Niveau de gravité	Traitement
Tétanos du groupe I	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diazépam ✓ Si posologie > 4 mg/kg/24h : trachéotomie + ventilation contrôlée ✓ Baclofène = 500 à 1000 µg/j par voie intrarachidienne
Tétanos du groupe II	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diazépam ✓ Trachéotomie + ventilation contrôlée ✓ +/- curares
Tétanos du groupe III	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diazépam ✓ Trachéotomie + ventilation contrôlée ✓ curares

1.1.6.2 Traitement préventif

1.1.6.2.1 Vaccination antitétanique

La vaccination par l'anatoxine tétanique découverte par Ramon est obligatoire en France pour les enfants avant 18 mois, les militaires et certaines professions à risque. En milieu rural, chez les personnes âgées ou les femmes, elle doit être largement proposée. En effet, elle a permis de diminuer considérablement l'incidence de la maladie dans les pays industrialisés. L'anatoxine peut être administrée seule ou associée à d'autres vaccins. Chez l'enfant, trois injections sous cutanées sont pratiquées à un mois d'intervalle. Un rappel est ensuite effectué à 1 an, 5 ans puis tous les 10 ans. La tolérance est excellente et les déficits immunitaires ne sont en aucun cas une contre-indication. Tout tétanos déclaré (obligatoire en France) doit être vacciné, la maladie n'étant pas immunisante. La vaccination est alors débutée le premier jour, l'injection, répétée deux fois à un mois d'intervalle (13).

1.1.6.2.2 Prévention du tétanos en cas de plaie suspecte

Le traitement de la porte d'entrée s'impose de façon précoce dans tous les cas (mise à plat, nettoyage, désinfection à l'eau oxygénée). Une exploration chirurgicale avec excision des tissus nécrosés et exérèse des corps étrangers peut s'avérer nécessaire. Une antibiothérapie est le plus souvent associée. Elle vise à détruire les bacilles présents au niveau de la porte d'entrée afin d'arrêter la production des toxines. La pénicilline G à la posologie de 8 à 12 millions d'unités internationales par jour est prescrite chez l'adulte. Elle peut cependant, par effet antagoniste du GABA, diminuer l'efficacité des benzodiazépines. Certains lui préfèrent donc le métronidazole à la posologie de 500 mg toutes les 6 heures. La durée du traitement antibiotique est de 8 à 10 jours. Alors que la vaccination reste difficile à mettre en œuvre dans beaucoup de pays en voie de développement, l'amélioration des conditions d'hygiène et les soins immédiats et préventifs apportés à toute porte d'entrée pourrait être une solution moins coûteuse et plus efficace. L'immunothérapie est plus discutée (**Tableau XIV**). Elle vise à neutraliser la toxine encore circulante et fait appel dans les pays industrialisés aux immunoglobulines antitétaniques spécifiques d'origine humaine. Une injection intramusculaire de 500 UI serait aussi efficace que des doses plus élevées (2500 à 5000 UI). La voie intrarachidienne n'a pas fait la preuve de sa supériorité. La vaccination sera pratiquée chez les personnes non vaccinées ou dont le rappel n'a pas été pratiqué depuis plusieurs années (13).

Tableau XIV: Stratégie en cas de plaie (13 et 14)

Situation vaccinale du patient		Nature de la plaie		
		Plaie minime (a)	Plaie grave (b)	
Blessé et correctement vacciné, preuve à l'appui	Dernier rappel : moins de 5 ans	-	-	Si perte d'anticorps (hémorragie, brûlure) injection de sérum
	Dernier rappel : entre 5 et 10 ans	-	Rappel de vaccin	
	Dernier rappel : plus de 10 ans	Rappel de vaccin	Rappel de vaccin + sérum (250 UI)	
Blessé et non correctement vacciné		Vaccin (vaccination complète ou incomplète)		
		+ sérum 250 UI	+ sérum 500 UI	

(a) : plaies minimales, y compris piqûres, coupures, excoriations peu pénétrantes, non souillées, sans corps étranger. On peut placer dans cette catégorie certaines plaies non traumatiques (ulcère de jambe) et toutes les interventions chirurgicales particulièrement sur le pied, le tube digestif, l'utérus, une fracture ouverte.

(b) : plaies graves ou plaies traumatiques étendues, pénétrantes, avec corps étranger, souillées ou traitées tardivement (après 24 heures), état de choc avec forte hémorragie, délabrement ostéomusculaire. Expositions non traumatiques : brûlures étendues, avortement septique, accouchements septiques, gelures, ulcères nécrotiques, gangrène.

1.2 GAMMATETANOS®

GAMMATETANOS® se présente sous la forme d'une solution injectable IM de 2 ml, comportant 250 UI d'immunoglobulines humaines antitétaniques, contenues dans une seringue pré-remplie en verre. C'est une spécialité qui figure sur la liste I des substances vénéneuses (15).



1.2.1 Données cliniques

1.2.1.1 Indications thérapeutiques

Elles comprennent :

- la prophylaxie du tétanos en cas de plaies souillées chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue ;
- le traitement du tétanos déclaré (15).

1.2.1.2 Posologie et mode d'administration

1.2.1.2.1 Posologie

A titre indicatif :

- dans la prophylaxie du tétanos en cas de plaies souillées chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue, la posologie habituelle est de 250 UI. Cette dose être doublée en cas de plaie infectée ou si la blessure a eu lieu plus de 24 heures auparavant ou pour les adultes dont le poids est supérieur à 80 kg. La dose minimale est de 2 ml y compris pour les enfants, nourrissons, prématurés ou nouveau-nés hypotrophiques ;
- dans le traitement du tétanos déclaré, on administre 3000 à 6000 UI en association avec les autres thérapeutiques nécessaires.

1.2.1.2.2 Mode d'administration

Il est conseillé d'amener le produit à la température ambiante avant l'administration. GAMMATETANOS® doit être injecté lentement par voie intramusculaire soit dans le bras (deltoïde) soit dans le quadrant supéro-externe de la fesse. Si la voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles de la coagulation), l'injection peut être réalisée en sous-cutané à condition d'exercer une compression manuelle au point d'injection. Si des doses supérieures à 5 ml sont à administrer, il faut fractionner la dose et effectuer les injections sur des sites différents. Après l'administration, il est conseillé de masser légèrement le point d'injection.

1.2.1.3 Contre-indications

Compte tenu de la gravité de la maladie, il n'y a pas de contre-indications absolues.

1.2.1.4 Mises en garde et conditions particulières d'emploi

L'injection par voie intrarachidienne et par voie intraveineuse peut être à l'origine d'un choc anaphylactique. Si un tel accident survenait, un traitement symptomatique doit être mis en oeuvre. Après piqûre et avant injection, il est nécessaire d'aspirer légèrement afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin. L'injection de GAMMATETANOS® ne contre-indique pas la vaccination antitétanique à condition de ne pas effectuer les deux injections au même site. Les réactions allergiques aux immunoglobulines correctement administrées en intramusculaires sont très rares et de faible intensité (15).

1.2.1.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

1.2.1.5.1 Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après injection de ce médicament, il faut attendre au minimum six semaines (de préférence trois mois) avant d'administrer ce type de vaccins antiviraux vivants atténués.

Si le patient a reçu de tels vaccins (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant l'injection, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel.

1.2.1.5.2 Interférence avec des tests sérologiques

Après administration de GAMMATETANOS®, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires.

1.2.1.6 Grossesse et allaitement

1.2.1.6.1 Grossesse

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec ce produit, et l'expérience chez la femme enceinte est limitée. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, ce médicament ne doit être administré au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité bien établie (15).

1.2.1.6.2 Allaitement

Les protéines contenues dans GAMMATETANOS® étant des constituants normaux du plasma humain, leur passage dans le lait maternel ne devrait pas provoquer d'effets indésirables chez le nouveau-né. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent donc contribuer au transfert passif d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

1.2.1.7 Effets indésirables

Une douleur légère ou modérée est parfois ressentie au point d'injection. Ceci peut être évité en fractionnant la dose et en l'administrant en différents points. Des réactions réversibles de type allergique tels que frisson, hyperthermie, malaises, rash cutané, érythème au point d'injection, peuvent être exceptionnellement observées. Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir du sang ou du plasma humain. Ceci s'applique également à des agents pathogènes dont la nature est jusqu'ici inconnue (15).

Ce risque est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons, par un entretien médical des donneurs bénévoles et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier les trois virus pathogènes majeurs VIH, VHC, VHB ;
- le procédé d'extraction / purification qui inclut l'élimination et(ou) l'inactivation virales dont la capacité a été validée sur des virus modèles, notamment pour le VIH, VHC et VHB.

L'efficacité de l'élimination et(ou) de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants.

Ces derniers points ont été plus longuement développés dans la deuxième partie de ce travail (p20-41).

1.2.1.8 Surdosage

Avec GAMMTETANOS®, aucun effet indésirable lié à un surdosage n'a été rapporté (15).

1.2.2 Propriétés pharmacologiques

1.2.2.1 Propriétés pharmacodynamiques

GAMMTETANOS® contient des immunoglobulines G, spécifiques, contre la toxine de *Clostridium tetani*. Il présente également les mêmes caractéristiques que les anticorps physiologiques anti-tétanos (15).

1.2.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des taux d'anticorps circulant sont décelables rapidement après l'injection intramusculaire. Les pics sériques apparaissent environ 2 à 3 jours plus tard.

GAMMATETANOS® a une demi-vie de l'ordre de 3 semaines chez les individus normo-gammaglobulinémiques. Les immunoglobulines et les complexes immuns sont dégradés dans le système réticulo-endothélial (15).

1.2.2.3 Données de sécurité pré-clinique

Les études de toxicité chronique ou de toxicité sur l'embryon ou le fœtus n'ont pas été pratiquées en raison de la spécificité d'espèce. Les données pré-cliniques n'indiquent aucune potentialité mutagène de GAMMATETANOS® (15).

1.2.3 Données pharmaceutiques

1.2.3.1 Incompatibilités

Ce médicament ne doit être mélangé avec aucun autre produit et(ou) médicament.

1.2.3.2 Durée de conservation

La durée de conservation est de 2 ans à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

1.2.3.3 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

- Ne jamais utiliser la seringue dès la sortie du réfrigérateur ;
- examiner visuellement le produit pour rechercher d'éventuelles particules ou un aspect anormal. Une légère opalescence peut être observée. Par contre, les produits présentant un trouble ou un précipité ne doivent pas être utilisés ;
- mettre en place la tige-poussoir et l'aiguille sur le corps de la seringue;
- pratiquer l'injection par voie IM. ;
- toute seringue entamée ne doit pas être réutilisée.

2 Les immunoglobulines anti-D

La surface des hématies humaines porte de nombreux antigènes déterminés génétiquement. Les antigènes principaux appartiennent au groupe Rhésus. Le passage dans la circulation sanguine d'hématies provenant d'un autre individu et porteuses d'antigènes non présents chez le receveur est susceptible d'entraîner une production d'anticorps dirigés contre ces antigènes ; on parle alors d'allo-immunisation. Ces anticorps peuvent provoquer une hémolyse des hématies incompatibles porteuses d'antigènes étrangers. Pour ce qui concerne le système Rhésus, environ 85% des sujets d'origine européenne portent un antigène très immunogène appelé D. Les porteurs de cet antigène sont dits sujets Rhésus D-positifs (Rh D (+)) ; les sujets qui n'ont pas l'antigène D sont dits Rhésus D-négatifs (Rh D (-)).

