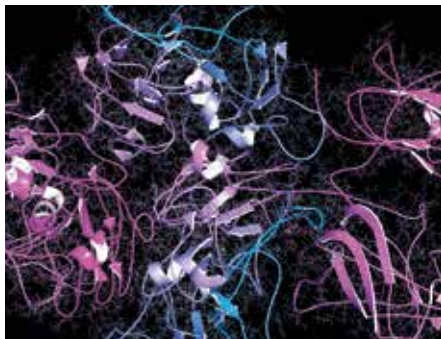




LES médicaments dérivés du plasma humain et leurs analogues recombinants

Modalités pratiques



- Isabelle LOPEZ
- Véronique CAHOREAU
- Valérie CHAMOUARD
- Christine CHEVALLIER BRILLOIT
- Florence DANIEAU
- Lilia DJOUDI
- Eric PELUS
- Elise TOGUYENI
- Rémi VARIN
- Isabelle VINCENT

Pharmaciens hospitaliers

Préface

Les médicaments dérivés du sang sont depuis près de vingt trois ans présents au sein des pharmacies à usage intérieur. Leur acte de naissance remonte au 4 janvier 1993, date de publication de la loi conférant aux produits sanguins stables le statut de médicament. Mais ce n'est qu'en 1995 que ces médicaments « si particuliers » entreront massivement dans nos pharmacies à usage intérieur chargées d'en assurer l'approvisionnement, la détention, la dispensation, la traçabilité et le bon usage.

Dès 1999, une première version de ce livret traitant des modalités pratiques d'administration des médicaments dérivés du plasma humain et de leurs analogues recombinants a été élaborée par les pharmaciens Isabelle Lopez et Lilia Djoudi, en collaboration avec les médecins du centre des hémophiles de l'hôpital Cochin – Hôpitaux universitaires Paris centre, les docteurs Natalie Stieltjes et Valérie Roussel Robert.

Fort de son succès auprès des équipes soignantes et des pharmacies à usage intérieur, ce livret s'est enrichi au fil des années et des mises à jour régulières pour devenir une référence et un document ressource pour l'ensemble des professionnels de santé concernés.

Cette édition 2018 (14^{ème} version) est toujours réalisée sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), société savante regroupant l'ensemble de la profession pharmaceutique exerçant en pharmacie à usage intérieur et en officine. Elle a été rédigée par les membres du groupe PERMEDES (plateforme d'échange et de recherche sur les médicaments dérivés du sang et analogues recombinants) de la SFPC.

Cette nouvelle version intègre les nombreuses modifications survenues dans le domaine. Les informations contenues dans ce livret trouvent leur source dans les résumés et caractéristiques des produits (RCP), les textes réglementaires, mais également les recommandations professionnelles et comprennent pour chaque spécialité : l'ensemble des présentations disponibles, les principales utilisations thérapeutiques et les posologies, les voies et les débits d'administration, les modalités de conservation avant et après reconstitution, et enfin les précautions d'emploi et les éléments qui peuvent constituer une aide lors de l'administration.

Le plasma médicament est devenu récemment un médicament sous la responsabilité du pharmacien et délivré uniquement par les PUI. Un Elearning est mis à la disposition des pharmaciens pour se former sur ce nouveau MDS sur le site de l'université de Rouen (<https://monuniv.univ-rouen.fr> ou via le site de la SFPC : <http://sfpc.eu.fr>).

Ce livret constitue un ouvrage de référence dans le domaine, à la fois complet et facilement utilisable au quotidien par les équipes dans leur pratique courante. Il constitue une production phare de notre société savante de part son utilisation et sa diffusion très large sur le territoire national, au sein de l'ensemble des équipes médicales, infirmières, et pharmaceutiques.

