

LES médicaments dérivés du plasma et LES RECOMBINANTS associés

Modalités pratiques



- Isabelle LOPEZ
- Véronique CAHOREAU
- Valérie CHAMOUARD
- Christine CHEVALLIER BRILLOIT
- Florence DANIEAU
- Laure DEVILLE
- Lilia DJOUDI
- Julien JOUGLEN
- Eric PELUS
- Elise TOGUYENI
- Rémi VARIN
- Isabelle VINCENT
Pharmaciens hospitaliers

Préface

Les médicaments dérivés du plasma (MDP), initialement considérés à part du fait de leurs nombreuses particularités, se sont progressivement fondus dans l'ensemble des spécialités pharmaceutiques gérées au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI). Les exigences qui leur ont été appliquées dès 1995, comme la nécessaire traçabilité d'administration, le recueil des indications, ou encore l'information des patients à priori, se sont ensuite étendues aux autres médicaments. En cela, les MDP ont été précurseurs et ont ouvert la voie d'un meilleur suivi et bon usage des médicaments. Avec le temps, l'identité même de ces MDP s'est estompée, leurs particularités ont été gommées, faisant de ces MDP des médicaments presque comme les autres. Les jeunes générations peinent parfois à les identifier au sein de l'ensemble des médicaments innovants coûteux et traçés eux-aussi, cette fois-ci dans un objectif de financement.

Devenus des médicaments presque comme les autres, traduisant leur intégration réussie au sein de nos PUI, il convient tout de même de rappeler la particularité de la filière des MDP, rendue particulièrement vulnérable par la rareté de la matière première nécessaire à leur fabrication. Parvenir au niveau mondial à une collecte de plasma suffisante pour couvrir des besoins toujours croissants, du fait de nouvelles indications et des besoins des pays émergents, demeure un défi de tous les instants. Des situations de pandémie mondiale, comme celle que nous vivons actuellement avec la COVID-19, sont susceptibles d'aggraver des situations de tension d'approvisionnement déjà quasi-permanentes.

L'une des conséquences de ces tensions d'approvisionnement est l'arrivée sur le marché national de nouvelles spécialités dont certaines importées. A cela s'ajoutent de nouveaux traitements aux modes d'action innovants issus des biotechnologies, comme récemment l'anticorps bispécifique Hemlibra dans le traitement de l'hémophilie A.

Fort de son succès auprès des équipes soignantes, ce livret s'enrichit au fil des versions et constitue une référence, un document ressource pour l'ensemble des professionnels de santé concernés.

Il est conçu et réactualisé par les membres du groupe PERMEDES (plateforme d'échange et de recherche sur les médicaments dérivés du sang et analogues recombinants) de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique).

Je les remercie vivement pour la production d'une version actualisée tous les deux ans, mais aussi au-delà de ce livret, pour leur implication majeure au niveau national dans la gestion des pénuries, les actions de bon usage (sécurisation de l'administration du fibrinogène, par exemple), ou encore l'accompagnement de l'arrivée de nouveaux médicaments disponibles en ville comme l'Hemlibra, au nom de la société savante des pharmaciens cliniciens, et en lien avec l'ensemble des instances (DGS, DGOS, ANSM, HAS, Résomédit) et les associations de patients.

L'édition 2022, 16^{ème} version depuis le livret originel imaginé par 2 pharmaciens de l'APHP Cochin, Isabelle Lopez et Lilia Djoudi, livre un panorama complet de l'ensemble des médicaments dérivés du plasma et analogues recombinants disponibles en France. Ouvrage de référence dans le domaine, à la fois complet et utilisable au quotidien par les équipes, il bénéficie d'une actualisation très fréquente (tous les deux ans) précieuse dans le contexte de forte évolution des spécialités disponibles en France au grès des tensions d'approvisionnement.

Bravo et merci aux membres du groupe PERMEDES-SFPC

Bonne lecture et consultation à toutes et tous.

Pr Rémi Varin

Co-pilote groupe PERMEDES-SFPC

Ancien Président SFPC

Note

La liste complète des mentions réglementaires validées par l'AMM de chaque spécialité figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les informations fournies dans ce livret ne sont pas exhaustives et des mentions comme les délais de péremption, conditions de conservation, précautions d'emploi... sont susceptibles d'évoluer. Ainsi ce livret ne dispense pas de la consultation des documents de référence.

Nos remerciements au LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies) pour son soutien logistique dans la réalisation de ce document et aux différents laboratoires pour la qualité de leurs informations.

Pour une information complète se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur.

L'utilisation de ces médicaments est sous la responsabilité des professionnels de santé qui doivent s'assurer du respect des RCP et des recommandations de bonnes pratiques.

Malgré les soins apportés à la rédaction et à la relecture de cet ouvrage, les auteurs déclinent, selon l'usage, toutes responsabilités pour les conséquences pouvant résulter d'une erreur.

« Plateforme d'Echange et de Recherche sur les Médicaments DÉRivés du Sang
et leurs analogues recombinants »
Groupe de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique)

COMITE de PILOTAGE des pharmaciens praticiens hospitaliers

LOPEZ Isabelle APHP Centre Université de Paris Pharmacie Cochin 27, rue du Faubourg Saint-Jacques - 75679 PARIS isabelle.lopez@aphp.fr Tél : 01 58 41 23 14	TOGUYENI Elise CHRU de Lille Pharmacie Rue Philippe Marache - 59037 LILLE Cedex k-e.toguyeni@chru-lille.fr Tél : 03 20 44 60 05
CHEVALLIER BRILLOIT Christine CHU Grenoble Alpes Pôle pharmacie, Pavillon Vercors CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 09 cchevallier@chu-grenoble.fr Tél : 04 76 76 54 97	PELUS Eric Hôpitaux Civils de Colmar Pharmacie 39, avenue de la Liberté - 68024 COLMAR Cedex eric.pelus@ch-colmar.fr Tél : 03 89 12 49 67
CAHOREAU Véronique CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin Pharmacie 1, place Amélie Raba Léon - 33076 BORDEAUX Cedex veronique.cahoreau@chu-bordeaux.fr Tél : 05 56 79 55 03	CHAMOUCARD Valérie Groupement Hospitalier Est Hôpital cardiologique 28, avenue du Doyen Lépine - 69677 BRON Cedex valerie.chamouard@chu-lyon.fr Tél : 04 72 11 88 29
DANIEAU Florence CH de Troyes Pharmacie 101, avenue Anatole France - 10003 TROYES Cedex florence.danieau@hcs-sante.fr Tél : 03 25 49 49 17	VARIN Rémi CHU de Rouen Pôle Pharmacie 1, rue De Germont - 76000 ROUEN remi.varin@chu-rouen.fr Tél : 02 32 88 82 07
DEVILLE Laure Hôpital Saint-Louis - APHP Pharmacie 1, avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS laure.deville@aphp.fr Tél : 01 42 49 42 92	JOUGLEN Julien Hôpital Paule de viguiet Pharmacie Purpan 330, avenue de Grande-Bretagne TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9 jouglen.j@chu-toulouse.fr Tél : 05 61 77 65 16
VINCENT Isabelle Centre Hospitalier des Pays de Morlaix Unité d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle - Dépôt de sang - Pharmacie 15, rue de Kersaint Gilly - 29600 MORLAIX ivincent@ch-morlaix.fr Tél : 02 98 62 64 37	

Coordonnateurs : Valérie Chamouard et Rémi Varin

Sommaire

Généralités 10

ALBUMINE HUMAINE ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Albumine humaine : 21

ALBUNORM® 40 g/L (4 %)
ALBUNORM® 50 g/L (5 %)
ALBUNORM® 200 g/L (20 %)
ALBUREX® 50 mg/mL (5 %)
ALBUREX® 200 mg/mL (20 %)
VIALEBEX® 40 mg/mL (4 %)
VIALEBEX® 50 mg/mL (5 %)
VIALEBEX® 200 mg/mL (20 %)
YDRALBUM® 200 g/L (20 %)

Plasma thérapeutique : 27

OCTAPLAS LG®

IMMUNOGLOBULINES

Immunoglobulines humaines normales : 31

- IV CLAIRYG®
..... FLEBOGAMMA DIF®
..... GAMMAGARD®
..... GAMUNEX®
..... IG VENA®
..... INTRATECT®
..... KIOVIG®
..... OCTAGAM®
..... PRIVIGEN®
..... TEGELINE®
- SC CUTAQUIG®
..... CUVITRU®
..... GAMMANORM®
..... HIZENTRA®
- SC avec hyaluronidase humaine recombinante... HYQVIA®

Immunoglobulines spécifiques : 46

- anti-D IV RHOPHYLAC®
- anti-tétanique IM GAMMATETANOS®
- anti-HBs IV IVheBex®
- anti-HBs IM IMMUNOGLOBULINE
..... HEPATITE B IM-LFB®
- anti-HBs SC ZUTECTRA®
- anti-rabique IM IMOGAM RAGE®
- anti-varicelle zona IV VARITECT® CP
- anti-CMV IV CYTOTEC® CP

FACTEURS DE COAGULATION

Facteurs VIII antihémophiliques A : 65

ADVATE®
AFSTYLA®
ELOCTA®
FACTANE®
HAEMATE P®
KOVALTRY®
NOVOEIGHT®
NUWIQ®
OCTANATE®
REFACTO AF®

Facteurs IX antihémophiliques B : 73

ALPROLIX®
BENEFIX®
BETAFACT®
IDELVION®
OCTAFIX®
RIXUBIS®

Concentrés de complexe prothrombique activé, facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin : 79

FEIBA®
NOVOSEVEN®
OBIZUR®

Anticorps monoclonal : 84

HEMLIBRA®

Facteur von Willebrand : 89

EQWILATE®
VEYVONDI®
VONCENTO®
WILFACTIN®
WILSTART®

Autres facteurs de la coagulation : 95

- Facteur VII IMMUSEVEN®
- Facteur X COAGADEX®
- Facteur XI HEMOLEVEN®
- Facteur XIII FIBROGAMMIN®
..... NOVOTHIRTEEN®
- Fibrinogène CLOTTAFAC®
..... FIBRYGA®
..... RIASTAP®
- Concentrés de complexes prothrombiques CONFIDEX®
..... KANOKAD®
..... OCTAPLEX®

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation :	117
- Anti-thrombine	ACLOTINE®
.....	ATENATIV®
- Protéine C	CEPROTIN®
.....	PROTEXEL®

INHIBITEURS DE PROTÉINASES

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases :	123
- Inhibiteur de la C1 estérase	BERINERT®
.....	CINRYZE®
.....	RUCONEST®
- Alpha-1 antitrypsine	ALFALASTIN®
.....	PROLASTIN®
.....	RESPREEZA®

COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE

Colles biologiques :	131
- Colles biologiques congelées	ARTISS®
.....	EVICEL®
.....	TISSEEL®
.....	VERASEAL®
- Matrice pour collage tissulaire	TACHOSIL®
Hémine humaine :	139
NORMOSANG®	

TABLEAUX RÉCAPITULATIFS

Statut des MDS et de leurs analogues recombinants	142
Étapes spécifiques de sécurisation	146
Modalités d'administration et de conservation des MDS et de leurs analogues recombinants	148
Contacts	154
- Pharmacies à Usage Intérieur des Centres de Traitement de l'Hémophilie	
- Associations de patients, Centres de référence ou Sociétés Savantes	
- Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament	
- Laboratoires et Pharmacovigilance	
- Information pour les livraisons en urgence	
Lexique et bibliographie	159
Votre avis sur la brochure	163

1 • DÉFINITION

Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont des concentrés de protéines plasmatiques, aussi appelés médicaments dérivés du plasma humain (MDP), à l'exception de la spécialité NORMOSANG®, hémine extraite des globules rouges. Ces médicaments sont caractérisés par une fabrication industrielle par fractionnement de pools de plasmas (5 000 à 40 000 dons/pool) et une stabilité longue par comparaison avec les produits sanguins labiles. Ainsi ces produits sanguins stables sont homogènes par leur origine mais hétérogènes par leurs indications. La plupart des MDS commercialisés en France sont présentés dans ce livret, quelque soit leur statut : AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), AAP (Autorisation d'Accès Précoce, ex ATU). Certains médicaments non dérivés du sang mais indiqués dans les mêmes pathologies et présentant des alternatives sont également présentés dans ce livret. La liste de ces médicaments est susceptible d'évoluer. Ils sont présentés dans ce livret en 6 onglets :

- **Albumine humaine et plasma thérapeutique** (4 %, 5 % et 20 %) pour administration intraveineuse, utilisée depuis de nombreuses années et dont les indications actuelles font l'objet d'un consensus et un MDS, le plasma thérapeutique PFC-SD.
- **Immuglobulines**
 - Immuglobulines humaines normales IV** : utilisées en thérapeutique substitutive de déficits immunitaires et en traitement immunomodulateur. Elles font l'objet de nombreuses études cliniques pour la validation de nouvelles indications dans les maladies auto-immunes.
 - Immuglobulines humaines normales SC** : utilisées en thérapeutique substitutive de déficits immunitaires.
 - Immuglobulines spécifiques IV** : anti-D, anti-varicelle/zona, anti-CMV, anti-HBS.
 - Immuglobulines spécifiques IM** : anti-HBS, anti-tétanique, anti-rabique.
 - Immuglobuline spécifique SC** : anti-HBS.
- **Facteurs de la coagulation** : facteurs antihémophiliques, facteur Willebrand, CCP (concentrés de complexe prothrombique ou PPSB), fibrinogène, facteurs VII, IX, X, XI et XIII. Dans cette catégorie on trouve également des fractions coagulantes issues du génie génétique (facteurs VIII, IX et VII activé), on parle alors d'analogues recombinants qui présentent des caractéristiques similaires aux caractéristiques des protéines natives. L'hémicizumab est également dans cette rubrique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui mime l'action du facteur VIIIa.
- **Inhibiteurs de la coagulation** : anti-thrombine, protéine C.
- **Inhibiteurs de protéinases** : inhibiteur de la C1 estérase, alpha-1 antitrypsine.
- **Colles biologiques et hémine humaine.**

2 • RÉGLEMENTATION

La loi n° 93-5 du 4 janvier 1993, relative à « la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament » définit et régleme toutes les étapes allant du don de sang à la fabrication des dérivés sanguins. Elle introduit une distinction entre les produits sanguins labiles, relevant du domaine de la transfusion sanguine et soumis à un système d'hémovigilance et de traçabilité (décret n° 94-68 du 24 janvier 1994), et les médicaments dérivés du plasma humain dont la fabrication est confiée à un laboratoire pharmaceutique et qui sont soumis à un système de pharmacovigilance et de traçabilité sous la responsabilité du pharmacien (décret n° 95-566 du 6 mai 1995).

Cette loi est complétée par la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, et ses décrets d'application du 4 mars 1999.

L'arrêté du 6 avril 2011 (relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé) rappelle que la prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation appropriée et efficace du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé. Il définit ensuite le système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse qui doit être mis en place dans les établissements de santé, ainsi que les règles à respecter pour les principales étapes du circuit du médicament.

Un MDS particulier : « le plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel »

Afin de mettre le droit français en conformité avec la législation européenne, « *le plasma thérapeutique dans lequel intervient un processus industriel* » est un **médicament dérivé du sang** en France par décision du 23 juillet 2014 du Conseil d'Etat.

L'EFS continue à assurer l'approvisionnement sur le territoire national avec le **PFC-IA** et le **PFC-Se** qui **conservent leur statut de PSL**.

Le laboratoire Octapharma a obtenu une AMM le 2 février 2016 pour son PFC-SD **OCTAPLAS LG®**.

L'article 170 de la loi de modernisation de notre système de santé et le décret du 12 décembre 2016 relatif au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel **intègre le PFC-SD dans le circuit classique des médicaments**, via les pharmacies à usage intérieur.

L'**instruction DGS/DGOS du 20 janvier 2017** quant à elle détaille les modalités et les particularités du circuit de ce plasma médicament :

- la nécessité pour les PUI de disposer de matériel spécifique : **congélateur et décongélateur à plasma**,
- la prise en compte du **groupe sanguin** du patient lors de la dispensation,
- la nécessité de **sécuriser le circuit** des plasmas thérapeutiques dans l'établissement de santé.

Il revient aux établissements au cours de réunions pluridisciplinaires, de réfléchir sur le ou les plasmas (MDS et/ou PSL) qu'ils souhaitent utiliser.

3 • FABRICATION ET PROCÉDÉS SPÉCIFIQUES DE SÉCURISATION VIRALE

Les MDP sont fabriqués à partir de plasma humain destiné au fractionnement qui consiste à précipiter les protéines par le froid ou par l'éthanol à froid et à appliquer des techniques de chromatographie afin de séparer et de purifier les protéines désirées.

Le plasma destiné à la fabrication des MDP fait l'objet d'une qualification répondant au concept de Dossier Permanent du Plasma (DPP), appelé aussi *Plasma master File* introduit par la Directive 2003/63/CE.

Il fournit toutes les informations détaillées concernant les caractéristiques du plasma, en particulier :

- les critères de sélection et d'exclusion des donneurs,
- les centres de collecte et dates d'audit par les autorités de santé,
- les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang,
- les centres de contrôle des dons et des mélanges de plasma,
- le système mis en place pour assurer la traçabilité de chaque don, depuis l'établissement de collecte jusqu'au produit fini et inversement.

Les analogues recombinants des MDP sont obtenus en introduisant les gènes codant pour la protéine souhaitée dans des cellules d'origine animale ou humaine. Les cellules mères ainsi obtenues (Master Cell Bank) sont ensuite cultivées dans des bioréacteurs.

La sécurité biologique repose sur l'ensemble des procédés de fabrication, de précipitation, d'isolement et de purification qui ont souvent une capacité à éliminer les virus (ou ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels) mais aussi sur l'introduction de méthodes spécifiques d'élimination ou d'inactivation virale (voir tableau p. 146 et 147 les exemples de méthodes de sécurisation pour chaque médicament).

Les procédés de sécurisation et leurs méthodes de validation sont décrits dans des recommandations européennes :

EMA/CHMP/BWP/706271/2010 - 21 July 2011 - Guideline on plasma-derived medicinal products

EMA/CPMP/ICH/295/95 - October 1997 - ICH Topic Q 5 A (R1) Quality of Biotechnological Products:

Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

4 • PHARMACOVIGILANCE SPÉCIFIQUE

Outre les dispositions appliquées aux médicaments en général (AMM ou AAP), l'origine humaine de ces médicaments a impliqué la mise en place d'un **régime particulier** imposant la démonstration de la sécurité virale de ces produits.

En France, le sang et le plasma sont collectés auprès de donateurs bénévoles, non rémunérés, dans le respect de l'anonymat. Le LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies) est le seul laboratoire pharmaceutique habilité à fractionner le plasma issu des dons collectés sur le territoire national par les sites de l'établissement français du sang (EFS). Le régime de pharmacovigilance des médicaments dérivés du plasma précise l'obligation pour les pharmaciens d'en assurer la traçabilité.

A • TRAÇABILITÉ

La traçabilité est organisée pour retrouver rapidement l'historique, l'utilisation et la localisation du médicament dérivé du plasma. Cela implique le médecin, le pharmacien et l'infirmier(e) à chaque étape, depuis la collecte de plasma jusqu'au patient en passant par le fabricant.

B • SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les modalités de signalement des effets indésirables sont clairement définies dans deux décrets relatifs à la pharmacovigilance :

Décret n° 95-566 du 6 mai 1995

Tous les professionnels de santé habilités à prescrire, dispenser ou administrer un MDS, ont l'obligation de faire une déclaration **immédiate** s'ils constatent **un effet indésirable, quelle que soit sa nature**.

Toute réaction, pendant ou après l'injection, devra être signalée sur le bordereau de traçabilité. La déclaration est transmise au centre régional de pharmacovigilance si possible par l'intermédiaire du correspondant local de pharmacovigilance.

Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

La déclaration doit être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement (Portail de signalement des évènements sanitaires indésirables, <https://signalement.social-sante.gouv.fr>).

C • INFORMATION DU PATIENT ET RETRAIT DE MEDICAMENT DU MARCHÉ

Avant l'instauration du traitement les prescripteurs doivent informer systématiquement leurs patients de la nature des traitements, sur les risques avérés et les risques théoriques qui y sont liés (circulaire du 9 avril 1998) et sur les différentes mesures de rappel de lots. Extrait de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé :

« Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et

sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. » Cette information orale peut s'accompagner de la remise d'un document d'information. À la sortie de l'établissement de santé une lettre de liaison indiquant l'administration de produits sanguins ou dérivés du sang doit être remise au patient.

Avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) n° 55 du 1^{er} octobre 1997 sur l'information à donner aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeld-Jakob par des composants du sang. Pour des informations complémentaires, consulter le site du CCNE : www.ccne-ethique.fr **Circulaire DGS/SB n°98/231 du 9 avril 1998** relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappels effectuées sur ces produits sanguins.

Pour des informations complémentaires, consulter le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>
Avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) n° 85 du 4 novembre 2004 relatif à l'information sur le risque de transmission sanguine de la maladie de Creutzfeld-Jakob.

Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) par les produits de santé d'origine humaine, 7^{ème} actualisation du groupe d'experts pluridisciplinaire, juillet 2009.

Décret n° 2016-995 du 20 juillet 2016 relatif aux lettres de liaison.

Une coopération étroite et active de tous les acteurs est évidemment primordiale pour une maîtrise parfaite du circuit de l'information, pour la validation de cette information et donc pour une traçabilité fiable du donneur au patient et du patient au donneur.

Le personnel infirmier est un élément essentiel de ce circuit de vigilance.

5 • CIRCUIT AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

A • LA SURVEILLANCE DES APPROVISIONNEMENTS

Les tensions sur les approvisionnements des MDP sont sensibles du fait de la spécificité et de la rareté de la matière première, du délai nécessaire à leur fabrication, du marché international et des indications émergentes.

Des tensions ont été observées sur de nombreuses catégories de MDP et en particulier :

- les facteurs VIII (Circulaire DGS/DHOS/AFFSaPS n°258-03 du 28 mai 2003 relative aux prescriptions de facteur de coagulation en situation de tension sur les approvisionnements).
- le fibrinogène (Proposition de hiérarchisation des indications du fibrinogène en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français du 21/11/2008). Un guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France a été réalisé en 2019 par l'ANSM et le groupe PERMEDÈS. Il est disponible sur le site de l'ANSM.
- les immunoglobulines :
 - *Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines normales et à la gestion des situations de tension ;*
 - *Note DHOS/SDE/bureauE2 du 25/08/2008 sur la prescription et la disponibilité des médicaments à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le contexte d'une situation internationale de forte tension des approvisionnements ;*
 - *Alerte MED 2010 10 / B 27 du 27 décembre 2010 « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français » actualisée le 18/09/2013 ;*

- *Recommandations d'utilisation du GAMMAGARD® (Takeda) par le CEREDIH (en date du 26/03/2013) en collaboration avec le groupe PERMEDES ;*
- *Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) 26/03/2014 - Ministère des affaires sociales et de la santé, DGS, Département des Urgences Sanitaires : Tension d'approvisionnement en immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses sur le marché français : rappel de la hiérarchie des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV).*
- *Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes (Tableau, version avril 2019) (18/04/2019).*
- *Note d'information n° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.*
- *Actualisation ANSM : hiérarchisation avril 2019, tension Ig publié 14/10/2021.*
- l'alpha-1 antitrypsine

B • STOCKAGE - CONSERVATION - TRANSPORT

- Conserver à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler (sauf ARTISS®, EVICEL®, OCTAPLAS LG®, TISSEEL® et VERSEAL® conservés à température négative).
- Médicaments conservés à température $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 30^{\circ}\text{C}$: peuvent être conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) si la température extérieure est supérieure à 25°C et en l'absence d'indication contraire de l'AMM.
- Avant administration : amener le(s) flacon(s) ou seringue(s) à température ambiante.

La conservation des MDS congelés :

Le besoin de conservation à des températures négatives des spécialités ARTISS®, EVICEL®, VERSEAL®, TISSEEL® (colles biologiques) et OCTAPLAS LG® (plasma) constitue une singularité parmi les MDS. Les établissements qui font le choix de ces médicaments doivent mettre en place un circuit spécifique et sécurisé. La maîtrise de ce circuit conditionne l'intégrité et la qualité des produits. Sa mise en place nécessite l'implication des professionnels de santé concernés (pharmacie, services logistiques, services utilisateurs) et des directions d'établissement qui permettent :

- l'achat des congélateurs, des systèmes de traçabilité de la température et d'alarme en cas de dysfonctionnement, de conditionnements isothermes réfrigérés,
- l'organisation de la maintenance de ces équipements.

La démarche globale nécessite une analyse préalable des risques, puis la mise en place d'un système d'assurance qualité incluant l'information/formation des personnels à ce circuit sensible, et enfin la réalisation de contrôles de conformité (audits de procédure).

Généralités sur la gestion des grands froids et vagues de chaleur :

Mises au point de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) :

- *conservationdesmédicamentsencasd'épisodesdegrandfroid-Miseaupoint(16/12/2009)*
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Grand-froid-et-produits-de-sante/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Grand-froid-et-produits-de-sante/(offset)/1)
- *conservationdesmédicamentsencasdevaguedechaleur-Miseaupoint(01/06/2017)*
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante/(offset)/0)

L'ANSM précise que pour les médicaments conservés à température $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ou 30°C , en particulier les médicaments en solution, l'exposition à des températures supérieures à 40°C (notamment dans les véhicules sanitaires) est particulièrement à risque (les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide). Compte tenu de la relative fragilité de ces produits, a fortiori médicaments biologiques, il est à craindre qu'une

exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques. Aussi, à titre de précaution, il est recommandé lors des périodes de fortes chaleurs d'adopter des conditions optimisées de conservation de ces produits, par exemples :

- conserver les médicaments au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) en l'absence d'indication contraire de l'AMM,
- disposer d'emballages isothermes (non réfrigérés) pour leur transport au sein des établissements ou après rétrocession jusqu'au domicile des patients).

Conservation RCP Exposition conditions extrêmes	Température entre 2°C et 8°C (réfrigérateur)	Température inférieure à 25 ou 30°C	Température ambiante
Vague de chaleur	<p>Stockage : sans conséquence si maintien du stockage au réfrigérateur</p> <p>Transport : emballage isotherme réfrigéré sans congélation</p>	<p>Stockage : sans conséquence sur la conservation si épisode ponctuel de quelques jours ou semaines (essais de stabilité plusieurs semaines à 40°C)</p> <p>Transport : emballage isotherme non réfrigéré</p>	<p>Stockage : sans conséquence sur la conservation (essais de stabilité 6 mois à 40°C)</p> <p>Transport : emballage isotherme non réfrigéré</p>
Épisodes de grand froid	<p>Stockage : sans conséquence</p> <p>Transport : attention à la congélation pouvant avoir des conséquences</p>	<p>Stockage : sans conséquence sur la conservation si quelques heures</p> <p>Stockage et transport : attention à la congélation pouvant avoir des conséquences</p>	

C • DISPENSATION, TRAÇABILITÉ ET IDENTITOVIGILANCE

La dispensation par la pharmacie est nominative. La pharmacie enregistre les données relatives au médicament dispensé (dénomination, lot, quantité), au patient, au prescripteur et au service. Un bordereau de traçabilité mentionnant les informations de prescription et de dispensation est joint au médicament. Un exemplaire complété avec l'étiquette détachable du conditionnement primaire qui identifie le lot est conservé par la pharmacie. Cependant, certains services peuvent être autorisés à détenir une dotation pour besoins urgents. Dans ce cas, l'identité du patient n'est enregistrée par la pharmacie qu'après confirmation de l'administration.

La personne qui administre le médicament complète le bordereau de traçabilité et appose les étiquettes détachables du flacon qui identifient le lot : sur un exemplaire du bordereau retourné à la pharmacie, et sur un exemplaire conservé dans le dossier du patient.

L'infirmier(e) ou le médecin, doit vérifier que le numéro de lot figurant sur le flacon correspond à celui qui est indiqué sur le bordereau. Il convient de vérifier également que l'identité du patient correspond bien à celle du patient identifié sur le bordereau.

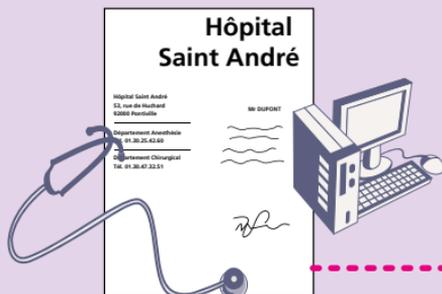
.../... suite p.18

Traçabilité à l'hôpital

UNITE DE SOINS

Médecin

Prescription nominative



Personnel infirmier

Administration

Bordereau de traçabilité
Bordereau de traçabilité N° 35351

PRESCRIPTION

DELIVRANCE

ADMINISTRATION

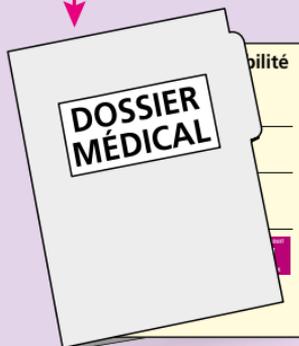


Bordereau de traçabilité
Bordereau de traçabilité N° 35351

PRESCRIPTION

DELIVRANCE

ADMINISTRATION



Si le médicament n'est pas utilisé, il est retourné à la pharmacie accompagné du bordereau

(cas général)

PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Pharmacien

Dispensation

Bordereau de délivrance et de traçabilité

Hôpital Saint André

Hôpital Saint André
11, rue de Hochwald
93880 Parisville

N° DUPONT

Département AvenirAide
Tel. 01.38.43.42.60

Département Chirurgie
Tel. 01.38.43.22.51



Transcription
des informations
de l'ordonnance
sur le bordereau

Bordereau de traçabilité
Bordereau de traçabilité N° 35351

PRESCRIPTION

DELIVRANCE

ADMINISTRATION



Etiquette de traçabilité



Copie du bordereau
conservée à la pharmacie
jusqu'au retour
du bordereau complété

Bordereau de traçabilité
Bordereau de traçabilité N° 35351

PRESCRIPTION

DELIVRANCE

ADMINISTRATION



Conservé 40 ans

Bordereau de traçabilité
Bordereau de traçabilité N° 35351

PRESCRIPTION

DELIVRANCE

ADMINISTRATION



D • RECONSTITUTION

- Lire attentivement les informations de la notice du médicament avant de débiter.
- Vérifier la date de péremption.
- Amener les flacons à température ambiante.
- Se laver les mains et poser le matériel sur une surface **propre et plane**.
- Aseptiser la surface des bouchons avec des tampons alcoolisés.
- Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.
- Reconstituer la solution avec le système de transfert ou dispositif sans aiguille fourni selon les modalités précisées dans la notice. Il est **important** d'utiliser le matériel d'administration conseillé ou fourni avec le médicament.
- **NE PAS DILUER** sauf **VIALEBEX® 20 % 10 mL** chez les nouveaux-nés et les nourrissons, **IMOGAM RAGE®, NORMOSANG®**.
- Le mélange avec d'autres produits ou médicaments est formellement déconseillé.
- Agiter doucement par rotation en évitant la formation de mousse.
- Pour la stabilité de la solution après reconstitution, consulter la notice, le chapitre correspondant ou le tableau récapitulatif dans ce guide. La démonstration d'une durée de stabilité de la solution reconstituée n'autorise pas une administration différée mais permet une durée de perfusion plus longue.
- Toute fraction restante est éliminée en suivant le circuit des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI).

E • ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE

- Surveillance lors de l'administration :
Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés avec certains des médicaments dérivés du plasma, on peut citer : céphalées, fièvre, nausées, vomissements, frissons, réactions cutanées de type allergiques, myalgies.
- Conduite à tenir :
 - Prévenir le médecin.
 - Arrêter la perfusion qui pourra être reprise ultérieurement à un débit plus lent.
 - Prescrire éventuellement un traitement préventif par antihistaminiques si ces incidents se répètent.
- Dans le cas de réactions plus graves (bronchospasmes, accélération du rythme cardiaque, hypotension), arrêter immédiatement l'administration et instaurer un traitement symptomatique. Ces effets peuvent plus particulièrement survenir lors des premières injections d'immunoglobulines, de facteurs IX et de plasma.

Un débit initial trop rapide de la perfusion ou un non respect de la mise à température ambiante peut favoriser de telles réactions. Il est donc important de respecter la vitesse d'administration et de surveiller le patient pendant et après la perfusion. Il convient également de s'assurer qu'il n'existe aucune allergie connue à l'un des constituants de la préparation.

Consultez le pharmacien de l'établissement pour toute information complémentaire.

F • RÉTROCESSION

- Décret n° 2004-546 du 15 Juin 2004 définit 5 catégories de médicaments soumis à prescription restreinte :
 - médicaments réservés à l'usage hospitalier,
 - médicaments à prescription hospitalière,
 - médicaments à prescription initiale hospitalière,
 - médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes,
 - médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les médicaments sont délivrés au public en pharmacie de ville sauf ceux réservés à l'usage hospitalier et ceux inscrits sur la liste des médicaments pouvant être rétrocédés aux malades ambulatoires par les pharmacies à usage intérieur. Les critères d'inscription sur cette liste sont notamment liés à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration ainsi qu'à une sécurité d'approvisionnement.

- Décret n° 2008-108 du 5 février 2008 sur la validité d'une ordonnance renouvelable, exprimée dans le cadre d'un traitement chronique.
- Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement.
- Décret n° 2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en auto-traitement.
- Instruction DGS/DGOS du 3 mars 2017 relative à la dispensation des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX qui a pour objet de rappeler que les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé doivent être en mesure de dispenser sans modification les facteurs anti-hémophiliques VIII et IX prescrits, à l'exception des cas justifiés des situations d'urgence médicale.

G • ARCHIVAGE

La pharmacie enregistre les administrations qui lui sont confirmées et conserve les bordereaux de traçabilité qui mentionnent les données de prescription, de dispensation et d'administration. La durée de l'archivage est de 40 ans. La réglementation autorise le traitement automatisé des informations (Arrêté du 24 décembre 1997). En revanche, l'archivage sur un support papier reste obligatoire. Ces documents sont conservés dans des conditions assurant la confidentialité et la sécurité des données.

Cf. schéma p16-17.

6 • TARIFICATION À L'ACTIVITÉ

La majorité des MDP et de leurs analogues recombinants font l'objet d'un paiement en sus des tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) et leur utilisation doit respecter des bonnes pratiques établies dans un contrat d'établissement. Il est nécessaire de s'informer des mises à jour de cette liste, qui évolue régulièrement.

Pour qu'un établissement puisse bénéficier du remboursement intégral de ces médicaments, leur utilisation doit être conforme à l'AMM. Par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas au référentiel de bon usage, il doit porter au dossier médical du patient l'argumentation qui l'a conduit à prescrire (publications...) et informer le patient.

Albumine humaine et plasma thérapeutique

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma dont 80 % de la pression oncotique lui est attribuable. Elle joue donc un rôle central dans la distribution des fluides dans l'organisme. En plus de ses propriétés d'expansion volémique, l'albumine est un transporteur d'acide gras, d'hormones, de toxines/métabolites et participe à la pharmacocinétique de nombreux médicaments.

L'albumine fait partie de la famille des solutés de remplissage de type colloïde. Elle peut être utilisée sous forme iso-oncotique (4-5 %) ou hyper-oncotique (20 %). Les solutés hyper-oncotiques permettent un apport plus important d'albumine, mais exposent au risque d'insuffisance rénale.

L'albumine est produite par le foie dont elle représente environ 10 % de l'activité de synthèse protéique. En conséquence, les hépatopathies sévères sont associées à une hypo-albuminémie. Le traitement par albumine lors des complications de la cirrhose est une des indications les mieux évaluées par des essais cliniques.

- **ALBUNORM®** (Octapharma)
- **ALBUREX®** (CSL Behring)
- **VIALEBEX®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **YDRALBUM®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant fourni
OCTAPHARMA	ALBUNORM®	40 (4 %)	100	4	Solution	Prêt à l'emploi
			250	10		
			500	20		
		50 (5 %)	100	5		
			250	12,5		
			500	25		
200 (20 %)	50	10				
100	20					
CSL BEHRING	ALBUREX®	50 (5 %)	100	5	Solution	Prêt à l'emploi
			250	12,5		
			500	25		
		200 (20 %)	50	10		
			100	20		

Albumine humaine et Albumine humaine

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	VIALEBEX®	40 (4 %)	100	4	Solution	Prêt à l'emploi
			250	10		
			500	20		
		50 (5 %)	100	5		
			250	12,5		
			500	25		
		200 (20 %)	100	20		
			250	50		
			500	100		
	YDRALBUM®	200 (20 %)	50	10	Solution	Prêt à l'emploi
100			20			

2 • Utilisations thérapeutiques

Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée. Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles émises par l'ANSM en 2003*.

* *Recommandations concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique-ANSM 2003.*

Albumine hyperoncotique : VIALEBEX® 20 %, ALBUNORM® 20 %, ALBUREX® 20 % YDRALBUM® 20 % :

Son pouvoir d'expansion est de 400 % et sa durée d'action de 6 à 10 heures. Son utilisation est recommandée dans les cas suivants :

- Remplissage vasculaire si syndrome œdémateux majeur et hypoalbuminémie profonde, réanimation hors phase initiale, réaction du greffon contre l'hôte.
- Cirrhose adulte et enfant : ascite tendue ou volumineuse déjà traitée par paracentèse, infection spontanée du liquide d'ascite, en péri-opératoire de transplantation hépatique. Selon l'HAS en 2007 :
 - dans le cadre de la ponction évacuatrice et de l'expansion volémique :
 - . si ponction répétée à court terme **
 - . au-delà de 5 litres d'ascite soustraits
 - . entre 3 et 5 litres d'ascite soustrait, une expansion volémique est recommandée malgré l'absence d'effet démontrée sur la survie.

En dessous de 3 litres d'ascite soustraits, l'expansion par perfusion d'albumine est laissée à l'appréciation du médecin.

- dans le cadre du traitement curatif de l'infection du liquide d'ascite
- dans le cadre du syndrome hépato-rénal (SHR)
- Remplissage vasculaire chez la femme enceinte en pré-éclampsie, en cas d'hypoprotidémie.
- Prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né.

- Hypoalbuminémie profonde et symptomatique du nouveau-né ou nourrisson.
- Maladies congénitales de la bilirubine.
- En 2^{ème} intention, troubles hémodynamiques du nouveau-né.

Albumine iso-oncotique :

Hypotonique : ALBUNORM® 4%, VIALEBEX® 4 %

Isotonique : ALBUNORM® 5 %, ALBUREX® 5 %, VIALEBEX® 5 %

Avec un pouvoir d'expansion de 70 % et une durée d'efficacité de 6 à 10 heures, les solutions d'albumine iso-oncotique sont utilisées :

En 1^{ère} intention*

- Remplissage vasculaire chez la femme enceinte en pré-éclampsie, en cas d'hypoprotidémie.

En 2^{ème} intention*

- Remplissage vasculaire, enfant et adulte, si contre-indication des colloïdes de synthèse ou quand leur posologie maximale est atteinte.
- Brûlés graves, échanges plasmatiques, femme enceinte, syndrome de Lyell.

Au cours des échanges plasmatiques, le volume de plasma extrait doit être compensé par un liquide de substitution dont le choix se fait selon la pathologie.

L'albumine présente l'avantage de restaurer la pression oncotique. Les pratiques consistent à utiliser un soluté de remplissage (cristalloïde ou colloïde artificiel) puis de l'albumine 4 %, de l'albumine 5 %.

Le plasma à usage thérapeutique n'est utilisé que dans les indications thérapeutiques particulières comme les microangiopathies thrombotiques ou en cas de risque hémorragique.

3 • Posologie

- La posologie est fonction de :
 - de la taille et du poids du patient
 - de la sévérité du traumatisme ou de l'affection
 - des pertes liquidiennes et protéiques

VIALEBEX® 20 %, ALBUNORM® 20 %, ALBUREX® 20 %, YDRALBUM® 20% :

50 mL, 100 mL

- Détermination de la dose en fonction de la volémie à restaurer et non de l'albuminémie.
- **Cirrhose** de l'adulte et de l'enfant :
 - Ascite tendue ou volumineuse : posologie calculée sur la base de 8 g/L de volume d'ascite évacué***. Les dernières recommandations SNFGE/AFAF proposent 6 g/L de volume d'ascite évacué**.
 - Infection spontanée du liquide d'ascite : 1,5 g/kg à J1 puis 1 g/kg à J3.

** Prise en charge de l'ascite de la cirrhose chez l'adulte - Conseil de pratique-SNFGE/AFAF 2016.

*** Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose – HAS 2007.

Albumine humaine et Albumine humaine

VIALEBEX® 20 % 10 mL chez le nouveau-né et le nourrisson :

- 1 à 2 g/kg (dilution au 1/2 dans du glucose 5 % ou du NaCl 0,9 % selon natrémie).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

**VIALEBEX® 20%, ALBUNORM® 20 %, ALBUREX® 20 %
YDRALBUM® 20 % : 50 mL, 100 mL :** administration possible après dilution avec une solution isotonique (Glucose 5 % ou NaCl 0,9 % selon natrémie).

5 • Conservation et reconstitution

- Solution claire ou légèrement opalescente, incolore, jaune, ambre ou verte.

Spécialité	Température de conservation	Péremption
ALBUNORM®	< 25°C à l'abri de la lumière	3 ans
VIALEBEX®		
ALBUREX®		
YDRALBUM®		

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
ALBUNORM®	4 (1 mL = 20 gouttes) Données empiriques
VIALEBEX®	
ALBUREX®	
YDRALBUM®	

- Pour la perfusion possibilité d'utiliser un régulateur de débit pour solution parentérale. Utiliser un perfuseur et pas de transfuseur.
- Adapter à chaque cas et aux différentes indications.

Remarques

Choix de la concentration en albumine en fonction de la natrémie et de l'état d'hydratation du patient. Bilan électrolytique à surveiller.

7 • Précautions d'emploi

- Paramètres hémodynamiques à contrôler régulièrement :
 - pression artérielle et pouls, pression veineuse centrale, pression artérielle pulmonaire ;
 - diurèse, électrolytes, hémocrite/hémoglobine ;

- signes cliniques de défaillance respiratoire/cardiaque (dyspnée), d'augmentation de la pression intra-crânienne (céphalée) ;
- bilan électrolytique.
- L'hémodilution représentant un risque pour le patient, l'albumine doit être utilisée avec précaution dans les cas d'hypervolémie suivants :
 - insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle, œdème pulmonaire ;
 - varices œsophagiennes, syndromes hémorragiques ;
 - anémie sévère, anurie.
- En cas d'administration d'un volume important, les paramètres de la coagulation et l'hématocrite seront contrôlés.
- Lors d'études de suivi de patients atteints de traumatismes crâniens, la réanimation par l'albumine a été associée à un taux de mortalité plus élevé que la réanimation avec une solution saline. Il est conseillé d'administrer l'albumine avec prudence chez les patients atteints de traumatismes crâniens sévères.

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ALBUNORM® 20 %	50	165,6 à 184 mg
	100	331 à 368 mg
ALBUNORM® 4 % ALBUNORM® 5 %	100	331 à 368 mg
	250	828 à 920 mg
	500	1 656 à 1 840 mg
ALBUREX® 5 %	100	320 mg
	250	800 mg
	500	1 600 mg
ALBUREX® 20 %	50	160 mg
	100	320 mg
VIALEBEX® 20 %	10	28 mg
	50	140 mg
	100	280 mg
VIALEBEX® 4 %	100	350 mg
	250	875 mg
	500	1 750 mg
VIALEBEX® 5 %	100	334 mg
	250	835 mg
	500	1 670 mg
YDRALBUM®	50	115 mg
	100	230 mg

Albumine humaine et Albumine humaine

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

Remarques

PULMOCIS®, **VASCULOCIS®**, **ROTOP-NanoHSA®** sont des trousse pour préparations radiopharmaceutiques à base d'agrégat d'albumine humaine technétée utilisées lors de scintigraphies à visées diagnostiques.

OPTISON® est une suspension injectable (IV) de microsphères d'albumine humaine utilisée en échographie.

plasma thérapeutique

Plasma thérapeutique

Le plasma constitue 55 % du volume du sang total. Formé d'eau à 90 %, de sels, de lipides et d'hormones, le plasma est surtout un liquide riche en protéines, dont l'albumine, sa protéine principale, les immunoglobulines, ainsi que les facteurs de coagulation et le fibrinogène. Physiologiquement, le plasma remplit plusieurs fonctions : le transport des cellules sanguines et des substances nutritives, la régulation de l'eau et des sels minéraux de l'organisme, la défense contre les infections, la coagulation du sang.

Le plasma thérapeutique est utilisé dans deux familles d'indications : la restauration de l'hémostase par apport des facteurs de coagulation et les échanges plasmatiques. Le plasma médicament est viro-atténué par technique solvant-détergent. Il existe deux autres types de plasmas thérapeutiques, sécurisé et viro-atténué par par amotosalen, qui sont des produits sanguins labiles (PSL). Les manifestations allergiques sont la complication potentiellement grave lors de l'administration du plasma. La survenue de syndromes de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle est désormais rare. À ce jour, quel que soit leur statut de médicament ou de produit sanguin labile, il n'existe pas d'argument pour recommander un plasma plus qu'un autre.

- **OCTAPLAS LG®** (Octapharma)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ poche (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	OCTAPLAS LG®	45-70 (protéines plasmatiques humaines)	200	9-14	Solution congelée	Prêt à l'emploi après décongélation

En quatre présentations distinctes selon les groupes sanguins.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficits complexes en facteurs de la coagulation dus à une insuffisance hépatique sévère ou une transfusion massive.

Albumine humaine et Plasma thérapeutique

- Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de la coagulation lorsque le concentré spécifique n'est pas disponible.
- Antagonisation rapide des effets anticoagulants oraux lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou si l'administration de vitamine K est insuffisante (altération de la fonction hépatique) ou en situation d'urgence.
- Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique chez les patients non répondeurs aux mesures conventionnelles.
- Procédures d'échange plasmatique thérapeutique incluant celles utilisées lors d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

3 • Posologie

- Fonction du tableau clinique et du trouble sous-jacent.
- 12 à 15 mL/ kg augmente d'environ 25 % les taux plasmatiques des facteurs de la coagulation.
- Chez les patients atteints de PTT, la totalité du volume plasmatique échangé doit être remplacé.

4 • Voie d'administration

- Perfusion intraveineuse après décongélation uniquement en utilisant un dispositif de perfusion muni d'un filtre (perfuseur).

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Durée de conservation après décongélation	
			Durée max.	T°C
OCTAPLAS LG®	< -18°C à l'abri de la lumière.	4 ans	5 jours (120 h)	2 à 8°C
			8 h	à température ambiante (20 à 25°C)

- Les poches congelées sont très fragiles et à manipuler avec précautions (risque de microfissures)
- Décongélation dans un bain-marie ou toute autre méthode approuvée par l'ANSM et validée
- Au bain-marie : décongeler dans son emballage pendant au moins 30 minutes entre 30°C minimum et 37°C maximum.
- Si plusieurs poches de plasma sont décongelées en parallèle, la durée de décongélation peut être prolongée sans toutefois excéder 60 minutes.
- Un sachet supplémentaire peut être utilisé pour éviter tout contact de l'eau avec le point d'entrée.

- Système de réchauffage à sec : suivre les instructions du fabricant et le RCP d'**OCTAPLAS LG®**.
- Vérifier visuellement la poche et éliminer toute poche présentant une anomalie notamment une fuite, une altération de la couleur (doit être d'aspect légèrement jaune) et une floculation.
- Si la poche est ouverte le produit doit être utilisé immédiatement
- Ne pas recongeler.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum
OCTAPLAS LG®	1 mL /kg/min.

7 • Précautions d'emploi

Remarques

L'administration d'**OCTAPLAS LG®** doit être basée sur la compatibilité des groupes sanguins ABO.

En cas d'urgence le groupe AB peut être considéré comme universel c'est-à-dire qu'il peut être administré à tous les patients quel que soit leur groupe sanguin.

- Ne pas utiliser en cas de produit trouble ou présence de dépôts.
- Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration. En cas de réaction anaphylactique ou de choc, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.
- En raison de la toxicité du citrate, le débit d'**OCTAPLAS LG®** doit être inférieur à 1 mL/kg/min. Il est possible d'administrer du gluconate de calcium en IV dans une autre veine que celle de l'**OCTAPLAS LG®** afin de minimiser la toxicité du citrate.
- Ne pas injecter de médicament contenant du calcium dans la même tubulure intraveineuse d'**OCTAPLAS LG®** car des précipitations peuvent se produire.
- **OCTAPLAS LG®** doit être utilisé avec précaution dans les conditions suivantes :
 - Déficit en IgA.
 - Allergie aux protéines plasmatiques.
 - Antécédents de réactions au plasma frais congelé (PFC) ou à **OCTAPLAS LG®**.
 - Décompensation cardiaque manifeste ou latente.
 - Œdème pulmonaire.

Albumine humaine et plasma thérapeutique

- Malgré les mesures de sécurisation prises pour prévenir les infections, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu en raison de l'origine humaine du plasma qui constitue **OCTAPLAS LG®**.
- Toute infection suspectée par un médecin qui a pu être transmise par ce produit doit donner lieu à une déclaration et une information.

8 • Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence documentée d'anticorps anti-IgA.
- Déficit sévère en protéine S.
- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à des résidus du processus de fabrication.

Remarques

Tout effet secondaire observé doit faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance et prévenir l'hémovigilant.

Pour plus d'information, consulter :

- *la fiche de bon usage des médicaments de la HAS du 8 décembre 2016 « Quelle place pour la transfusion des plasmas thérapeutiques ? ».*
- *le dossier du CNHIM, « Plasma solvant-détergent : plasmas thérapeutiques, OCTAPLASLG®, utilisation dans les microangiopathies thrombotiques » décembre 2016, XXXVII, 6.*

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps participent à la défense immunitaire de l'organisme et ont également une fonction dans la régulation de l'immunité. Leur taux sérique est de 7 à 15 g/L (IgG). Les immunoglobulines humaines normales sont utilisées dans 2 grands types d'indications :

- En traitement substitutif :

dans le cas d'un déficit immunitaire (DI) provoqué par l'absence ou la défaillance d'un des composants du système immunitaire. Ce DI peut être soit :

- *Primaire ou primitif c'est-à-dire d'origine génétique (agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton, hypogammaglobulinémie constitutionnelle . Dans ce cas les Ig constituent le traitement étiologique.*
- *Secondaire c'est-à-dire provoqué par un facteur ou un agent extrinsèque. Dans ce cas, le traitement par Ig doit rester temporaire et réévalué régulièrement au vu des infections et du taux d'IgG sérique.*

- En traitement immunomodulateur :

pour le traitement de maladies auto-immunes et/ou inflammatoires, le plus souvent après échec des traitements conventionnels ou à visée d'épargne cortisonique.

CONTEXTE SUR LES TENSIONS ET RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT EN IMMUNOGLOBULINES :

L'approvisionnement en Immunoglobulines Humaines Normales (IgHN) est en tension régulière depuis près de 15 ans. La rareté de la matière première, le délai de fabrication et une augmentation des consommations accentuée par le contexte de pandémie, en sont à l'origine. Face à ces difficultés, l'ANSM a diffusé une hiérarchisation des indications permettant de prioriser les indications des IgHN (<https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>).

Pour tenter d'atténuer ces tensions d'approvisionnement, des mesures supplémentaires ont été prises courant 2021 :

- *deux spécialités font l'objet d'autorisations d'importation depuis début 2021 : IGVENA® laboratoire CEVIDRA et INTRATECT® laboratoire BIOTEST.*

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

- *l'augmentation du prix de remboursement en octobre 2021 pour les IgIV (Prix CEPS : 55 €/gHT) dont l'objectif est de rendre attractif le marché français.*

En pratique, il est essentiel de travailler entre professionnels au niveau local régional et de renforcer ce maillage afin d'optimiser les stocks et leur bonne utilisation et favoriser l'accès aux Ig à tous les patients éligibles.

Immunoglobulines intra-veineuses

- **CLAIRYG®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **FLEBOGAMMA DIF®** (Grifols)
- **GAMMAGARD®** (Takeda)
- **GAMUNEX®** (Grifols)
- **IG VENA®** (Cevidra)
- **INTRATECT®** (Biotest)
- **KIOVIG®** (Takeda)
- **OCTAGAM®** (Octapharma)
- **PRIVIGEN®** (CSL Behring)
- **TEGELINE®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration mg/mL (%)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDI- CAMENTS	CLAIRYG®	50 (5 %)	50	2,5	Solution	Prêt à l'emploi Perfuseur (filtre 15 µm) disponible sur demande
			100	5		
			200	10		
			400	20		
GRIFOLS	FLEBO- GAMMA DIF®	50 (5 %)	50	2,5	Solution	Prêt à l'emploi
			100	5		
			200	10		
			400	20		
		100 (10 %)	50	5		
			100	10		
200	20					

Laboratoire	Spécialité	Concentration mg/mL (%)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
SHIRE-TAKEDA	GAM-MAGARD®	50 (5 %)	100	5	Poudre	EPPI Perfuseur (filtre 15 µm), dispositif de transfert et prise d'air
			200	10		
GRIFOLS	GAMUNEX®	100 (10 %)	10	1	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5		
			100	10		
			200	20		
			400	40		
CEVI-DRA	IG VENA®	50 (5 %)	100	5	Solution	Prêt à l'emploi
			200	10		
BIOTEST	INTRATECT®	50 (5 %)	100	5	Solution	Prêt à l'emploi
			200	10		
			50	5		
			100	10		
			200	20		
TAKEDA	KIOVIG®	100 (10 %)	25	2,5	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5		
			100	10		
			200	20		
			300	30		
OCTAPHARMA	OCTAGAM®	50 (5 %)	20	1	Solution	Prêt à l'emploi
			50	2,5		
			100	5		
			200	10		
		100 (10 %)	500	25		
			20	2		
			50	5		
			100	10		
CSL BEHRING	PRIVIGEN®	100 (10 %)	25	2,5	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5		
			100	10		
			200	20		
			400	40		
LFB BIOMEDICALS	TEGELINE®	50 (5 %)	50	2,5	Poudre	EPPI Système de transfert avec un évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), perfuseur (filtre 15 µm) ou aiguille filtre
			100	5		
			200	10		

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

Composition :

Spécialité	Concentration (mg/mL)	Stabilisants	Taux d'IgA (mg/mL)	Teneur en sucre	% IgG / Protéine
CLAIRYG®	50 (5 %)	Glycine / Mannitol / Polysorbate 80	< 0,022	Mannitol 32 mg/mL	> 95 %
FLEBOGAMMA DIF®	50 (5 %) et 100 (10 %)	D-sorbitol	< 0,05 (50) < 0,1 (100)	Sorbitol 50 mg/mL	> 97 %
GAMMAGARD®	50 (5 %)	Glucose / Glycine / Albumine	< 0,002	Glucose 0,43 g/g d'Ig	> 90 %
GAMUNEX®	100 (10 %)	Glycine	< 0,084	non	> 98 %
IG VENA®	50 (5 %)	Maltose	< 0,05	Maltose 100 mg/mL	> 95 %
INTRATECT®	50 (5 %) et 100 (10 %)	Glycine	< 0,9	-	> 96 %
KIOVIG®	100 (10 %)	Glycine	< 0,14	-	> 98 %
OCTAGAM®	50 (5 %) et 100 (10 %)	Maltose	< 0,4	Maltose 90 mg/L	> 95 %
PRIVIGEN®	100 (10 %)	L-proline	< 0,025	-	> 98 %
TEGELINE®	50 (5 %)	Saccharose	< 17 mg/g de protéine	Saccharose 2 g/g d'Ig	> 95 %

2 • Utilisations thérapeutiques

Elles sont de 2 types :

- Traitement substitutif en cas de déficit immunitaire primitif ou secondaire. Dans le second cas, les patients concernés sont atteints d'infections graves ou récurrentes, en échec d'un traitement antibiotique et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (*correspondant à l'incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG contre les antigènes polysaccharidiques pneumococciques ou les antigènes polypeptidiques contenus dans les vaccins*) avéré, soit un taux sérique en IgG < 4 g/L.
- Traitement immunomodulateur.

Cas particulier de la rougeole :

La prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole bénéficie d'un avis du HCSP du 16 avril 2012, relatif au délai à respecter entre l'administration d'IG polyvalentes en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR : <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/08/RecoIgIV072019.pdf>

- **GAMMAGARD®** : réservé aux patients porteurs d'un déficit en IgA et ayant développé des Ac anti-IgA.

3 • Posologie

- De 0,2 à 0,8 g/kg pour les traitements substitutifs et, de 1 à 2 g/kg pour les indications immunomodulatrices selon les indications. La fréquence d'administration est fonction de l'indication.
- En cas d'obésité (IMC \geq 30), dans l'idéal, calculer la dose en fonction du poids maigre ; sinon, dans les traitements immunomodulateurs, il est d'usage de réduire la dose de 20 % (OMEDIT IDF Juste Prescription 2019).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Délai max.	T°C
CLAIRYG®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
FLEBOGAMMA DIF®	$\leq 30^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
GAMMAGARD®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	2 h	$< 25^{\circ}\text{C}$ (reconstituer avec EPTI)
GAMUNEX®	2 à 8 °	3 ans	Prêt à l'emploi	
	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	6 mois		
IG VENA®	2 à 8 °	3 ans	Prêt à l'emploi	
	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	6 mois (sans être remis entre 2 et 8°C)		
INTRATECT®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	3 ans	Prêt à l'emploi	
KIOVIG®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
OCTAGAM 5 %®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
OCTAGAM 10 %®	2 à 8°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
	$\leq 25^{\circ}\text{C}$ (sans être remis entre 2 et 8°C)	9 mois max		
PRIVIGEN®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	3 ans	Prêt à l'emploi	
TEGELINE®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	3 ans	24 h	$< 25^{\circ}\text{C}$ (reconstituer avec EPTI)

- A conserver à l'abri de la lumière - Ne pas congeler.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Sans être à nouveau réfrigéré.
- Remarque traçabilité **IG VENA®** : les conditionnements ne présentent pas les 3 étiquettes de traçabilité requises par la réglementation française ; il convient de proposer un moyen d'assurer cette traçabilité.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

6 • Débit d'administration

Pour plus d'information se reporter au tableau ci dessous et aux recommandations de chaque spécialité.

- 1 mL = 20 gouttes

Spécialité	Concentration mg/mL (%)	Débit de perfusion à la 1 ^{ère} demi-heure en mL/kg/h	Débit maximal de perfusion par la suite en mL/kg/h
CLAIRYG®	50 (5 %)	1	4
FLEBOGAMMA DIF®	50 (5 %)	0,6 à 1,2	6
	100 (10 %)	0,6	4,8
GAMMAGARD®	50 (5 %)	0,5	4* à 8
GAMUNEX®	100 (10 %)	0,6 à 1,2	8,4
IG VENA®	50 (5 %)	0,46 à 0,92	1,85 (6 si DIP)
INTRATECT®	50 (5 %)	0,3	1,9
	100 (10 %)	0,3	1,9
KIOVIG®	100 (10 %)	0,5	6 (8 si DIP**)
OCTAGAM®	50 (5 %)	1	5
	100 (10 %)	0,6 à 1,2	7,2
PRIVIGEN®	100 (10 %)	0,3	4,8 (7,2 si DIP**)
TEGELINE®	50 (5 %)	1	4

Augmentation du débit par palier progressif toutes les 30 mn si bien toléré.

* Premières perfusions.

** DIP : Déficit Immunitaire Primitif.

7 • Précautions d'emploi

Afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance lors de l'injection d'Ig humaines normales IV, le patient sera sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion et au moins 20 minutes après la fin (une heure en cas de 1^{ère} perfusion d'IgIV, de changement de produit ou si la dernière perfusion remonte à une longue période).

1/ Amener les flacons à température ambiante pour les spécialités conservées au réfrigérateur (sortir du réfrigérateur poudre et solvant si possible 2 h avant l'injection, au minimum 30 minutes avant).

2/ Prémédication (au cas par cas)

- Antihistaminiques.
- Corticoïdes.

3/ Hydratation préalable

Une hydratation sous forme d'apport de 500 à 1 000 mL de G5 % ou NaCl 0,9 % est essentielle pour diminuer le risque d'insuffisance rénale et de méningite aseptique.

Une hydratation orale est également possible.

4/ Surveiller attentivement le débit de perfusion

Voir débit d'administration.

Le respect des débits (débit initial bas puis augmentation progressive par paliers de 30 minutes) est un élément essentiel pour améliorer la tolérance de la perfusion et diminuer les effets indésirables. Il est, pour cela, fortement recommandé d'utiliser des pompes à perfusion, éventuellement pré-programmées selon les modèles et recommandations du fabricant.

5/ Précautions particulières

- Patient ayant un déficit en IgA et des anticorps anti-IgA :
 - utiliser une immunoglobuline dépourvue d'IgA (**GAMMAGARD®**)
- Patient ayant une insuffisance rénale préexistante, un diabète, âgé de plus de 65 ans, prenant concomitamment des médicaments néphrotoxiques, étant obèse ou en hypovolémie, l'administration d'Ig IV impose :
 - une hydratation correcte
 - une surveillance de la diurèse
 - la surveillance de la créatinémie
 - d'éviter si possible l'association à des médicaments néphrotoxiques (diurétiques de l'anse, AINS, antibiotiques néphrotoxiques...) afin de diminuer le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'accident thrombo-embolique et de déterminer la meilleure posologie
 - de ne pas utiliser si possible d'Ig IV contenant du saccharose.
- En cas de diabète ou de régime hypoglucidique : tenir compte du taux de sucre (cf tableau composition).
- En cas de régime hyposodé strict, tenir compte du taux de sodium.