2.1 L'allo-immunisation

2.1.1 Physiopathologie de l'allo-immunisation foeto-maternelle

Chez la femme, ce mécanisme d'immunisation est le plus fréquent. Il concerne des volumes de sang très faibles et demande donc un antigène très immunogène (principalement l'antigène D du système Rhésus). La présence de l'antigène D sur les hématies fœtales est conditionnée, lorsque la mère est Rhésus négatif (dd), par la transmission du gène D paternel (16). Si le père est homozygote pour ce gène (DD), tous les enfants seront Rhésus positif (Dd). S'il est hétérozygote (Dd), un enfant sur deux sera Rh + (Dd) (8). En France, on estime que la probabilité pour une femme enceinte Rh D(-) d'avoir un enfant Rh D (+) est supérieure à 70 % si le père est Rh D(+), et supérieure à 60% si le Rhésus du père est inconnu (16).

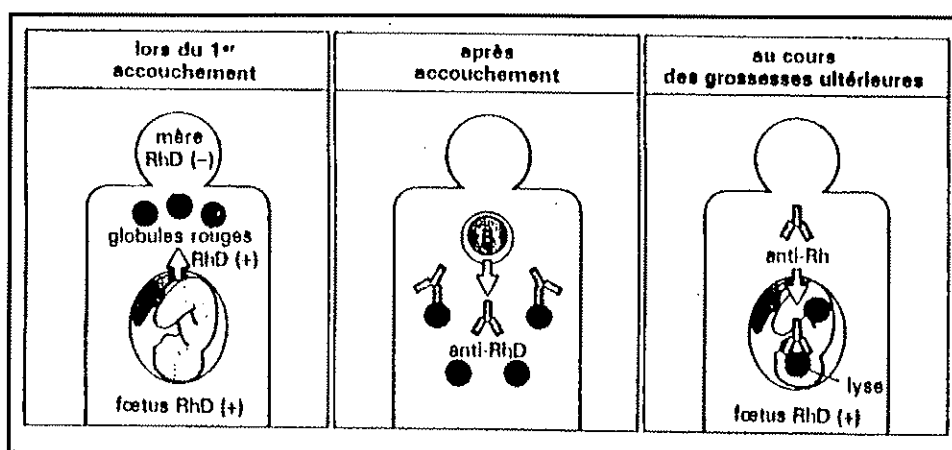
Il est rare que l'allo-immunisation maternelle se produise lors de la grossesse, lorsque des hématies fœtales traversent le placenta et passe dans le sang de la mère: seulement 1% des femmes Rh D(-) développent des anticorps avant la naissance de leur premier enfant Rh D(+), le plus souvent lors des deux derniers mois de grossesse (17).

La principale cause d'immunisation maternelle est l'hémorragie transplacentaire se produisant lors de l'accouchement. Des hématies fœtales sont retrouvées dans le sang de plus de la moitié des femmes une heure après l'accouchement. Cette hémorragie est en général très minime (égale ou inférieure à 1 ml de sang), parfois plus importante (dans 1.6% des cas elle est supérieure à 5 ml). Elle peut également survenir au cours d'une grossesse normale et être favorisée par certaines circonstances (un décollement placentaire, une grossesse extra-utérine, une mort *in utero*, un cerclage du col, une amniocentèse, une ponction de cordon, toute intervention chirurgicale abdominale).

La survenue de l'hémorragie au voisinage de l'accouchement permet d'expliquer l'absence d'atteinte du premier enfant contrairement à ceux qui vont suivre (16). Ce sont, en général, les enfants ultérieurs, s'ils sont Rh +, qui seront atteints (**Figure 8**). On estime que 6 % des femmes Rhésus D(-) ayant mis au monde un enfant Rh D(+) développeront des anticorps anti-D dans les 6 mois qui suivent l'accouchement. Environ 7 % des femmes Rh D (-) enceintes d'un second enfant Rh D (+) développent des anticorps anti-D au cours de cette grossesse. En l'absence de prévention, le taux cumulé de développement d'une allo-immunisation est de l'ordre de 14 % chez les femmes Rh D (-) venant d'accoucher pour la seconde fois d'un enfant Rh D(+). Le risque continue à augmenter au-delà de la deuxième grossesse pour

atteindre 33 % lors d'une quatrième grossesse (17). La gravité de la maladie hémolytique néonatale croît classiquement avec le rang de l'enfant.

L'allo-immunisation maternelle anti-D représente : environ la moitié de toutes les immunisations observées au cours de la grossesse, 70% des incompatibilités foeto-maternelles dépistées à la naissance et 90% des incompatibilités foeto-maternelles graves ayant justifié un traitement anténatal. Cette nocivité impose une surveillance très stricte de ces patientes car même si, au départ, l'immunisation n'est que modérée, une réactivation brutale peut survenir et mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant en quelques semaines (16).



D'après J. Moreau

Figure 8 : Allo-immunisation foeto-maternelle

2.1.2 L'allo-immunisation maternelle est responsable d'une hémolyse foetale, parfois mortelle

La fixation des anticorps sur le globule rouge constitue une étape importante du processus hémolytique des érythrocytes foetaux (Figure 9). La densité des antigènes cibles sur les hématies foetales intervient ainsi que l'affinité de l'anticorps pathogène pour l'antigène. Il est certain que ces éléments permettent d'expliquer la variabilité des atteintes foetales à taux d'anticorps équivalents (18).

Chez les femmes Rh D(-) déjà immunisées porteuses de fœtus est Rh D(+), les anticorps maternels passent à travers le placenta et provoquent une hémolyse foetale avec deux conséquences possibles :

- une anémie chez le fœtus et le nouveau-né ;
- une hyperbilirubinémie qui ne touche que le nouveau-né (17).

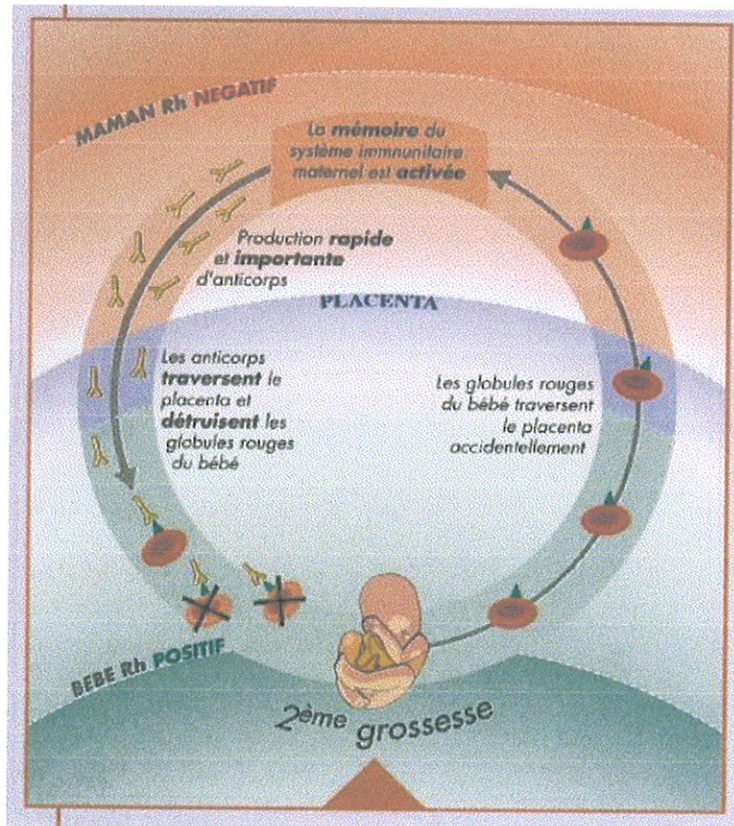


Figure 9 : Hémolyse au cours de la deuxième grossesse (15)

Ce sont les macrophages de la rate et du foie qui vont prendre en charge l'hémolyse des érythrocytes. Ces cellules effectrices captent les globules rouges par l'intermédiaire de la partie Fc des anticorps fixés. L'importance de cette lyse est dépendante de la concentration et de l'affinité des antigènes ainsi que de la structure du fragment Fc de l'immunoglobuline fixée. En effet, le degré d'activation macrophagique est lié à l'appartenance de l'anticorps à l'une des sous-classes d'IgG (IgG1, par exemple), plus pathogènes pour les antigènes D (18).

Lorsqu'elle est sévère, l'anémie *in utero* conduit à une anasarque foetoplacentaire avec insuffisance circulatoire, caractérisée par une infiltration hydrique du fœtus et des annexes qui peut aboutir à une mort fœtale *in utero* ou à un décès lors de l'accouchement.

L'hyperbilirubinémie résulte du catabolisme accru de l'hémoglobine. Elle a peu de conséquence pendant la période intra-utérine, la bilirubine non conjuguée étant éliminée par la mère. Après la naissance, l'immaturation de la fonction hépatique du nouveau-né ne permet pas

cette élimination. La bilirubine peut alors se fixer sur certains neurones des noyaux gris centraux du cerveau, provoquant un « ictère nucléaire ». A l'époque où cette évolution était fréquente, seulement 10 % des enfants survivaient, avec des séquelles psychomotrices graves (choréoathétose, surdité, retard mental, etc.) (17).

2.1.3 Dépistage de l'incompatibilité foeto-maternelle durant la grossesse

Le dépistage des incompatibilités foeto-maternelles s'effectue en plusieurs étapes. La recherche d'agglutinines irrégulières (dont les anticorps anti-D) doit être faite dès la première visite prénatale chez toutes les femmes. Si la recherche d'agglutinines irrégulières est négative, il est recommandé de répéter cette recherche au cours du 6^{ème} mois et du 8^{ème} mois de grossesse, et à l'accouchement. Si la recherche est positive, l'anticorps responsable doit être identifié (anti-Rh D, anti-Kell...). S'il est susceptible d'induire une maladie hémolytique, il convient de phénotyper les hématies du procréateur à la recherche de l'antigène correspondant. Lorsque la femme est fortement immunisée et le géniteur porteur de l'antigène, il est possible de recourir à une détermination du groupe sanguin fœtal par prélèvement amniotique ou trophoblastique. Mais ces explorations invasives exposent à des complications fœtales ou obstétricales et peuvent aboutir à une aggravation de l'immunisation. Si une incompatibilité foeto-maternelle est diagnostiquée, le titrage régulier des anticorps maternels permet d'évaluer le risque d'anémie fœtale.

Un titre supérieur au 1/16 et un taux supérieur à 1 µg sont le seuil du risque de mort fœtale (17). Des nuances peuvent être apportées par le dosage pondéral de l'anti-D (**Tableau XV**).

Tableau XV: Risque d'anémie fœtale majeure en fonction du dosage de l'anti-D et du terme

Concentration d'anti-D inférieur à :	Absence de risque d'anémie majeure avant le terme
3µg/ml : 750 U. CHP	24 semaines d'aménorrhée
2µg/ml : 500 U. CHP	28 semaines d'aménorrhée
1µg/ml : 250 U. CHP	35 semaines d'aménorrhée
0.7µg/ml : 175 U. CHP	40 semaines d'aménorrhée

D'autres moyens d'investigation permettent d'apprécier le retentissement fœtal : examen échographique, examen Doppler des vaisseaux du fœtus et du cordon ombilical, enregistrement du rythme cardiaque fœtal. Eventuellement, l'amniocentèse ou la ponction du sang fœtal permettent une approche directe du degré de maladie hémolytique fœtale (17).

2.1.4 Prévention postnatale : immunoglobulines anti-D dans les 72 heures

Le but du traitement maternel préventif est d'obtenir une hémolyse rapide des hématies fœtales présentes dans la circulation sanguine de la mère afin d'éviter que celle-ci ne s'immunise. Cette hémolyse est obtenue par l'injection d'anticorps spécifiques : les immunoglobulines humaines anti-D (NATEAD®).

Une synthèse méthodique des essais cliniques a mis en évidence qu'après injection d'immunoglobulines anti-D dans les 72 heures suivant l'accouchement, le risque d'allo-immunisation est de 0.04 par rapport à l'absence d'injection (17).