Pr Rémi Varin
coordonnateur du groupe PERMEDES

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 Hôpitaux Universitaires Paris Centre - Cochin Pharmacie 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@ch-troyes.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
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 8

ALBUMINE HUMAINE ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Albumine humaine : 17

ALBUNORM® 40 g/l (4 %)
ALBUNORM® 50 g/l (5 %)
ALBUNORM® 200 g/l (20 %)
VIALEBEX® 40 mg/ml (4 %)
VIALEBEX® 50 mg/ml (5 %)
VIALEBEX® 200 mg/ml (20 %)
YDRALBUM® 200 g/l (20 %)

Plasma thérapeutique : 21

OCTAPLAS LG®

IMMUNOGLOBULINES

Immunoglobulines humaines normales : 25

- IV CLAIRYG®
..... FLEBOGAMMA DIF®
..... GAMMAGARD®
..... KIOVIG®
..... OCTAGAM®
..... PRIVIGEN®
..... TEGELINE®
- SC GAMMANORM®
..... HIZENTRA®
- SC avec hyaluronidase humaine recombinante HYQVIA®

Immunoglobulines spécifiques : 37

- 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 : 53

ADVATE®
AFSTYLA®
ELOCTA®
FACTANE®
HAEMATE®
HELIXATE® NexGen
KOVALTRY®
NOVOEIGHT®
NUWIQ®
OCTANATE®
OCTANATE® LV
REFACTO AF®

Facteurs IX antihémophiliques B : 60

ALPROLIX®
BENEFIX®
BETAFACT®
IDELVION®

MONONINE®
OCTAFIX®
RIXUBIS®

Concentrés de complexe prothrombique activé, facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin : 66

FEIBA®
NOVOSEVEN®
OBIZUR®

Facteur von Willebrand : 70

VONCENTO®
WILFACTIN®
WILSTART®

Autres facteurs de la coagulation : 73

- Facteur XI HEMOLEVEN®
- Facteur XIII FIBROGAMMIN®
- Fibrinogène CLOTTAFACT®
..... RIASTAP®
- Concentrés de complexes prothrombiques CONFIDEX®
..... KANOKAD®
..... OCTAPLEX®

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation : 85

- Anti-thrombine III ACLOTINE®
- Protéine C PROTEXEL®

INHIBITEURS DE PROTÉINASES

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases : 89

- Inhibiteur de la C1 estérase BERINERT®
..... CINRYZE®
..... RUCONEST®
- Alpha-1 antitrypsine ALFALASTIN®
..... RESPREEZA®

COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE

Colles biologiques : 95

- Colles biologiques congelées ARTISS®
..... EVICEL®
..... TISSEEL®
- Matrice pour collage tissulaire TACHOSIL®

Hémine humaine : 101

NORMOSANG®

TABLEAUX RÉCAPITULATIFS

Statut des MDS et de leurs analogues recombinants 104

Étapes spécifiques de sécurisation 108

Modalités d'administration et de conservation des MDS et de leurs analogues recombinants 112

Contacts 116

- 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 121

Votre avis sur la brochure 125

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), ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). 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 nouveau MDS, le plasma thérapeutique PFC-SD.
- **Immunoglobulines**
 - Immunoglobulines 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.
 - Immunoglobulines humaines normales SC** : utilisées en thérapeutique substitutive de déficits immunitaires.
 - Immunoglobulines spécifiques IV** : anti-D, anti-varicelle/zona, anti-CMV, anti-HBS.
 - Immunoglobulines spécifiques IM** : anti-HBS, anti-tétanique, anti-rabique.
 - Immunoglobuline spécifique SC** : anti-HBS.
- **Facteurs de la coagulation** : facteurs antihémophiliques, facteur Willebrand, CCP (concentrés de complexe prothrombique ou PPSB), fibrinogène, facteur VII, facteur XI et facteur 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.
- **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 • RÈGLEMENTATION

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 efficiente 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 devra être mis en place dans les établissements de santé, ainsi que les règles à respecter pour les principales étapes du circuit du médicament.

Un nouveau MDS : « 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 désormais un **médicament dérivé du sang** en France par décision du 23 juillet 2014 du Conseil d'Etat.

Ainsi le **plasma poolé et traité par solvant-détergent** (processus industriel) a été **exclu** de la liste des **produits sanguins labiles** (PSL) depuis le 1^{er} février 2015 et ne peut plus être fabriqué **que par des établissements pharmaceutiques**. L'EFS ne possédant pas ce statut, il n'a plus été autorisé à produire son PFC-SD à compter du 31 janvier 2015.

L'EFS continue néanmoins 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®**.