Spécialité	Taux de sodium/100 mL
CLAIRYG®	-
FLEBOGAMMA DIF®	7,36 mg
GAMMAGARD®	7,82 mg
GAMUNEX®	< 23 mg
IG VENA®	6,9 mg
INTRATECT®	-
KIOVIG®	-
OCTAGAM®	69 mg par dose
PRIVIGEN®	< 1,3 mg
TEGELINE®	80 mg

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

- En cas de traitement diurétique et chez les patients en état de déshydratation ; **CLAIRYG**[®] doit être utilisé avec précaution en raison du taux du mannitol (32 mg/mL).

6/ Conduite à tenir en cas d'effets indésirables :

Ils doivent faire l'objet d'une déclaration immédiate au CRPV quelle que soit leur nature.

- Si apparition de réactions de type allergique, cutanée, frissons, hyperthermie, céphalées, nausées, myalgies, douleurs lombaires :
 - prévenir le médecin
 - ralentir la vitesse de perfusion ou arrêter le traitement
- Si persistance de ces signes malgré la diminution de la vitesse de perfusion :
 - Arrêt de la perfusion,
 - Traitement symptomatique : antalgiques, antipyrétiques, AINS, corticoïdes,
 - Si résolution, reprendre lentement la perfusion.
- Si apparition de réactions plus graves (rares) entraînant une chute de la pression artérielle, une dyspnée ou un état de choc :
 - prévenir le médecin,
 - arrêt immédiat de la perfusion,
 - mise en route d'un traitement adapté (adrénaline, oxygène, corticoïdes IV à hautes doses, remplissage veineux) après avis médical.

Nota : glycosurie transitoire observée après administration d'**OCTAGAM**[®] sans influence sur la glycémie.

7/ Interaction avec les vaccins à virus vivant atténué :

- L'administration d'immunoglobuline peut diminuer, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister pendant 1 an. Par conséquent, pour les patients vaccinés contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

8 • Contre-indications

Toutes les spécialités sont contre-indiquées chez les patients atteints de déficits en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA sauf le **GAMMAGARD**[®] dont c'est l'indication.

Toutes les spécialités sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants.

FLEBOGAMMA DIF[®] est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose chez le nourrisson ou l'enfant en bas âge (avant diversification alimentaire) non diagnostiquée.

PRIVIGEN[®] est contre-indiqué en cas d'hyperprolactinémie.

Immunoglobulines sous cutanées

- **CUTAQUIG®** (Octapharma), remplace à terme HIZENTRA®
- **CUVITRU®** (Takeda)
- **GAMMANORM®** (Octapharma)
- **HIZENTRA®** (CSL Behring)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration mg/mL (%)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	CUTAQUIG®	165 (16,5 %)	6	1	Solution	Prêt à l'emploi
			12	2		
			24	4		
			48	8		
TAKEDA	CUVITRU®	200 (20 %)	5	1	Solution	Prêt à l'emploi
			10	2		
			20	4		
			40	8		
OCTAPHARMA	GAMMANORM®	165 (16,5 %)	6	1	Solution	Prêt à l'emploi
			12	2		
			24	4		
			48	8		
CSL BEHRING	HIZENTRA®	200 (20 %)	5	1	Solution	Prêt à l'emploi
			10	2		
			20	4		
			50	10		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement substitutif chez l'adulte et l'enfant dans certains déficits immunitaires primitifs ou secondaires.
- Traitement immunomodulateur dans la Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique (PIDC) pour **HIZENTRA®**, en traitement d'entretien après stabilisation par des Ig IV.

3 • Posologie

- Dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg par semaine (fractionnée en plusieurs doses journalières de 0,1 à 0,15 g/kg de poids corporel et répartie sur plusieurs jours de la semaine).

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

- Dose d'entretien administrée à intervalles réguliers de façon à atteindre une dose cumulative mensuelle de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg.
- Traitement immunomodulateur dans la PIDC : instauré 1 semaine après la dernière perfusion d'IgIV, la dose sous-cutanée recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg par semaine, administrée en 1 ou 2 cures sur 1 ou 2 jours consécutifs. La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, doubler la dose hebdomadaire d'**HIZENTRA**®. La dose doit nécessiter d'être adaptée pour obtenir la réponse clinique désirée. La réponse clinique individuelle du patient devra être la principale considération dans l'ajustement de la dose. En cas de détérioration clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée de 0,4 g/kg par semaine. Il n'existe pas d'étude à ce jour pour une période de plus de 18 mois.
- « Push-thérapie » : méthode récente alternative, qui consiste à administrer de petits volumes d'IgSC, plusieurs fois par semaine. Les avantages identifiés sont une réduction du temps de perfusion (~10 min par perfusion), un apport plus régulier plus proche de la physiologie et une facilité de manipulation par le patient.

4 • Voie d'administration

- Par voie sous-cutanée, à l'aide d'une pompe, sur plusieurs sites si nécessaire. Il est important d'identifier le matériel nécessaire (soit pour le fournir lors de l'hospitalisation soit pour le faire prescrire lors d'administration à domicile).
- Dans des cas exceptionnels, quand l'administration sous-cutanée est impossible **GAMMANORM**® peut être injecté par voie intramusculaire par une infirmière ou un médecin.
- « Push-thérapie » : injection SC directement par une seringue munie d'une aiguille à ailettes.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CUTAQUIG®	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi
	< 25°C	6 mois	
CUVITRU®	< 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi
GAMMANORM®	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi
	≤ 25°C	1 mois	
HIZENTRA®	≤ 25°C	30 mois	Prêt à l'emploi

- Conserver le médicament dans l'emballage extérieur.
- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit initial	Augmentation du débit	Débit max.
CUTAQUIG®	15 mL/h/site	à partir de la 7 ^{ème} perfusion : 25 mL/h/site	40 mL/h/site
CUVITRU®	10 mL/h/pompe	à minima toutes les 10 min. jusqu'à 20 mL/h	20 mL/h/site
GAMMANORM®	10 mL/h/pompe	de 1 mL/h/pompe à chaque administration consécutive	20 mL/h/pompe
HIZENTRA®	20 mL/h/site	progressive jusqu'à 35 mL/heure/site pendant les 2 injections suivantes	Jusqu'à 35 mL/h/site

- Pour **GAMMANORM®** le site d'injection doit être changé tous les 5 à 15 mL.
- Pour **HIZENTRA®**, il est conseillé d'utiliser le même site d'injection car la réaction locale diminue avec le temps et de varier les zones d'injection régulièrement.

7 • Précautions d'emploi

- Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté.
- Le produit est réchauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Le débit recommandé doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.
- Certains effets indésirables peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline normale humaine ou lorsque le dernier traitement remonte à plus de huit semaines.
- Les vraies réponses allergiques sont rares. Elles peuvent notamment apparaître dans les très rares cas de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par une des 4 Ig SC uniquement sous étroite surveillance médicale.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

- Très rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.
- Les complications potentielles peuvent souvent être évitées. Il est souhaitable :
 - de s'assurer initialement de la tolérance aux immunoglobulines humaines normales par une administration lente,
 - de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de l'injection afin de détecter tout effet(s) indésirable(s) potentiel(s). En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, en cas de changement de produit ou si le dernier traitement remonte à une longue période, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection.
- Tous les autres patients devront être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après la fin de l'injection.
- En cas de suspicion de réaction de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement l'administration. En cas d'état de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

8 • Contre-indications

- **Ne doivent pas être administrées par voie intravasculaire** car l'injection accidentelle dans un vaisseau sanguin peut provoquer un état de choc.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Patients atteints d'hyperprolinémie pour **HIZENTRA®**.
- Ne doit pas être administrée par voie intramusculaire en cas de thrombocytopenie sévère ou d'autres désordres de l'hémostase.

Immunoglobulines sous cutanées avec hyaluronidase humaine recombinante

- **HYQVIA®** (Takeda)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécia- lité	Concen- tration en IG mg/mL (%)	Volum (mL)	Quantité / flacon (g)	Forme	Hyaluroni- dase hum. recombi- nante (mL)	Forme hya- luronidase recombi- nante
TAKEDA	HYQVIA®	100 (10 %)	25	2,5	Solution prête à l'emploi	1,25	Solution prête à l'emploi
			50	5		2,5	
			100	10		5	
			200	20		10	
			300	30		15	

2 • Utilisations thérapeutiques

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

3 • Posologie

- Patient naïf : 0,4 à 0,8 g/kg/mois.
L'intervalle entre deux administrations varie entre 2 et 4 semaines.
- Patient précédemment traité par IgIV : le médicament est administré à la même dose et la même fréquence que l'IGIV avec possibilité, pour un schéma posologique à 3 semaines, de porter l'intervalle à 4 semaines.
- Patient précédemment traité par IgSC : la dose initiale est identique à celle du traitement sous cutané mais peut être ajustée pour un intervalle de 3 à 4 semaines.
- Période d'adaptation pour l'initiation du traitement :
Semaine 1 : administration de 25 % de la dose
Semaine 2 : administration de 50 % de la dose
Semaine 4 : administration de 75 % de la dose
Semaine 7 : administration de 100 % de la dose.
- Si arrêt de plus de 8 semaines : possibilité de reprise à 50 % dès la première semaine puis 100 % à la semaine 3.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

4 • Voie d'administration

- Uniquement par voie sous cutanée
- Ne pas mélanger les deux flacons : injection en premier du flacon de hyaluronidase (en totalité même si le flacon d'IG n'est pas utilisé en intégralité), puis administrer en suivant le flacon d'Ig.
- Sites d'administration : partie supérieure et moyenne de l'abdomen, cuisse.
- Le matériel nécessaire à l'administration d'**HYQVIA**[®] est spécifique et doit être identifié et mis à disposition avant le démarrage d'une cure (hospitalisation ou à domicile).

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
HYQVIA [®]	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Le flacon de hyaluronidase s'administre à un débit de 1 à 2 mL/minute.
- Le flacon d'Ig s'administre à un débit selon le tableau suivant :

Intervalles/min.	patients < 40 kg		patients ≥ 40 kg	
	2 premières perfusions (mL/heure)	2-3 perfusions suivantes (mL/heure)	2 premières perfusions (mL/heure)	2-3 perfusions suivantes (mL/heure)
De 0 à 10 min.	5	10	10	10
De 10 à 20 min.	10	20	30	30
De 20 à 30 min.	20	40	60	120
De 30 à 40 min.	40	80	120	240
Après 40 min.	80	160	240	300

7 • Précautions d'emploi

- Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.
- Le produit est réchauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Le débit recommandé doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Certains effets indésirables peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline normale humaine ou lorsque le dernier traitement remonte à plus de huit semaines.

- Les vraies réponses allergiques sont rares. Elles peuvent notamment apparaître dans les très rares cas de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par IgSC uniquement sous étroite surveillance médicale.
- Très rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.
- Les complications potentielles peuvent souvent être évitées. Il est souhaitable :
 - de s'assurer initialement de la tolérance aux immunoglobulines humaines normales par une administration lente,
 - de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de l'injection afin de détecter tout effet(s) indésirable(s) potentiel(s). En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, en cas de changement de produit ou si le dernier traitement remonte à une longue période, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection. En cas d'état de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

8 • Contre-indications

- **Ne doivent pas être administrées par voie intravasculaire** car l'injection accidentelle dans un vaisseau sanguin peut provoquer un état de choc.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

Immunoglobulines anti-D IV

- **RHOPHYLAC®** (CSL Behring)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (µg/mL)	Volume (mL)	Quantité/seringue (µg)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL BEHRING	RHOPHYLAC®	100	2	200 (1 000 UI)	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie
		150	2	300 (1 500 UI)		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention de l'allo-immunisation foetomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatif

Prophylaxie *antepartum*

- Prophylaxie *antepartum* planifiée
- Prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse incluant : avortement/risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, mort foetale intra-utérine, hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie *antepartum*, amniocentèse, biopsie chorionique ou manœuvres obstétricales, telles que version par manœuvre externe, interventions invasives, cordocentèse, traumatisme abdominal brusque ou intervention thérapeutique foetale.

Prophylaxie *postpartum*

- Accouchement d'un bébé Rh(D) positif (D, D^{faible}, D^{partiel}).

Une grossesse incompatible Rh(D) est présumée si le fœtus/bébé est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu ou si le père est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu.

Se reporter au document « Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif » du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, mis à jour en décembre 2017.

Si la femme est RhD négatif et le conjoint de groupe RhD positif ou inconnu, un génotypage RhD fœtal sur sang maternel est réalisé à partir de 11 SA.

Si le fœtus a un génotype RhD positif, une administration de **RHOPHYLAC®** devra être réalisée par une prophylaxie ciblée en cas d'évènement à risque et systématique à 28 SA et dans les 72 heures après l'accouchement avec une dose d'immunoglobuline anti-D adaptée au Kleihauer.

- Traitement des adultes, enfants Rh(D) négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D) positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.

Chez un receveur Rh D négatif de sexe féminin avec avenir obstétrical, et sans immunosuppression profonde, lorsque la transfusion de plaquettes Rh D positif est inévitable, la prévention de l'immunisation anti-D par injection dans les 72 heures d'au moins 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être effectuée (en pratique on utilise une dose de **RHOPHYLAC®** 200 µg) (référence HAS ANSM octobre 2015).

Une dose d'Ig anti-D peut protéger le receveur pour au moins 10 concentrés de plaquettes d'aphérèse. Au-delà de 3 semaines, une recherche d'anti-D résiduel permet de savoir s'il existe encore une protection.

3 • Posologie

- Allo-immunisation fœto-maternelle :
 - Prophylaxie *antepartum* planifiée : à 28-30 semaines de grossesse, dose unique de 300 µg administrée par voie IV ou IM.
 - Prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse : dès que possible dans les 72 heures, dose unique de 300 µg administrée par voie IV ou IM.
Si nécessaire la dose peut être répétée à des intervalles de 6-12 semaines tout au long de la grossesse.
 - Prophylaxie *postpartum* : 200 µg si injection par voie IV ou 200 µg à 300 µg si injection par voie IM, le plus tôt possible (avant 72 h). A renouveler en cas d'hémorragie fœto-maternelle importante contrôlée par le test de Kleihauer, doses complémentaires à raison de 20 µg/100 UI par mL d'hématies fœtales.
- Prévention de l'allo-immunisation après transfusion incompatible :
Données RCP : 20 µg/2 mL de sang Rh(D)-positif transfusés ou par mL de concentré érythrocytaire par voie IV. En cas d'injection IM, si les doses sont importantes, les administrer sur plusieurs jours.
Dose maximale de 3 000 µg suffisante dans le cas d'importantes transfusions incompatibles, indépendamment du fait que le volume de transfusion soit > 300 mL de sang Rh(D)-positif.
L'utilisation de **RHOPHYLAC®** est à discuter avec un spécialiste de la transfusion sanguine en fonction du rapport bénéfique/risque.

4 • Voie d'administration

- Voie IV ou IM sauf en cas de troubles hémorragiques contre-indiquant la voie IM.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
RHOPHYLAC®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Injection lente.
- Pour une dose importante (> 2 mL pour les enfants ou > 5 mL pour les adultes) à administrer en IM, fractionner les doses et administrer en différents sites.
- Patients en surpoids (IMC \geq 30), l'administration IV est recommandée.

7 • Précautions d'emploi

- Amener le produit à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Patient sous surveillance 20 min au moins après administration.
- Concentration en IgA à la limite inférieure de la détection de 5 μ g/mL, mais peut contenir des traces d'IgA.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium : max 11,5 mg (0,5 mmol) par seringue.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Voie IM contre-indiquée en cas de thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.

Immunoglobulines anti-tétanique IM

- **GAMMATÉTANOS®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICA- MENTS	GAMMATÉ- TANOS®	125	2	250	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prophylaxie du tétanos.
- Traitement du tétanos déclaré.

3 • Posologie

- **Traitement du tétanos déclaré** : 3 000 à 6 000 UI.
- **Prophylaxie du tétanos** en cas de plaie souillée et vaccination incomplète, trop ancienne ou inconnue (adultes, enfants, nouveau-nés, prématurés) : 250 UI ou 500 UI si plaie infectée ou blessure datant de plus de 24 h ou adulte de plus de 80 kg. Associer la vaccination contenant la valence tétanique. Les recommandations de prise en charge des plaies en fonction du type de blessures ont été actualisées en 2016 selon l'avis du HCSP du 19 février 2016.

Type de blessure	Vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur	
	À jour*	Non à jour
Mineure, propre	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Dans un bras, immunoglobuline tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.

* Personnes âgées de moins de 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de vingt ans. Personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de dix ans.

** Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
GAMMATÉTANOS®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Injection lente.
- Après injection, masser légèrement le point d'injection.
- **Si contre-indication de la voie IM (trouble de la coagulation)**
 - ▶ voie SC avec compression manuelle au point d'injection.
- Si dose > à 4 mL, administration fractionnée en plusieurs points.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie IV ni par voie intrarachidienne.
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.

8 • Contre-indication

- Compte tenu de la gravité du tétanos, il n'y a pas de contre-indications absolues à la vaccination anti-tétanique à condition de ne pas effectuer les 2 injections au même site.

Immunoglobulines anti-HBs IV

- **IVheBex®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon/ (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICA- MENTS	IVheBex®	50	100	5 000	Solution	EPPI Système de transfert avec un event muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), perfuseur (filtre 15 µm)

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention de la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'Ag HBs.

3 • Posologie

- 10 000 UI le jour de l'intervention en péri-opératoire puis 10 000 UI tous les jours pendant les 7 jours suivant la transplantation puis 10 000 UI autant que nécessaire, afin d'assurer un taux sérique d'Ac Anti-HBs de 100 à 150 UI/L chez les patients négatifs à la recherche d'ADN du VHB et de 500 UI/L chez les patients positifs. Chez l'enfant, ajuster la dose à la surface corporelle (10 000 UI/1,73 m²).
- Associer à la vaccination.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
IVheBex®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	24 h	< 25°C

- Ne pas congeler.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

6 • Débit d'administration

- Pendant la 1^{ère} demi-heure : 1 mL/kg/h.
- Augmenter progressivement le débit
 - ne pas dépasser 4 mL/kg/h.

7 • Précautions d'emploi

- Diabète latent : une glycosurie passagère peut survenir.
- En cas de diabète ou de régime hypoglycémique : tenir compte de la teneur en sucre (Saccharose : 27,5 mg/mL et Glucose : 7,5 mg/mL).
- Patient sous surveillance au moins 20 min après la fin de la perfusion.

Remarques

- La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.
- Ne pas utiliser une solution trouble ou contenant un dépôt.

8 • Contre-indications

- Sujet présentant un déficit en IgA et des Ac circulants anti-IgA.
- Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation : trace de pepsine d'origine porcine.

Immunoglobulines anti-HBs IM

- **IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDI- CAMENTS	IMMUNO- GLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®	100	1	100	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie
			5	500		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention et immunoprophylaxie de l'hépatite B.

3 • Posologie

- Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B : 30-100 UI/kg, dès la naissance et à renouveler jusqu'à protection active par les anticorps.
- Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodialysés : 8-12 UI/kg avec un maximum de 500 UI.
- Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé : minimum 500 UI dès que possible après l'exposition et de préférence dans les 24-72 h. Il est fortement conseillé d'associer une vaccination contre le virus de l'hépatite B.

4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

6 • Débit d'administration

- Lorsque de grands volumes sont nécessaires (> 2 mL chez les enfants ou > 5 mL chez les adultes), il est recommandé de fractionner la dose et de l'administrer en plusieurs sites.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intraveineuse (risque de choc) ni par voie intrarachidienne.
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.
- Si contre-indication à la voie IM, il est recommandé d'utiliser la forme IV, **IVheBex**® à 5 000 UI/100 mL.

8 • Contre-indication

- Sujet présentant un déficit en IgA et des Ac circulants anti-IgA.

Immunoglobulines anti-HBs SC

- **ZUTECTRA®** (Biotest PHARMA GmbH)

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Biotest PHARMA GmbH	ZUTECTRA®	500	1	500	Solution injectable	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention chez l'adulte de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB \geq 6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.

3 • Posologie

- Patients ayant un poids corporel $<$ 75 kg : 500 UI (1 mL)/semaine.
 - Patients ayant un poids corporel \geq 75 kg : 1000 UI (2 fois 1 mL)/semaine.
- Avant l'instauration du traitement sous-cutané par **ZUTECTRA®**, les taux sériques d'anti-HBs doivent être stabilisés par une Ig de l'Hépatite B IV (taux \geq 300-500 UI/L). La 1^{ère} dose de **ZUTECTRA®** doit être administrée approximativement 14 à 21 jours après l'administration d'Ig IV une fois les taux sériques d'anti-HBs stabilisés (couverture anti-HBs adéquate pendant la transition voie IV- voie SC).
- La dose de **ZUTECTRA®** peut être adaptée jusqu'à 1 000 UI/semaine afin de maintenir un taux sérique d'anti-HBs $>$ 100 UI/L pour des patients négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB.

4 • Voie d'administration

- Voie sous cutanée stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
ZUTECTRA®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Prêt à l'emploi

- Solution limpide d'incolore à jaune pâle jusqu'à brun clair.
- Ne pas congeler.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

6 • Débit d'administration

- Injecter lentement pour éviter les complications.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intravasculaire (risque de choc).
- L'administration de **ZULECTRA**[®] peut interférer avec le développement d'une réponse immunitaire aux vaccins à base de virus vivants atténués pendant 3 mois. Si l'administration de **ZULECTRA**[®] est indispensable dans les 3 à 4 semaines suivant la vaccination, une revaccination doit être effectuée 3 mois après l'administration de **ZULECTRA**[®].

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité à l'un des constituants et aux immunoglobulines humaines.

Immunoglobulines anti-rabique IM

- **IMOGAM RAGE®** (Sanofi Pasteur)
L'usage de cette Ig humaine rabique est réservé aux centres anti-rabiques.

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Sanofi Pasteur	IMOGAM RAGE®	150	2	300	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prophylaxie post-exposition de l'infection par le virus de la rage consécutive à une griffure ou une morsure infligée par un animal soupçonné d'être enragé, ou toute autre blessure, par exemple une contamination de la muqueuse par la salive de cet animal. Cette Ig humaine doit toujours être utilisée en association avec un vaccin rabique, selon les recommandations nationales et/ou de l'OMS. L'administration doit être réalisée sous contrôle médical dans un centre anti-rabique spécialisé.

Remarques

il existe un autre médicament ni MDS ni analogue recombinant indiqué dans la prophylaxie post exposition par le virus de la rage : FAVIRAB.

3 • Posologie

- La dose d'Ig rabique doit être administrée au plus tôt après l'exposition et ne doit pas être injectée après le 7^{ème} jour du traitement vaccinal : 20 UI/kg poids corporel, en association avec un schéma vaccinal complet (Guide pour l'immunisation en post exposition : vaccination et immunoglobulines 2016 - Haut Conseil de la Santé Publique - HCSP).

4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire. S'il existe une contre-indication à la voie intramusculaire, l'administration par voie sous-cutanée est possible.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
IMOGAM RAGE®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

- Dilution possible dans du NaCl 0,9 %.
- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Il est préférable d'administrer l'Ig en IM lente sur le site de la blessure : elle doit être infiltrée soigneusement et en profondeur dans et autour de la blessure, préalablement nettoyée et désinfectée. Chez les enfants, la dose peut être diluée dans du NaCl 0,9 % pour permettre un volume suffisant pour une bonne infiltration autour de la plaie. L'immunoglobuline et le vaccin doivent être administrés en deux sites anatomiques différents.
- Tout surplus doit être injecté par voie IM au niveau d'un site anatomique distant de celui utilisé pour injecter le vaccin.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intraveineuse (risque de choc).
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.

8 • Contre-indication

- Aucune CI absolue compte tenu du risque mortel lié à la rage.

Immunoglobulines anti-varicelle zona IV

- **VARITECT® CP** (Biotest, distribué par INRESA)
Accès Compassionnel

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Biotest (INRESA)	VARITECT® CP	25 (ou 0,1 g/mL)	5	125 (ou 0,5 g)	Solution	Prêt à l'emploi
			20	500 (ou 2 g)		
			50	1 250 (ou 5 g)		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement préventif de la varicelle après exposition chez certains patients à risque.
- Traitement curatif des formes sévères de varicelle ou de zona chez les sujets immunodéprimés après échec de aciclovir IV seul (<https://ansm.sante.fr/tableau-atun/varitect-cp-25-ui-ml-solution-injectable>).

3 • Posologie

- 25 UI/kg à débiter dans les 96 heures suivant l'exposition au VZV.
- Prévention de la varicelle après contact avec des malades : 5-25 UI/kg dans les 96 heures et dans un délai maximal de 10 jours après l'exposition.
- Traitement du zona : 25-50 UI/kg.

4 • Voie d'administration

- Voie IV stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
VARITECT® CP	2°C à 8°C	voir conditionnement	Prêt à l'emploi

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

6 • Débit d'administration

- Débit initial de 0,1 mL/kg/h pendant 10 minutes. Si la tolérance est satisfaisante le débit est augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 1 mL/kg/h.

7 • Précautions d'emploi

- Des complications éventuelles peuvent être souvent évitées, si :
 - le patient ne montre pas d'hypersensibilité envers les immunoglobulines humaines,
 - le produit est administré lentement (0,1 mL/kg de poids corporel/h) (les effets indésirables ont tendance à augmenter lorsque la vitesse de perfusion est plus rapide),
 - le patient est surveillé étroitement pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler le moindre symptôme d'un effet indésirable.

8 • Contre-indications

- Sujet présentant un déficit en IgA et avec des Ac circulants anti-IgA.
- Hypersensibilité envers tout composant du produit.

Immunoglobulines anti-CMV IV

- **CYTOTECT® CP** (Biotest)
Accès Compassionnel

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon/ (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Biotest	CYTOTECT® CP	100	10	1 000	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention des infections à CMV chez les patients immunodéprimés en particulier après une greffe d'organe.
- Prophylaxie ou traitement d'une infection à CMV.

3 • Posologie

- Prophylaxie : 1 mL/kg (soit 100 UI/kg) à J0 puis 1 mL/kg réparties en 6 doses à 2 à 3 semaines d'intervalle.
- Traitement : 4 mL/kg (soit 400 UI/kg) à J0, J4 et J8 puis 2 mL/kg (soit 200 UI/kg) à J12, J16.

4 • Voie d'administration

- Voie IV.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CYTOTECT® CP	2°C à 8°C	voir conditionnement	Prêt à l'emploi

6 • Débit d'administration

- Débit initial 0,08 mL/kg/h. Si bonne tolérance, augmentation progressive jusqu'à 0,8 mL/kg/h.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

7 • Précautions d'emploi

- Mesures à prendre immédiatement en cas de réaction d'intolérance.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines comme par exemple dans certaines déficiences acquises en IgG ou IgA.

COVID 19 ET IMMUNOTHÉRAPIE PASSIVE

Dans un contexte d'options thérapeutiques très limitées, l'immunothérapie passive de la COVID-19, c'est-à-dire l'administration passive d'anticorps (Ac) dirigés contre le SARS-CoV-2 pour supprimer la réplication virale apparaît comme une possibilité thérapeutique.

Cette immunothérapie comprend :

- 1- les Ac polyclonaux anti SARS-CoV-2 présents dans le plasma de donneurs convalescents du COVID-19 et/ou vaccinés et administrés lors d'une transfusion de plasma ou administrés comme IgG hyper-immune après fractionnement du plasma
- 2 - les Ac monoclonaux anti-SRAS-CoV-2 d'origine humaine ou animale

1-Anticorps polyclonaux

Plusieurs essais cliniques ont été menés à travers le monde pour essayer d'établir ou non l'intérêt du plasma convalescent dans le traitement de la COVID-19. En France, depuis avril 2020, ce traitement fait l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique autorisé par l'ANSM.

Les essais randomisés publiés à ce jour n'ont pas montré d'efficacité du plasma de convalescents chez des patients hospitalisés. Toutefois, certains de ces essais, ainsi que des études cas-contrôle ou de cohortes rapportent des éléments en faveur d'une efficacité du plasma de convalescent lorsque celui-ci est administré tôt dans l'évolution de la maladie et qu'il contient un titre élevé d'Ac anti SARS-CoV-2. De bons résultats cliniques ont été observés chez des patients COVID-19 avec un déficit immunitaire qui ne permet pas une réponse anticorps anti-SARS-CoV-2.

L'immunothérapie passive par utilisation de plasma de convalescents est une option thérapeutique « circuit court », peu onéreuse et agile face à d'éventuels variants.

L'Alliance Plasma CoVlg-19 qui rassemble les principaux groupes pharmaceutiques mondiaux spécialisés dans la production de médicaments dérivés du plasma, dont le LFB, s'est constituée en avril 2020 afin de développer une immunoglobuline hyper-immune contre la COVID-19. Ce médicament « anti-COVID-19 Hyperimmune Globulin » (CoVlg-19) est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai clinique de phase III. Cette étude, sponsorisée par le National Institute of Health (NIH – Etats-Unis), est déployée dans 16 pays.

2-Anticorps monoclonaux

Plusieurs essais évaluant l'administration d'Ac monoclonaux anti-SARS-CoV-2 très tôt après l'initiation des symptômes ont démontré leur efficacité pour accélérer la diminution de la charge virale et, plus important encore, pour réduire le risque d'aggravation de la maladie.

En France, l'ANSM et la HAS ont accordé des Autorisations Temporaires d'Utilisation de cohorte (ATUC) et une AAP pour des anticorps monoclonaux pour le traitement et/ou la prévention de la COVID-19 : la bithérapie casirivimab/imdevimab (RONAPREVE®), la bithérapie bamlanivimab/etesevimab et le bamlanivimab en monothérapie.

En décembre 2021, la HAS a accordé une AAP pour tixagévimab/cilgavima (EVUSHELD®).

En novembre 2021, l'EMA a accordé des autorisations européennes pour la bithérapie casirivimab/imdevimab (RONAPREVE®) et le regdanvimab (REGKIRONA®).

L'émergence de variants potentiellement résistants, une disponibilité limitée, et leurs coûts sont toutefois susceptibles de constituer des freins à leur utilisation.

Immunoglobulines

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en FVIII (facteur anti-hémophilique A). La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X, c'est-à-dire que, classiquement, les hommes sont atteints de la maladie et les femmes en sont conductrices. Ces dernières peuvent parfois présenter une symptomatologie hémorragique et sont alors parfois qualifiée d'« hémophile » lorsque le taux de FVIII est déficitaire. La prévalence de la maladie est globalement de 1/15 000 naissances de garçons pour l'hémophilie réparties de façon similaire dans le monde. La gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit. Les épisodes hémorragiques sont préférentiellement articulaires et musculaires. Le traitement peut être substitutif par l'apport du Facteur VIII déficitaire ou non substitutif.