2.1.5 Prévention maternelle anténatale

La prévention anténatale vise l'allo-immunisation des femmes Rh D (-) qui survient avant l'accouchement. Cela concerne environ 1 % des femmes Rh D (-) porteuses d'un premier enfant Rh D (+). Des études ont montré que sur 915 primigestes Rh D (-), aucun cas d'allo-immunisation n'a été recensé dans le groupe traité par Ig anti-D à 28 et 34 semaines, contre 4 cas d'allo-immunisation dans celui non traité. Il n'y a donc pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Par ailleurs, le principal argument contre la prévention anténatale systématique est la pénurie d'Ig anti-D. En effet, les bénéfices de la prophylaxie anténatale paraissent faibles au regard de l'importance de l'augmentation de production d'Ig anti-D que cela nécessiterait. Cette production dépend en partie de l'immunisation des sujets volontaires par transfusions répétées de globules rouges incompatibles ; ce qui soulève des problèmes éthiques en cas d'augmentation de l'utilisation pour un gain faible d'efficacité (17).

2.1.6 Autres situations exposant à un risque d'allo-immunisation

Il s'agit de :

- l'avortement ou l'interruption volontaire de grossesse . Le risque semble supérieur à celui d'un accouchement, et il augmente avec l'âge ;
- la grossesse extra-utérine, les procédures obstétricales invasives (amniocentèse, ponction de sang fœtal, prélèvement trophoblastique...);
- l'hémorragie fœto-maternelle due à des complications obstétricales comme un hématome rétroplacentaire, des métrorragies provoquées par un placenta *previa*, une mort *in utero* ;
- certaines manœuvres obstétricales ;
- traumatismes abdominaux chez la femme enceinte.

L'efficacité préventive des immunoglobulines anti-D est vraisemblable dans ces situations, bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'essais spécifiques (17).

2.2 Physiopathologie de l'allo-immunisation par transfusion de globules rouges Rh D + chez un sujet Rh D -

Le principe de ne transfuser que du sang Rh – à des receveurs Rh – depuis les années 40 a considérablement réduit la fréquence de l'allo-immunisation post-transfusionnelle D.

Néanmoins, la transfusion de plaquettes peut amener quelques globules rouges. Si ces derniers, qui sont les cellules porteuses de l'antigène D, sont Rh D + , une immunisation de type humoral va se déclencher. En effet, l'introduction de cette faible quantité d'antigène est reconnue comme étrangère et la réponse immunitaire de type primaire s'organise. Elle est lente et les anticorps sériques ne sont retrouvés qu'au bout de quelques semaines. Lors d'une stimulation ultérieure nécessitant une quantité d'hématies encore moindre, la réponse secondaire anamnésique rapide et intense se produit entraînant une sécrétion importante de l'anticorps (16).

2.3 NATEAD ®

NATEAD ® est une spécialité pharmaceutique destinée à être utilisée par voie parentérale, constituée d'un lyophilisat contenant entre autres 100_g/2ml d'immunoglobulines humaines anti-D et d'une ampoule comportant 2ml d'eau pour préparation injectable. Une aiguille-filtre est également fournie afin de reconstituer la solution finale.

NATEAD ® est inscrit à la liste I des substances vénéneuses (15).



2.3.1 Données cliniques

2.3.1.1 Indications thérapeutiques

- Dans la prévention de l'allo-immunisation foëto-maternelle Rh D :
 - après l'accouchement d'un enfant Rh D positif et ce, dans les 72 heures qui suivent l'accouchement ;
 - après IVG, fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine, interruption thérapeutique de grossesse et mort foëtale *in utero*, sans phénotypage érythrocytaire de l'embryon ;
 - après circonstances et manœuvres anténatales exposant à un risque d'immunisation foëto-maternelle : amniocentèse, ponction de sang foëtale, biopsie de villosité choriale, cerclage du col de l'utérus, version céphalique externe, traumatisme abdominal, métrorragies et menace d'accouchement prématuré.
- Dans la prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D (Rh) après transfusion incompatible d'un produit sanguin labile contenant des globules rouges D (Rh) positif chez un receveur Rh D négatif (15).

2.3.1.2 Posologie et mode d'administration

2.3.1.2.1 Posologie

a. Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle

Il est possible de quantifier la dose de gammaglobulines anti-D à injecter de deux façons :

- le test de Kleihauer permet d'évaluer le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle : 10 hématies fœtales pour 10000 hématies maternelles correspondent environ à un passage de 5 mL de sang fœtal ;
- le test de Coombs indirect (utilisé dans la Recherche d'Agglutinines Irrégulières) après la prévention : s'il est positif, cela donne l'assurance de l'efficacité puisqu'il existe des immunoglobulines en excès (18).

La dose unique par voie intraveineuse est de 100 µg le plus tôt possible dans les 72 heures qui suivent l'accouchement, l'interruption de la grossesse ou les circonstances et manœuvres anténatales (**Figure 10**). En cas d'hémorragie fœto-maternelle importante constatée (test de Kleihauer > 5 hématies fœtales pour 10000 maternelles), il est nécessaire d'augmenter d'une dose supplémentaire de 100 µg par tranche de 20 hématies fœtales pour 10000 hématies maternelles (**Tableau XVI**).

L'injection de multidoses d'immunoglobulines anti-D se fera selon le schéma suivant :

- jusqu'à 5 doses : I.V. directe ;
- de 6 à 10 doses : 1 perfusion I.V. de 4 heures après dilution préalable des doses dans 250 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent ;
- à partir de 11 doses : 2 perfusions I.V. de 4 heures, à 12 heures d'intervalle. Pour chaque perfusion, les doses sont préalablement diluées dans 250 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent. On s'assurera alors dans les 48 heures suivant l'injection, de la disparition des hématies fœtales de la circulation maternelle. L'absence d'immunisation, et donc l'efficacité du traitement préventif, sera vérifiée après 6 mois par la recherche des anticorps anti-D (Rh). Le même traitement sera effectué à chaque accouchement, avortement ou manœuvre anténatale si la mère ne possède pas d'anticorps anti-D (Rh). Si une première injection prophylactique après circonstance ou manœuvre anténatale est faite en début de grossesse, son renouvellement aux mêmes doses, est conseillé tous les 2 mois jusqu'à l'accouchement si la cause favorisant l'immunisation persiste. L'absence d'immunisation et donc l'efficacité du traitement préventif sera vérifiée après 6 mois par la recherche des anticorps anti-D. Le même traitement sera effectué à chaque accouchement, interruption de grossesse, situation ou manœuvre anténatale, si la mère ne possède pas d'Ig anti-D (15).

b. Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D (Rh) après une transfusion incompatible

Vingt μg d'immunoglobulines anti-D/ml de globules rouges transfusé seront administrés le plus tôt possible après la transfusion (15) (**Figure11**).

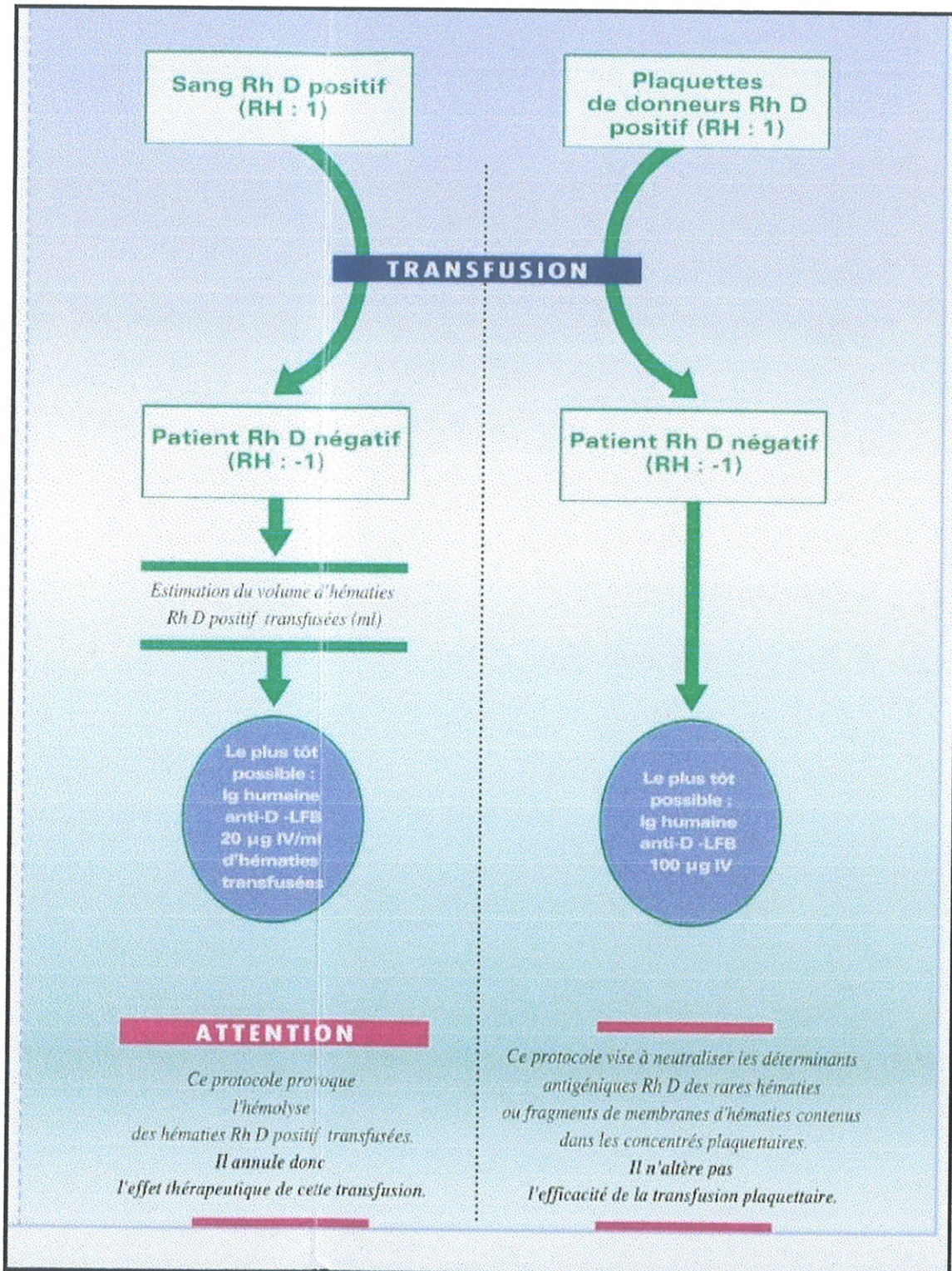


Figure 11: Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D après une transfusion incompatible (20)

2.3.1.2.2 Mode et voie d'administration

La solution une fois reconstituée doit être homogène et ne doit pas contenir de dépôts. NATEAD® est à injecter par voie intraveineuse stricte en prophylaxie de l'allo-immunisation maternelle dans les 72 heures qui suivent l'accouchement, l'interruption de la grossesse ou les circonstances et manœuvres exposant à un risque. Il ne faut pas renoncer à l'injection d'Ig anti-D si le délai de 72 heures est dépassé (15).

2.3.1.3 Contre-indications

Sont contre-indiqués (15) :

- les personnes Rh D positif, notamment les nouveau-nés ;
- les femmes Rh D négatif déjà immunisées contre l'antigène D, au vu du résultat d'un dosage des anticorps anti-D ;
- les sujets ayant des antécédents allergiques à l'un des constituants de la préparation ;
- les sujets présentant un déficit en Ig A et des anticorps anti-Ig A.

2.3.1.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les vraies réponses allergiques aux immunoglobulines anti-D sont rares. Dans ce cas, il faudra mettre en oeuvre les thérapeutiques relatives à l'état de choc. Une intolérance aux immunoglobulines peut se développer dans les très rares cas de déficit en Ig A où le patient possède des anticorps contre les antigènes A.