A titre transitoire, la délivrance du plasma SD ayant le statut de MDS avait été confiée à l'EFS et aux dépôts de sang des établissements de santé (par dérogation au monopole pharmaceutique). Mais, désormais, 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 donc maintenant 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 obtenue (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. 108 et 109 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 (autorisation de mise sur le marché AMM ou autorisation temporaire d'utilisation ATU), 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 donneurs 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

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.

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 événements sanitaires indésirables, <https://signalement.social-sante.gouv.fr>).

C • INFORMATION DU PATIENT ET RETRAIT DE MÉDICAMENT 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 1er octobre 1997 sur l'information à donner aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-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 Creutzfeldt-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 et du marché international.

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).
- 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/bureau2 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 (IglV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français » actualisée le 18/09/2013 ;

- **Recommandations** d'utilisation du **GAMMAGARD®** (Shire) 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 (IglV).

- les inhibiteurs de la C1 estérase
- l'alpha-1 antitrypsine

B • STOCKAGE - CONSERVATION - TRANSPORT

- Conservation à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler (sauf pour ARTISS®, EVICEL®, OCTAPLAS LG® et TISSEEL® qui doivent être conservés à température négative).
- Pour les médicaments qui se conservent à température ambiante (< 25°C) : les conserver au réfrigérateur si la température extérieure est supérieure à 25°C et s'il n'existe pas d'indication contraire.
- Amener le(s) flacon(s) ou la seringue à température ambiante avant administration.

Généralités sur la gestion des grands froids et grands chauds :

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

- Conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid - Annexe 3 du Bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur - Mise au point (11/06/2014)
- Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur - Mise au point (01/06/2017)

Conservation RCP	Température entre +2°C et +8°C	Température inférieure à 25 ou 30°C	Température ambiante
Conditions extrêmes			
Vague de chaleur	Stockage : sans conséquence si rapidement utilisé Transport : emballage isotherme réfrigéré sans congélation	Stockage : sans conséquence si ponctuel quelques jours ou semaines (essais de stabilité plusieurs semaines à 40 °C) Transport : emballage isotherme non réfrigéré	Stockage : sans conséquence (essais de stabilité 6 mois à 40 °C) Transport : emballage isotherme non réfrigéré
Épisodes de grand froid	Stockage : sans conséquence Transport : attention congélation pouvant avoir des conséquences	Stockage : sans conséquence si quelques heures Stockage et transport : attention congélation pouvant avoir des conséquences	

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.

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 (dilution au 1/2 dans du glucose 5 % ou du NaCl 0,9 % selon la natrémie), **IMOGAM RAGE®** (dans du NaCl 0,9 %), **NORMOSANG®** (dans du NaCl 0,9 %).
- 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.

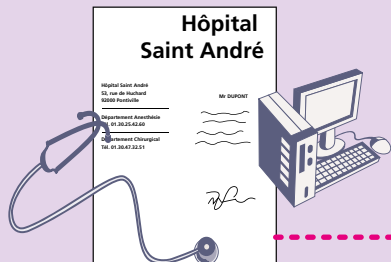
Un débit initial trop rapide de la perfusion ou un non respect de la mise à température ambiante peut favoriser de telles réactions. Il est donc important de respecter la vitesse d'administration et de surveiller le patient pendant et après la perfusion. Il convient également de s'assurer qu'il n'existe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