Plasmatique :

- **FACTANE®** (Facteur VIII Humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **HAEMATE P®** (Facteur VIII et Facteur Willebrand Humain, CSL Behring) Autorisation d'Accès Compassionnel
- **OCTANATE®** (Facteur VIII Humain, Octapharma)
- **OCTANATE LV®** (Facteur VIII Humain, Octapharma)

Recombinant :

- **ADVATE®** (Octocog alfa, Takeda)
- **AFSTYLA®** (Lonoctocog alfa, CSL BERHING)
- **ELOCTA®** (Efmoroctocog alfa, Sobi)
- **KOVALTRY®** (Octocog alfa, Bayer Healthcare)
- **NOVOEIGHT®** (Turoctocog alfa, Novo Nordisk)
- **NUVIQ®** (Simoctocog alfa, Octapharma)
- **REFACTO AF®** (Moroctocog alfa, Pfizer)

Source : PND5 2019

1 • Présentations

FVIII plasmatiques :

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	FACTANE®	100	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			5	500		
			10	1 000		
		200	5	1 000		
			10	2 000		

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	HAEMATE P®	50	5	FVIII : 250 VWF:RCo : 600	Poudre	EPPI
		50	10	FVIII : 500 VWF:RCo : 1 200		
		66,6	15	FVIII : 1000 VWF:RCo : 2 400		
Octapharma	OCTANATE®	50	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Nextaro®
	OCTANATE LV®	100	5	500		
		200	5	1 000		

FVIII recombinant :

Labo- ratoire	Spécialité	Caractéris- tique	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Takeda	ADVATE®	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	125	2	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject III
			250		500		
			500		1 000		
			750	1 500	5		
			400	2 000			
			600	3 000			
CSL Behring	AFSTYLA®	Cellule CHO rFVIII simple chaîne	100	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			200		500		
			400		1 000		
			300	1 500	5		
			400	2 000			
			500	2 500			
600	3 000						
Sobi	ELOCTA®	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig	83	3	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille
			167		500		
			250		750		
			333		1 000		
			500		1 500		
			667		2 000		
			1 000		3 000		
1 333	4 000						

Labo- ratoire	Spécialité	Caractéris- tique	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Bayer Healthcare	KOVALTRY®	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	100	2,5	250	Poudre	EPI Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			200		500		
			400		1 000		
			400	2 000			
			600	3 000			
Novo Nordisk	NOVOEIGHT®	Cellule CHO rFVIII tronqué/ déléte	62,5	4	250	Poudre	NaCl Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			125		500		
			250		1 000		
			375		1 500		
			500		2 000		
Octapharma	NUWIQ®	Cellule HEK 293 rFVIII tronqué/ déléte	100	2,5	250	Poudre	EPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Nextar®
			200		500		
			400		1 000		
			800		2 000		
			1 000		2 500		
			1 200		3 000		
Pfizer	REFACTO AF®	Cellule CHO rFVIII tronqué/ déléte	62,5	4	250	Poudre	NaCl Poudre et solvant en seringue pré-remplie FuseNGo
			125		500		
			250		1 000		
			500		2 000		
			750		3 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).
- L'AMM des FVIII comprend :
 - Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile A sans inhibiteur,
 - Le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile A avec un taux d'inhibiteur inférieur à 5 Unité Bethesda (UB),
 - les prophylaxies à court, moyen et long terme,
 - le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de facteur VIII bas ne répondant pas à la desmopressine (**MINIRIN®**) ou pour lesquelles la desmopressine est contre indiquée,
 - l'utilisation conjointe avec facteur Von Willebrand lorsque le facteur VIII est inférieur à 40 %.

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

- Induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur (indication dans l'AMM pour **FACTANE**[®] et hors AMM/hors Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) pour tous les autres spécialités pharmaceutiques de facteurs VIII). Le but étant d'éradiquer l'inhibiteur afin de restaurer la possibilité de traitement par FVIII.
- Pour **HAEMATE P**[®], l'AAC nominative est octroyée par l'ANSM dans le cadre de l'initiation d'une induction de tolérance immune à l'issue de plusieurs tentatives de conduite de tolérances immunes avec des spécialités pharmaceutiques de facteur VIII disponibles en France qui demeurent infructueuses. La présence concomitante de facteur Willebrand avec le facteur VIII dans la formulation d'**HAEMATE P**[®] est un élément de différenciation qui peut être recherché par le prescripteur dans ces situations d'échec de tolérisation.

3 • Posologie

- En pratique, l'injection d'1 UI/kg de facteur VIII entraîne une augmentation d'environ 2 % du taux de facteur VIII circulant (on parle de taux de récupération qui est égal à 2 pour le FVIII).

Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de F VIII (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n*

* n = *taux de récupération observé.*

- **La posologie est calculée en fonction du niveau du risque hémorragique de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.** Le niveau du risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre, les doses et la durée de substitution comme suggéré dans le tableau ci-dessous.**

Niveau du risque hémorragique/ Type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de facteur VIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
Risque hémorragique mineur : hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-110	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

** Recommandation selon WFH 2012, Hanley, 2017.

- **En prophylaxie** : les schémas posologiques selon les recommandations françaises sont décrits dans le tableau ci-dessous pour les FVIII à demi vie standard.

Palier de prophylaxie	Dose/Schéma posologique
1 ^{er} palier	50 UI/kg, une fois par semaine
2 ^{ème} palier	30 UI/kg, deux fois par semaine (jours fixes)
3 ^{ème} palier	soit 30 UI/kg trois fois par semaine (jours fixes) soit 30 UI/kg toutes les 72 heures (tous les 3 jours)
4 ^{ème} palier	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures

Référence : Meunier S *et al.*, Arch Pediatr, 2009;16:1571-8.

L'intensification s'effectue palier par palier, dès la survenue d'une nouvelle hémarthrose. La désescalade ne s'envisage qu'après une année sans hémarthrose, sous-réserve de l'intégrité clinique et radiologique des 6 articulations principales. Pour les paliers 3 et 4 (hémophilie A) une insuffisance d'efficacité clinique fait vérifier les paramètres pharmacocinétiques, notamment pour vérifier que le taux de facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) résiduel est détectable, alors que cela n'est pas nécessaire pour les paliers inférieurs ou en cas d'efficacité clinique.

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

Le schéma posologique de l'**ELOCTA®** est décrit dans les RCP comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Prophylaxie à long terme
ELOCTA®	80 UI/kg tous les 2 à 5 jours

• Pour les patients avec inhibiteur :

Dans le cadre de l'induction d'une tolérance immune (ITI), injection régulière et répétée de FVIII par voie intraveineuse dont les schémas posologiques sont fonctions du titre de l'inhibiteur exprimé en unité Bethesda (UB) et de son évolution dans le temps.

Titre de l'inhibiteur (UB)	Doses préconisées à adapter selon le contrôle biologique de l'inhibiteur	Modalités d'administration
Initiation taux 0,6 à 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois/semaine à 100 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être initiée dès que possible
Taux > 5 UB	50-100 UI/kg/j 3 fois/semaine à 300 UI/kg/j tous les jours	
Après disparition de l'inhibiteur, taux de récupération et demi-vie normalisés	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j tous les 2 jours puis traitement prophylactique	En paliers mensuels 3 fois/semaine pendant au moins 1 an

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2 à 8°C	8°C à 25°C	Durée max.	T°C
ADVATE®	2 à 8°C	2 ans	6 mois*	3 h	≤ 25°C
AFSTYLA®	2 à 8°C	3 ans	3 mois	48 h	≤ 25°C
ELOCTA®	2 à 8°C	4 ans	6 mois* ≤ 30°C	6 h	≤ 30°C
FACTANE®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h	≤ 25°C
HAEMATE P®	≤ 25°C		3 ans	48 h	≤ 25°C
KOVALTRY®	2 à 8°C	30 mois	12 mois*	3 h	25°C
NOVOEIGHT®	2 à 8°C	30 mois	9 mois ≤ 30°C* 3 mois 30 à 40 °C*	24 h 4 h	≤ 2 à 8°C ≤ 40°C
NUWIQ®	2 à 8°C	2 ans	1 mois*	24 h	≤ 25°C
OCTANATE®	2 à 8°C		2 ans	Administration immédiate	
REFACTO AF®	2 à 8°C	3 ans	3 mois*	3 h	≤ 25°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
ADVATE®	10
AFSTYLA®	10
ELOCTA®	10
FACTANE®	4
HAEMATE P®	4
KOVALTRY®	2
NOVOEIGHT®	2
NUWIQ®	4
OCTANATE®	3
REFACTO AF®	4

7 • Précautions d'emploi

- Ce type de traitement doit être prescrit et surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.
- Des examens biologiques peuvent être nécessaires pour vérifier que le taux plasmatique de facteur VIII souhaité est bien atteint.
- Les dosages biologiques réalisés avec les facteurs recombinants à demi-vie allongée (**ELOCTA®**) peuvent être faux selon la technique utilisée au laboratoire. Il est important de s'assurer que le laboratoire utilise la technique adaptée pour pouvoir assurer un suivi de ces patients.
- Il est également préconisé de rechercher la présence d'un inhibiteur à l'aide de tests spécifiques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ADVATE®	2	10 mg
	5	
AFSTYLA®	2,5	17,5 mg
	5	35 mg
ELOCTA®	3	14 mg
HAEMATE P®	5	13 mg
	10	26 mg
	15	52,5 mg
KOVALTRY®	2,5	1,86 mg
	5	3,59 mg
NOVOEIGHT®	4	28 mg
NUWIQ®	2,5	23 mg
OCTANATE®	5	23 mg
OCTANATE LV®	5	40 mg
REFACTO AF®	4	29 mg

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

Facteurs IX antihémophiliques B

L'hémophilie B est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en FIX (facteur anti-hémophilique B) pour hémophile B. La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X, c'est-à-dire que, classiquement, les hommes sont atteints de la maladie et les femmes en sont conductrices. Ces dernières peuvent parfois présenter une symptomatologie hémorragique et sont alors parfois qualifiée d'« hémophile » lorsque le taux de FIX est déficitaire. La prévalence de la maladie est globalement de 1/30 000 naissances de garçons pour l'hémophilie B, répartis de façon similaire dans le monde. La gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit. Les épisodes hémorragiques sont préférentiellement articulaires et musculaires. Le traitement repose essentiellement sur l'utilisation de FIX soit en curatif à la demande, soit en prophylaxie par administrations régulières de ces médicaments.

Plasmatique :

- **BETAFACT®** (Facteur IX humain, LFB BIOMÉDICAMENTS)
- **OCTAFIX®** (Facteur IX humain, Octapharma)

Recombinant :

- **ALPROLIX®** (Eftrenonacog alfa, Sobi)
- **BENEFIX®** (Nonacog alfa, Pfizer)
- **IDELVION®** (Albutrepenonacog alfa, CSL Behring)
- **RIXUBIS®** (Nonacog gamma, Takeda)

Source : PND5 2019

1 • Présentations

FIX plasmatiques :

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMÉDICA- MENTS	BETAFACT®	100	5	500	Poudre	EPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		100	10	1 000		
Octapharma	OCTAFIX®	100	5	500		EPI de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		100	10	1 000		

Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

FIX recombinants :

Labo- ra- toire	Spécialité	Caracté- ristique	Concen- tration (UI/mL)	Vo- lume (mL)	Quan- tité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
SOBI	ALPROLIX®	rFIX pleine	50	5	250	Poudre	EPLI Dispositif de reconstitution sans aiguille
		longueur	100		500		
		Fusion	200		1 000		
		frag- ments	400		2 000		
		Fc d'IG Cellule CHO	600		3 000		
Pfizer	BENEFIX®	rFIX pleine	50	5	250		NaCl (0.234 %) Seringue préremplie FuseNGo
		longueur	100		500		
		Cellule	200		1 000		
		CHO	400		2 000		
			600		3 000		
CSL Behring	IDELVION®	rFIX pleine	100	2,5	250	EPLI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™	
		longueur	200		500		
		Fusion albumine	400	5	1 000		
		Cellule CHO	400	5	2 000		
Takeda	RIXUBIS®	rFIX pleine	50	5	250	EPLI Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject II	
		longueur	100		500		
		Cellule	200		1 000		
		CHO	400		2 000		
			600		3 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prévention des hémorragies chez des patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).
- L'AMM comprend :
 - le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile B sans inhibiteur,
 - le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile B avec inhibiteur avec un taux inférieur à 5 UB (Unités Bethesda),
 - les prophylaxies à court, moyen et long terme,
 - le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de facteur IX à taux bas.

3 • Posologie

- En pratique, l'injection d'1 U/kg de facteur IX entraîne une augmentation d'environ 0,8 à 1 % le taux de facteur IX circulant (on parle de taux de récupération qui est égal entre 0,8 et 1 pour le FIX).

Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FIX (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n*

* n = taux de récupération observé.

- La posologie est calculée en fonction du niveau du risque hémorragique de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.** Le niveau du risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre, la dose et la durée de substitution comme suggéré dans le tableau ci-dessous pour un **FIX à demi vie standard**.

Niveau du risque hémorragique/ Type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de facteur IX à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
Risque hémorragique mineur : début hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20-40	A titre indicatif : 30 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la 1 douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	30-60	A titre indicatif : 40 à 80 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	60-100	A titre indicatif : 80 à 100 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30-60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation de la plaie, puis poursuivre le traitement au moins 7 jours supplémentaires de manière à maintenir l'activité de facteur IX entre 30 % et 60 % (UI/dl)

** Recommandation selon WFH 2012, Schved, 2008.

- En prophylaxie :** Taux plasmatique > 2 % (à titre indicatif 20-40 UI/kg tous les 3 à 4 jours) pour les FIX à demi vie normale. Pour les FIX à demi vie allongée, les essais cliniques ont permis de valider les schémas posologiques présentés dans les tableaux suivante.

Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

Palier de prophylaxie	Dose/Schéma posologique
1 ^{er} palier	70 UI/kg, une fois par semaine
2 ^{ème} palier	soit 50 UI/kg deux fois par semaine (jours fixes) soit 50 UI/kg toutes les 96 heures (4 jours)
3 ^{ème} palier	50 UI/kg toutes les 72 heures

Référence : Meunier S *et al.*, Arch Pediatr, 2009;16:1571-8.
PNDS 2019.

L'intensification s'effectue palier par palier, dès la survenue d'une nouvelle hémarthrose. La désescalade ne s'envisage qu'après une année sans hémarthrose, sous-réserve de l'intégrité clinique et radiologique des 6 articulations principales. Pour les paliers 2 et 3 (hémophilie B) une insuffisance d'efficacité clinique fait vérifier les paramètres pharmacocinétiques, notamment pour vérifier que le taux de facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) résiduel est détectable, alors que cela n'est pas nécessaire pour les paliers inférieurs ou en cas d'efficacité clinique.

Les schémas posologiques des FIX à demi-vie allongée sont décrits dans les RCP comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Prophylaxie à long terme
ALPROLIX®	50 UI/kg 1 fois/semaine en ajustant la dose en fonction de la réponse du patient ou 100 UI/kg 1 fois tous les 10 j en ajustant l'intervalle en fonction de la réponse du patient. Chez certains patients, lorsque les saignements sont bien contrôlés, un allongement de traitement à 14 jours ou plus peut être possible. Enfant < 12 ans : dose initiale recommandée de 50-60 UI/kg tous les 7 j.
IDELVION®	Doses usuelles : 35 à 50 UI/kg 1 fois/semaine. Certains patients bien contrôlés par 1 dose/sem., peuvent être traités avec un maximum de 75 UI/kg sur un intervalle de 10 à 14 j. Enfant < 12 ans : 35 à 50 UI/kg 1 fois/semaine.

• Patients avec inhibiteur :

Si le titre de l'inhibiteur est inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) dans certaines situations cliniques, une saturation de l'inhibiteur peut être obtenue en augmentant les doses injectées.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péréemption		Stabilité après reconstitution	
		2 à 8°C	8°C à 25°C	Durée max.	T°C
ALPROLIX®	2 à 8°C	4 ans	6 mois ≤ 30°C	6 h	≤ 30°C
BENEFIX®	≤ 30°C	2 ans		3 h	< 25°C
BETAFACT® 100 UI/mL	2 à 8°C	30 mois	6 mois*	12 h	≤ 25°C
IDELVION® 250, 500, 1 000, 2 000 UI/mL	≤ 25°C	3 ans		8 h	≤ 25°C
IDELVION® 3 500 UI/mL		30 mois			
OCTAFIX®	≤ 25°C	2 ans		24 h	2 à 8°C
RIXUBIS®	≤ 30°C	3 ans		3 h	≤ 30°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
ALPROLIX®	10
BENEFIX®	4
BETAFACT®	4
IDELVION®	5
OCTAFIX®	3
RIXUBIS®	10

7 • Précautions d'emploi

- Ce type de traitement doit être prescrit et surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.
- L'administration IV lente doit être impérativement stoppée en cas de phénomène immuno-allergique. Un traitement symptomatique de ce phénomène doit être mis en place.

Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

- Chez le jeune enfant hémophile B sévère, des phénomènes d'allergie peuvent survenir lors des premières injections de FIX, ce qui fait recommander par certains d'effectuer les 20 premières injections de FIX en milieu hospitalier. Ces réactions allergiques sont souvent concomitantes de l'apparition d'inhibiteur.
- Il y a un risque élevé de réaction anaphylactique grave et de néphropathie lors d'injections de FIX chez l'hémophile B avec inhibiteur. Dans ce cas, le traitement ne peut être envisagé que dans un centre spécialisé et en milieu hospitalier.
- Des examens biologiques peuvent être nécessaires pour vérifier que le taux plasmatique de facteur IX souhaité est bien atteint.
- Les dosages biologiques réalisés avec les facteurs recombinants à demi-vie allongée (**ALPROLIX®**, **IDELVION®**) peuvent être faux selon la technique utilisée au laboratoire. Il est important de s'assurer que le laboratoire utilise la technique adaptée pour pouvoir assurer un suivi de ces patients.
- Il est également préconisé de rechercher la présence d'un inhibiteur à l'aide de tests spécifiques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ALPROLIX®	5	6,4 mg
BENEFIX®	5	13 mg
BETAFACT® 50 UI/mL	5	13 mg
BETAFACT® 100 UI/mL	5	26 mg
	10	52 mg
IDELVION®	2,5	13 mg
	5	26 mg
OCTAFIX®	5	jusqu'à 69 mg
	10	jusqu'à 138 mg
RIXUBIS®	5	19 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité aux protéines de hamster (**BENEFIX®**, **RIXUBIS®**, **IDELVION®**, **ALPROLIX®**).
- Antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine (type II). (**OCTAFIX®**, **BETAFACT®**).

Concentrés de complexe prothrombique activé, facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin

L'apparition d'un anticorps neutralisant est une complication majeure de l'Hémophilie. Ces anticorps sont dirigés contre l'activité coagulante du FVIII ou FIX et sont titrés en Unités Bethesda (UB).

Chez les patients porteurs de l'hémophile A sévère, le risque le plus élevé d'apparition est lors des 50 premiers jours de substitution par du FVIII. Il est estimé à environ 30 % chez les patients HA sévères (FVIII < 1 %) non préalablement traités. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur (≥ 5 UB), le traitement par FVIII est inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître chez les patients atteints d'une HA modérée ou mineure, parfois au-delà de 50 JCPA.

Chez les patients porteurs d'une hémophilie B (HB), le risque de survenue est évalué entre 1,5 et 3 % chez tous les patients porteurs d'une HB. Il est de 9 à 23 % chez les patients présentant un déficit sévère. La majorité des inhibiteurs (80 %) développés contre le FIX sont dits forts répondeurs (titre > 5 UB).

Plasmatique :

- **FEIBA®** (Complexe prothrombique activé, Takeda)

Recombinant :

- **NOVOSEVEN®** (Eptacog alfa, Novo Nordisk)
- **OBIZUR®** (Susoctocog alfa, Takeda)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Caractéris-tiques	Concen-tration	Volum-e (mL)	Quantité/flacon	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Takeda	FEIBA®	FII, FVII activé, FIX, FX et trace de FVIIIIC Plasmatiques	50 U/mL	10	500 U	Poudre	EPPI Seringue plastique, set de perfusion et système de transfert sans aiguille Baxject II HI-FLOW
				20	1 000 U		
				50	2 500 U		

Facteurs de coagulation

Concentrés de complexe prothrombique activé,

Labo- ratoire	Spécialité	Caractéris- tiques	Concen- tration	Volume (mL)	Quantité/ flacon	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Novo Nordisk	NOVOSE- VEN®	Facteur VII activé Recombinant Cellule BHK	1 mg/mL	1	1 mg	Poudre	NaCl Adaptateur sans aiguille fourni dans un kit d'injection fourni à part
				2	2 mg		
				5	5 mg		
				8	8 mg		
Takeda	OBIZUR®	Facteur VIII porcin recombinant dépourvu du domaine B Cellule BHK	500 U/mL	1	500 U	Poudre	EPPI Adaptateur sans aiguille fourni avec une seringue préremplie dans le kit d'injection

2 • Utilisations thérapeutiques

FEIBA® :

- Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophile A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.
- En cas d'échec de traitement par le facteur VIIa dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophile B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
- Traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-FVIII.

NOVOSEVEN® :

- Traitement et prévention des accidents hémorragiques survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes suivants :
 - Patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB),
 - Patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible,
 - Patients ayant une hémophilie acquise,

facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin

- Patients ayant un déficit congénital en facteur VII, (les formes sévères de déficit constitutionnel en FVII sont celles pour lesquelles le taux en FVII est inférieur à 2 %. Les taux supérieur à 20 % ne nécessitent pas de substitution)*,
- Patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti GPIIb-IIIa et/ou anti HLA, présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires.
- Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs, hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique : Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) juillet 2017.

OBIZUR® :

- Traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII. Ce traitement est indiqué chez les adultes.

3 • Posologie

FEIBA® : 50 à 100 U/kg, 2 à 3 fois/j.

Ne pas dépasser 200 U/kg/24 h et 100 U/kg/injection.

NOVOSEVEN® :

- En cas d'hémophilie avec inhibiteur : dose initiale 90 µg/kg en bolus IV à répéter toutes les 2-3 h jusqu'à hémostase puis espacer les injections. Épisodes hémorragiques mineurs à modérés : possibilité d'injection unique de 270 µg/kg.
- En cas de déficit en facteur VII : 15 à 30 µg/kg toutes les 4 à 6 heures.
- En cas de thrombasthénie de Glanzmann avec immunisation plaquettaire : 80 - 120 µg/kg toutes les deux heures pour au moins trois injections.
- En cas de prophylaxie* : dose initiale recommandée de 90 µg/kg/jour. En cas d'inefficacité clinique, la posologie de **NOVOSEVEN®** sera adaptée à la réponse clinique en augmentant la dose par palier en ne dépassant pas 270 µg/kg/j.

* Recommandation Temporaire d'Utilisation : juillet 2017.

OBIZUR® :

- Dose initiale de 200 U/kg avec surveillance du taux de FVIII et de l'état clinique du patient 30 minutes après la première injection et 3 heures après l'administration d'**OBIZUR®**.

Facteurs de coagulation

Concentrés de complexe prothrombique activé,

- Schéma posologique préconisé à la dose initiale :

Type d'hémorragie	Activité cible du FVIII	Dose initiale (U/kg)	Dose ultérieure	Fréquence et durée de la posologie ultérieure
Hémorragie légère à modérée du muscle superficiel sans atteinte neurovasculaire et saignement des articulations	> 50 %	200	Titrer les doses en fonction de la réponse clinique et pour conserver une activité minimale cible du FVIII	Dose toutes les 4 à 12 heures dont la fréquence est ajustée en fonction de la réponse clinique et de l'activité mesurée du FVIII
Hémorragie intramusculaire, rétro-péritonéale, gastro-intestinale, intracrânienne majeure, modérée à sévère	> 80 %			

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
FEIBA®	≤ 25°C	2 ans	3 h	< 25°C
NOVOSEVEN®	≤ 25°C	3 ans	6 h 24 h	≤ 25°C ≤ 5°C*
OBIZUR®	2 à 8°C	30 mois	3 h	2 à 8°C

* La stabilité physico-chimique d'un mélange du contenu de plusieurs flacons dans une seringue en polypropylène est de 24 heures à 25°C. Cela permet en milieu hospitalier et selon les recommandations des RCP une utilisation en bolus à l'aide d'un pousse seringue électrique.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- **FEIBA®** : 2 U/kg/min. administration par injection à la seringue ou perfusion.
- **NOVOSEVEN®** : administration en bolus intraveineux de 2 à 5 mn, ne pas administrer en goutte-à-goutte.
- **OBIZUR®** : maximum 1 à 2 mL/min.

facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin

7 • Précautions d'emploi

- Risque potentiel de complications thrombo-emboliques et CIVD, en particulier chez les patients recevant des doses élevées.
- **FEIBA®** : ne pas dépasser 200 U/kg/24 h et 100 U/kg/injection.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
FEIBA®	20	80 mg
OBIZUR®	1	4,6 mg

- Des cas de MAT ont néanmoins été rapportés dans un essai clinique avec l'emicizumab dans lequel les sujets ont reçu une administration concomitante de FEIBA pour le traitement de saignements intercurrents. Les bénéfices et les risques doivent donc être systématiquement évalués si FEIBA doit être utilisé chez un patient recevant de l'emicizumab en prophylaxie.

Source RCP FEIBA

Remarques

NOVOSEVEN® : ne pas laisser en attente dans la seringue en matière plastique, administration immédiate.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Signes biologiques et/ou cliniques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (**FEIBA®**).
- Signes biologiques, histologiques et/ou cliniques spécifiques d'une insuffisance hépatique (qui majorerait le risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) en raison de la clairance diminuée des facteurs activés) (**FEIBA®**).
- Risque potentiel de complications thrombotiques, notamment cardiovasculaires (**FEIBA®**).
- Hypersensibilité aux protéines de hamster (**OBIZUR®**).

Facteurs de coagulation

Anticorps monoclonal

L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui mime l'action du FVIIIa, en se liant au facteur IXa et X pour restaurer sa fonction nécessaire à une hémostase efficace. L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII, ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Du fait de son mécanisme d'action, la mesure du taux de FVIII ne peut être utilisée pour mesurer l'efficacité biologique du traitement. De par son mode d'action, l'emicizumab ne peut être utilisé que chez les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs, exclusivement en prophylaxie. Il est sans utilité chez les patients atteints d'hémophilie B. Il s'agit du premier traitement non substitutif dans l'hémophilie A

Recombinant :

- **HEMLIBRA®** (emicizumab, Roche)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (mg)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Roche	HEMLIBRA®	30	1	30	Solution prête à l'emploi	Nécessaires fournis dans un kit à part : Kit 4 comprenant : • 12 aiguilles de transfert • 12 aiguilles d'injection SC • 12 seringues de 1 mL Kit 5 comprenant : • 24 aiguilles de transfert • 12 aiguilles d'injection SC • 12 seringues de 2 mL Non inclus dans le kit : compresses, tampons, pansements
			0,4	60		
		150	0,7	105		
			1	150		

2 • Utilisations thérapeutiques

- L'emicizumab est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques
 - chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII.
 - chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.

HEMLIBRA® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Dans cette population de patients forts répondeurs, **HEMLIBRA®** est une alternative aux agents by-passants (**FEIBA®** et **NOVOSEVEN®**), notamment en cas d'échec de l'induction de tolérance immune (ITI), **HEMLIBRA®** n'a pas été évalué chez les patients faibles répondeurs ni chez les patients en cours d'ITI.

- En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'**hémophilie A sévère** (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) **sans inhibiteur** anti-facteur VIII.
- L'emicizumab permet de réduire les saignements spontanés chez l'hémophile A avec ou sans inhibiteur. Il ne traite pas les manifestations hémorragiques : c'est exclusivement un traitement prophylactique.

Remarques

Les hémophiles A traités par **HEMLIBRA®** peuvent développer des manifestations hémorragiques aiguës, le plus souvent traumatiques, ou nécessiter une chirurgie en urgence pouvant imposer le recours à un traitement hémostatique complémentaire (cf. <https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf>). Il n'y a en effet pas d'indication à effectuer des injections supplémentaires d'**HEMLIBRA®** dans ces situations.

Ce médicament ne sera donc jamais initié dans un contexte d'urgence.

3 • Posologie

	Hémophile A avec ou sans inhibiteur		
	Schéma n°1	Schéma n°2	Schéma n°3
Dose de charge (semaine 1 à 4 incluse)	3 mg/kg/semaine		
Dose d'entretien (à partir de la semaine 5)	1,5 mg/kg/semaine	3 mg/kg/quinzaine	6 mg/kg/mois

Facteurs de coagulation

Anticorps monoclonal

- Le traitement (incluant la prophylaxie) par des agents by-passants (complexe prothrombique activé ou eptacog alfa) doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par emicizumab.
- La prophylaxie par facteur VIII (FVIII) peut être poursuivie durant les 7 à 14 premiers jours de traitement par emicizumab.
- Le volume total d'emicizumab à injecter par voie sous-cutanée est :
Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer / concentration du flacon (mg/mL) = volume total d'emicizumab (mL) à injecter.
Des abaques sont disponibles pour définir en fonction de la posologie, les flacons nécessaires afin de perdre le moins de produit possible.
- La demi-vie d'élimination est de 30 jours. La disparition complète des effets liés au médicament ne peut donc être obtenue en théorie qu'après 150 jours environ.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (âge, fonction rénale ou hépatique) et la concentration du médicament est stable une fois la phase de plateau atteinte.
- En cas d'oubli ou de retard de dose, la dose oubliée doit être injectée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. La dose suivante doit être injectée le jour initialement programmé. Pas de double dose pour compenser une dose oubliée.
- Peu de cas d'immunisation contre ce médicament ont été rapportées. Les patients traités par **HEMLIBRA®** ont *ex vivo* un TCA normal et une génération de thrombine accrue. Le raccourcissement du TCA n'est pas dose-dépendant. Il n'y a pas de relation encore solidement démontrée entre l'augmentation de la génération de thrombine sous **HEMLIBRA®** et l'efficacité clinique.
- Afin de traiter d'éventuels accidents hémorragiques, les patients sous **HEMLIBRA®** ne doivent pas disposer à domicile (sauf cas très particuliers) de **FEIBA®** mais un accès en ambulatoire au rFVIIa (**NovoSeven®**) est possible.

4 • Voie d'administration

- Voie sous cutanée.
- Solution prête à l'emploi.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption
HEMLIBRA®	2 à 8°C	30 mg/mL : 30 mois 150 mg/mL : 3 ans
	≤ 30°C	7 jours*

* Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être replacés dans le réfrigérateur. La durée cumulée totale hors du réfrigérateur et à température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.