Si des réactions de type allergique ou anaphylactique sont soupçonnées, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

Le patient doit être maintenu sous observation pendant 20 minutes au moins après l'administration (15).

2.3.1.5 Interactions médicamenteuses et avec les tests biologiques

2.3.1.5.1 Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après perfusion de ce médicament, il faut attendre au minimum six semaines (de préférence trois mois) avant d'administrer des vaccins antiviraux vivants atténués.

Si le patient a reçu de tels vaccins (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant l'injection, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel (15).

2.3.1.5.2 Interférence avec des tests sérologiques

Après administration de ce médicament, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires.

2.3.1.6 Grossesse et allaitement

NATEAD® a été utilisé pendant la grossesse et aucun effet nocif sur son déroulement de la grossesse ni sur le nouveau-né n'a été décelé (15).

2.3.1.7 Effets indésirables

- ✓ Des allergies ou de réactions anaphylactiques ont pu être observées dans de rares cas. Les patients doivent être informés des signes précoces : réactions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration asthmatique, hypotension et anaphylaxie. Si de tels symptômes apparaissent, il faut suspendre immédiatement l'administration du produit. En cas de choc, on appliquera les mesures thérapeutiques appropriées.

- ✓ En cas d'administration massive d'immunoglobulines humaines anti-D, le risque de réaction hémolytique justifie une surveillance clinique et biologique stricte. Devant les

frissons accompagnant la réaction hémolytique dès les premières heures suivant le début de la perfusion, injecter par voie intraveineuse de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg).

- ✓ Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lorsque des médicaments sont préparés à partir du sang ou du plasma humain. Ceci s'applique à des agents pathogènes dont la nature est jusqu'ici inconnue. Ce risque est toutefois limité par :
 - de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons, par un entretien médical des donneurs bénévoles et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier les trois virus pathogènes majeurs VIH, VHC, VHB ;
 - le procédé d'extraction / purification qui inclut d'élimination et(ou) d'inactivation virales dont la capacité a été validée sur des virus modèles, notamment pour le VIH, VHC et VHB.

L'efficacité de l'élimination et(ou) de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants (15).

2.3.1.8 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible quant aux conséquences du surdosage. En cas d'administration massive d'Ig anti-D, le risque de réaction hémolytique justifie une surveillance clinique et biologique stricte (15).

2.3.2 Propriétés pharmacologiques

2.3.2.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les immunoglobulines anti-D contiennent principalement des IgG. Cette préparation présente une activité anticorps spécifique, dirigée contre l'antigène D des érythrocytes humains. L'élimination des hématies fœtales de la circulation s'effectue dans les 8 heures suivant l'injection intraveineuse (15).

2.3.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

La concentration sérique maximale est généralement atteinte dans les 2 heures qui suivent l'administration IV .

Chez les individus dont le taux d'IgG est normal, la demi-vie des Ig anti-D est de 3 à 4 semaines.

Chez la femme enceinte, les Ig anti-D ne persistent pas plus de 6 semaines dans la circulation. Les IgG et les complexes d'immunoglobulines sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial (15).

2.3.2.3 Données de sécurité pré-clinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. Il est peu approprié d'effectuer des essais de toxicité par administration unique à des animaux car les doses plus élevées provoquent une surcharge. L'induction d'anticorps et l'interférence avec ces derniers empêchent d'effectuer des essais de toxicité par administration répétée et des études de toxicité embryo-fœtale (15).

L'expérience clinique ne laissant supposer aucun effet tumorigène ou mutagène des Ig, il n'est pas nécessaire de procéder à des études expérimentales, notamment sur des espèces hétérologues.

2.3.3 Données pharmaceutiques

2.3.3.1 Incompatibilités

Ce médicament ne doit être mélangé avec aucun autre médicament.

2.3.3.2 Durée de conservation

La durée de conservation de ce produit est de 2 ans dans son conditionnement, à une température de comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière. Il ne peut être congelé et doit être administré immédiatement après reconstitution. Toute fraction restante de solution ne doit pas être réutilisée (15).

2.3.3.3 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Ne jamais utiliser les produits dès la sortie du réfrigérateur et respecter les règles d'asepsie habituelles.

2.3.3.3.1 Reconstitution de la solution

Plusieurs étapes sont nécessaires (15) :

- amener le flacon et l'ampoule (lyophilisat et solution) à température ambiante ;
- casser l'ampoule de solution ;
- prélever à la seringue la totalité du contenu de l'ampoule ;
- aseptiser la surface du bouchon du flacon de lyophilisat ;
- enfoncer l'aiguille au centre du bouchon du flacon de lyophilisat ;
- injecter la totalité de la seringue ;
- agiter le flacon de lyophilisat doucement par un mouvement de rotation pendant quelques minutes en évitant la formation de mousse. En cas de formation de mousse, attendre sa disparition.
- fixer l'aiguille-filtre sur une seringue stérile. Insérer l'aiguille-filtre dans le flacon du produit reconstitué et aspirer celui-ci dans la seringue ;
- retirer l'aiguille dans la seringue ;
- le produit reconstitué doit être examiné à l'œil afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules ;
- ne pas utiliser de solution trouble présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

2.3.3.3.2 Administration

Le produit doit être administré immédiatement par voie IV en une seule fois après reconstitution (15). Pour cela :

- connecter la seringue à une aiguille intraveineuse puis expulser l'air contenu dans la seringue ;
- après désinfection, piquer la veine et injecter lentement, en une seule fois, immédiatement après reconstitution ;

- pour une posologie comprise entre 6 et 10 doses, le produit est perfusé et les doses doivent être préalablement diluées dans 250 ml d'une solution de NaCl à 0.9 % (tableau XVI) ;
- pour une posologie d'au moins 11 doses, le malade reçoit 2 perfusions de 4 heures, à 12 heures d'intervalle, les doses étant préalablement diluées dans 250 ml de NaCl à 0.9 % pour chaque perfusion (tableau XVI).

Tableau XVI: Mode d'injection de multidoses (15)

Test de Kleihauer	NATEAD®		Modalités de l'injection
	Nombre de doses	µg	
TK ≤ 5	1	100	IV directe
5 < TK ≤ 25	2	200	
25 < TK ≤ 45	3	300	
45 < TK ≤ 65	4	400	
65 < TK ≤ 85	5	500	
85 < TK ≤ 105	6	600	1 perfusion IV de 4 heures diluée dans 250 ml de NaCl 0.90 %
105 < TK ≤ 125	7	700	
125 < TK ≤ 145	8	800	
145 < TK ≤ 165	9	900	
165 < TK ≤ 185	10	1000	
185 < TK ≤ 205	11	1100	2 perfusions IV à 12 heures d'intervalle diluées dans 250 ml de NaCl 0.90 %
205 < TK ≤ 225	12	1200	
225 < TK ≤ 245	13	1300	
245 < TK ≤ 265	14	1400	

3 Législation des MDS disponibles à l'officine

Les produits stables préparés industriellement à partir du sang ou de ses composants constituent des médicaments. Ils relèvent donc du régime du médicament et plus particulièrement de celui applicable aux spécialités pharmaceutiques et aux autres médicaments préparés industriellement. Leur commercialisation et leur utilisation en France, en dehors du cadre des essais cliniques, sont subordonnées à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

3.1 Le régime de prescription

Les immunoglobulines anti-D et les immunoglobulines antitétaniques ne sont pas soumises à un régime de prescription restreinte, c'est à dire que leur prescription ne nécessite pas le recours à un médecin exerçant dans un établissement de santé ni spécialisé. Elles peuvent donc être prescrites par tout médecin. Les Ig anti-D peuvent être également prescrites par les sages femmes diplômées d'état (21).

3.2 Le régime de dispensation à l'officine

Les immunoglobulines antitétaniques et les immunoglobulines anti-D sont disponibles en officine de ville.

3.3 Conditions de prise en charge

3.3.1 GAMMATETANOS ®

Compte tenu :

- des inconvénients majeurs en terme d'accidents allergiques, anaphylactiques et sériques du sérum antitétanique Pasteur, seul médicament ayant la même visée thérapeutique que GAMMATETANOS ®, et anciennement utilisé ;
- de son efficacité curative et préventive ;
- de sa tolérance ;

la commission de transparence estime que le service médical rendu par cette première immunoglobuline humaine antitétanique est majeur. Ceci justifie donc l'inscription de ce produit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux , dans toutes les indications thérapeutiques et aux posologies de l'AMM. Son prix est fixé à 187.30FF (28.55 euro) et son taux de remboursement est de 65% (22).

3.3.2 NATEAD ®

La dépense médicamenteuse pour l'administration d'une dose de 100 µg d'immunoglobuline humaine anti-D est de 302.00 FF (46.04 euro) (1 flacon de

NATEAD®). Cette spécialité est remboursée à 100 % par la Sécurité Sociale et agréée par les collectivités.

La Commission de la transparence a conclu à « une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans le domaine de la prévention de l'allo-immunisation anti-D (23).

3.4 Traçabilité des MDS en France

La traçabilité est un concept général d'Assurance Qualité utilisé par les industriels pour assurer le suivi de leurs produits et contribuer à l'amélioration de leur sécurité. Selon la norme ISO 8402, la traçabilité est « l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité ou d'une activité au moyen d'identifications enregistrées » (24).

La traçabilité est garante de qualité et de sécurité, elle ne concerne pas le seul domaine pharmaceutique mais toute l'industrie : de l'automobile à l'agroalimentaire ou l'électronique. Elle est à l'origine des normes de qualité de l'industrie toute entière. L'industrie pharmaceutique a été le premier secteur à mettre en place la traçabilité dans deux domaines plus particulièrement : les pace-makers et les dérivés du sang. . En effet, en terme de santé, une erreur, aussi humaine soit-elle, est impardonnable.

Depuis le 1^{er} janvier 1995, les modalités de distribution des MDS ont changées en France, passant d'un statut et d'un système de distribution spécifique à un statut de médicament avec une distribution par le circuit pharmaceutique classique.

La traçabilité a trois objectifs :

- localiser les MDS où qu'ils soient dans le circuit de distribution afin de pouvoir les retirer au besoin ;
- pouvoir réaliser des enquêtes ascendantes (du patient aux donneurs), par l'intermédiaire du lot concerné ;
- pouvoir réaliser des enquêtes descendantes d'un donneur aux patients, par l'intermédiaire du lot (25).

3.4.1 La traçabilité au cours de leur fabrication

La loi du 4 janvier 1993 impose l'adaptation du principe de traçabilité aux MDS humain.

Le texte du 6 mai 1995 (26) décrit les moyens et supports matériels de la traçabilité (24).

3.4.1.1 Les Etablissements Français du Sang

Les EFS sont responsables de la collecte, sur le territoire national, des dons de sang et de plasma recueillis auprès des donateurs bénévoles. Ils assurent la préparation et la qualification des PSL, dont le plasma pour fractionnement, qui est exclusivement destiné au laboratoire de fractionnement. A ce titre, ils participent à la traçabilité de la matière première des MDS étroitement liée à celle des autres PSL issus des mêmes dons (culots globulaires, culots plaquettaires). La traçabilité bénéficie des informations en provenance du réseau d'hémovigilance mis en place en France.

L'EFS doit être en mesure de retrouver rapidement :

- ✓ l'identité du donneur dont est issue chaque unité de plasma ;
- ✓ le devenir de chaque unité de plasma préparée par ses soins.

Le numéro d'identification de chaque unité de plasma pour fractionnement est l'élément clé permettant d'en assurer son suivi. Pour chaque unité de plasma préparée, l'EFS est notamment tenu de recueillir et de conserver l'identification du don, et du donneur, dont est issue l'unité de plasma.

A chaque don est attribué un numéro unique à 11 chiffres inscrit en clair et en code à barres sur l'étiquette. Il est enregistré sur la fiche de prélèvement sur laquelle figure l'identité du donneur. Ce numéro de don facilite la mise en oeuvre de la traçabilité dans chacun des EFS et plus particulièrement lors d'échanges de PSL entre établissements. Cette codification contribue à sécuriser la traçabilité en empêchant le risque de doublons dans les numéros attribués.

Les EFS sont également responsables de la traçabilité des systèmes de recueil du plasma (poches, tubulures etc.). En cas d'anomalie de fabrication détectée sur un lot de poches, tous les dons concernés doivent pouvoir être retrouvés et mis en quarantaine.

La traçabilité du plasma s'appuie donc également sur le système de matériovigilance (**Tableau XVII**).

Tableau XVII :Traçabilité au cours du don de sang

Opération	Responsable de l'opération	Eléments de traçabilité
DON DE SANG	EFS	<p><i>Pour chaque unité de plasma destinée au LFB sont conservés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ l'identification du donneur transcrite sur une fiche de prélèvement ; ✓ le code EFS fournisseur ; ✓ le code matière ; ✓ un numéro à 11 chiffres propre à chaque poche de plasma. <p><i>Chaque unité de plasma est envoyée au laboratoire de fractionnement accompagnée :</i></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>d'une ETIQUETTE apposée sur la poche comportant le numéro d'identification à 11 chiffres et un code barre.</p> </div> <p style="text-align: center;">+</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>d'une disquette informatique contenant toutes les caractéristiques de chaque unité (numéro de don, date de prélèvement, résultats de qualification de l'EFS).</p> </div>

Les poches de plasma pour fractionnement destinées au LFB sont identifiées à l'aide d'une codification spécifique : numéro de don, mais aussi code "matière" du produit (catégorie du plasma) et code de l'EFS fournisseur.

Lorsqu'un effet inattendu ou indésirable dû ou susceptible d'être dû à l'administration d'un PSL chez un receveur est signalé, ou lorsqu'un donneur présente une contre-indication au don

(révélée après le don) ou une anomalie biologique, le correspondant d'hémovigilance de l'EFS doit en informer:

- le coordonnateur régional d'hémovigilance qui informe à son tour le préfet du département et peut ainsi évoquer avec lui les mesures à prendre le cas échéant ;
- l'AFSSAPS ;
- les Etablissements de Santé destinataires du ou des PSL préparés à partir du don concerné ;
- le LFB, si une unité de plasma pour fractionnement correspondant au don lui a été livrée.

Des investigations sont entreprises par le correspondant d'hémovigilance afin de fournir les informations relatives à un donneur, à un don de sang.

Ainsi, la traçabilité des unités de plasma pour fractionnement par les EFS ne peut être réalisée de manière efficace que si celui-ci dispose d'un système informatique performant (24).

3.4.1.2 Le laboratoire de fractionnement

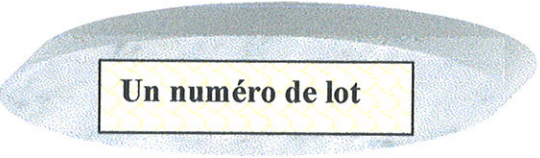
3.4.1.2.1 A la réception du plasma

Dès leur réception au laboratoire de fractionnement (**Tableau XVIII**), chaque unité de plasma est identifiée par :

- ✓ son étiquette code à barres ;
- ✓ son étiquette d'acceptation du don ;

apposées par l'EFS responsable de la collecte et de la qualification biologique du don. Chaque livraison de plasma en provenance d'un EFS est accompagnée d'une disquette informatique qui reprend les caractéristiques de chaque unité contenue dans la livraison (numéro du don, date de prélèvement, résultats des analyses biologiques réalisées lors de la qualification du don à l'EFS). Ces données seront alors confrontées à ce qui est effectivement reçu au laboratoire de fractionnement. En cas de discordance, une enquête est immédiatement initiée (24).

Tableau XVIII : Traçabilité au cours de la fabrication des MDS

Opération	Responsable de l'opération	Éléments de traçabilité
<p>FABRICATION DES MDS</p>	<p>LFB</p>	<p>RECEPTION : confrontation des données réelles et informatiques</p> <p>Puis</p> <p>Stockage des poches de plasma pendant 3 mois minimum dans un conteneur avec :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p>ETIQUETTE comportant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Numéro de conteneur ; ✓ Numéro d'identification de chaque unité de plasma. </div> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>FRACTIONNEMENT : des lots sont constitués à partir de plusieurs unités de plasma.</p> <p>Pour chaque lot destiné au fractionnement est attribué :</p> <div style="text-align: center; margin: 10px auto;">  <p>Un numéro de lot</p> </div> <p style="text-align: center;">+</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p>Un dossier de lot dans lequel chaque procédure de la fabrication fait l'objet d'un enregistrement écrit avec signature du responsable.</p> </div>

3.4.1.2.2 Pendant le stockage des poches de plasma

Une fois enregistrées, toutes les unités de plasma sont stockées dans des conteneurs en chambre froide à une température inférieure à -30°C . Chaque conteneur, qui regroupe environ 1 000 unités de plasma, est identifié par un numéro.

Les références du stockage de chaque unité (numéro de conteneur, pièce de stockage) sont saisies et enregistrées dans la Base de Données Plasma.

Une période systématique d'observation de 3 mois minimum avant fractionnement est alors mise en place afin de gérer la majorité des informations d'hémovigilance, avant que l'unité de plasma ne soit intégrée dans un lot de fractionnement.

Un numéro est attribué à chaque lot de plasma destiné au fractionnement. Les moyens mis en oeuvre garantissent, d'une part la traçabilité de chaque unité de plasma constituant le lot, et d'autre part la traçabilité du lot de fractionnement lui-même. A partir de deux clés de recherche (numéro de code de l'EFS fournisseur et numéro du don), la Base de Données Plasma permet de localiser en temps réel une unité de plasma (en stock ou fractionnée).

En cas de déclaration de non conformité d'un don (anomalies biologiques...), l'EFS informe systématiquement le laboratoire de fractionnement si du plasma provenant de ce don lui a été livré. Suite à cette information, le LFB initie une enquête d'hémovigilance pour retrouver l'unité de plasma concernée. Cela nécessite de tracer informatiquement chaque unité de plasma en temps réel et d'en déterminer son statut (en stock, en quarantaine, fractionnée) (24).

3.4.1.2.3 Au cours du fractionnement

La traçabilité porte sur toutes les étapes de la fabrication des MDS eux-mêmes. La traçabilité des opérations se fait à partir du numéro de lot de plasma de départ.

La traçabilité s'applique aux équipements, aux matières premières utilisées, aux produits intermédiaires, aux produits finis, aux articles de conditionnement. Tous les paramètres en cours de fabrication sont systématiquement consignés. Chaque procédure fait l'objet d'un enregistrement écrit avec signature du responsable constituant la base de tout système d'assurance de qualité et de traçabilité. L'ensemble des informations relatives à la fabrication d'un lot de médicament constitue le dossier de lot.

La durée et les conditions du stockage au LFB (site, emplacement exact, température et hygrométrie) sont systématiquement consignées pour chaque lot de fabrication (24).

3.4.1.2.4 Traçabilité des contrôles

La traçabilité s'applique aux contrôles effectués sur les produits intermédiaires et sur chaque lot de produit fini dans le cadre du contrôle de qualité. L'historique de chaque lot de médicament est ainsi tracé grâce à la documentation des résultats de contrôles (relevés, enregistrements, bulletins d'analyses, comptes-rendus) (24).

3.4.1.3 Au cours du stockage et de la de la distribution des MDS

Le LFB sous-traite auprès d'un dépositaire la distribution de ses médicaments aux Etablissements de Santé, aux grossistes-répartiteurs, et aux ETS exerçant une activité de dispensation de soins. Ce dépositaire est placé sous la responsabilité du laboratoire de fractionnement pour cette mission. Il a le statut d'établissement pharmaceutique et effectue, pour le compte du laboratoire, une activité de stockage des médicaments, de préparation des commandes et assure la logistique de distribution.

Chaque achat et chaque vente doivent être enregistrés, avec indication de la date d'achat ou de fourniture, du nom du médicament en cause et des quantités reçues ou fournies, ainsi que du nom et de l'adresse du fournisseur et du destinataire (**Tableau XIX**).

De plus, le système d'enregistrement des livraisons doit permettre d'identifier et de contacter immédiatement tous les destinataires d'un médicament.

Ainsi, les données de livraison (médicament, numéro de lot, quantité) sont télétransmises par le laboratoire de fractionnement au dépositaire et sont automatiquement enregistrées dans son système informatique.

Les opérations de réception physique et de vérification sont confrontées par le dépositaire aux données de livraison enregistrées. La validation d'entrée en stock est faite automatiquement.

Les commandes des clients sont enregistrées par le service d'Administration des Ventes (ADV) du LFB sur un logiciel dédié à la préparation des commandes avec pré-affectation du numéro de lot puis télétransmises au dépositaire et préparées à partir du bon de préparation (médicament, lot, quantité).

Tableau XIX : Traçabilité au cours du stockage et de la distribution des MDS

Opération	Responsable	Eléments de traçabilité	
STOCKAGE DES MDS	LFB	LFB	Dépositaire sous la responsabilité du laboratoire de fractionnement
		<p>Enregistrement des données de livraison :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nom du médicament ✓ Numéro de lot ✓ Quantités livrées 	<p>Confrontation des données télétransmises et des données physiques après réception</p> <p>STOCKAGE</p>
DISTRIBUTION DES MDS	LFB	<p>COMMANDE</p> <p>Enregistrement comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Date d'achat et de fourniture ✓ Nom du médicament ✓ Quantités demandées ✓ Nom et adresse du fournisseur et du destinataire 	<p>Après télétransmission de la commande :</p> <p>ENVOI DE LA COMMANDE AU DESTINATAIRE</p> <p>En retour, le destinataire transmet :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dénomination du MDS envoyé ✓ Numéro de lot ✓ Quantités réellement délivrées ✓ Date de l'opération de sortie ✓ Nom et adresse du destinataire

Après vérification et validation de la conformité de la préparation, les bons de livraison et de colisage sont édités. La commande est ainsi suivie à tous les stades de préparation.

Toutes les données relatives au médicament sont enregistrées lors de sa sortie de stock : dénomination, numéro de lot, nombre d'unités délivrées, date de l'opération de sortie, nom et adresse du ou des destinataires. Elles sont transmises quotidiennement vers le système informatique du laboratoire de fractionnement et conservées par ce dernier.

Le numéro de lot est suivi à toutes les étapes de la distribution et figure également sur la facture adressée au client (24).

3.4.2 Traçabilité chez les grossistes-répartiteurs et dans les officines

Les grossistes- répartiteurs sont responsables de la traçabilité des MDS qu'ils distribuent aux officines . Ils connaissent pour chaque livraison en officine le nom du médicament, le numéro de lot et la quantité distribuée. Chez les pharmaciens d'officine, la traçabilité est assurée par le registre spécial dans lequel sont retranscrites toutes les informations spécifiques aux patients et au MDS délivré. En cas de rappel de lot de MDS, le pharmacien d'officine est informé par le grossiste-répartiteur, le LFB et/ou l'Ordre National des Pharmaciens, afin qu'il mette en quarantaine les médicaments en stock et établisse la liste des patients auxquels des unités du même lot ont été dispensées (24).

3.5 Règles particulières d'étiquetage

L'étiquetage des MDS doit comporter :

- la composition qualitative et quantitative en principe actif par unité de prise ;
- la dénomination commune internationale ;
- le nom du médicament ;
- le nom du laboratoire fabriquant le produit ;
- la mention « médicament dérivé du sang humain ».