- Ne pas congeler, à conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- Ne pas administrer plus de 2 mL de solution par site d'injection sous cutané.
- Ne pas mélanger différentes concentrations d'emicizumab (30 mg/mL et 150 mg/mL) dans une même seringue.

7 • Précautions d'emploi

Pour les patients hémophiles A avec inhibiteur :

- En cas de saignements intercurrents, l'utilisation chez les patients traités par **HEMLIBRA**® de concentrés de complexe prothrombique activé type **FEIBA**® à des doses supérieures à 100 U/kg pendant 24 heures ou plus a été associée à la survenue de Micro-Angiopathies Thrombotiques (MAT) et d'accidents thrombotiques veineux. Aucun cas de thrombose ou de MAT n'a été rapporté jusqu'à présent après administration isolée de facteur VII activé recombinant (eptacog alfa, **NovoSeven**®) par **HEMLIBRA**®.
- Le recours au **FEIBA**® doit donc être réservé, sur avis du Centre de Référence ou d'un Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques, aux situations sans alternative d'efficacité thérapeutique équivalente, et dans ce cas seules des doses réduites seront prescrites.
- Arrêt du traitement par des agents by-passants la veille de l'instauration du traitement par emicizumab.
- Attention : l'utilisation d'emicizumab affecte les tests de coagulation (<https://mhemofr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GHP-240619-figures.pdf>).

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

9 • Informations complémentaires

Depuis le 15 juin 2021, un double circuit de dispensation hôpital-ville a été mis en place pour l'emicizumab (Note ministérielle N° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2021/96)

Si un patient souhaite bénéficier d'une dispensation de ce médicament en pharmacie de ville, les étapes suivantes devront être respectées :

- Le patient informe un membre du Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) qui le suit, de son souhait de bénéficier d'une dispensation d'emicizumab dans une pharmacie de ville.

Double circuit de dispensation :

- Un membre du CRC-MHC sollicite le Centre de Référence afin d'obtenir des codes de connexion à la formation e-learning « HEMOPHAR » (<https://hemophar.fr>) destinée au pharmacien d'officine. Le formulaire de demande

Facteurs de coagulation

Anticorps monoclonal

de codes de connexion devra être téléchargé et envoyé rempli à l'adresse e-mail suivante : ghe.crmh@chu-lyon.fr

- Le pharmacien d'officine réalise cette formation.
- Des fiches outils devront être transmises afin de faciliter le lien entre les membres de l'équipe du CRC-MHC et le pharmacien d'officine : fiche de coordonnées des intervenants, check-list destinée au pharmacien d'officine et fiche de liaison.

Facteur von Willebrand

La Maladie de Willebrand (MW) est une maladie hémorragique liée à un déficit constitutionnel quantitatif et/ou qualitatif en facteur Willebrand (VWF) entraînant un trouble de l'hémostase primaire et secondairement de la coagulation.

Le facteur Willebrand permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, le transport et la stabilité du F VIII. La prévalence de tous les types de maladie de Willebrand confondus est égale à 1 %. Les formes symptomatiques sont plus rares (1 sur 10 000). La prévalence de la maladie de Willebrand de type 3, forme la plus sévère cliniquement, est estimée à 1 pour 1 million d'habitants.

La transmission est autosomique récessive pour le type 3 et autosomique dominante pour le type 1.

Une classification des différentes formes de la maladie existe pour orienter le diagnostic, le traitement et l'information génétique des patients. Les deux sexes sont atteints dans la même proportion, les formes symptomatiques étant plus fréquentes chez les femmes à cause du défi hémostatique que représentent les règles, la grossesse et l'accouchement.

Source : PND5 2019

Plasmatique :

Facteur Von Willebrand seul :

- **WILFACTIN**[®] (Facteur Von Willebrand humain, LFB BIOMEDICAMENTS)

Facteur Von Willebrand associé au F VIII humain :

- **EQWILATE**[®] (Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain, Octapharma)
- **VONCENTO**[®] (Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain, CSL Behring)
- **WILSTART**[®] (Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain, LFB BIOMEDICAMENTS)

Recombinant :

- **VEYVONDI**[®] (Vonicog alfa, Takeda)

Facteurs de coagulation

Facteur von Willebrand

1 • Présentations

FVW plasmatiques :

Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Ratio FVIIIc/ VWF:RCo (VWF:RCo/ FVIIIc)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	EQWILATE®	100 (FVIII) + 100 (FVW)	5	500 (FVIII) + 500 (FVW)	1 (1)	Poudre	Eau PPI + 0,1 % de Polysorbate 80 Dispositif de reconstitution sans aiguille (Nextaro)
			10	1000 (FVIII) + 1000 (FVW)			
CSL Behring	VONCENTO®	100 (FVIII) + 240 (FVW)	5	500 (FVIII) + 1200 (FVW)	0,4 (2,4)	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
			10	1000 (FVIII) + 2400 (FVW)			
LFB BIOMEDICAMENTS	WILFACTIN®	100	5	500	< 0,1 (> 100)	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
			10	1000			
			20	2000			
	WILSTART®	100 (FVW) + 100 (FVIII)	10 + 5	1000 (FVW) + 500 (FVIII)	0,5 (2)	Poudre	

FVW recombinant :

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/flacon Titre nominal (FVW : RCo en UI)	Quantité/flacon Intervalle du dosage réel (FVW : RCo en UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Takeda	VEYVONDI®	Cellule CHO	130 (FVW)	5	650 (FVW)	En fonction du lot 450 à 850 UI	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
				10	1300 (FVW)	En fonction du lot 900 à 1700 UI		

2 • Utilisations thérapeutiques

- **EQWILATE®**, **WILFACTIN®** et **VONCENTO®** : traitement préventif et curatif des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand le traitement seul par la desmopressine (DDVP) est inefficace ou contre-indiqué.
- **WILSTART®** : phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand chez les patients avec un taux de facteur VIII bas quand le traitement par la Desmopressine est inefficace ou contre-indiqué.
- **EQWILATE®**, **VONCENTO®**, **WILFACTIN®** et **WILSTART®** ne doivent pas être utilisés dans le traitement de l'hémophilie A.
- **VEYVONDI®** : traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et prévention des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand lorsque le traitement par la DDAVP seule est inefficace ou n'est pas indiqué.

3 • Posologie

Généralement, l'administration d'une UI/kg de facteur Willebrand augmente le taux plasmatique de VWF:RCo d'environ 0,02 UI/mL (2 %) (pour l'**EQWILATE®** 1,5 à 2 %).

Il convient d'obtenir des concentrations de FVW:RCo > 0,6 UI/mL (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40 %).

Les schémas posologiques préconisés pour les différentes spécialités pharmaceutiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Spécialité	Prophylaxie	Intervention chirurgicale	Traitement des saignements
Plasmatisques	EQWILATE®	20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois/sem.	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	50 à 80 UI/kg
	VONCENTO®	25 à 40 UI/kg 1 à 3 fois/sem.	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	40 à 80 UI/kg de FVW

Facteurs de coagulation

Facteur von Willebrand

	Spécialité	Prophylaxie	Intervention chirurgicale	Traitement des saignements
Plasmatiques	WILSTART®	Non concerné	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	40 à 80 UI/kg poursuite par WILFACTIN®
	WILFACTIN®	40 à 60 UI/kg		40 à 80 UI/kg en 1 ou 2 injections pendant 1 ou plusieurs jours
Recombinant	VEYVONDI®	Pas d'indication	40 à 60 UI/kg 12 à 24 h avant si non urgente puis toutes les 12-24 h	40 à 80 UI/kg puis 40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 24 h

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2-8°C	8 à 25 °C	Durée max.	T°C
EQWILATE®	2 à 8°C	3 ans	2 mois*	4 h	≤ 25°C
VEYVONDI®	≤ 30°C	3 ans		3 h 24 h	≤ 25°C 2 à 8°C
VONCENTO®	≤ 25°C	3 ans		8 h 24 h	≤ 25°C 2 à 8°C
WILFACTIN®	≤ 25°C	3 ans		24 h	≤ 25°C
WILSTART®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h	≤ 25°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Mélanger les 2 solutions pour **WILSTART®** : aspirer les 2 solutions dans la même seringue stérile.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler
- Conserver à l'abri de la lumière
- **VEYVONDI®** : le kit d'administration n'est pas fourni avec le flacon et doit être commandé en supplément.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
EQWILATE®	2 à 3
VEYVONDI®	4
VONCENTO®	6
WILFACTIN®	4
WILSTART®	4

7 • Précautions d'emploi

- Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand.
- **EQWILATE®**, **VONCENTO®** : il existe un risque d'accidents thrombotiques lorsque les spécialités pharmaceutiques de FVW contenant du FVIII sont utilisées chez des patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques.
- **VEYVONDI®** : en première intention préconisation de l'administration concomitante de FVIII en cas d'hémorragie active ; risque de survenue de réaction d'hypersensibilité, d'accidents thrombotiques avec nécessaire mise en place d'une thromboprophylaxie chez les patients à risque.
- **WILFACTIN®** : **Accidents thrombo-emboliques**. Il y a un risque de complications thrombo-emboliques chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus. Lorsqu'une préparation de facteur Willebrand contenant du FVIII est prescrit, le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitement peut entraîner une augmentation excessive du FVIII:C. Chez les patients recevant du facteur Willebrand contenant du facteur VIII, le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévation excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complications thrombotiques.

Facteurs de coagulation

Facteur von Willebrand

- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
EQWILATE®	5	58,7 mg
	10	117,3 mg
VEYVONDI®	5	5,2 mg
	10	10,4 mg
VONCENTO®	5	14,75 mg
	10	29,5 mg
WILFACTIN®	5	3,4 mg
	10	6,9 mg
	20	13,8 mg
WILSTART®	10 + 5	6,9 mg

8 • Contre-indications

- **EQWILATE®**, **WILFACTIN®**, **WILSTART®** et **VONCENTO®** : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- **VEYVONDI®** : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients et réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.

Autres facteurs de la coagulation

Facteur VII

La fréquence du déficit constitutionnel en FVII est d'environ 1/500 000 (beaucoup plus rare pour les formes sévères) dans la population générale caucasienne mais est bien supérieure dans les pays où les mariages consanguins sont traditionnels. La transmission de ce déficit est autosomique récessive. Le tableau clinique est extrêmement variable avec des formes totalement asymptomatiques (30 % des patients) jusqu'à des tableaux extrêmement sévères mettant en jeu le pronostic vital. Le taux de FVII plasmatique n'étant généralement pas corrélé à la sévérité du syndrome hémorragique.

Selon Peyvandi (2012 ; données registre européen des déficits rares hémorragiques), la classification clinique peut être définie selon 3 groupes :

- *Déficit sévère (FVII < 10 %) associé à un saignement majeur (cérébral, gastro-intestinal ou hémarthrose) spontané,*
- *Déficit modéré (FVII 10-20 %) : saignement mineur (3 symptômes hémorragiques sauf ceux définis dans la forme sévère) spontané,*
- *Déficit mineur (FVII > 20 %) : pauci-symptomatique (un ou 2 symptômes sauf ceux définis dans la forme sévère) ou asymptomatique.*

Source : PND 2019

- **IMMUSEVEN®** (Facteur VII humain, Takeda)
Autorisation Accès Compassionnel

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Takeda	IMMUSEVEN®	60	10	600	Poudre	EPPI Aiguille de transfert, aiguille filtre et prise d'air

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit constitutionnel isolé en facteur VII.
 - Traitement des épisodes hémorragiques.
 - Prophylaxie des épisodes hémorragiques associée à des antécédents hémorragiques et une activité résiduelle de facteur VII-C < 25 % de la valeur normale.

3 • Posologie

- La tendance hémorragique individuelle n'est pas strictement corrélée à l'activité plasmatique du facteur VII établie en laboratoire.
- La dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Les intervalles d'administration sont généralement de 6 à 8 h (demi-vie de 3 à 5 h).
- 1 UI/kg de facteur VII entraîne une augmentation d'environ 1,9 % du taux de facteur VII circulant.
- Nombre d'UI à administrer = augmentation souhaitée du taux de F VII (% ou UI/mL) x 0,5 (ou récupération individuelle).

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution
		2-8°C	Entre 8°C et 25°C	
IMMUSEVEN®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h à T ≤ 25°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.
- Reconstitution avec le solvant **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution.

6 • Débit d'administration

- 2 mL/mn maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Le produit reconstitué contient < 0,20 UI de facteur II/UI de facteur VII, < 0,15 UI de facteur IX/UI de facteur VII et < 0,35 UI de facteur X/UI de facteur VII.
- Le produit contient de l'héparine sodique : maximum 0,5 UI/UI de facteur VII.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
IMMUSEVEN®	10	Environ 40 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Risque élevé de thrombose ou coagulation intravasculaire disséminée.
- Allergie connue à l'héparine ou antécédent de thrombocytopénie induite à l'héparine.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

Facteur X

Le déficit en FX ou Facteur Stuart, est une pathologie hémorragique constitutionnelle rare, de transmission autosomique récessive. Son incidence est estimée à 1 pour 1 000 000 d'habitants. Il est principalement observé dans les pays où la consanguinité est élevée. Le phénotype hémorragique est variable, les patients atteints pouvant être a- ou peu symptomatiques ou présenter des symptômes hémorragiques graves menaçant le pronostic fonctionnel et/ou vital dans les déficits sévères. Il existe une corrélation médiocre entre la symptomatologie hémorragique et la sévérité du déficit en FX.

Des manifestations hémorragiques sévères comme une hémorragie intracérébrale ou un saignement du cordon ombilical peuvent survenir dès la période néonatale chez les sujets atteints d'un déficit sévère en FX. Les sujets atteints d'un déficit modéré en FX (FX = 1-5 %) présentent le plus souvent des hémorragies post-traumatiques et/ou postopératoires ; les sujets atteints d'un déficit mineur (FX = 6-10 %) sont habituellement peu symptomatiques et peuvent présenter une tendance ecchymotique ou des ménorragies chez les femmes. Les symptômes les plus fréquemment observés, toute sévérité confondue, sont des saignements cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies, hémorragies gastro-intestinales...). Environ 50 % des femmes présentent des ménorragies. Les hémarthroses récurrentes, observées dans les formes sévères du déficit en FX, peuvent provoquer une arthropathie sévère.

- COAGADEX® (Facteur X humain, Cevidra)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Cevidra	COAGADEX®	100	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			5	500		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques
- Prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.

3 • Posologie

- **Il ne faut pas administrer plus de 60 UI/kg/jour.**
- La dose et la fréquence doivent être basées sur la réponse clinique individuelle.
- Chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans :
Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou % de la normale) x 0,5.
- Chez la population pédiatrique (moins de 12 ans) :
Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou % de la normale) x 0,6.

Indication	Posologie		Intervalles posologiques
	adultes et adolescents (12 ans et +)	population pédiatrique (- de 12 ans)	
Traitement des épisodes hémorragiques	25 UI/kg dès la survenue du premier signe d'hémorragie ou juste avant le début prévu d'une menstruation	30 UI/kg dès la survenue du premier signe d'hémorragie	Renouveler injections toutes les 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
Prophylaxie secondaire contre une récurrence d'hémorragie ou prophylaxie avant une activité physique ou un rendez-vous chez le dentiste	25 UI/kg	30 UI/kg	Renouveler l'injection, si nécessaire
Prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques	25 UI/kg deux fois par semaine	40 UI/kg deux fois par semaine	Maintenir un taux minimal de facteur X d'au moins 5 UI/dL Doses et les intervalles posologiques doivent être ajustés en fonction de la réponse clinique individuelle
Prise en charge préopératoire	Calculer la dose nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de facteur X jusqu'à 70 à 90 UI/dl		
Prise en charge postopératoire	Calculer la dose nécessaire pour maintenir les taux plasmatiques de facteur X à une valeur minimum de 50 UI/dl		Renouveler l'injection jusqu'à ce que le sujet ne présente plus de risque d'hémorragie

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
COAGADEX®	< 30°C	3 ans	1 heure	≤ 25°C

- Reconstitution avec le solvant sans dilution ultérieure.
- Le flacon doit être amené à température ambiante (< 30 °C) avant d'enlever le capuchon du flacon de poudre.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit conseillé en mL/mn	Débit maximum en mL/mn
COAGADEX®	10	20

7 • Précautions d'emploi

- Les patients peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur X.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
COAGADEX®	2,5	23 mg
	5	46 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Facteur XI

Le déficit constitutionnel en facteur XI se caractérise par une prévalence avec une répartition très hétérogène et une transmission autosomique dominante. La prévalence est de 1 cas sur un million en France.

Le déficit en FXI, y compris dans les formes sévères, constitue une pathologie modérée de l'hémostase : absence de saignement spontané profond ni d'hémarthrose mais possibilité d'épistaxis spontanées et des ménorragies. Les saignements sont essentiellement provoqués par des traumatismes ou par des gestes invasifs en particulier dans tissus à haute activité fibrinolytique (ORL, tractus uro-génital, muqueuse digestive ...). La symptomatologie hémorragique du déficit en FXI est variable selon les patients et même chez un individu donné.

Un déficit avec un taux de FXI < 15 % est la forme la plus à risque hémorragique. Au-delà de 15 %, les signes hémorragiques sont plus rares.

- **HEMOLEVEN®** (Facteur XI humain, LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (U/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (U)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	HEMOLEVEN®	100	10	1 000	Poudre	EPPI Aiguille-filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm)

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit congénital sévère en facteur XI de la coagulation :
 - Traitement curatif : en cas d'accident hémorragique chez un patient dont le déficit est connu ou révélé lors d'un bilan d'hémostase,
 - Traitement préventif : en cas d'intervention chirurgicale majeure, en particulier lorsqu'une surcharge volémique ne peut être tolérée par le patient.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

3 • Posologie

- L'injection d'1 unité par kg de facteur XI entraîne une augmentation de 1,5 à 2,5 % de facteur XI circulant.
Nombre d'U à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FXI (%) (U/dl) x Poids (kg) x 0,5* ou augmentation du pourcentage souhaité x 0,5 U/kg
- * Inverse du taux de récupération observé.
- Les accidents hémorragiques post-traumatiques nécessitent rarement de traitement substitutif. Traitement par acide tranexamique seul en cas de saignement de faible abondance (saignement impliquant des tissus à haute activité fibrinolytique).
- En cas de saignement profond et/ou grave un traitement par FXI plasmatique ou par PFC est à envisager. En cas d'utilisation d'**HEMOLEVEN®**, l'association avec l'acide tranexamique est à éviter à cause du risque de thrombose et doit être réservé aux patients n'ayant pas de risque vasculaire associé.
- Du fait des risques thrombotiques, de faibles doses d'**HEMOLEVEN®** (10-15 UI/kg) sont préconisées sans dépasser une dose supérieure à 30 UI/kg (taux circulant de 30 à 40 %). Le traitement est habituellement renouvelé toutes les 48 heures, en raison de la longue demi-vie d'**HEMOLEVEN®** (30 à 60 heures) et en tenant compte du taux résiduel de facteur XI.
- L'utilisation d'**HEMOLEVEN®** est préconisée dans la prévention des saignements dans certaines chirurgies chez les patients présentant un déficit sévère ou en traitement lors de complications hémorragiques mais la balance bénéfice/risque, hémorragie/thrombose doit être toujours soigneusement évaluée avant utilisation.

Source : PND5 2019

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
HEMOLEVEN®	2°C à 8°C	2 ans	24 h	≤ 25°C

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- 4 mL/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Recherche des premiers signes d'une éventuelle CIVD.
- Prévention des complications thrombo-emboliques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
HEMOLEVEN®	10	48 mg

8 • Contre-indications

- Allergie connue à l'un des constituants de la préparation.
- Hypersensibilité à l'héparine ou à ses dérivés incluant les HBPM (Héparine de Bas Poids Moléculaire).
- Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

Facteur XIII

Le déficit en FXIII représente en France 6 % des déficits rares, la prévalence dans le monde étant de l'ordre de 1 pour 2 millions d'habitants. Le mode de transmission est autosomique récessif. Le FXIII ou Facteur stabilisateur de la Fibrine est une protéine intracellulaire et circulante dont le rôle est d'une part d'augmenter la résistance du caillot à la toute fin de la cascade de la coagulation et d'autre part, un rôle dans l'angiogenèse et le maintien de la grossesse.

Dans le plasma, le FXIII circule sous la forme d'une proglutaminase tétramérique composée de 2 sous unités A (FXIII-A2) et de 2 sous unités B (FXIII-B2). Le déficit congénital en FXIII peut toucher la sous-unité FXIII-A ou la FXIII-B. L'International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a proposé une classification en fonction du type de déficit : déficit en FXIII-A quantitatif (type 1) ou qualitatif (type 2) ; déficit en FXIII- B, uniquement quantitatif (souvent présentation clinique moins sévère). Pour un taux supérieur à 10 %, il n'existe habituellement pas de manifestations hémorragiques sévères.

- **FIBROGAMMIN®** (Facteur XIII humain, CSL Behring)
- **NOVOTHIRTEEN®** (Facteur XIII recombinant, Novo Nordisk)

1 • Présentation

Avertissement

Les spécialités pharmaceutiques de facteur XIII présentées bénéficient d'une AMM et d'un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	FIBROGAMMIN®	62,5	4	250	Poudre	EPPI Aiguille de transfert, aiguille- filtre et prise d'air
			20	1 250		
Novo Nordisk	NOVOTHIRTEEN®	833	3	2 500	Poudre	EPPI Adaptateur pour flacon

2 • Utilisations thérapeutiques

FIBROGAMMIN® :

- Déficit congénital en facteur XIII
 - traitement prophylactique,
 - traitement péri-opératoire des hémorragies chirurgicales.

NOVOTHIRTEEN® :

- Prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en sous unité A du FXIII
- Traitement des épisodes hémorragiques spontanés en prophylaxie régulière.

3 • Posologie

FIBROGAMMIN® :

- La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en fonction de l'efficacité clinique dans chaque individu
- Prophylaxie : dose initiale 40 UI/kg. Dose ultérieures guidées par le plus bas niveau de l'activité en facteur XIII, avec une administration tous les 28 jours (4 semaines) pour maintenir un niveau bas d'activité en FXIII d'environ 5 à 20 %. Les ajustements posologiques recommandés sont de ± 5 UI/kg

Exemple d'ajustements de la dose à l'aide du test standard d'activité Berichrom FXIII.

Niveau d'activité du facteur XIII (%)	Ajustement de posologie
Niveau < 5 %	Augmentation de 5 UI/ kg
Niveau entre 5 % et 20 %	Pas d'ajustement
2 mesures > 20 %	Diminution de 5 UI/kg
1 mesure > 25 %	Diminution de 5 UI/kg

- Prophylaxie avant intervention chirurgicale : après la dernière dose prophylactique de routine du patient, si une intervention chirurgicale est prévue :
- Entre 21 et 28 jours plus tard : dose prophylactique immédiatement avant la chirurgie et la dose prophylactique suivante 28 jours plus tard.
- Entre 8 et 21 jours plus tard : une dose supplémentaire (totale ou partielle) peut être administrée avant la chirurgie. La dose doit être fondée sur le niveau d'activité en FXIII du patient, de son état clinique et doit être ajusté en fonction de la demi-vie de **FIBROGAMMIN®**.
- Dans les 7 jours suivant la dernière dose : une administration supplémentaire peut ne pas être nécessaire.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure et d'hémorragies graves, le but est d'obtenir près des valeurs normales (70 % à 140 %).

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

NOVOTHIRTEEN® :

Dose recommandée pour les patients pesant au moins 24 kg :

- Prophylaxie : 35 UI/kg une fois par mois (tous les 28 jours \pm 2 jours)
- Traitement des hémorragies : 35 UI/kg

Le volume de la dose peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

Volume = 0,042 x poids corporel du patient (kg)

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si la prévention des hémorragies n'est pas correctement couverte par la dose recommandée de 35 UI/kg/mois, en fonction des niveaux d'activité du FXIII. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'activité de NovoThirteen à l'aide d'un test standard de l'activité du FXIII.

Pour les patients pesant moins de 24 kg :

- Dilution de la solution reconstituée de **NOVOTHIRTEEN®** avec 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable. Le volume de la dose pour les jeunes enfants peut ainsi être calculé à l'aide de la formule suivante :
Volume de la dose en ml = 0,117 x poids corporel en kilogrammes

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
FIBROGAMMIN®	2°C à 8°C	3 ans	24 h	\leq 25°C
NOVOTHIRTEEN®	2°C à 8°C	2 ans	Utilisation immédiate	

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
FIBROGAMMIN®	4
NOVOTHIRTEEN®	2

7 • Précautions d'emploi

- Des dosages du facteur XIII peuvent être indiqués pour s'assurer que les taux souhaités sont atteints.

- Le traitement par **NOVOTHIRTEEN®** est inefficace dans le cadre d'un traitement prophylactique mensuel des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en FXIII-B
- Risque potentiel de complications thromboemboliques
- Insuffisance hépatique : le traitement par **NOVOTHIRTEEN®** chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudié. Il est possible que **NOVOTHIRTEEN®** soit inefficace chez les patients présentant une insuffisance hépatique suffisamment grave pour entraîner la diminution des taux de FXIII-B. Les niveaux d'activité du FXIII doivent être surveillés chez ces patients.
- Sujets âgés et insuffisance rénale : peu de données cliniques
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
FIBROGAMMIN®	4	11,12 à 17,44 mg
	20	55,6 à 87,2 mg
NOVOTHIRTEEN®	3	1 mmol de sodium (23 mg) par injection

- Contient 24 mg de glucose/250 UI.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

Fibrinogène

Le fibrinogène intervient dans la dernière étape de la coagulation comme précurseur soluble de la fibrine. Il participe ainsi au processus hémostatique ; il est d'autre part indispensable à l'agrégation plaquettaire. L'administration de fibrinogène humain peut corriger temporairement un défaut de coagulation chez les patients porteurs d'un déficit en fibrinogène : dans des hypofibrinogénémies sévères acquises, et des hypo-, dys- et afibrinogénémies congénitales.

Le déficit constitutionnel en fibrinogène se caractérise par une prévalence de 1 pour 1 million d'habitants et une transmission autosomique récessive pour les formes afibrinogénémiques. Pour les formes avec hypofibrinogénémie avec hémorragie du cordon ombilical, la transmission est autosomique dominante. La symptomatologie clinique est variable en fonction du taux en fibrinogène. Les hypofibrinogénémies acquises peuvent survenir dans des situations d'hémorragies massives ou d'altération de la synthèse hépatique du fibrinogène.

- **CLOTTAFAC[®]** (Fibrinogène humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **FIBRYGA[®]** (Fibrinogène humain, Octapharma)
- **RIASTAP[®]** (Fibrinogène humain, CSL Behring)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Qté/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Solvant et nécessaire NON fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	CLOTTAFAC [®]	15	100	1,5	Poudre	EPPI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant	-

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Qté/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fournis	Solvant et nécessaire NON fournis
OCTAPHARMA	FIBRYGA®	20	50	1	Poudre	EPPI Système de transfert Octajet et filtre à particule	-
CSL Behring	RIASTAP®	20	50	1	Poudre	-	EPPI Système de transfert

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficits constitutionnels (**CLOTTAFAC**®, **FIBRYGA**®, **RIASTAP**®) : Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie.
- Déficits acquis (**CLOTTAFAC**®, **FIBRYGA**®) :
En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que :
 - Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie.
 - Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

3 • Posologie

- Déficits constitutionnels :
 - Traitement instauré sous surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la coagulation.
 - Objectif de la 1^{ère} injection : 1 g/L de fibrinogène plasmatique. Les taux cibles ultérieurs, les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement sont adaptés à l'évolution clinique et biologique.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

- Formule de calcul pour la dose initiale : elle dépend des concentrations cibles et mesurées, du poids du patient et du taux de récupération. Elle diffère, entre les 3 spécialités **CLOTTAFAC[®]**, **FIBRYGA[®]** et **RIASTAP[®]**, chez l'adulte et chez l'enfant (se reporter au RCP de la spécialité à injecter).
- Déficiences acquises :
 - Adultes : généralement, une dose initiale de **1 à 2 g** est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères obstétricales, des quantités plus importantes de fibrinogène (**4 à 8 g**) peuvent être nécessaires.
 - Enfants : la posologie doit être déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique (0,02 à 0,03 g/kg).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
CLOTTAFAC [®]	≤ 25°C	3 ans	6 h	≤ 25°C
FIBRYGA [®]	≤ 25°C	2 ans	24 h	≤ 25°C
RIASTAP [®]	2 à 8°C	5 ans	8 h	≤ 25°C

- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Reconstitution

CLOTTAFAC[®] :

- Au moment de la reconstitution veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.

FIBRYGA[®] :

- A reconstituer avec 50 mL d'eau PPI.
- Dispositif de transfert Octajet[®] et filtre à particule 17 µm fournis.

RIASTAP[®] :

- La solution reconstituée est incolore à jaunâtre, claire à opalescente.
- A reconstituer avec 50 mL d'eau PPI **non** fournie.
- Dispositif de transfert non fourni.
- Pas de nécessité d'un filtre à particule : Le produit est filtré à travers un filtre de 0,2 µm durant le processus de fabrication et, par conséquent, aucune particule d'une taille supérieure à ce diamètre n'est à prévoir. Ainsi, si le produit est reconstitué conformément aux recommandations du RCP, il n'est pas nécessaire de le filtrer à nouveau (source ANSM).

L'ANSM et PERMEDES ont élaboré un guide pratique à destination des professionnels de santé qui ont recours aux spécialités à base de fibrinogène humain*. Ce guide a été conçu alors que des périodes de difficultés d'approvisionnement et de ruptures de stock répétées qui se sont succédées en France depuis début 2018 pour ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

*Guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France – Conservation, reconstitution, administration <https://www.ansm.sante.fr/uploads/2021/07/28/20210728-livret-comparatif-fibrinogene-actualise.pdf>

6 • Débit d'administration

Administration immédiate en une seule fois, par injection ou perfusion intraveineuse.

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
CLOTTAFAC [®]	4 et jusqu'à 20 dans les hémorragies sévères incontrôlées
FIBRYGA [®]	5 pour les déficits congénitaux 10 pour les déficits acquis
RIASTAP [®]	5 dans le cadre de l'indication AMM

7 • Précautions d'emploi

- La surveillance du taux de fibrinogène circulant peut être indiquée.
 - Prévention du risque potentiel de thrombose évalué en fonction des antécédents du patient, de la pathologie à traiter et du bénéfice attendu.
- En cas de régime hyposodé tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
CLOTTAFAC [®]	100	69 mg
FIBRYGA [®]	50	jusqu'à 132 mg
RIASTAP [®]	50	jusqu'à 164 mg

8 • Contre-indications

- Allergie connue à l'un des constituants de la préparation.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

Les CCP : concentrés de complexes prothrombiques (anciennement PPSB)

Facteurs de coagulation IX, II, VII et X en association

- **CONFIDEX®** (CSL Behring)
- **KANOKAD®** (LFB BIOMEDICAMENTS).
- **OCTAPLEX®** (Octapharma).