De plus, l'article L625 du code de la santé public prévoit, d'une part, la présence de 2 étiquettes détachables sur le conditionnement primaire, et d'autre part, celle d'une troisième étiquette également détachable sur le conditionnement secondaire (**Figure12**). Chacune de ces étiquettes doit comporter obligatoirement :

- la dénomination du médicament ;
- le nom de l'entreprise ou de l'organisme qui l'exploite ;
- le numéro de lot ;
- un code barre (reprenant les informations précédentes) (26).

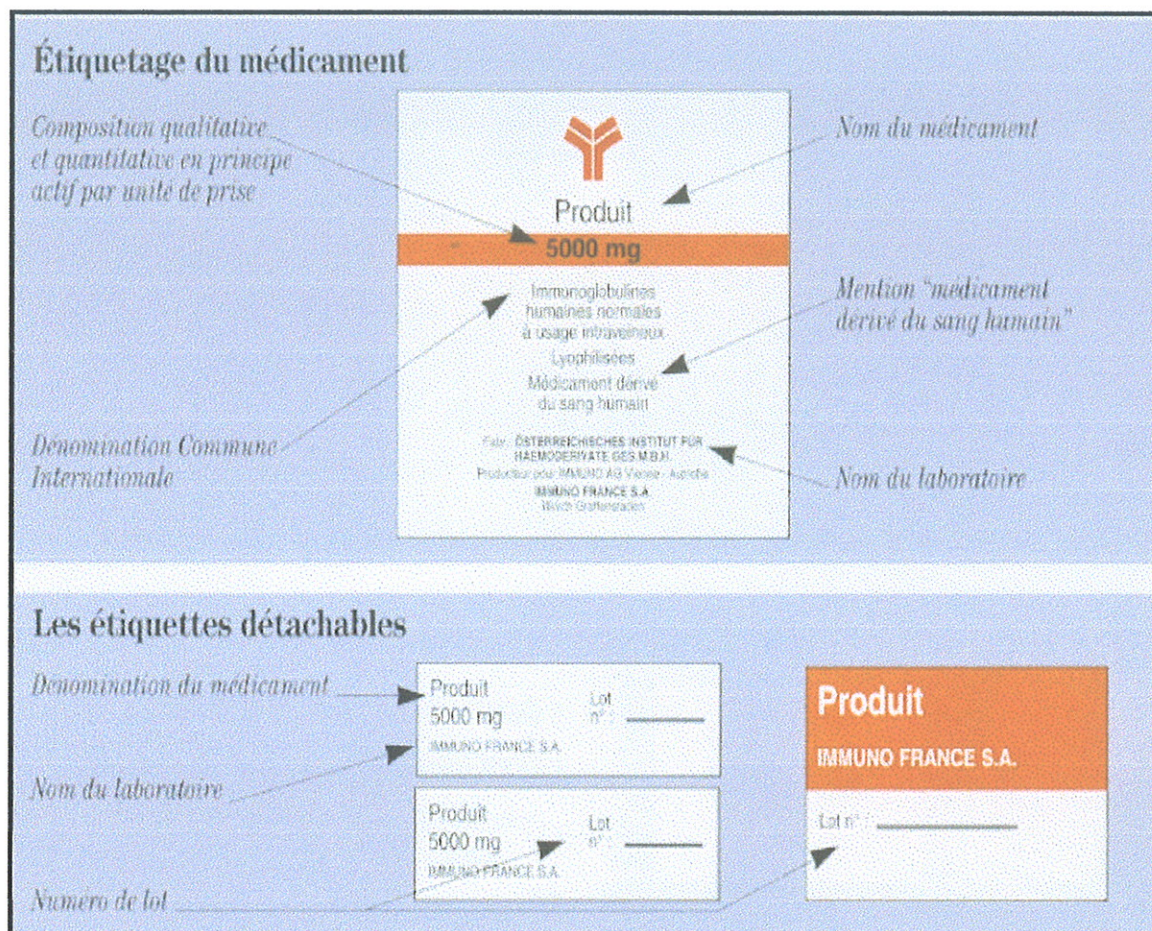


Figure 12: Règles d'étiquetage des MDS

3.6 Les commandes auprès des grossistes-répartiteurs

Chaque officine s'approvisionne en MDS auprès des organismes répartiteurs habituels. Cependant, tout établissement pharmaceutique assurant la fabrication, l'exploitation, l'importation, l'exportation ou la distribution en gros de MDS doit enregistrer, lorsqu'il se dessaisit de ces médicaments :

- la dénomination du médicament concerné ;
- le numéro du lot et le nombre d'unités délivrées ;

- la date de l'opération de sortie ;
- le nom et l'adresse du ou des destinataires.

Les établissements qui fabriquent les médicaments dérivés du sang doivent en outre enregistrer les données permettant d'identifier les prélèvements sanguins utilisés pour la fabrication de chaque lot de médicaments.

Les documents sont à conserver pendant 40 ans (26).

3.7 Les règles de délivrance

Les pharmaciens d'officine ne peuvent délivrer les MDS que sur présentation d'une ordonnance dûment complétée par un médecin ou une sage-femme diplômée d'état dans le cas de NATEAD®. Ils doivent alors aussitôt transcrire sur un registre spécial coté et paraphé par le maire ou par le commissaire de police, ou enregistrer immédiatement, par tout système approuvé par le ministre chargé de la santé, les mentions suivantes :

- les mentions de l'article R5198 : nom et adresse du prescripteur, nom et adresse du patient, date de délivrance, dénomination du produit, quantités délivrés ;
- la date de naissance du patient ;
- les mentions figurant sur l'étiquette du conditionnement secondaire.

En cas de transcription sur un registre, cette étiquette y est apposée.

Pour chaque médicament, les transcriptions ou enregistrements comportent pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre différent.

Ces documents sont conservés pendant 40 ans. Lorsque cela est nécessaire à l'exercice de la pharmacovigilance, les centres régionaux de pharmacovigilance ont accès à ces documents.

Le registre spécial relatif aux MDS doit être constamment tenu à jour et disponible lors d'une éventuelle inspection (26).

3.8 Administration des MDS, disponibles à l'officine, par un membre d'une profession de santé hors établissement de soin et hors établissement de transfusion sanguine, ou par tout organisme habilité à dispenser des MDS, autres que les pharmacies d'officine ou les établissements de santé

Le manipulateur doit apposer une étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée sur l'original de l'ordonnance conservé par le patient, après avoir inscrit la dose administrée et la date d'administration. Lorsque le médicament est administré par un médecin, celui-ci appose la seconde étiquette du conditionnement primaire dans le dossier médical, s'il existe. Ces documents sont encore une fois conservés durant 40 ans (26).

En cas d'incident au cours ou après l'injection, le personnel de santé doit notifier sans délai au centre régional de pharmacovigilance, tout effet indésirable susceptible d'être dû à un MDS (27).

4 Pharmacovigilance des MDS

La pharmacovigilance des MDS humain est soumise aux règles générales concernant les médicaments mais également à des règles spécifiques prévues par le décret n°95-566 du 6 mai 1995 (26).

Les règles spécifiques de la pharmacovigilance des MDS reposent sur :

- la déclaration immédiate de tous les événements indésirables (graves et non graves) susceptibles d'être dus à un MDS, afin de prendre sans délai, si besoin, des mesures correctives et de constituer une banque de données sur la tolérance de ces produits ;
- la centralisation, afin de réunir, dans les délais les plus brefs, des signaux provenant de différents Centres Régionaux de Pharmacovigilance et concernant un même lot de produit. Elle ne porte que sur le signalement et non pas sur l'évaluation qui reste à la charge du système national de pharmacovigilance ;
- la rapidité, afin de mettre en place des mesures pouvant concerner tous les patients potentiellement exposés à un risque infectieux pour un ou plusieurs lots donnés d'un même produit ;
- la traçabilité, afin d'identifier rapidement les prélèvements sanguins à partir desquels a été fabriqué un lot donné de médicaments, ainsi que, inversement, les

lots de médicaments qui ont été fabriqués à partir de prélèvements sanguins donnés, et des lots dont proviennent des médicaments administrés à un patient ainsi que les patients auxquels les médicaments d'un lot ont été administrés ;

- l'échange des données avec l'Agence Française du Sang concernant tout événement indésirable susceptible d'être dû à l'administration d'un médicament dérivé du sang humain ou d'un produit labile (27).

4.1 Les correspondants de la pharmacovigilance pour les MDS

Il s'agit des pharmaciens et des médecins dont les rôles sont :

- de dispenser ou d'administrer les MDS ;
- d'assurer en même temps l'application de la traçabilité ;
- de recevoir et transmettre immédiatement au centre régional de pharmacovigilance les déclarations de tous les événements indésirables susceptibles d'être dus à un médicament dérivé du sang humain dont il a connaissance ;
- de communiquer une copie de la déclaration de l'événement indésirable au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé dans lequel ces produits ont été administrés, en cas d'administration concomitante de MDS humain ;
- de participer aux travaux du comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance.

Enfin, le correspondant de pharmacovigilance pour les MDS est soumis aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (27).

4.2 Le centre régional de pharmacovigilance

Le centre régional de pharmacovigilance a pour fonction :

- de recueillir les informations sur les effets indésirables présumés des médicaments dérivés du sang émanant des correspondants de pharmacovigilance ou des professionnels de santé, l'une des informations essentielles étant le ou les numéros de lots des produits concernés ;

- d'informer sans délai l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé des déclarations d'évènements indésirables susceptibles d'être dus à des MDS qu'ils ont reçue ;
- d'informer le correspondant de pharmacovigilance des effets indésirables présumés des MDS survenant dans l'établissement au sein duquel il est implanté ;
- de participer aux travaux du comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance (27).

4.3 L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

L'AFSSPS recueille les informations sur les effets indésirables présumés des MDS émanant des centres régionaux de pharmacovigilance, des détenteurs de l'autorisation de mise sur le marché, du Comité des Spécialités pharmaceutiques, des états membres de l'union européenne et de l'OMS.

Elle évalue également ces informations en s'entourant de toute participation qualifiée et promouvoir toute évaluation permettant de comprendre ces effets indésirables présumés.

D'autre part, l'AFSSPS échange avec l'Agence Française du Sang toute information relative à la qualité du plasma destiné au fractionnement et l'informe de tout effet indésirable susceptible d'être dû à l'administration d'un médicament dérivé du sang humain.

Enfin, l'AFSSPS doit prendre des mesures d'urgence, sur la base de l'évaluation rapide conduite par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, qui peuvent aller d'une simple demande de complément d'information à un rappel de lots (27).

CONCLUSION

A l'heure actuelle, seulement deux Médicaments Dérivés du Sang à base d'immunoglobulines G spécifiques sont disponibles en officine.

Le premier est GAMMATETANOS®, immunoglobulines anti-tétaniques indiquées dans la prophylaxie du tétanos en cas de plaies souillées chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue, ainsi que dans le traitement du tétanos déclaré.

Le second produit est NATEAD®, immunoglobulines anti-D indiquées dans la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rh D, et dans la prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D (Rh) après transfusion incompatible d'un produit sanguin labile contenant des globules rouges D (Rh) positif chez un receveur Rh D négatif.

Ces deux spécialités obtenues à partir de plasma humain sont pris en charge par les organismes de sécurité sociale puisque dans les deux cas, le comité de transparence a conclu que le service médical rendu est majeur.

En France, la qualité du plasma résulte d'un partenariat entre les donneurs de sang, les Etablissements Française du Sang régionaux ou inter-régionaux, l'Etablissement national Français du Sang, et le Laboratoire français de Fractionnement du Sang, seul organisme autorisé à fabriquer les MDS en France.

Au cours de la fabrication de ces MDS, qualité et sécurité sont les pièces maîtresses d'une utilisation avec un minimum de risque. Les exigences en matière de MDS permettent de garantir un système d'assurance qualité plasma et de distinguer trois étapes de sécurisation : la sélection médicale des donneurs et la qualification biologique du plasma, la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes d'élimination et d'inactivation virales, la traçabilité.