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL de FIX)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	CONFIDEX®	25	10	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			20	500		
			40	1 000		
LFB BIOMEDICAMENTS	KANOKAD®	25	10	250	Poudre	EPPI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant
			20	500		
Octapharma	OCTAPLEX®	25	20	500	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Nextaro
			40	1 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

Recommandations professionnelles de l'HAS :
Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier (Avril 2008).

- **Traitement** des saignements et **prophylaxie** péri-opératoire des **accidents hémorragiques** lors d'un **déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique**, comme le déficit induit par un traitement par antivitamines K, ou en cas de surdosage en antivitamines K quand une correction urgente du déficit est requise.

- **Traitement** des saignements et **prophylaxie** péri-opératoire des **accidents hémorragiques** lors d'un **déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants**, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est pas disponible.
- **Traitement** des **hémorragies menaçant le pronostic vital** ou en cas de **chirurgie urgente** des patients traités par anticoagulants oraux directs selon les recommandations du Groupe d'intérêt de l'Hémostase Périopératoire (indication hors AMM) :
 - Pour le dabigatran en cas d'indisponibilité d'idarucizumab (**PRAXBIND®**).
 - Pour les anti Xa (rivaroxaban et apixaban). Antidote = andexanet alfa (**ONDEXXYA**), AMM européenne conditionnelle (29 avril 2019). Accord EMA.

*Steib A. 2016.

3 • Posologie

- Dans les déficits constitutionnels en facteur II et X :
 - 1 UI de facteur II ou de facteur X par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur II ou X de respectivement 2 et 1,7 %.

- Dans les déficits acquis :

Les posologies sont calculées sur la base des concentrations de facteur IX en raison de sa demi-vie relativement courte et de son faible rendement après perfusion comparativement aux autres facteurs de coagulation présents dans le concentré de complexe prothrombique.

La dose nécessaire dépend de l'INR déterminé avant le traitement et de l'INR cible. Les tableaux suivants donnent des doses approximatives (mL de produit reconstitué/kg de poids corporel et/ou UI de FIX/kg de poids corporel) dans le cadre de la correction de l'INR en fonction de l'INR initial.

Le taux de récupération plasmatique et la durée de l'effet pouvant varier, le suivi de l'INR durant le traitement est obligatoire.

Si l'INR est indisponible, suivre les recommandations de la HAS, soit une administration de 25 UI/kg de poids corporel ;

Si l'INR est disponible suivre les recommandations ci-dessous :

CONFIDEX®

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 1,3$.

INR initial	Dose approximative* en UI/kg de poids corporel	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2,0-3,9	25	1
4,0-6,0	35	1,4
> 6,0	50	2

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

KANOKAD®

Il est admis qu'une concentration plasmatique moyenne de facteur IX ≥ 30 % suffit pour obtenir un INR $\leq 2,1$ et ≥ 60 % pour obtenir un INR $\leq 1,5$.

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 1,5$.

INR initial	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2-2,5	0,7
2,5-3,0	0,9
3,0-3,5	1,0
> 3,5	1,3

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 2,1$

INR initial	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2-2,5	-
2,5-3,0	0,4
3,0-3,5	0,5
> 3,5	0,8

OCTAPLEX®

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 1,2$.

INR initial	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2-2,5	0,9-1,3
2,5-3,0	1,3-1,6
3,0-3,5	1,6-1,9
> 3,5	> 1,9

* Une dose unique ne doit pas dépasser :

3 000 UI soit 120 mL pour **OCTAPLEX®**

5 000 UI soit 200 mL pour **CONFIDEX®**

100 mL pour un INR cible inférieur ou égal à 1,5 et 60 mL pour un INR cible inférieur ou égal à 2,1 pour **KANOKAD®**.

- La correction de la diminution de l'hémostase induite par les anti-vitamines K dure environ 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, si elle est administrée simultanément, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. Aussi, un traitement répété par le complexe prothrombique humain n'est généralement pas nécessaire lorsque la vitamine K est administrée. Comme ces recommandations sont empiriques et que le taux de récupération et la durée de l'effet peuvent varier, le suivi de l'INR durant le traitement est obligatoire.

- **Traitement des hémorragies menaçant le pronostic vital** ou en cas de **chirurgie urgente** des patients traités par anticoagulants oraux directs selon les recommandations du Groupe d'intérêt de l'Hémostase Périopératoire : **50 UI/kg** en cas de prise de dabigatran en cas d'indisponibilité d'idarucizumab (**PRAXBIN®**) ou d'anti Xa (rivaroxaban et apixaban) (situation hors AMM)

* Steib A. 2016.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
CONFIDEX®	≤ 25°C	3 ans	8 h	température ambiante
KANOKAD®	2 à 8°C	3 ans	3 h	15-25°C
	< 25°C	6 mois		
OCTAPLEX®	≤ 25°C	3 ans	8 h	25°C

- À l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- **Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.**
- Pour le **KANOKAD®**, la solution reconstituée est incolore ou légèrement bleutée.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
CONFIDEX®	8
KANOKAD®	2
OCTAPLEX®	initial 1 puis 2 à 3

7 • Précautions d'emploi

- Risque potentiel de complications thrombo-emboliques en cas de surdosage :
 - surveillance clinique et biologique chez les patients à risque, contrôle de l'INR et surtout du TP dans la demi-heure qui suit l'administration.
 - contrôler les tests d'hémostase 6 à 8 heures après la dernière administration.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

- En cas de régime hyposodé tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
CONFIDEX®	10	34,3 mg
	20	68,6 mg
	40	137,2 mg
KANOKAD®	10	28,7-44,8 mg
	20	57,4-89,6 mg
OCTAPLEX®	20	75-125 mg
	40	150-250 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.

CONFIDEX® :

- Antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.

OCTAPLEX® :

- Allergie connue à l'héparine ou antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.
- Déficit en IgA avec Ac connus contre IgA

Inhibiteurs de la coagulation

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation

Anti-thrombine

L'antithrombine est un inhibiteur physiologique majeur de la coagulation sanguine. Elle exerce un effet d'inhibition sur l'activité de nombreux facteurs de la coagulation. Sa présence est indispensable à l'activité anticoagulante de l'héparine. Elle est utilisée dans le traitement de déficits acquis sévères et de déficits constitutionnels. Le déficit constitutionnel en antithrombine se caractérise par une prévalence estimée entre 1/500 et 1/5000 dans la population générale et une transmission sur le mode autosomique dominant. Les manifestations cliniques et le risque accru thromboembolique liés au déficit en antithrombine sont variables en fonction du type de déficit.

- **ACLOTINE®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **ATENATIV®** (OCTAPHARMA)

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fournis
LFB BIOMEDICAMENTS	ACLOTINE®	100	5	500	Poudre	EPPI Système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), aiguille-filtre
			10	1 000		
OCTAPHARMA	ATENATIV®	50	10	500	Poudre	EPPI
			20	1 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficients constitutionnels (**ACLOTINE®**, **ATENATIV®**) :
 - en prévention des thromboses veineuses ;
 - en traitement des accidents thrombo-emboliques.
- Déficients acquis sévères (< 60 % en anti-thrombine) (**ACLOTINE®**) :
 - en prévention des thromboses veineuses, notamment en cas d'héparino-résistance en chirurgie cardiaque per CEC ou ECMO, dans le traitement par L-asparaginase, ou associé au syndrome néphrotique chez l'enfant ;
 - en traitement des accidents thrombo-emboliques, notamment dans des contextes de CIVD.

Inhibiteurs de la coagulation

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation

3 • Posologie

1 UI d'anti-thrombine est équivalente à la quantité d'anti-thrombine présente dans 1 mL de plasma humain normal. Le taux normal est en moyenne de 100 %. 1 UI/kg d'anti-thrombine augmente le taux circulant d'anti-thrombine de 2 % dans les déficits constitutionnels, en dehors d'une période de thrombose. Un taux circulant d'anti-thrombine d'au moins 70 % doit être maintenu pendant toute la durée du traitement. **A titre indicatif :**

- Déficiences constitutionnelles :
 - prophylaxie : 30 à 50 UI/kg, en cas de situation à risque thrombo-embolique élevé (grossesse, chirurgie) (**ACLOTINE®**),
 - curatif : 40 à 50 UI/kg tous les jours ou tous les 2 jours selon l'évolution clinique et biologique (**ACLOTINE®**).
 - nombre d'unité à administrer = poids corporel (kg) x (taux cible - activité réelle de l'antithrombine [%]) x 1 (**ATENATIV®**)
- Déficit acquis sévère (< 60 %) :
 - curatif : dose initiale de 40 à 50 UI/kg voire 100 UI/kg, notamment en cas de CIVD.

Dans tous les cas, les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement sont adaptés à l'évolution clinique et biologique.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité physico-chimique après reconstitution	
			Durée max.	T°C
ACLOTINE®	< 25°C à l'abri de la lumière	2 ans	Utilisation immédiate	
ATENATIV®	2°C à 8°C ≤ 25°C	3 ans 1 mois*	12 h	entre +15°C et +25°C

* sans être placé à nouveau au réfrigérateur pendant cette période.

- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- La solution reconstituée peut être légèrement opalescente. Ne pas utiliser une solution trouble ou présentant un dépôt.
ATENATIV® : après reconstitution, la solution peut être mélangée avec une solution de NaCl 0,9 % ou une solution de glucose 5 % pour perfusion.

6 • Débit d'administration

Après reconstitution, administration en une seule fois, en IV lente.

- **ACLOTINE®** : 4 mL/min maximum.
- **ATENATIV®** : 1 mL/min, 6 mL/min maximum (300 UI/min maximum pour les adultes).

7 • Précautions d'emploi

- Prise en charge par un spécialiste de l'hémostase avec une surveillance particulière concernant :
 - le risque de saignement chez les patients lors de l'administration simultanée d'héparine et d'anti-thrombine aura été évalué avec soin au préalable ;
 - les doses ultérieures, la fréquence des injections et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et au suivi biologique.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.

Inhibiteurs de la coagulation

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation

Protéine C

La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation sanguine. Activée par la thrombine au niveau de l'endothélium vasculaire et associée à son cofacteur, la protéine S, elle stimule l'inactivation protéolytique de plusieurs facteurs de la coagulation. Elle est utilisée en traitement substitutif de déficits constitutionnels sévères, exceptionnels, qui s'accompagnent de thromboses veineuses profondes. Ce traitement peut constituer une urgence chez le nouveau-né porteur d'un purpura fulminans ou de thromboses veineuses.

- **CEPROTIN®** (TAKEDA)
- **PROTEXEL®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	PROTEXEL®	50	10	500	Poudre	EPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
TAKEDA	CEPROTIN®	100	5	500	Poudre	EPI + aiguille de transfert + aiguille filtre

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/antivitamine K pour éviter la nécrose cutanée.
- Prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K.

3 • Posologie

- **PROTEXEL®** :

Déficits constitutionnels sévères :

- phase aiguë (*purpura fulminans* néonatal) : 240 UI/kg/j en 4 fois ;
- épisodes thrombotiques : 100 UI/kg/j (en 1 à 2 doses) ;
- traitement préventif : 100 UI/kg/j 1 à 3 fois/semaine.

Prévention de la thrombose : 50 à 100 UI/kg/j (en 1 à 2 fois).

- **CEPROTIN®** :

Dose initiale de 60 à 80 UI/kg.

- La posologie est adaptée à l'évolution biologique (mesure de l'activité de la protéine C...)

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
PROTEXEL®	2 à 8°C	2 ans	Administration immédiate
CEPROTIN®	2 à 8°C	3 ans	Administration immédiate

- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

200 UI/min maximum :

- **PROTEXEL®** : 4 mL/min maximum
- **CEPROTIN®** : 2 mL/min maximum
Enfants < 10 kg : 0,2 mL/kg/min maximum

7 • Précautions d'emploi

- Il est recommandé que les patients recevant régulièrement une préparation de protéine C humaine soient correctement vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.
- Prise en charge par un spécialiste de l'hémostase.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.

Inhibiteurs de protéinases

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases

Inhibiteurs de la C1 estérase

L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare liée à un déficit quantitatif ou fonctionnel en une protéine plasmatique, l'inhibiteur de C1-estérase (C1-INH). Deux variants phénotypiques sont décrits : le type I lié à un défaut de synthèse du C1-INH (90 % des cas), et le type II lié à la synthèse d'un C1-INH non fonctionnel. L'incidence actuelle admise de ces AOH est de l'ordre de 1 pour 50 000 habitants, la prévalence est estimée à 1 500 cas. La symptomatologie clinique découle de la production excessive de bradykinine, puissant vasodilatateur. Elle est ainsi caractérisée par des crises d'angioœdème qui varient d'un patient à l'autre (localisation, intensité, fréquence...). La moitié des patients ont leur 1^{ère} crise avant l'âge de 10 ans. L'œdème laryngé, qui n'est pas la complication la plus fréquente, est la plus redoutée. Il existe également un AOH à C1-INH normal, ancien « type III » : les caractéristiques cliniques sont celles de l'angioœdème bradykinique mais avec un taux pondéral de C1-INH normal. Les AOH sont à différencier du déficit acquis en C1-INH quantitatif ou fonctionnel, sans caractère génétique prouvé, et des angioœdèmes médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, gliptines, inhibiteurs de mTOR...).

Plusieurs médicaments trouvent leur place dans la stratégie thérapeutique : les traitements substitutifs par inhibiteurs de la C1 estérase plasmatiques (**BERINERT®**, **CINRYZE®**) ou recombinant (**RUCONEST®**), l'icatibant (**FIRAZYR®**), l'acide tranéxamique, le danazol, l'acétate de chlormadinone... et un anticorps monoclonal, le lanadelumab (**TAKHZYRO®**). Le centre de référence national des angioœdèmes (CREAK) établit des recommandations de traitement des angioœdèmes héréditaires de l'adulte, de l'enfant et de la femme enceinte dans différentes situations : traitement de la crise d'angioœdème, avant intervention, prévention systématique. Le CREAK a coordonné un PNDS sur l'AOH (Protocole National de Diagnostic et de Soins), diffusé en 2021.

Les années précédentes ont vu des tensions sur les approvisionnements en médicaments de référence nécessitant une adaptation des recommandations sur la prise en charge. Fin 2021, les approvisionnements sont revenus à la normale, les recommandations habituelles s'appliquent de nouveau.

Inhibiteurs de protéinases

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases

Plasmatique :

- **BERINERT**[®] (CSL Behring)
- **CINRYZE**[®] (Takeda)

Recombinant :

- **RUCONEST**[®] (Pharming Group NV– Distributeur : Orly Pharma BV)

1 • Présentations

Labo- raire	Spécialité	Concen- tration (U/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (U)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	BERINERT [®] (Inh C1 estérase humain)	50	10	500	Poudre	EPPI Système de transfert sans aiguille
Takeda	CINRYZE [®] (Inh C1 estérase humain)	100	5	500 (1 boîte contient 2 fl. de 500 U soit 1000 U)	Poudre	2 dispositifs de transfert, 1 seringue, 1 champ, 1 nécessaire de ponction veineuse
Pharming Group NV	RUCONEST [®] (Conestat alfa)	150	14	2 100	Poudre	EPPI Système de transfert sans aiguille

Remarques

1 boîte de **CINRYZE**[®] contient 2 flacons de 500 UI. Le nécessaire pour l'administration est fourni sur demande (1 nécessaire pour 2 flacons de 500 UI).

2 • Utilisations thérapeutiques

- **BERINERT**[®] : angioedèmes de type I et II (AOH). Traitement des crises sévères et prévention avant intervention (adultes et population pédiatrique).
 - À noter fin 2021, une nouvelle indication en RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) (Arrêté du 06/10/2021) :
« *Traitement de sauvetage des épisodes de rejet humoral réfractaire au traitement standard chez les patients transplantés cardiaques, rénaux ou pulmonaires qui ne peuvent pas participer à l'étude clinique NCT03221842, et associé aux traitements standards à base d'IgIV et échanges plasmatiques.* »

- **CINRYZE®** : AOH, traitement des crises et prévention avant intervention (adultes, adolescents et enfants > 2 ans), prévention systématique (adultes, adolescents et enfants > 6 ans).
- **RUCONEST®** : AOH types I et II, traitement des crises (adultes, adolescents et enfants > 2 ans).

3 • Posologie

Traitement des crises sévères d'angioedème :

Le traitement est administré le plus tôt possible. En cas d'inefficacité d'une 1^{ère} dose d'un médicament, un autre peut être choisi pour une seconde dose. En cas d'atteinte des voies aériennes supérieures, la 2^{ème} ligne de traitement doit être envisagée dès 30 à 40 minutes (PNDS AOH*)

- **BERINERT®** : 20 UI/kg (PNDS AOH* : 20 UI/kg en IVL).
- **CINRYZE®** : 1 000 U (PNDS AOH* : 20 UI/kg en IVL).
- **RUCONEST®** : adulte jusqu'à 84 kg = 50 U/kg - Adulte de 84 kg ou plus = 4 200 U (2 flacons). En cas de réponse clinique insuffisante, une dose supplémentaire peut être administrée sans dépasser plus de 2 doses en 24 h.
- L'icatibant (**FIRAZYR®**), antagoniste du récepteur β_2 de la bradykinine, est également indiqué dans le traitement de la crise aigüe d'AOH chez les adultes (30 mg en SC), les adolescents et les enfants de 2 à 17 ans (posologie déterminée en fonction du poids corporel). Pour ces posologies, une seringue et un adaptateur peuvent être fournis sur demande par le laboratoire.

Prévention des crises d'angioedème avant une intervention (prophylaxie court terme) :

Sont concernés tout geste chirurgical, endoscopique et dentaire comprenant des soins traumatisants, programmés ou non.

Il est impératif d'avoir à disposition le traitement d'une crise sévère (risque maximal dans les 8 h qui suivent le geste).

- **BERINERT®** :
 - 1 000 UI, 1 h à 6 h avant le geste (PNDS AOH* : 20 UI/kg).
 - Population pédiatrique : 15 à 30 UI/kg, 1 h à 6 h avant le geste. La dose est choisie en tenant compte du type d'intervention et de la sévérité de la maladie.
- **CINRYZE®** : 1 000 U, 1 h à 6 h avant le geste (PNDS AOH* : 20 UI/kg).

Prévention systématique des crises d'angioedème :

Les traitements de fond sont initiés puis suivis par un centre de compétence du CREAK.

Inhibiteurs de protéinases

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases

- **CINRYZE®** : posologie initiale 1 000 U tous les 3 ou 4 jours. Le traitement doit être réévalué régulièrement, l'intervalle entre 2 administrations peut être ajusté.
- Le lanadelumab (**TAKHZYRO®**) est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'AOH chez les patients âgés de 12 ans et plus (300 mg en SC toutes les 2 semaines).
- **BERINERT®** : pas d'AMM en prophylaxie au long cours. Son utilisation dans cette indication peut cependant être envisagée sur avis d'experts du CREAK.

Prise en charge de la femme enceinte :

La grossesse est un facteur aggravant de l'angioedème dans 50 % des cas. Le traitement d'une femme enceinte doit être initié puis suivi par un centre de compétence du CREAK.

- **BERINERT®** et **CINRYZE®** ne doivent être utilisés au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.
- **RUCONEST®** (et **FIRAZYR®**) ne sont pas indiqués chez la femme enceinte.

4 • Voie d'administration

- **BERINERT®, CINRYZE®, RUCONEST®** : administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
BERINERT®	< 25°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler	30 mois	8 h	temp. ambiante (max 25°C)
CINRYZE®		2 ans	3 h	15 à 25°C
RUCONEST®		4 ans	24 h	2 à 8°C

BERINERT® :

- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois avec le Mix2Vial™.

RUCONEST® :

- Reconstituer en ajoutant doucement 14 mL d'eau pour préparation injectable.

CINRYZE® :

- Reconstituer avec 5 mL d'EPPI par flacon. Remuer doucement. Pour une dose à 1 000 UI, après reconstitution séparée de chaque flacon, prélever les 5 mL de chaque flacon dans une seule seringue de 10 mL.

6 • Débit d'administration

- **BERINERT®** : 4 mL/min, par voie intraveineuse ou en perfusion lente.
- **CINRYZE®** : 1 mL/min (10 mn).
- **RUCONEST®** : injection lente (environ 5 min/flacon).

RECOMMANDATIONS DU CREAK :

BERINERT® ou **CINRYZE®** : une vitesse d'administration rapide est recommandée dans le traitement des crises sévères d'angioedème.

7 • Précautions d'emploi

En cas de régime hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
BERINERT®	10	50 mg
CINRYZE®	5	11,5 mg
RUCONEST®	14	19,5 mg

- Surveillance particulière des patients présentant un œdème laryngé.

8 • Contre-indication

RUCONEST®

Allergie avérée ou suspicion d'allergie au lapin.

* PNDS AOH (2021) : Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'Angioedème Héritaire coordonné par le Centre de Référence nationale des angioedèmes. (CREAK)

Inhibiteurs de protéinases

Alpha-1 antitrypsine

Alpha-1 antitrypsine

L'alpha-1 antitrypsine est une glycoprotéine hépatique dont la fonction est l'inhibition d'enzymes protéolytiques (principalement l'élastase). Le déficit en alpha-1 antitrypsine qui résulte d'une mutation génétique ponctuelle est une maladie génétique autosomique récessive. Ce déficit diminue la capacité de l'organisme à lutter contre les enzymes protéolytiques lors d'épisodes inflammatoires. Sur le plan clinique il se manifeste essentiellement par un emphysème pulmonaire. Le traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine plasmatique est indiqué dans les formes graves de déficits primitifs.

- **ALFALASTIN®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **PROLASTIN®** (Grifols)
- **RESPREEZA®** (CSL Behring)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	ALFALASTIN®	33,33	30	1	Poudre	Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm)
			120	4		
Grifols	PROLASTIN®	25	40	1	Poudre	EPPI Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (µm)
CSL Behring	RESPREEZA®	50	20	1	Poudre	EPPI Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (5 µm)
			80	4		
			100	5		

2 • Utilisations thérapeutiques

- **ALFALASTIN®** : traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.
- **PROLASTIN®** : traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine (phénotype PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null) et PiSZ) dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS de 35 à 60 %) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).
- **RESPREEZA®** : traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème (par ex. phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ).

3 • Posologie

60 mg/kg une fois par semaine. L'administration bimensuelle de 120 mg/kg est fondée sur des arguments pharmacologiques (Piitulainen E. 2003). Ce traitement est à poursuivre de façon continue en cas d'emphysème ou en cures discontinues lors de poussées infectieuses broncho-pulmonaires. Maintenir un taux plasmatique minimum de 0,5 à 0,7 g/L.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
ALFALASTIN®	< 25°C	3 ans	3 h	≤ 25°C
PROLASTIN®	< 25°C	2 ans	3 h	< 25°C
RESPREEZA®	< 25°C	3 ans	3 h	< 25°C

- Ne pas congeler.
- **Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.**

6 • Débit d'administration

- **ALFALASTIN®** : 4 mL/min maximum.
- **PROLASTIN®** : 0,08 mL/kg/min maximum.
- **RESPREEZA®** : 0,08 mL/kg/min maximum.

Inhibiteurs de protéinases

Alpha-1 antitrypsine

7 • Précautions d'emploi

Ce traitement implique l'arrêt total et définitif du tabac. Prise en charge par un pneumologue.

Dosage d'alpha-1 antitrypsine une fois/mois pendant les 6 premiers mois du traitement puis tous les 3 à 4 mois.

8 • Contre-indication

Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.

RESPREEZA® et **PROLASTIN®** : patient ayant un déficit en IgA avec anticorps anti IgA.

Colles biologiques et hémine humaine

Exclusivement réservées à un usage local, les colles biologiques sont utilisées en chirurgie pour leurs propriétés hémostatiques et adhésives. Elles disposent d'un statut de Médicament Dérivé du Sang alors que les autres hémostatiques chirurgicaux ont un statut de Dispositif Médical (DM), et font l'objet d'un marquage CE. En fonction de leurs indications, contre-indications et des interventions, les colles biologiques et autres hémostatiques chirurgicaux sont appliqués par le chirurgien pour améliorer l'hémostase ou la cicatrisation, renforcer les sutures, permettre l'adhérence de tissus distincts ou assurer l'étanchéité, en traitement adjuvant lorsque les techniques conventionnelles per opératoires apparaissent insuffisantes.

Colles biologiques congelées

- **ARTISS**® (Baxter)
 - **EVICEL**® (Johnson & Johnson)
 - **TISSEEL**® (Baxter)
 - **VERASEAL**® (Johnson & Johnson)
- VERASEAL**® remplacera à terme **EVICEL**®.

1 • Présentations

- **ARTISS**® : 2 mL, 4 mL, 10 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
Seringue bi-compartmentée PRIMA. 4 canules d'application
Composant 1 : fibrinogène humain, aprotinine synthétique.
Composant 2 : thrombine humaine.
(Parmi les excipients : albumine humaine).
- **EVICEL**® : 1 mL, 2 mL, 5 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
Flacon. Kit d'application séparé
Composant 1 : fibrinogène humain, fibronectine.
Composant 2 : thrombine humaine.
(Parmi les excipients : albumine humaine).
- **TISSEEL**® : 2 mL, 4 mL, 10 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
Seringue bi-compartmentée PRIMA
Composant 1 : fibrinogène humain, aprotinine synthétique.
Composant 2 : thrombine humaine.
(Parmi les excipients : albumine humaine).
- **VERASEAL**® : 2 mL, 4 mL, 10 mL.
Porte seringue avec 2 seringues pré-remplies en verre, 1 applicateur double,
3 embouts de pulvérisation sans gaz pour chirurgie ouverte
Composant 1 : fibrinogène humain,
Composant 2 : thrombine humaine.
(Parmi les excipients : albumine humaine).

Colles biologiques et Colles biologiques

Accessoires d'utilisation :

Spécialité	Modalité d'application	Type de chirurgie	Accessoires d'utilisation		Conditionnement (par boîte)
			Référence	Dénomination	
ARTISS®	Pulvérisation	Chirurgie à ciel ouvert	EASY SPRAY®	Dispositif de pulvérisation	1
			SPRAY-SET®	Nécessaire stérile pour pulvérisation	10
EVICEL®	Goutte à goutte	Chirurgie à ciel ouvert	EVT35	Embout rigide laparoscopique 35 cm	3
		Chirurgie laparoscopique	EVT45	Embout flexible 45 cm	3
		Chirurgie à ciel ouvert	EVT4C1	Embout 4 cm	10
	Pulvérisation	Chirurgie à ciel ouvert	EVTAS1	Embout pour vaporisation sans gaz à ciel ouvert	10
		Chirurgie laparoscopique	EVTASLR	Accessoire laparoscopique de vaporisation sans air	5
			EVRC62	Régulateur de pression	1
EVT03	Détendeur MediReg CO ²	1			
TISSEEL®	Goutte à goutte	Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplocath 25 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 25 cm	3
			Duplocath 35 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 35 cm	3
			Duplocath 180 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 180 cm	3
		Chirurgie ouverte	Duplotip 4	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 10,4 cm	3
			Duplotip 5	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 26,4 cm	3
		Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplotip 6	Applicateur rigide double canal résine 5 mn x 31,8 cm	3
	Pulvérisation	Chirurgie ouverte	Duproject new spray set	Embout de pulvérisation	10
		Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplospray 20 cm	Cathéter pour pulvérisation de 20 cm	5
			Duplospray 30 cm	Cathéter pour pulvérisation de 30 cm	5
			Duplospray 40 cm	Cathéter pour pulvérisation de 40 cm	5
		Chirurgie ouverte	EASY SPRAY®	Détendeur à manomètre pour gaz comprimé	1
		Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	DUPLOSPRAY®	Détendeur à manomètre pour coeloscopie	1

Spécialité	Modalité d'application	Type de chirurgie	Accessoires d'utilisation		Conditionnement (par boîte)
			Référence	Dénomination	
VERASEAL®	Goutte à goutte / Pulvérisation	Chirurgie à ciel ouvert	VRAAS1E	Applicateur double	3
		Chirurgie laparoscopique	VRAL35	Applicateur double laparoscopique 35 cm	3
		Chirurgie laparoscopique	VRAL45	Applicateur double laparoscopique 45 cm	3

2 • Utilisations thérapeutiques

ARTISS® :

- Colle pour tissus pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes.
- Traitement adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées.

EVICEL® :

- Traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase des chirurgies (efficacité démontrée pour les chirurgies hépatiques et orthopédiques) et renforcement de suture en chirurgie vasculaire.

TISSEEL® :

- Traitement adjuvant quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes :
 - pour l'amélioration de l'hémostase ;
 - comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire ou les anastomoses gastro-intestinales ;
 - pour le collage des tissus afin d'améliorer l'adhérence des tissus distincts.

VERASEAL® :

- Traitement adjuvant chez les adultes quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant < 18 ans compte tenu de l'absence de données.

La vitesse de prise des colles de fibrine est fonction de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine.

Spécialité	Thrombine humaine en UI/mL	Temps de prise
ARTISS®	4	Jusqu'à une minute
EVICEL®	800-1 200	Rapide / immédiat
TISSEEL®	500	Rapide / immédiat
VERASEAL®	500	Rapide / immédiat

Colles biologiques et Colles biologiques

La formation/polymérisation d'un caillot peut prendre jusqu'à une minute avec une solution de thrombine de 4 UI/mL. Cette prise lente peut être recherchée en cas d'interventions chirurgicales nécessitant plus de temps (manipulation ou rapprochement des tissus, exemple : greffe de peau chez le patient brûlé).

3 • Posologie

- La posologie et la présentation sont fonction de la nature de l'intervention chirurgicale pratiquée et de la surface à traiter.

4 • Voie d'administration

- Goutte à goutte avec gouttes bien séparées en sortie d'applicateur. Si le bout de l'applicateur est bouché, couper d'un demi-centimètre.
- Pulvérisation avec ou sans un régulateur de pression.
- Si vaporisation avec régulateur de pression, respecter la distance avec les tissus et les pressions de pulvérisation suivantes :

Spécialité	Chirurgie ouverte		Laparoscopie	
	Distance recommandée avec les tissus	Pression de pulvérisation recommandée	Distance recommandée avec les tissus	Pression de pulvérisation recommandée
ARTISS®	10 à 15 cm	1,5 et 2,0 bar	-	-
EVICEL®	10 à 15 cm	1,4 et 1,7 bar	4 à 10 cm	1,0 et 1,4 bar
TISSEEL®	10 à 15 cm	1,5 et 2,0 bar	2 à 5 cm	1,2 et 1,5 bar
VERASEAL®	10 cm	1 et 1,7 bar	-	-

5 • Conservation décongélation et conservation après décongélation

Spécialité	Température de conservation	Péremption
ARTISS®	≤ - 20°C	24 mois* à l'abri de la lumière
EVICEL®	≤ - 18°C	24 mois* à l'abri de la lumière
TISSEEL®	≤ - 20°C	24 mois* à l'abri de la lumière
VERASEAL®	≤ - 18°C	24 mois

* Ne pas recongeler.

Techniques de décongélation :

Suivant les colles biologiques, la décongélation est possible au bain-marie ($T < 37^{\circ}\text{C}$) à température ambiante, voir entre 2°C et 8°C selon des durées variables.

Spécialité	Volume	Bain marie stérile de 33°C à 37°C (Ne pas dépasser 37°C).		Température ambiante (< 25°C)			2 à 8°C	Incubateur
		HORS SACHETS D'EMBALLAGE	AVEC SACHETS D'EMBALLAGE	Décon-gélation	Réchauf-fement (33°C à 37°C avec sachet)	Total		
ARTISS®	2 mL	5 mn	30 mn	60 mn	15 mn	75 mn	-	40 mn
	4 mL	5 mn	40 mn	110 mn	25 mn	135 mn		85 mn
	10 mL	12 mn	80 mn	160 mn	35 mn	195 mn		105 mn
EVICEL®	1 mL	-	10 mn*	60 mn	le médicament doit être amené à une température comprise entre 20°C et 30°C.		24 h	-
	2 mL							
	5 mL							
TISSEEL®	2 mL	5 mn	15 mn	80 mn	11 mn	91	-	40 mn
	4 mL	5 mn	20 mn	90 mn	13 mn	103		50 mn
	10 mL	10 mn	35 mn	160 mn	25 mn	185		90 mn
VERASEAL®	2 mL	-	5 mn	70 mn	-		-	-
	4 mL			70 mn				
	10 mL			90 mn				

* Les flacons ne doivent pas être laissés à cette température plus de 10 mn.

Conservation après décongélation :

- Conservation dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- La durée et la température de conservation varient selon le mode de décongélation initial :

Spécialité	Conservation en fonction du mode de décongélation		
	Au bain marie de 33°C à 37°C	A température ambiante (≤ 25°C)	2 à 8°C
ARTISS®	4 h	14 jours	-
EVICEL®	24 h	24 h	30 jours
TISSEEL®	12 h	72 h	-
VERASEAL®	24 h	24 h	48 h

- Ne jamais recongeler après décongélation.

6 • Précautions d'emploi

- Respecter les distances recommandées et les pressions de pulvérisation (voir 4).

Colles biologiques et Colles biologiques

7 • Contre-indications

- Ne pas utiliser en intra vasculaire.
- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.
- **ARTISS®**, **EVICEL®**, **VERASEAL®** : intervention endoscopique.

Matrice pour collage tissulaire

- **TACHOSIL®** (Takeda)

1 • Présentations

- Matrice blanchâtre sous emballage stérile :
Face active jaune : thrombine humaine (2 UI/cm²), fibrinogène humain (5,5 mg/cm²).
Face blanche : à base de collagène équin.
(Ne contient pas d'aprotinine).
- 3 présentations :
 - 4,8 x 4,8 cm (conditionnement par 2) ;
 - 9,5 x 4,8 cm (conditionnement unitaire) ;
 - pré-rolled 4,8 x 4,8 cm (conditionnement unitaire) : matrice pré-enroulée.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Chez l'adulte, traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, favoriser le collage tissulaire et renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.
- L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant < 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données d'efficacité et de sécurité.
- Utilisation possible en coelioscopie.

3 • Posologie

- La quantité de matrices à appliquer est à adapter au besoin clinique.

4 • Voie d'administration

- Usage épilésionnel uniquement.
- Ne pas utiliser en intra vasculaire (risque de complications thromboemboliques).
- Lors d'une utilisation en coelioscopie, **TACHOSIL®** peut être inséré directement dans un trocart. La présentation pré-enroulée est particulièrement adaptée à cet usage en chirurgie mini-invasive.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après ouverture du sachet
TACHOSIL®	≤ 25°C	3 ans	Utilisation immédiate

6 • Précaution d'emploi

- La matrice préalablement humidifiée avec une solution saline est appliquée immédiatement.
- Dans certains cas (saignement important notamment), l'humidification préalable n'est pas nécessaire.
- Une matrice pré-enroulée doit être insérée sèche dans un trocart.
- À cause de la grande affinité du collagène pour le sang, **TACHOSIL®** peut se coller aux instruments et aux gants. Ceci peut être évité par leur nettoyage soigneux avant manipulation de la matrice.
- Afin d'éviter toute adhérence tissulaire indésirable, il est recommandé de vérifier que les tissus environnants sont correctement nettoyés de tous résidus sanguins avant l'application de Tachosil (Information ANSM février 2016).

7 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

hémine humaine

Hémine humaine

Hémine humaine

L'hémine est isolée à partir de l'hémoglobine du sang humain. Sa structure est proche de l'hème. Elle constitue le traitement spécifique des crises aiguës des porphyries hépatiques en agissant comme un anti-enzyme bloquant la synthèse des porphyrines.

Les porphyries sont des maladies héréditaires rares liées chacune à un déficit spécifique d'une des enzymes participant à la biosynthèse de l'hème. Selon la porphyrie, l'accumulation des porphyrines et/ou de leurs précurseurs est prédominante soit dans le foie (porphyries hépatiques), soit dans la moelle osseuse (porphyries érythropoïétiques). Les porphyries hépatiques aiguës sont caractérisées par des douleurs abdominales intenses, de l'hypertension, de la tachycardie, des troubles neuropsychiatriques pouvant engager le pronostic vital. L'hémine humaine, associée à un apport de glucose en grande quantité et au traitement symptomatique, a radicalement transformé le pronostic de la crise aiguë de porphyrie hépatique.

- **NORMOSANG®** (Orphan Europe)

1 • Présentation

- Ampoule de 250 mg/10 mL, solution à diluer pour perfusion de couleur foncée.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques. L'efficacité est d'autant plus grande que le traitement est mis en route plus précocement par rapport au début de la crise.

Le **CENTRE FRANÇAIS DES PORPHYRIES (C.F.P.)**, centre de référence national, diffuse des recommandations pour le « **Traitement d'une crise aiguë de porphyrie hépatique** ». Ces recommandations précisent les modalités d'utilisation du **NORMOSANG®** (reconstitution, administration, précautions particulières, suivi).

Centre Français des Porphyries
Hôpital Louis Mourier
92700 COLOMBES
Tél. : 01 47 60 63 31 - Fax : 01 47 60 67 03
<https://www.porphyrine.net/>

Colles biologiques et Hémine humaine

3 • Posologie

Recommandations du C.F.P. (mise à jour du 26/08/2021) :

- Adulte > 45 kg = 1 ampoule 250 mg (à diluer selon recommandations)
- Poids < 45 kg = 3 mg/kg
- 1 fois/jour pendant 4 jours avec réévaluation quotidienne.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse stricte. Administrer dans une grosse veine antébrachiale ou dans une veine centrale, en changeant chaque jour de veine perfusée.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Conservation	Péremption	Conservation après dilution
NORMOSANG®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière dans l'emballage extérieur	2 ans	1 heure

Reconstitution

Recommandations du C.F.P. (mise à jour du 26/08/2021) :

L'albumine a un effet protecteur sur les vaisseaux. Elle est recommandée par le C.F.P. comme diluant, en alternative à une solution de NaCl 0,9 % (flacon en verre 100 mL).

Diluer le contenu de l'ampoule de **NORMOSANG®** (10 mL) dans un flacon en verre de 100 mL d'albumine 4 % ou d'albumine 20 % préalablement ramené à température ambiante.

6 • Débit d'administration

- La solution doit être utilisée dans l'heure qui suit la dilution.
- Administrer sur une durée d'au moins 30 minutes.
- Protéger la perfusion de l'exposition directe au soleil.
- Après la perfusion, pratiquer un rinçage actif de la veine en pression positive avec 100 mL de NaCl 0,9 % : poser en « Y » une ligne de perfusion, commencer par 4 injections en bolus de 10 mL de soluté, puis perfuser le reste du soluté en 10 à 15 minutes.

7 • Précautions d'emploi

- **EN CAS D'EXTRAVASATION** (risque de sévères accidents cutanés) :
 - STOPPER IMMÉDIATEMENT LA PERFUSION.
 - Appeler le C.F.P. au 01 47 60 63 34 pour avoir le protocole de prise en charge.
 - Signaler systématiquement au Département de Pharmacovigilance d'Orphan Europe (RRDpharmacovigilance@recordati.com) et au Centre Régional de Pharmacovigilance.
- Durant le traitement, faire vérifier chaque jour le taux des précurseurs urinaires des porphyrines pour suivre l'effet biologique du traitement.
- Surveillance sur le plan cardiovasculaire et neurologique (risques liés à la crise de porphyrie).
- **NORMOSANG**[®] contient 1g d'Ethanol (96 %) par ampoule de 10 mL.
- La couleur foncée de **NORMOSANG**[®] peut donner une coloration inhabituelle au plasma.
- **NORMOSANG**[®] augmente l'activité des enzymes P450. Durant le traitement il existe donc une interaction avec les médicaments métabolisés par des enzymes à cytochrome P450 (œstrogènes, barbituriques, stéroïdes en particulier, liste non exhaustive).
- Un suivi annuel des patients traités au **NORMOSANG**[®] est recommandé par le C.F.P. (hépatique, rénal, martial, lipidique...).
- Informer le C.F.P. de l'administration de **NORMOSANG**[®].

Les mises en garde et précautions d'emploi sont nombreuses. La liste n'est pas exhaustive dans ce document (cf. RCP du médicament).

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

9 • Surdosage : mesures thérapeutiques

- Perfusion d'albumine
 - pour fixer l'hémine circulante libre et potentiellement réactive.
- Administration de charbon activé
 - pour interrompre la recirculation entéro-hépatique de l'hème.
- Hémodialyse
 - pour éliminer le propylène glycol contenu dans **NORMOSANG**[®].

Tableaux récapitulatifs

Statut des médicaments dérivés du sang

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)
ACLOTINE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
ADVATE®	Takeda	AMM	T,R
AFSTYLA®	CSL Behring	AMM	T,R
ALBUNORM®	Octapharma	AMM	
ALBUREX®	CSL Behring	AMM	
ALFALASTIN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	R
ALPROLIX®	SOBI	AMM	T,R
ARTISS®	Baxter	AMM	
ATENATIV®	Octapharma	AMM	T
BENEFIX®	Pfizer	AMM	T,R
BERINERT®	CSL Behring	AMM	T,R
BETAFACT®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CEPROTIN®	Takeda	AMM	T
CINRYZE®	Takeda	AMM	T,R
CLAIRYG®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CLOTTAFAC®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
COAGADEX®	Cevibra	AMM	
CONFIDEX®	CSL Behring	AMM	T,R
CUTAQUIG®	Octapharma	AMM	T,R
CUVITRU®	Takeda	AMM	T,R
CYTOTECT®	Biotest	ATU(n)	
ELOCTA®	SOBI	AMM	T,R
EQWILATE®	Octapharma	AMM	T,R
EVICEL®	Johnson & Johnson	AMM	
FACTANE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
FEIBA®	Takeda	AMM	T,R
FIBRYGA®	Octapharma	AMM	T
FIBROGAMMIN®	CSL Behring	AMM	T,R
FLEBOGAMMA DIF®	Grifols	AMM	T,R
GAMMAGARD®	Takeda	AMM	T,R
GAMMANORM®	Octapharma	AMM	T,R
GAMMATETANOS®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	V
GAMUNEX®	Grifols	AMM	T,R
HAEMATE P®	CSL Behring	ACC	R
HEMLIBRA®	Roche	AMM	T,R,V
HEMOLEVEN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
HIZENTRA®	CSL Behring	AMM	T,R
HYQVIA®	Takeda	AMM	T,R
IDELVION®	CSL Behring	AMM	T,R

et de leurs analogues recombinants

Composition qualitative (DCI)

Anti-thrombine humaine

Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)

Facteur VIII de coagulation humain recombinant (lonococog alfa)

Albumine humaine

Albumine humaine

Alpha-1 antitrypsine humaine

Facteur IX de coagulation humain recombinant (Lonococog alfa)

Colle de fibrinogène et thrombine humains

Anti-thrombine humaine

Facteur IX de coagulation humain recombinant (nanocog alfa)

Inhibiteur de la C1 estérase humaine

Facteurs IX de coagulation humain plasmatique

Protéine C

Inhibiteur de la C1 estérase humaine

Immunoglobuline humaine normale IV

Fibrinogène humain

Facteur X humain

Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)

Immunoglobuline humaine normale SC

Immunoglobuline humaine normale SC

Immunoglobuline humaine anti-CMV (cytomégalovirus) IV

Antihémorragique, facteur VIII de coagulation sanguine (efmorococog alfa)

Facteur von Willebrand humain

Colle de fibrinogène et thrombine humaine

Facteur VIII de coagulation humain plasmatique

Facteur prothrombique activé

Fibrinogène humain

Facteur XIII de coagulation humain plasmatique

Immunoglobuline humaine normale IV

Immunoglobuline humaine normale IV

Immunoglobuline humaine normale SC

Immunoglobuline humaine tétanique IM

Immunoglobuline humaine normale IV

Facteurs VIII et Willebrand de coagulation humains plasmatiques

Anticorps monoclonal recombinant

Facteur XI de coagulation humain plasmatique

Immunoglobuline humaine normale SC

Immunoglobuline humaine normale SC

Facteur IX de coagulation humain recombinant (Albutrepenocog alfa)

Tableaux récapitulatifs

Statut des médicaments dérivés du sang

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)
IG HEPATITE B IM-LFB®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	
IG VENA®	Cevibra	AI	T,R
IMMUSEVEN®	Takeda	ACC	T
IMOGAM RAGE®	Sanofi Pasteur	AMM	
INTRATECT®	Biotest	AI	T,R
IVheBex®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
KANOKAD®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
KIOVIG®	Takeda	AMM	T,R
KOVALTRY®	Bayer Healthcare	AMM	T,R
NORMOSANG®	Orphan Europe	AMM	T
NOVOEIGHT®	Novo Nordisk	AMM	T,R
NOVOSEVEN®	Novo Nordisk	AMM	T,R
NOVOTHIRTEEN®	Novo Nordisk	AMM	
NUWIQ®	Octapharma	AMM	T,R
OBIZUR®	Takeda	AMM	T
OCTAFIX®	Octapharma	AMM	T,R
OCTAGAM®	Octapharma	AMM	T,R
OCTANATE®	Octapharma	AMM	T,R
OCTAPLAS LG®	Octapharma	AMM	
OCTAPLEX®	Octapharma	AMM	T,R
PRIVIGEN®	CSL Behring	AMM	T,R
PROLASTIN®	Grifols		
PROTEXEL®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
REFACTO AF®	Pfizer	AMM	T,R
RESPREEZA®	CSL Behring	AMM	T,R
RHOPHYLAC®	CSL Behring	AMM	V
RIASTAP®	CSL Behring	AMM	T,R
RIXUBIS®	Takeda	AMM	T,R
RUCONEST®	Swedish Orphan Biovitrum	AMM	T,R
TACHOSIL®	Takeda	AMM	
TEGELINE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
TISSEEL®	Baxter	AMM	
VARITECT® CP	Biotest	ATU(n)	
VERASEAL®	Johnson & Johnson	AMM	-
VEYVONDI®	Takeda	AMM	T,R
VIALEBEX®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	
VONCENTO®	CSL Behring	AMM	T,R
WILFACTIN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
WILSTART®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
YDRALBUM®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	
ZUTECTRA®	Biotest PHARMA GmBH	AMM	T,R

et de leurs analogues recombinants

Composition qualitative (DCI)

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IM
Immunoglobuline humaine normale IV
Facteur VII humain
Immunoglobuline humaine anti-rabique IM
Immunoglobuline humaine normale IV
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IV
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine normale IV
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
Hémine humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (turoctocog alfa)
Facteur VII activé de coagulation humain (eptacog alpha activé)
Facteur XIII recombinant
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (simoctocog alfa)
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (susoctocog alfa)
Facteur IX de coagulation humain plasmatique
Immunoglobuline humaine normale IV
Facteur VIII de coagulation humain plasmatique
Plasma inactivé par solvant détergent
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine normale IV
Alpha-1 antitrypsine humaine
Protéine C humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (Morooctocog alfa)
Alpha-1 antitrypsine humaine
Immunoglobuline humaine anti-D
Fibrinogène humain
Facteur IX de coagulation humain recombinant (Nanocog alfa)
inhibiteur de la C1 estérase humaine recombinant (conestat alfa)
Eponge à base de collagène imprégnée de fibrinogène humain
Immunoglobuline humaine normale IV
Colle de fibrinogène et thrombine humaine
Immunoglobuline humaine anti-varicelle zona (VZV) IV
Colle de fibrinogène et thrombine humaine
Facteur von Willebrand recombinant
Albumine humaine
Facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation humains plasmatiques
Facteur Willebrand de coagulation humain plasmatique
Facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation humains plasmatiques
Albumine humaine
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B SC

Tableaux récapitulatifs

Étapes spécifiques de sécurisation

Spécialité	Étapes spécifiques d'inactivation virale				Étape d'élimination des agents infectieux
	Solvant Détergent (SD)	Pasteurisation	pH acide	Chauffage	Nanofiltration (nm)
ACLOTINE®		X			15-20 nm
ADVATE®	X				
AFSTYLA®	X				20 nm
ALBUNORM®		X			
ALBUREX®					
ALFALASTIN®		X			
ALPROLIX®					15 nm
ARTISS®	X			thermique à la vapeur	
ATENATIV®					
BENEFIX®	X				20 nm
BERINERT®		X			15-20 nm
BETAFACT®	X				15 nm
CEPROTIN®					
CINRYZE®	NR	NR	NR	NR	NR
CLAIRYG®	X				20-50 nm
CLOTTAFACT®	X			à sec	35 nm
COAGADEX®					
CONFIDEX®		X			20 nm
CUTAQUIG®					
CUVITRU®					
CYTOTECT®	X				20 nm
ELOCTA®	X				15 nm
EQWILATE®					
EVICEL®	X	composant 1 X			composant 2 28 nm
FACTANE®	X				15-35 nm
FEIBA®		X			35 nm
FIBRYGA®	X				20 nm
FIBROGAMMIN®		X			20 nm
FLEBOGAMMA DIF®	X	X	X		20 nm
GAMMAGARD®	X				35 nm
GAMMANORM®	X				
GAMMATETANOS®	X				
GAMUNEX®			X		20 nm
HAEMATE P®	X	X			
HEMLIBRA®			X		
HEMOLEVEN®	X				15 nm
HIZENTRA®					20 nm
HYQVIA®	X		X		35 nm
IDELVION®	X				20 nm
IG HEPATITE B IM-LFB®	X				

(données des laboratoires)

Spécialité	Étapes spécifiques d'inactivation virale				Étape d'élimination des agents infectieux
	Solvant Détergent (SD)	Pasteurisation	pH acide	Chauffage et autre	Nanofiltration (nm) et autre
IG VENA®					
IMMUSEVEN®				thermique à la vapeur	35 nm
IMOGAM RAGE®	NR	NR	NR	NR	NR
INTRATECT®					
IVheBex®			X		
KANOKAD®	X				20 nm
KIOVIG®	X		X		35 nm
KOVALTRY®					20 nm
NORMOSANG®	NR	NR	NR	NR	NR
NOVOEIGHT®	X				20 nm
NOVOSEVEN®	X				
NOVOTHIRTEEN®					
NUWIQ®	X				20 nm
OBIZUR®	X				15 nm
OCTAFIX®	X				20 nm
OCTAGAM®	X		X		
OCTANATE®	X			à sec	
OCTAPLAS LG®	X				chromatographie d'affinité LG
OCTAPLEX®	X				20 nm
PRIVIGEN®					20 nm
PROLASTIN®					
PROTEXEL®	X				15-20 nm
REFACTO AF®	X				35 nm
RESPREEZA®		X			20 nm
RHOPHYLAC®	X				15 nm
RIASTAP®		X			
RIXUBIS®	X				15 nm
RUCONEST®	X				15 nm
TACHOSIL®		X			
TEGELINE®			X		35 nm
TISSEEL®	X			thermique à la vapeur	
VARITECT® CP	X				20 nm
VERASEAL®	X	composant 1 X			composant 2 28 nm
VEYVONDI®	X				
VIALEBEX®		X			
VONCENTO®	X			à sec	
WILFACTIN®	X			à sec	35 nm
WILSTART®	X			à sec	15 et 35 nm
YDRALBUM®		X			
ZUTECTRA®	X				20 nm

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

Important : utiliser le nécessaire d'administration fourni avec le médicament

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
ACLOTINE®	IV	4 mL/min injection lente
ADVATE®	IV	10 mL/min injection lente
AFSTYLA®	IV	10 mL/min injection lente
ALBUNORM®	IV	4 mL/min
ALBUREX®	IV	4 mL/min
ALFALASTIN®	IV	4 mL/min injection lente
ALPROLIX®	IV	10 mL/min
ARTISS®	Application épilep- sionnelle uniquement	-
ATENATIV®	IV	1 mL/min, 6 mL/min max
BENEFIX®	IV	4 mL/min injection lente
BERINERT®	IV	4 mL/min injection lente
BETAFACT® 100 UI/mL	IV	4 mL/min injection lente
CEPROTIN®	IV	2 mL/min max
CINRYZE®	IV	1 mL/min pendant 10 mn
CLAIRYG®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive
CLOTTAFACT®	IV	4 mL/min, 20 mL/min max si hémorragies sévères
COAGADEX®	IV	20 mL/min
CONFIDEX®	IV	3 UI/kg/min, soit 8 mL/min
CUTAQUIG®	SC	15 mL/h/site (max. 40 mL/h/site)
CUVITRU®	SC	10 mL/h/pompe (max. 20 mL/h/site)
CYTOTECT®	IV	0,08 mL/kg/h puis si bonne tolérance progressivement jusqu'à 0,8 mg/kg/h
ELOCTA®	IV	10 mL/min
EQWILATE®	IV	2 à 3 mL/mn
EVICEL®	Application épilep- sionnelle uniquement	-
FACTANE®	IV	4 mL/min injection lente
FEIBA®	IV	2 U/kg/min
FIBRYGA®	IV	5 mL/min, 10 mL/min max si hémorragies sévères
FIBROGAMMIN®	IV	4 mL/mn injection lente
FLEBOGAMMA DIF® 5 %	IV	0,6 à 1,2 mL/kg/h (max. 6 mL/kg/h)
FLEBOGAMMA DIF® 10 %	IV	0,6 mL/kg/h (max. 4,8 mL/kg/h)

sang et de leurs analogues recombinants

Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾		
	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
< 25°C		2 ans		Adm. immédiate	-
2 à 8°C		2 ans	6 mois ⁽³⁾	3 h	< 25°C
2 à 8°C		3 ans	3 mois ⁽³⁾	48 h	< 25°C
< 25°C		3 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		3 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		3 ans		3 h	< 25°C
2 à 8°C		4 ans	6 mois (< 30°C)	6 h	< 30°C
≤ -20 °C		2 ans (≤ -20°C)	-	<ul style="list-style-type: none"> • 4 h entre 33 et 37°C si décongélation entre 33 et 37°C ⁽¹⁾ • 14 jours ⁽¹⁾ entre 20 et 25°C si décongélation < 25°C ⁽¹⁾ 	
2 à 8°C		3 ans	1 mois	12 h	15-25°C
< 30°C		2 ans		3 h	< 25°C
< 25°C		30 mois		8 h	< 25°C
2 à 8°C		30 mois	6 mois ⁽³⁾	12 h	< 25°C
2 à 8°C		3 ans	-	Adm. immédiate	-
< 25°C		2 ans		3 h	15-25°C
< 25°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		3 ans		6 h	< 25°C
< 30°C		3 ans		1 h	≤ 25°C
< 25°C		3 ans		8 h	< 25°C
2 à 8°C		3 ans	6 mois	Prêt à l'emploi	-
< 25°C		-	2 ans	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		Voir conditionnement	-	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		4 ans	6 mois ⁽³⁾	6 h	< 30°C
2 à 8°C		3 ans	2 mois	4 h	25°C
-18°C		2 ans (< -18°C)	-	<ul style="list-style-type: none"> • 24 h entre 20 et 25°C si décongélation entre 33 et 37°C ⁽¹⁾ • 24 h entre 20 et 25°C si décongélation < 25°C ⁽¹⁾ • 30 jours entre 2 et 8°C si décongélation entre 2 et 8°C ⁽¹⁾ 	
2 à 8°C		3 ans	6 mois ⁽³⁾	3 h	< 25°C
25°C		2 ans		3 h	< 25°C
< 25°C		2 ans		24 h	< 25°C
2 à 8°C		3 ans	-	4 h	< 25°C
< 30°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
< 30°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
GAMMAGARD®	IV	0,5 à 4 mL/kg/h (max. 8 mL/kg/h)
GAMMANORM®	SC	Débit initial 10 mL/h/pompe
GAMMATETANOS®	IM (SC possible)	Injection lente
GAMUNEX®	IV	0,6 à 1,2 mL/kg/h
HAEMATE P®	IV	4 mL/min injection lente
HEMLIBRA® 30 mg/mL HEMLIBRA® 150 mg/mL	SC	2 mL max par site d'injection
HEMOLEVEN®	IV	4 mL/min injection lente
HIZENTRA®	SC	Débit initial 20 mL/h/site
HYQVIA®	SC	Patient < 40 kg : débit initial 5 mL/h Patient ≥ 40 kg : débit initial 10 mL/h
IDELVION® 250, 500, 1 000, 2 000 UI IDELVION® 3 500 UI	IV	5 mL/min
IG HEPATITE B IM-LFB®	IM	-
IG VENA®	IV	0,46 à 0,92 mL/kg/h (max. 1,85 mL/kg/h)
IMMUSEVEN®	IV	2 mL/mn max
IMOGAM RAGE®	IM (SC possible)	-
INTRATECT®	IV	0,3 mL/kg/h (max 1,9 mL/kg/h)
IVheBex®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive
KANOKAD®	IV	2 mL/min injection lente
KIOVIG®	IV	0,5 à 6 mL/kg/h (max. 8 mL/kg/h)
KOVALTRY®	IV	2 mL/min
NORMOSANG®	IV	Injection lente > à 30 min
NOVOEIGHT®	IV	< 2 mL/ min injection lente
NOVOSEVEN®	IV	Bolus en 2 à 5 min
NOVOTHIRTEEN®	IV	2 mL/min
NUWIQ®	IV	4 mL/min
OBIZUR®	IV	1 à 2 mL/min
OCTAFIX®	IV	3 mL/min
OCTAGAM® 5 %	IV	1 à 5 mL/kg/h augmentation progressive
OCTAGAM® 10 %	IV	0,6 à 7,2 mL/kg/h augmentation progressive
OCTANATE®	IV	3 mL/min
OCTAPLAS LG®	IV	1 mL/kg/min

sang et de leurs analogues recombinants

Température conservation	Péréemption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾	
	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
< 25°C	2 ans		2 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans	1 mois ⁽³⁾	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	2 ans	-	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	3 ans	6 mois	Prêt à l'emploi	< 25°C
< 25°C	3 ans		48 h	< 25°C
2 à 8°C	30 mois 3 ans	7 jours ($\leq 30^\circ\text{C}$)	Adm. immédiate	-
2 à 8°C	2 ans	-	24 h	< 25°C
< 25°C	30 mois		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
25°C	3 ans 30 mois		8 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
< 25°C	6 mois		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	3 ans	6 mois ⁽³⁾	3 h	$\leq 25^\circ\text{C}$
2 à 8°C	3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
< 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	3 ans	-	24 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans	6 mois	3 h	15-25°C
< 25°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	30 mois	12 mois ⁽³⁾	3 h	< 25°C
2 à 8°C	2 ans	-	1 h après dilution	< 25°C
2 à 8°C	30 mois	9 mois ⁽³⁾ ($< 30^\circ\text{C}$)	4 h	< 40°C
		3 mois (entre 30 et 40°C)	24 h	2 à 8°C
< 25°C	3 ans		6 h 24 h	25°C 5°C
2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
2 à 8°C	2 ans	1 mois ⁽³⁾	24 h	< 25°C
2 à 8°C	30 mois	-	3 h	2 à 8°C
< 25°C	2 ans		24 h	2 à 8°C
< 25°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	2 ans	9 mois ⁽³⁾	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
$\leq -18^\circ\text{C}$	4 ans ($\leq -18^\circ\text{C}$)		Après décongélation : 5 jours entre 2 et 8°C 8 h entre 20 et 25°C	

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
OCTAPLEX®	IV	1 mL/min puis 2 à 3 mL/mn injection lente
PRIVIGEN®	IV	0,3 à 4,8 mL/kg/h (max. 7,2 mL/kg/h pour les patients atteints de DIP) augmentation progressive
PROLASTIN®	IV	0,08 mL/kg/min max
PROTEXEL®	IV	4 mL/min max
REFACTO AF®	IV	4 mL/min injection lente
RESPREEZA®	IV	0,08 mL/kg/min max
RHOPHYLAC®	IV/IM	-
RIASTAP®	IV	5 mL/min
RIXUBIS®	IV	10 mL/min
RUCONEST®	IV	Injection lente (5 min/flacon)
TACHOSIL®	Application épilep- sionnelle uniquement	-
TEGELINE®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive
TISSEEL®	Application épilep- sionnelle uniquement	-
VARITECT® CP	IV	Débit initial 0,1 mL/kg/h
VERASEAL®	Application épilep- sionnelle uniquement	-
VEYVONDI®	IV	4 mL/min
VIALEBEX®	IV	4 mL/min
VONCENTO®	IV	6 mL/min
WILFACTIN®	IV	4 mL/min injection lente
WILSTART®	IV	4 mL/min injection lente
YDRALBUM®	IV	4 mL/min
ZUTECTRA®	SC	Injection lente

(1) Stabilité après décongélation, ne pas mettre au réfrigérateur après décongélation.
*24 h si poches stériles intactes, 8 h si poches stériles ouvertes (sous flux stérile).

sang et de leurs analogues recombinants

Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾		
	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
< 25°C		3 ans		8 h	< 25°C
< 25°C		3 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		2 ans		3 h	< 25°C
2 à 8°C	2 ans	-		Adm. immédiate	-
2 à 8°C	3 ans	3 mois ⁽³⁾		3 h	< 25°C
< 25°C		3 ans		3 h	25°C
2 à 8°C	3 ans	-		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		5 ans		8 h	< 25°C
< 30°C	3 ans	-		3 h	< 30°C
< 25°C		4 ans		24 h	2 à 8°C
< 25°C		3 ans		Adm. immédiate	-
< 25°C		3 ans		24 h	< 25°C
< - 20°C		2 ans si < - 20°C		<ul style="list-style-type: none"> • 72 h si décongélation à temp. ambiante et conservé à < 25°C ⁽¹⁾ • 12 h si décongélation entre 33 et 37°C et conservé entre 33 et 37°C 	
2 à 8°C	Voir conditionnement	-		Prêt à l'emploi	-
-18°C	2 ans (< -18°C)	-		<ul style="list-style-type: none"> • 24 h entre 20 et 25°C si décongélation entre 33 et 37°C ⁽¹⁾ • 24 h entre 20 et 25°C si décongélation < 25°C ⁽¹⁾ • 48 h entre 2 et 8°C si décongélation entre 2 et 8°C ⁽¹⁾ 	
≤ 30°C		3 ans		3 h 24 h	25°C 2 à 8°C
< 25°C		3 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		3 ans		8 h 24 h	< 25°C 2 à 8°C
< 25°C		3 ans		24 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans	6 mois ⁽³⁾		3 h	< 25°C
< 25°C		3 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	2 ans	-		Prêt à l'emploi	-

(2) Sous réserve du respect des règles d'asepsie.