La sélection médicale très stricte des donneurs doit s'assurer que les populations à risque sont exclues du don. En effet, les donneurs bénévoles, anonymes et volontaires ne peuvent donner leur sang qu'à condition de ne pas compromettre leur propre santé, d'éviter de transmettre au receveur de Produits Sanguins Labiles une maladie ou un agent pathogène d'origine virale, bactérien ou parasitaire, et d'éviter tout prélèvement conduisant à un plasma impropre à l'utilisation (présence de certains vaccins, de certains médicaments) pour l'obtention de Produits Sanguins Stables (MDS). Ainsi la qualité du plasma est le premier du dispositif global qui permet de garantir le plus haut niveau possible de sécurité de ses MDS. Une fois tous ces critères remplis, le don peut être réalisé. Le plasma pour fractionnement peut provenir de dons de sang total déplasmatisé (95 %) ou de dons de plasma par aphérèse (5%). Des contrôles de qualification du don sont effectués afin de renforcer la sécurité de la matière

première (plasma) nécessaire à la préparation des MDS. Il s'agit de contrôles unitaires, rigoureux, systématiques et reposant sur des tests immuno-hématologiques, des tests de détection de marqueurs infectieux et de marqueurs indirects, ainsi que des tests biochimiques et cellulaires. Tous les résultats d'analyses biologiques doivent être conformes à la norme en vigueur pour que le plasma soit mis en circulation après congélation. A la réception de la matière première par le fractionneur, de nouveaux contrôles de conformité (en terme de qualité et d'innocuité virologique) décrit dans le cahier des charges relatif aux MDS, seront réalisés. Une période d'observation de 90 jours environ permet de recueillir toutes les informations post-don ou post transfusionnelle transmises par les correspondants d'hémovigilance des EFS. Selon la nature des informations, une « mise en quarantaine » ou une destruction des unités de plasma concernées peuvent être décidées.

Les méthodes de fractionnement plasmatique sont mises en œuvre afin d' « extraire » les Ig antitétaniques et les Ig anti-D. Les techniques classiques de précipitation à l'éthanol à différentes concentrations et dans des conditions précises de température, de pH, d'osmolarité et de concentration en protéines permettent l'extraction dans de bonnes conditions de rendement et de pureté. Les techniques de chromatographie d'échange d'ions, d'affinité et d'exclusion stérique utilisées pour la purification ont également la particularité d'assurer l'inactivation et/ou l'élimination des virus enveloppés. L'élimination et l'inactivation virale sont également obtenues par deux traitements bien distincts : le traitement solvant/détergent utilisé pour les Ig antitétaniques et le traitement pH 4 – pepsine à 37°C pour les Ig anti-D. La maîtrise technologique des procédés d'inactivation des MDS, intégrés aux techniques actuelles de production des dérivés plasmatiques, confère aux produits de nouvelle génération une innocuité validée vis à vis des agents pathogènes majeurs connus (VIH, VHB, VHC). La préparation des MDS fait l'objet de contrôles rigoureux tout au long du processus de fabrication aussi bien sur les produits que sur les matériaux intervenant dans la production. Avant libération de chaque lot de médicament, un ensemble de contrôles garantissant l'efficacité, la sécurité et l'innocuité est effectué.

Malgré toutes ces précautions, il arrive que certains lots de médicaments soient rappelés suite à des informations émises par l'hémovigilance ou la pharmacovigilance et remettant en cause la sécurité, la qualité, la conformité par rapport aux normes établies. Tous les acteurs impliqués dans la production, la distribution et la dispensation des MDS sont alors informés et doivent mettre en œuvre les mesures appropriées. Pour cela, il est nécessaire que les MDS

soient dotés d'un système de traçabilité irréprochable notamment dans sa distribution pour les pharmaciens d'officine (étiquetage particulier, registre spécial côté et parafé par le maire ou le commissaire de police de la ville). Parmi les autres éléments permettant d'atteindre une traçabilité effective, la prise de conscience de l'importance de ce système par les différents acteurs et la constante optimisation des méthodes de traçabilité sont deux objectifs majeurs.

INDEX DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALAT : Alanine aminotransférase
ASAT : Aspartate aminotransférase
ASMR I : Amélioration du Service Médical Rendu de niveau I
BVDV : Virus de la diarrhée virale des bovidés
CMV : Cytomégalovirus
EBV : Epstein Bart Virus
EFS : Etablissement Français du Sang
HTLV : Virus T-lymphotrope humain
ID : Immunodéprimé
IgA : Immunoglobuline A
IgD : Immunoglobuline D
IgE : Immunoglobuline E
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobulines M
LFB : Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
MDS : Médicaments Dérivés du Sang
PPV : Parvovirus porcin
PSL : Produits Sanguins Labiles
PSS : Produits Sanguins Stables
Rh D + / - : Rhésus D positif / négatif
VHA : Virus de l'Hépatite A
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VHE : Virus de l'Hépatite E
VHH6 : Virus de l'Herpès Humain type 6
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VMA : Virus de la Maladie d'Aujeszky
VZV : Virus du Zona et de la Varicelle

BIBLIOGRAPHIE

1. MURRAY Robert K. , GRANNER Daryl K. , MAYES Peter A. , RODWELL Victor W.

Les immunoglobulines plasmatiques jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de défense de l'organisme

In : Précis de biochimie de Harper (8ème édition)

Saint Nicolas : Les Presses de l'Université Laval, 1995, p . 769-775

2 .LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOMOGIES

Immunoglobulines : aide-mémoire

3, avenue des tropiques BP 305 Les Ullis

91958 Courtaboeuf Cedex

3. HENNEN G.

Les immunoglobulines

In : Biochimie humaine, introduction biochimique à la médecine interne

De Boeck université, p 207-211

4. LEFRANC M.P. et LEFRANC G.

Principales caractéristiques des cinq classes d'Immunoglobulines

In : L'Hématologie par DREYFUS B.

Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992

5 .LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOMOGIES

Sécurité des MDS volume 1 ; qualité et sécurité du plasma pour fractionnement : matière première pharmaceutique

3, avenue des tropiques BP 305 Les Ullis

91958 Courtaboeuf Cedex

6. Loi n°93-5 du 4 janvier 1993

7. Loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998

8. RATSIMBAZAFY V.

La fabrication des médicaments dérivés du sang
Actualités pharmaceutiques, avril 2000, n° 385, p 19-22

9. P. PAUBEL, H. SAUVAGEON-MARTRE, P. WALLET

Les médicaments dérivés du sang
Edition Arnette, p 89-90

10. ABRUTYN E .

Tétanos
In : Harrison Médecine Interne (13^{ème} édition) par ISSELBACHER, BRAUNWALD,
WILSON, et Al.
Mc Graw-Hill : Arnette Blackwell, Tome 1, p. 633-634

**11. ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET
TROPICALE**

Tétanos
In : E. Pilly, Maladies infectieuses et tropicales (17^{ème} édition)
Montmorency : Edition 2M2, 1999, p. 633-634

12. CALLIEZ M. , ALJABI C. , LAWRENCE C. , LAYAC C. , et Al.

Etude de la couverture vaccinale antitétanique des blessés : intérêt du VACCI-TEST®
Med Mal Infect. , 1991, 21, p. 27-31

13. BONSIGNOUR J.P. et ROUSSEAU J.M.

Tétanos : physiopathologie, diagnostic, prévention
La Revue du Praticien, 1996, 46, p. 479-485

**14 LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES
BIOTECHNOMOGIES**

Le tétanos
3, avenue des tropiques BP 305 Les Ullis
91958 Courtaboeuf Cedex

1 5 LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES

Documents techniques

3, avenue des tropiques BP Les Ullis

91958 Courtaboeuf Cedex

16. Dr PARNET MATHIEU Françoise, DR GAILLARD Gilles

Immunisation sanguine foeto-maternelle

La Revue du Praticien , 1996, Tome 46, n°5 , p. 629-636

17. MIGNOT G. et al.

Allo-immunisation Rhésus D et grossesse

La Revue Prescrire octobre 2000, Tome 20, n°210

18. POISSONIER MH.

Immunisation sanguine foeto-maternelle

In : La Revue du Praticien 2000, n°50, p. 1029-1034

1 9 LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOMOGIES

Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle

3, avenue des tropiques BP 305 Les Ullis

91958 Courtaboeuf Cedex

2 0 LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOMOGIES

Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D après une transfusion incompatibles

3, avenue des tropiques BP 305 Les Ullis

91958 Courtaboeuf Cedex

21. Circulaire DGS/DSS/DH/97 n° 97/805 du 19 décembre 1997 relative au régime de prescription, de délivrance et de prise en charge des MDS

**22. AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE DU 19 NOVEMBRE 1997 ET
3 DECEMBRE 1997**

23. AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE DU 20 JANVIER 1999

**2 4 LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES
BIOTECHNOMOGIES**

Sécurité des MDS volume 2 ; traçabilité des médicaments dérivés du sang humain

3, avenue des tropiques BP 305 Les Ullis

91958 Courtaboeuf Cedex

25. IMMUNO France

Traçabilité : l'affaire de tous pour la sécurité du patient

Parc d'innovation, BOULEVARD Gonthier d'Andernach

67400 Illkirch-Graffenstaden

**26. Décret 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la traçabilité et à la pharmacovigilance des
médicaments dérivés du sang**

**27. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE ET DES PRODUITS DE
SANTÉ**

Bonnes pratiques de pharmacovigilance : cas particulier des médicaments dérivés du sang
humain

1997, p. 5-11

TABLE DES MATIERES

<u>SOMMAIRE</u>	6
<u>INTRODUCTION</u>	10
<u>RAPPELS SUR LES IMMUNOGLOBULINES</u>	13
<u>1 Structure générale</u>	14
<u>1.1 Chaînes légères</u>	14
<u>1.1.1 Partie constante</u>	15
<u>1.1.1.1 Chaînes</u>	15
<u>1.1.1.2 Chaînes</u>	15
<u>1.1.2 Partie variable</u>	15
<u>1.2 Chaînes lourdes</u>	15
<u>1.2.1 Partie constante</u>	16
<u>1.2.2 Partie variable</u>	16
<u>2 Structure des IgG</u>	16
<u>3 Principales caractéristiques des cinq classes d’immunoglobulines</u>	18
<u>4 Fonctions biologiques des immunoglobulines</u>	19
<u>4.1 Les fonctions essentielles</u>	19
<u>4.2 Fonctions des domaines d’IgG</u>	20
<u>FABRICATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG (MDS)</u>	21
<u>1 Les différents acteurs</u>	22
<u>1.1 Donneurs de sang et Etablissements Français du Sang</u>	24
<u>1.1.1 Les donneurs de sang</u>	24
<u>1.1.2 Les Etablissements Français du Sang (EFS)</u>	24
<u>1.2 Le LFB (Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies)</u>	25
<u>1.3 Les autorités</u>	26
<u>1.3.1 L’agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)</u> 26	
<u>1.3.2 L’Etablissement Français du Sang (EFS)</u>	26
<u>2 Le système d’assurance qualité plasma</u>	27
<u>2.1 Le programme qualité plasma</u>	27