(3) Ne pas réfrigérer à nouveau et inscrire sur le conditionnement la date de mise à température ambiante.

Contacts

COORDONNÉES DES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR DES CENTRES DE RESSOURCES

Région	Centre de traitement des hémophiles	Tél. rétrocession	Tél. secrétariat pharmacie
ALSACE	CHU de Strasbourg	03 88 12 80 46	03 88 12 78 03
AQUITAINE	CHU de Bordeaux	05 57 82 13 30	05 56 79 55 03
AUVERGNE	CHU de Clermont-Ferrand	04 73 75 17 68	04 73 75 17 60
BOURGOGNE	CHU de Dijon	03 80 29 34 35	03 80 29 55 64
BRETAGNE	CHU de Rennes	02 99 28 42 50	02 99 28 42 50
	CHU de Brest	02 98 22 33 67	02 98 34 25 64
CENTRE	CHU de Tours	02 47 47 69 90	02 47 47 83 90
CHAMPAGNE-ARDENNES	CHU de Reims	03 26 78 93 16	03 26 78 39 87
FRANCHE-COMTÉ	CHU de Besançon	03 81 66 86 09	03 81 66 84 92
	CHU Cochin	01 58 41 23 09	01 58 41 22 97
PARIS	CHU Necker	01 44 49 51 33	01 44 49 51 92
	CHU Bicêtre	01 45 21 29 59	01 45 21 29 64
ÎLE-DE-FRANCE	CH Versailles	01 39 63 81 57	01 39 63 81 53
	CH Montmorency	01 45 21 32 12	01 45 21 29 64
LANGUEDOC-ROUSSILLON	CHU de Montpellier	04 67 33 68 43	04 67 33 85 62
LIMOUSIN	CHU de Limoges	05 55 05 61 55	05 55 05 61 55
LORRAINE	CHU de Nancy	03 83 15 44 67	03 83 15 44 10
MIDI-PYRÉNÉES	CHU de Toulouse	05 67 77 10 73	05 67 77 10 55
NORD-PAS DE CALAIS	CHU de Lille	03 20 44 44 52	03 20 44 60 11
BASSE-NORMANDIE	CHU de Caen	02 31 06 46 66	02 31 06 46 66
	CHU de Rouen	02 32 88 81 54	02 32 88 82 07
PICARDIE	CHU d'Amiens	03 22 08 71 60	03 22 08 71 40
PROVENCE-ALPES	CHU Nice	04 92 03 62 71	04 92 03 62 71
CÔTE AZUR	CHU de Marseille	04 91 38 39 36	04 91 38 39 35
	CHU de Nantes	02 40 08 44 05	02 40 08 41 54
PAYS DE LOIRE	CH du Mans	02 43 43 29 60	02 43 43 43 76
	CHU d'Angers	02 41 35 40 71	02 41 35 35 41
POITOU-CHARENTES	CHU de Poitiers	05 49 44 38 01	05 49 44 38 01
	CHU de Lyon	04 72 11 03 91	04 72 35 72 45
	CHU de Saint-Etienne	04 77 82 80 78	04 77 82 80 70
RHÔNE-ALPES	CHU de Grenoble	04 76 76 51 76	04 76 76 54 97
	CH Annecy	04 50 63 68 37	04 50 63 62 46
	CH de Chambéry	04 79 96 51 96	04 79 96 51 96
MARTINIQUE	CHU de Fort-de-France	05 96 55 21 35	05 96 55 21 35
CORSE	CH de Bastia (CRTH à Marseille)	04 95 59 13 02	04 95 59 13 02
LA RÉUNION	CHU de la Réunion	02 62 90 63 53	02 62 90 53 50

Adresse des pharmacies à usage intérieur

Hôpital Hautepierre, 1 avenue Molière - 67098 STRASBOURG

Hôpital Pellegrin, 1 place Amélie Raba Leon - 33076 BORDEAUX

Hôpital Gabriel Montpied, 30 place Henri Dunant - 63003 CLERMONT-FERRAND

Hôpital du Bocage, 14 rue Gaffarel - 21080 DIJON

Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux - 35033 RENNES

Hôpital Cavale Blanche, boulevard Tanguy Prigent - 29609 BREST

Hôpital Trousseau, route de loches - 37170 CHAMBRAY-LÈS-TOURS

Hôpital Robert Debré, avenue du général Koenig - 51092 REIMS

Hôpital Jean Minjoz, boulevard Fleming - 25030 BESANÇON

Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques - 75014 PARIS

Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres - 75015 PARIS

Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc - 94275 LE KREMLIN-BICÊTRE

Hôpital Mignot, 177 rue de Versailles - 78157 LE CHESNAY

Hôpital Simone Weil, 1 rue Jean Moulin - 95160 MONTMORENCY

Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 MONTPELLIER

Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luter King - 87042 LIMOGES

Hôpital Brabois, 4 rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY

Hôpital Purpan, place du Docteur Baylac - 31059 TOULOUSE

Hôpital de Lille, rue Philippe Marache - 59037 LILLE Cedex

Hôpital Côte de Nacre, avenue de la Côte de Nacre - 14033 CAEN

Hôpital Charles Nicolle, 1 rue de Germont - 76000 ROUEN

CHU Amiens, route de Conty - 80054 AMIENS

Hôpital de l'Archet, 151 route de Saint Antoine de Ginestière - 06202 NICE

Hôpital de la Conception, 147 boulevard Baille - 13005 MARSEILLE

Hôpital Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau - 44093 NANTES

Centre Hospitalier du Mans, 194 avenue Rubillard - 72037 LE MANS

Hôpital d'Angers, 4 rue Larrey - 49933 ANGERS

Hôpital La Milétrie, 2 rue de la Milétrie - 86000 POITIERS

Groupement Hospitalier Est, 28 avenue du Doyen Lépine - 69677 BRON Cedex

Hôpital Nord, avenue Albert Raimond - 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ

Hôpital Nord A. Michallon, boulevard de la Chantourne - 38700 LA TRONCHE

CTL 21, impasse des Illettes, Z.I. des îles - 74370 METZ-TESSY

Hôpital de Chambéry, 8 square Massalaz - 73011 CHAMBERY

Hôpital Zobda-Quitman, quartier La Meynard - 97200 FORT-DE-FRANCE

Hôpital de Bastia, route impériale - 20604 BASTIA

Hôpital Félix Guyon, allée des Topazes, CS 11021 - 97400 SAINT-DENIS

COORDONNÉES DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS (liste non exhaustive)

Association	Coordonnées
Association Française des Hémophiles (AFH)	6 rue Alexandre Cabanel - 75739 PARIS Cedex 15 Tél. : 01 45 67 77 67 - Fax : 01 45 67 85 44 E-mail : info@afh.asso.fr - www.afh.asso.fr/
Association IRIS (Immuno-déficience primitive, recherche, information, soutien)	195 avenue Victor Hugo - 54200 TOUL Tél. : 03 83 64 09 80 www.associationiris.org/
Association des Malades Souffrant d'Angio-œdèmes (AMSAO)	Secrétaire AMSAO 19 rue du Strengfeld - 67450 MUNDOLSHEIM Tél. : 03 88 81 89 71 Email : amsao@free.fr - www.amsao.fr/
ADAAT Alpha1-France (Déficit en alpha-1 antitrypsine)	2719 route des Courounets - 82350 ALBIAS Email : adaat@alpha1-france.org

CENTRE DE RÉFÉRENCE OU SOCIÉTÉS SAVANTES (liste non exhaustive)

Centre	Coordonnées
Centre Français de Porphyries	Répondeur 24h sur 24h au 01 47 60 63 34 Hôpital Louis Mourier - 178 rue des Renouillers - 92701 COLOMBES Cedex Tél. : 01 47 60 63 31 / Fax : 01 47 60 67 03 www.porphyrerie.net
CEREDIH (Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires)	Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres - 75743 PARIS Cedex 15 registre.ceredih@nck.aphp.fr
MHEMO (Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles)	Groupement Hospitalier Est - Hôpital Cardiologique Louis Pradel - 59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 11 88 22 https://mhemmo.fr
Centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW)	Pôle d'Hématologie - Institut Cœur Poumons - Bd J. Leclercq 59037 LILLE Cedex Tél. : 03 20 44 48 45
Centre de référence hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH)	Groupement Hospitalier Est - Hôpital Cardiologique Louis Pradel 59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 11 88 22
Centre National de Référence des Angioœdèmes à Kinines (CREAK)	http://www.haei.org/fr/node/1332/10 Site Grenoble : CHU Grenoble - Hôpital Nord à la Tronche, bd de la Chantourne - 38700 LA TRONCHE Tél. : 04 76 76 76 40 creak@chu-grenoble.fr Site Lyon : Hospices Civils de Lyon - Hôpital Edouard Herriot - 69000 LYON Site Lille : CHU Lille - Hôpital Claude Heriez - 59000 Lille
ORPHANET (Portail des maladies rares et médicaments orphelins)	Orphanet INSERM US14 - Rare Disease Platform 96 rue Didot - 75014 PARIS, France Tél. : 01 56 53 81 37 - Fax : 01 56 53 81 38 info-services@maladiesraresinfo.org - Tél. : 0 810 631 920 www.orpha.net - www.maladiesraresinfo.org
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)	91 bd de Sébastopol - 75002 PARIS Tél. : 01 43 43 01 00 www.cngof.fr
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)	contact@sfar.org https://sfar.org
Centre national de référence des microangioopathies thrombotiques (CNR-MAT)	Hôpital Saint-Antoine - 184 rue du faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS Tél. : 01 49 28 26 21 www.cnr-mat.fr

**CONTACTS DES 31 CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT (Données ANSM 2019)**

Villes	Téléphone	Courriel	Fax
AMIENS	03 22 08 70 96	pharmacovigilance@chu-amiens.fr	03 22 08 70 95
ANGERS	02 41 35 45 54	pharmacovigilance@chu-angers.fr	02 41 35 55 02
BESANCON	03 81 66 84 74	pharmacovigilance@chu-besancon.fr	03 81 66 85 58
BORDEAUX	05 56 79 55 08	pharmacovigilance@u-bordeaux.fr	05 57 57 46 60
BREST	02 98 34 79 75	crpv.brest@chu-brest.fr	02 98 34 79 77
CAEN	02 31 06 46 72	pharmacovigilance@chu-caen.fr	02 31 06 46 73
CLERMONT-FERRAND	04 73 75 48 31	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr	04 73 75 48 32
DIJON	03 80 29 37 42	pharmacovigilance@chu-dijon.fr	03 80 29 37 23
GRENOBLE	04 76 76 51 45	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr	04 76 76 56 55
LILLE	03 20 96 18 18	pharmacovigilance@chru-lille.fr	03 20 44 56 87
LIMOGES	05 55 05 67 43	pharmacovigilance@chu-limoges.fr	05 55 05 62 98
LYON	04 72 11 69 97	centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr	04 72 11 69 85
MARSEILLE	04 91 74 75 60	pharmacovigilance@ap-hm.fr	04 91 74 07 80
MONTPELLIER	04 67 33 67 57	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr	04 67 33 67 51
NANCY	03 83 65 60 85	crpv@chu-nancy.fr	03 83 65 61 33
NANTES	02 40 08 40 96	pharmacovigilance@chu-nantes.fr	02 40 08 40 97
NICE	04 92 03 47 08	pharmacovigilance@chu-nice.fr	04 92 03 47 09
PARIS – Pitié-Salpêtrière	01 42 16 16 79	pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr	01 42 16 16 88
PARIS – HEGP	01 56 09 39 88	crpv.hegp@egp.aphpr.fr	01 56 09 56 67
PARIS – Henri Mondor	01 49 81 47 00	hmn-pharmacovigilance@aphp.fr	01 49 81 47 63
PARIS – Saint-Antoine	01 43 47 54 69	pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr	01 43 07 07 11
PARIS – Cochin Port Royal	01 58 41 34 79 01 43 35 59 16	pharmacovigilance.hupc@aphp.fr	01 43 35 59 17
PARIS – Fernand Widal	01 40 05 43 34	pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr	01 40 35 76 28
POITIERS	05 49 44 38 36	pharmaco.clin@chu-poitiers.fr	05 49 44 38 45
REIMS	03 26 78 77 80	pharmacovigilance@chu-reims.fr	03 26 83 23 79
RENNES	02 99 28 43 63	pharmacovigilance@chu-rennes.fr	02 99 28 24 26
ROUEN	02 32 88 90 79	pharmacovigilance@chu-rouen.fr	02 32 88 90 49
SAINT-ÉTIENNE	04 77 12 77 37	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr	04 77 12 77 74
STRASBOURG	03 88 11 64 80	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr	03 88 11 67 26
TOULOUSE	05 61 25 51 12	pharmacovigilance@chu-toulouse.fr	05 61 25 51 16
TOURS	02 47 47 37 37	crpv@chu-tours.fr	02 47 47 38 26

CONTACTS LABORATOIRES ET PHARMACOVIGILANCE (Données laboratoires)

Laboratoires	Téléphone	Courriel	Fax	Site internet
BAXTER	01 34 61 51 49	france_vigilance@baxter.com	01 34 61 24 12	baxter.fr
BAYER HEALTHCARE	0 800 87 54 54	frenchdrugsafety@bayerhealthcare.com	03 28 16 39 09	bayerhaelthcare.fr
BIOTEST	01 84 17 56 20	info@biotest.fr	01 39 20 20 81	biotest.Com
CSL BEHRING	01 53 58 54 00	pharmacovigilancefrance@cslbehring.com	01 53 58 56 83	cslbehring.fr
ETHICON	01 55 00 22 33	ethio@jnfr.jnj.com	01 55 00 28 34	fr.ethicon.com
GRIFOLS	04 42 54 44 00	https://www.grifols.com/en/notification-of-adverse-reaction		grifols.com
LFB BIOMEDICA-MENTS	01 69 82 70 04	infomed@lfb.fr pharmacovigilance@lfb.fr	01 69 82 73 25	groupe-lfb.com
NOVO NORDISK	08 00 80 30 70	infomed@novonordisk.com	01 41 97 66 01	novonordisk.fr
OCTAPHARMA	01 41 31 00 00	fr2pharmacovigilance@octapharma.com	01 41 31 80 11	octapharma.com
ORPHAN EUROPE	01 47 73 64 58	DPTPharmacovigilance@orphan-europe.com	01 49 00 18 00	orphan-europe.com
PFIZER	01 58 07 33 89	https://www.pfizer.fr/contact	01 41 02 79 71	pfizer.fr
SANOPI PASTEUR	0 800 394 000	https://www.sanofi.fr		sanofi.fr
SOBI	01 85 78 03 40	vigilance.fr@sobi.com	01 85 78 03 41	www.sobifrance.fr
TAKEDA	01 56 61 48 48	pharmacovigilance@takeda.com		takeda.com

INFORMATIONS POUR LES LIVRAISONS EN URGENCE (Données laboratoires)

Fournisseur	Téléphone
BAXTER	01 34 61 51 25 (livraison avec surcoût)
BAYER HEALTHCARE	Appel du délégué médical local
BIOTEST	Pas de possibilité de livraison en urgence
CSL BEHRING	06 10 70 41 13 (CSP)
ETHICON	Pas de possibilité de livraison en urgence
GRIFOLS	04 42 54 44 00
INRESA	03 89 70 76 60 avant 15h00 (livraison avec surcoût)
LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10 (livraison avec surcoût)
NOVO NORDISK	Astreinte NOVO NORDISK (via régulation SAMU92/SOS LABO) au 0800 80 30 70
OCTAPHARMA	01 64 77 89 36
ORPHAN EUROPE	01 47 73 64 58, tél. du siège sur lequel un répondeur indiquera le portable d'astreinte du pharmacien. Ce dernier décidera de l'envoi d'un colis urgent ou indiquera l'hôpital le plus proche pouvant dépanner
PFIZER	01 70 95 05 00
SANOPI PASTEUR	Pas de possibilité de livraison en urgence
SOBI	Appel du délégué médical local
TAKEDA	01 40 67 34 34 (livraison avec surcoût)
VIROPHARMA	03 21 60 97 10

Lexique

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel (ex-ATU nominative)
AAP	Autorisation d'Accès Précoce (ex-RTU)
Ac	Anticorps
AFSSAPS	Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, aujourd'hui ANSM
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATU(n)	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
AVK	Anti-Vitamine K
CG	Culot Globulaire
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
EFS	Etablissement Français du Sang
F	Facteur
GHS	Groupement Homogène de Séjours
Ig	Immunoglobuline
INR	International Normalized Ratio (standardisation du suivi des patients sous AVK exclusivement)
InVS	Institut de Veille Sanitaire aujourd'hui Santé publique France
NaCl	Chlorure de sodium
MDP	Médicament Dérivé du Plasma humain
MDS	Médicament Dérivé du Sang humain
PSL	Produit Sanguin Labile
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
Rh	Rhésus
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TP	Taux de Prothrombine
U	Unités
UB	Unités Bethesda
UCFE	Unité de Correction de Facteur VIII
FECU	Factor Eight Correctional Unit
UI	Unité Internationale
FVW	Facteur Von Willebrand
vWFRCo	Facteur Willebrand exprimé en cofacteur de la ristocétine

Bibliographie

Partie réglementaire

Lois :

- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de Transfusion Sanguine et de médicaments dérivés du sang humain.
- Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme et modifiant le Code de la Santé Publique. Décrets d'application du 4 mars 1999 (Décrets n° 99-142 à 151).
- Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- Loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement pour la sécurité sociale pour 2015.
- Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Décrets :

- Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).
- Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le Code de la Santé Publique. JO du 7 mai 1995.
- Décret n° 2004-546 du 15 Juin 2004 définit 5 catégories de médicaments soumis à prescription restreinte.
- Décret n° 2008-108 du 5 février 2008 sur la validité d'une ordonnance renouvelable, exprimée dans le cadre d'un traitement chronique.
- Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement.
- Décret n° 2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en autotraitement.
- Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.
- Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.
- Décret n° 2015-100 du 2 février 2015 relatif au plasma dans la production intervient un processus industriel.
- Décret n° 2016-995 du 20 juillet 2016 relatif aux lettres de liaison.

Arrêtés :

- Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
- Arrêté du 24 décembre 1997 relatif aux conditions d'utilisation des traitements automatisés des informations dans la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang.
- Arrêté du 3 février 2015 relatif aux modalités de conservation en vue de la délivrance, de la délivrance et de la traçabilité des plasmas à finalité transfusionnelle dans la production desquels intervient un processus industriel bénéficiant d'une autorisation d'importation.

Instructions :

- Instruction DGS/DGOS du 20 janvier 2017 relative au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel.
- Instruction DGS/DGOS du 3 mars 2017 relative à la dispensation des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX qui a pour objet de rappeler que les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé doivent être en mesure de dispenser sans modification les facteurs anti-hémophiliques VIII et IX prescrits, à l'exception des cas justifiés des situations d'urgence médicale.
- Instruction DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole.

Circulaires :

- Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
- Circulaire DHOS/F/DSS/1 A n° 2005-181 du 5 avril 2005 relative à la campagne tarifaire 2005 des établissements de santé antérieurement financés par dotation globale.
- Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en Immunoglobulines normales et à la gestion des situations de tension.

Décisions :

- Décision n° 349717 du 23 juillet 2014 du conseil d'état statuant en contentieux sur le plasma frais congelé déleucocyté viro-inactivé par solvant-détergent (SD) dans la préparation duquel est intervenu un processus industriel.
- Décision du 02 février 2018 relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- Décision du 01/04/2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

Recommandations ANSM, société savante ou centre de référence

- Arrêt de la Cour de Justice de l'Union européenne, 1^{ère} chambre, du 13 mars 2014, Octapharma France SAS c/Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, AFF. C-512/12.
- Note DHOS/SDE/bureauE2 du 25/08/2008 sur la prescription et la disponibilité des médicaments à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le contexte d'une situation internationale de forte tension des approvisionnements.
- Alerte MED 2010 10 / B 27 du 27 décembre 2010 « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (Ig IV) ».
- Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) 26/03/2014 - Ministère des affaires Sociales et de la sante, DGS, Département des Urgences Sanitaires : Tension d'approvisionnement en Immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses sur le marché français : Rappel de la hiérarchie des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses IGIV).
- Avis n° 55 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) du 1^{er} octobre 1997 sur l'information donnée aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par des composants du sang.
- Avis n° 85 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) du 4 novembre 2004 sur l'information à propos du risque de transmission sanguine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- Recommandations AFSSAPS 28/03/2003 : Concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique.
- Recommandation du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Décembre 2017 - Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif.
- Recommandations pour la pratique clinique de l'HAS septembre 2007 sur la prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose.
- Recommandations du CEREDIH et de PERMEDES du 26/03/2013 sur l'utilisation du GAMMAGARD® (Takeda).
- Recommandations du haut conseil de la santé publique (HCSP) du 24 mai 2013 relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies.
- Guide des vaccinations édition 2012, Direction Générale de la Santé, Comité technique des vaccinations.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 11/06/2014 : Conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 19/07/2012 : Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 01/06/2017 : Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur.
- Rapport de février 2004 concernant l'Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé et par les tissus et fluides d'origine humaine.
- Dossiers techniques ou résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque médicament commercialisé par les laboratoires : BAXTER S.A. - BAYER HEALTHCARE - BIOTEST - CSL BEHRING - ETHICON - GRIFOLS - INRESA - LFB BIOMEDICAMENTS - NOVO NORDISK - OCTAPHARMA - ORPHAN EUROPE - PFIZER - SANOFI-PASTEUR - ROCHE- SOBI - TAKEDA.
- RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par NOVOSVEN® (Eptacog alfa activé) pour le « traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs », hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique. VERSION 1, JUILLET 2017.
- Rougeole : Aide-mémoire sur les recommandations vaccinales et sur les mesures préventives autour d'un cas ; Mars 2018. Ministère des solidarités et de la santé.
- NOTE D'INFORMATION - DGS/PP2/DGOS/PF2/2018/134 du 31 mai 2018 - actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.
- Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes - ANSM (18/04/2019).
- Note d'information n° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.

- Guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France - Conservation, reconstitution, administration - ANSM - 23/09/2019.
- Stratégie du CREAK face aux tensions d'approvisionnements durables des produits dérivés du sang 04/06/2018.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand. Septembre 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2876005/fr/maladie-de-willebrand
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hémophilie. 21 octobre 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie.
- <https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf>

Publications

- M. Chalopin, I. Lopez, I. Vincent, N. Stieltjes. Déficiences constitutionnelles RARES en facteurs de la COAGULATION. *Le Moniteur Hospitalier* 2013 ; 261:19-28.
- V. Chamouard, C. Chevallier, E. Pelus, V. Cahoreau, F. Danieau, I. Lopez, E. Togyueni, R. Varin. Portage des Médicaments rétrocédés au domicile des patients : intérêts, limites et perspectives *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2013 ; 48 : 122-126.
- S. Meunier, *Le pédiatre*, Cahier FMC 2019.
- Meunier S. *et al.* Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. *Archives de Pédiatrie*, 2009 ; 16 : 1571-8.
- S. Perrin, I. Vincent, I. Lopez, N. Stieltjes. La maladie de willebrand. *Le Moniteur Hospitalier* 2012 ; 251: 15-23.
- Piitulainen E., Bernspang E., Bjorkman S., *et al.* Tailored pharmacokinetic dosing allows self-administration and reduces the cost of IV augmentation therapy with human alpha(1)-antitrypsin *Eur J Clin Pharmacol* 2003 ; 59 : 151-156).
- Runyon BA. American Association for the Study of Liver Diseases practice guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. *Hepatology*. 2013 Apr; 57(4): 1651-3.
- Schevd JF. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires EMC. *Hématologie*, 13-021-B-10; 2008.
- C. Solomon. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *British Journal of Anaesthesia* 104 (5)/555-62 (2010). Doi: 10.1093/bja/aeq058.
- Steib A., Tacquard C., Cinca E., Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente. Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire. *Médecine Thérapeutique*. *mt* 2017 ; 23 (1) : 4-13.
- J. Traclet , P. Delaval , P. Terrioux , J.-F. Morneix Traitement substitutif de l'emphysème au cours du déficit en alpha-1 antritypsine. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 32, numéro 4, pages 435-446 (avril 2015).
- WFH guidelines. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* (2013), 19 e1-e47.

Dossiers techniques, RCP et dossiers du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier

- «Médicaments dérivés du sang : évaluation thérapeutique» 1997, tome XVIII, 2-3.
- «Facteurs antihémophiliques, traitement substitutif de l'hémophilie A et B». 2003, tome XXIV, 3-4.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven®, du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques» 2007, tome XXVIII, 4-5.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 2^{ème} partie : Traumatologie» 2007, tome XXVIII, 6.
- «Immunoglobulines humaines normales sous-cutanées : traitement substitutif» 2008, tome XXIX, 1.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 3^{ème} partie : Gynéco-obstétrique» 2008, tome XXIX, 2.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 4^{ème} partie : Chirurgie cardiaque» 2008, tome XXIX, 3.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven®, du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 5^{ème} partie : Hématologie» 2009, tome XXX, 1.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 6^{ème} partie : Hépatogastroentérologie» 2009, tome XXX, 2.
- «Place des immunoglobulines humaines dans la prise en charge des rejets humoraux de la transplantation rénale» 2011, tome XXXI, 1.
- «Plasma solvant-détergent : plasmas thérapeutiques, OCTAPLASLG®, utilisation dans les microangiopathies thrombotiques» décembre 2016, XXXVII, 6.



Pour donner votre avis ou proposer de nouvelles rubriques ou informations, vous pouvez :

- envoyer un mail à l'adresse : isabelle.lopez@aphp.fr
- ou découper et renvoyer ce coupon à : Isabelle Lopez

Service Pharmacie hôpital Cochin

27 rue du faubourg Saint Jacques - 75014 Paris

Nom : Prénom :

Hôpital ou structure :

Profession :

Adresse : Mail :

Texte :

.....

.....

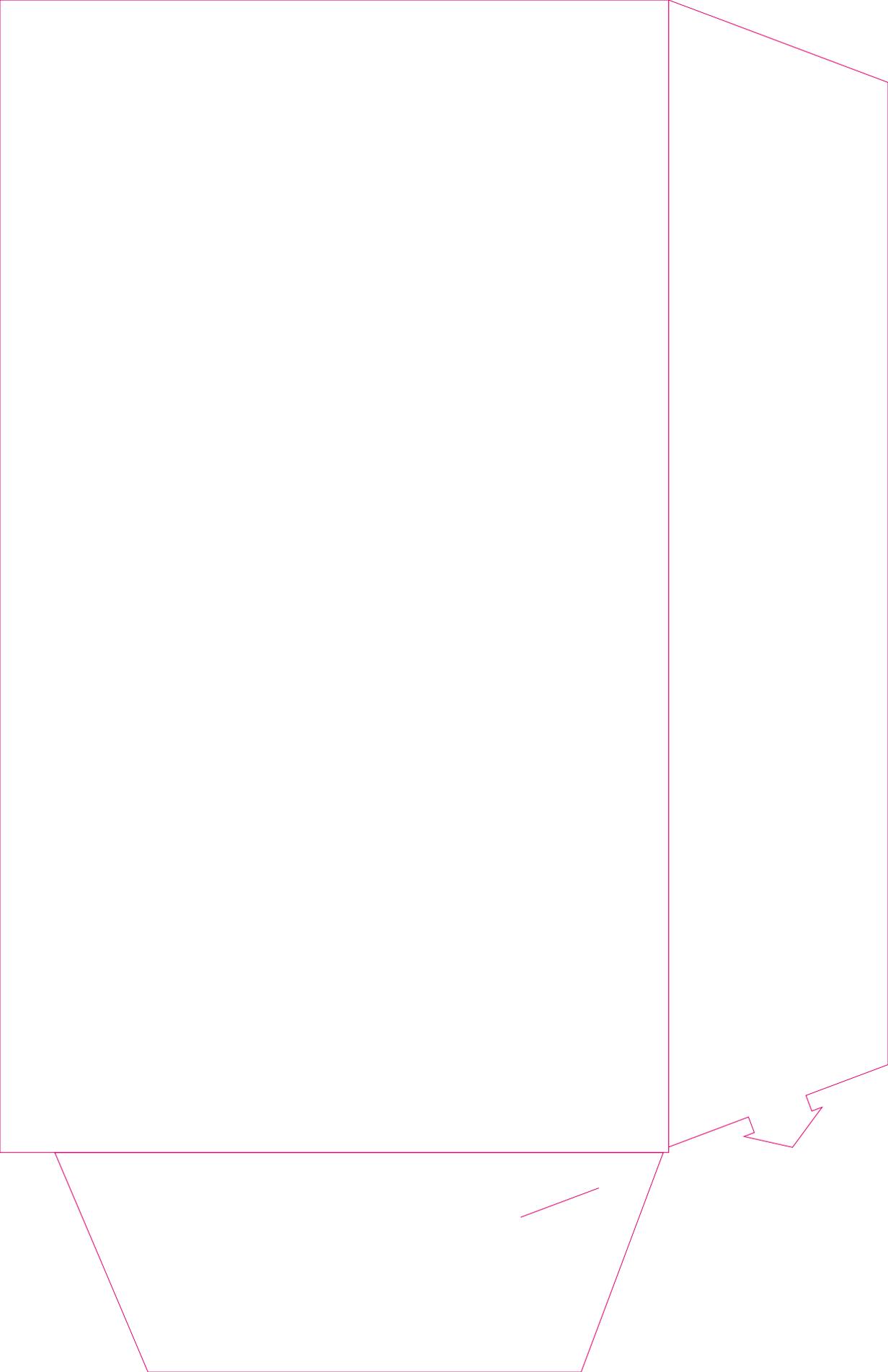
.....

.....

.....

.....

Isabelle Lopez
Service Pharmacie hôpital Cochin
27 rue du faubourg Saint Jacques
75014 Paris



D-21-0188 - DÉCEMBRE 2021 - Crédit photos : Adobe Stock - Conception, réalisation : Pasaya