2.1.1	<u>Les exigences réglementaires</u>	27
2.1.2	<u>Une convention d'approvisionnement</u>	27
2.1.3	<u>Le cahier des charges plasma</u>	27
2.1.4	<u>Les audits qualité fournisseurs</u>	28
2.1.5	<u>Les bilans qualité</u>	28
2.2	<u>Rôle des Etablissements Français du Sang</u>	29
2.2.1	<u>Sélection médicale des donneurs</u>	29
2.2.1.1	<u>Principes du don de sang</u>	30
2.2.1.1.1	<u>Principes éthiques relatifs au don de sang</u>	30
2.2.1.1.2	<u>Règles de collecte du sang</u>	30
2.2.1.2	<u>Critères de sélection des donneurs</u>	31
2.2.1.2.1	<u>L'information pré-don</u>	32
2.2.1.2.2	<u>L'entretien médical</u>	32
2.2.1.2.3	<u>Les différentes contre-indications</u>	32
2.2.1.2.4	<u>Examen clinique</u>	37
2.2.1.2.5	<u>Information post-don</u>	38
2.3	<u>Préparation du plasma pour fractionnement</u>	38
2.3.1	<u>Modes d'obtention du plasma pour fractionnement</u>	38
2.3.2	<u>Catégories de plasma</u>	39
2.3.3	<u>Congélation du plasma</u>	39
2.4	<u>Stockage des unités de plasma</u>	39
2.5	<u>Qualification biologique du don</u>	40
2.5.1	<u>Critères biologiques de qualification du don en France</u>	40
2.5.2	<u>Critères biologiques d'acceptation du plasma pour fractionnement</u>	41
2.6	<u>Validation, transport et contrôles systématiques du plasma</u>	42
2.7	<u>Contrôles à la réception</u>	43
2.7.1	<u>Contrôle qualité</u>	43
2.7.2	<u>Contrôles virologiques systématiques</u>	43
2.8	<u>Phase d'observation systématique avant fractionnement (« mise en quarantaine »)</u>	43
2.9	<u>Constitution des lots de plasma pour fractionnement</u>	44
3	<u>Préparation des MDS disponibles à l'officine : le fractionnement plasmatique</u>	44
3.1	<u>Technique de précipitation par l'éthanol</u>	45
3.2	<u>Techniques de chromatographie</u>	46

4	<u>Sécurisation des MDS</u>	46
4.1	<u>Elimination et inactivation virales</u>	46
4.1.1	<u>Le traitement Solvant / Détergent</u>	49
4.1.2	<u>Le traitement pH4 – pepsine à 37°C</u>	49
4.2	<u>Procédés de purification</u>	50
5	<u>Contrôle de qualité des produits intermédiaires et du produit fini</u>	51
5.1	<u>En cours de production</u>	51
5.2	<u>Produit fini</u>	51

LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG DISPONIBLES A L'OFFICINE : DES IMMUNOGLOBULINES G SPECIFIQUES..... **52**

1	<u>Les immunoglobulines antitétaniques</u>	53
1.1	<u>Rappels concernant le tétanos</u>	53
1.1.1	<u>Microbiologie</u>	53
1.1.2	<u>Epidémiologie</u>	53
1.1.3	<u>Importance de la couverture vaccinale</u>	54
1.1.4	<u>Physiopathologie</u>	57
1.1.5	<u>Diagnostic</u>	60
1.1.5.1	<u>Porte d'entrée</u>	60
1.1.5.2	<u>Incubation et invasion</u>	60
1.1.5.3	<u>Période d'état ou tétanos généralisé</u>	62
1.1.5.4	<u>Evolution</u>	62
1.1.5.4.1	<u>Gravité de la maladie</u>	63
1.1.5.4.2	<u>Evolution selon le terrain</u>	64
1.1.5.4.3	<u>Complications</u>	64
1.1.6	<u>Thérapeutique</u>	65
1.1.6.1	<u>Traitement curatif</u>	65
1.1.6.1.1	<u>Mesures générales de réanimation</u>	65
1.1.6.1.2	<u>Traitement étiopathogénique</u>	66
1.1.6.2	<u>Traitement préventif</u>	67
1.1.6.2.1	<u>Vaccination antitétanique</u>	67
1.1.6.2.2	<u>Prévention du tétanos en cas de plaie suspecte</u>	68
1.2	<u>GAMMATETANOS®</u>	69

1.2.1	<u>Données cliniques</u>	70
1.2.1.1	<u>Indications thérapeutiques</u>	70
1.2.1.2	<u>Posologie et mode d'administration</u>	70
1.2.1.2.1	<u>Posologie</u>	70
1.2.1.2.2	<u>Mode d'administration</u>	70
1.2.1.3	<u>Contre-indications</u>	71
1.2.1.4	<u>Mises en garde et conditions particulières d'emploi</u>	71
1.2.1.5	<u>Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions</u>	71
1.2.1.5.1	<u>Vaccins constitués de virus vivants atténués</u>	71
1.2.1.5.2	<u>Interférence avec des tests sérologiques</u>	71
1.2.1.6	<u>Grossesse et allaitement</u>	72
1.2.1.6.1	<u>Grossesse</u>	72
1.2.1.6.2	<u>Allaitement</u>	72
1.2.1.7	<u>Effets indésirables</u>	72
1.2.1.8	<u>Surdosage</u>	73
1.2.2	<u>Propriétés pharmacologiques</u>	73
1.2.2.1	<u>Propriétés pharmacodynamiques</u>	73
1.2.2.2	<u>Propriétés pharmacocinétiques</u>	73
1.2.2.3	<u>Données de sécurité pré-clinique</u>	73
1.2.3	<u>Données pharmaceutiques</u>	74
1.2.3.1	<u>Incompatibilités</u>	74
1.2.3.2	<u>Durée de conservation</u>	74
1.2.3.3	<u>Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation</u>	74
2	<u>Les immunoglobulines anti-D</u>	74
2.1	<u>L'allo-immunisation</u>	75
2.1.1	<u>Physiopathologie de l'allo-immunisation fœto-maternelle</u>	75
2.1.2	<u>L'allo-immunisation maternelle est responsable d'une hémolyse fœtale, parfois mortelle</u>	76
2.1.3	<u>Dépistage de l'incompatibilité fœto-maternelle durant la grossesse</u>	78
2.1.4	<u>Prévention postnatale : immunoglobulines anti-D dans les 72 heures</u>	79
2.1.5	<u>Prévention maternelle anténatale</u>	79
2.1.6	<u>Autres situations exposant à un risque d'allo-immunisation</u>	79

<u>2.2</u>	<u>Physiopathologie de l'allo-immunisation par transfusion de globules rouges Rh D + chez un sujet Rh D -</u>	80
<u>2.3</u>	<u>NATEAD®</u>	80
2.3.1	<u>Données cliniques</u>	81
2.3.1.1	<u>Indications thérapeutiques</u>	81
2.3.1.2	<u>Posologie et mode d'administration</u>	82
2.3.1.2.1	<u>Posologie</u>	82
a.	<u>Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle</u>	82
b.	<u>Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D (Rh) après une transfusion incompatible</u>	84
2.3.1.2.2	<u>Mode et voie d'administration</u>	86
2.3.1.3	<u>Contre-indications</u>	86
2.3.1.4	<u>Mises en garde et précautions particulières d'emploi</u>	86
2.3.1.5	<u>Interactions médicamenteuses et avec les tests biologiques</u>	87
2.3.1.5.1	<u>Vaccins constitués de virus vivants atténués</u>	87
2.3.1.5.2	<u>Interférence avec des tests sérologiques</u>	87
2.3.1.6	<u>Grossesse et allaitement</u>	87
2.3.1.7	<u>Effets indésirables</u>	87
2.3.1.8	<u>Surdosage</u>	88
2.3.2	<u>Propriétés pharmacologiques</u>	88
2.3.2.1	<u>Propriétés pharmacodynamiques</u>	88
2.3.2.2	<u>Propriétés pharmacocinétiques</u>	89
2.3.2.3	<u>Données de sécurité pré-clinique</u>	89
2.3.3	<u>Données pharmaceutiques</u>	89
2.3.3.1	<u>Incompatibilités</u>	89
2.3.3.2	<u>Durée de conservation</u>	89
2.3.3.3	<u>Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation</u>	90
2.3.3.3.1	<u>Reconstitution de la solution</u>	90
2.3.3.3.2	<u>Administration</u>	90
3	<u>Législation des MDS disponibles à l'officine</u>	91
3.1	<u>Le régime de prescription</u>	92
3.2	<u>Le régime de dispensation à l'officine</u>	92
3.3	<u>Conditions de prise en charge</u>	92

3.3.1	<u>GAMMATETANOS ®</u>	92
3.3.2	<u>NATEAD ®</u>	92
3.4	<u>Traçabilité des MDS en France</u>	93
3.4.1	<u>La traçabilité au cours de leur fabrication</u>	93
3.4.1.1	<u>Les Etablissements Français du Sang</u>	94
3.4.1.2	<u>Le laboratoire de fractionnement</u>	96
3.4.1.2.1	<u>A la réception du plasma</u>	96
3.4.1.2.2	<u>Pendant le stockage des poches de plasma</u>	98
3.4.1.2.3	<u>Au cours du fractionnement</u>	98
3.4.1.2.4	<u>Traçabilité des contrôles</u>	99
3.4.1.3	<u>Au cours du stockage et de la de la distribution des MDS</u>	99
3.4.2	<u>Traçabilité chez les grossistes-répartiteurs et dans les officines</u>	101
3.5	<u>Règles particulières d'étiquetage</u>	101
3.6	<u>Les commandes auprès des grossistes-répartiteurs</u>	102
3.7	<u>Les règles de délivrance</u>	103
3.8	<u>Administration des MDS, disponibles à l'officine, par un membre d'une profession de santé hors établissement de soin et hors établissement de transfusion sanguine, ou par tout organisme habilité à dispenser des MDS, autres que les pharmacies d'officine ou les établissements de santé</u>	104
4	<u>Pharmacovigilance des MDS</u>	104
4.1	<u>Les correspondants de la pharmacovigilance pour les MDS</u>	105
4.2	<u>Le centre régional de pharmacovigilance</u>	105
4.3	<u>L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé</u>	106
	<u>CONCLUSION</u>	107
	<u>INDEX DES ABREVIATIONS</u>	111
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	113
	<u>TABLE DES MATIERES</u>	118

BON A COLLER N° 312.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

YU ET FILIUS D'IMPRIMERIE

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MOURRET Loïc

Immunoglobulines antitétaniques et anti-D : les médicaments dérivés du sang disponibles à l'officine

Thèse : Pharmacie ; Limoges ; 2001

RESUME

Parmi les médicaments dérivés du sang commercialisés en France (autrefois appelés produits sanguins stables), seules les immunoglobulines antitétaniques (GAMMATETANOS®) et anti-D (NATEAD®) sont disponibles en officine de ville. Ces immunoglobulines G spécifiques sont obtenues selon des méthodes draconiennes de fabrication à partir du plasma humain. Associées à une législation très particulière et à un système de traçabilité, ces méthodes de fabrication leur confèrent un haut niveau de sécurité vis à vis des agents infectieux. Le réseau formé par tous les acteurs impliqués -- depuis celui qui réalise le prélèvement du sang, jusqu'au pharmacien qui dispense les produits qui en dérivent -- permet de rappeler à tout instant les lots de médicaments en cas d'incident.

Les spécialités GAMMATETANOS® et NATEAD® sont essentielles dans le traitement de deux pathologies, le tétanos et l'allo-immunisation foeto-maternelle respectivement, et apportent un service médical rendu qualifié de « majeur ».

En effet, la couverture vaccinale antitétanique de la population française, adulte en particulier, n'est pas complète et le tétanos reste une maladie neurologique relativement fréquente, mortelle dans 25 pour cent des cas. De même, l'allo-immunisation foeto-maternelle, conséquence d'une incompatibilité, au cours des grossesses suivant une première sensibilisante, entre le système rhésus de la mère et celui du fœtus, est peu répandue mais peut être fatale pour ce dernier.

A titre prophylactique, ces deux médicaments permettent d'en réduire le taux de mortalité.

Antitetanic and anti-D immunoglobulins: blood-derivatives available in pharmacies

Mots clés : - immunoglobulines ; - médicaments dérivés du sang ; - fabrication ;
- tétanos ; - allo-immunisation ; - traçabilité.

U.F.R. DE LIMOGES – FACULTE DE PHARMACIE

2 rue du Docteur Marcland

87000 LIMOGES