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

UNITE DE SOINS

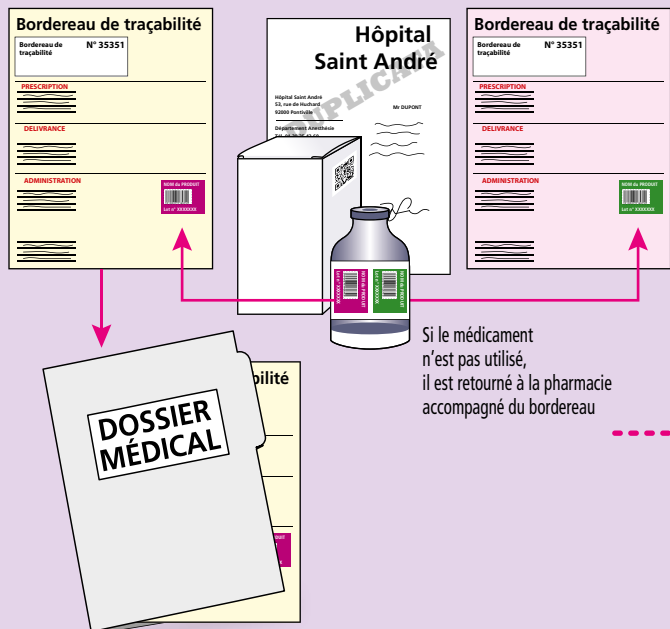
Médecin

Prescription nominative



Personnel infirmier

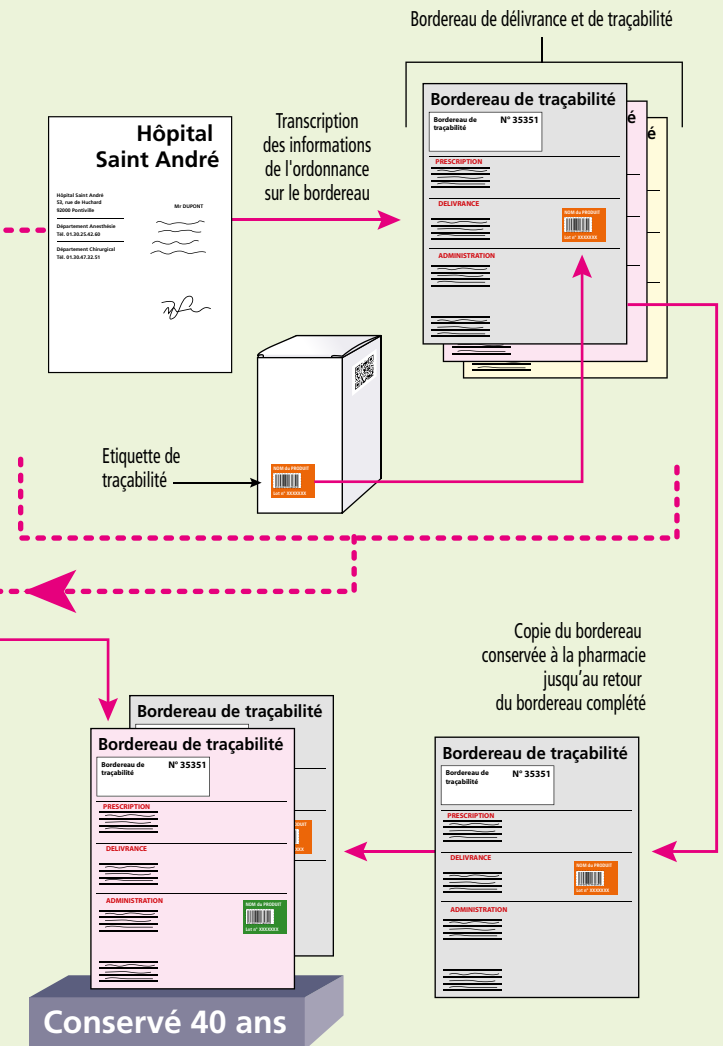
Administration



PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Pharmacien

Dispensation



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 p14-15

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 soit à l'AMM, soit au Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) ou à une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas au référentiel de bon usage, il doit porter au dossier médical du patient l'argumentation qu'il l'a conduit à prescrire (publications...) et informer le patient.

L'albumine contribue au maintien de la pression oncotique et assure le transport plasmatique de nombreuses substances endogènes et exogènes dont certains médicaments.

- **ALBUNORM®** (Octapharma)
- **VIALEBEX®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **YDRALBUM®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant fourni			
OCTAPHARMA	ALBUNORM®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi			
			50	10					
		40 (4 %)	500	20					
			250	10					
		50 (5 %)	100	4					
			500	25					
LFB BIOMEDICAMENTS	VIALEBEX®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi			
			50	10					
		40 (4 %)	10	2					
			500	20					
		50 (5 %)	250	10					
			100	4					
		YDRALBUM®	200 (20 %)	500			25		
				250			12,5		
		YDRALBUM®	200 (20 %)	100			20	Solution	Prêt à l'emploi
				50			10		

2 • Utilisations thérapeutiques

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

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.

Les recommandations concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique sont les suivantes* :

- 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.
- 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.

VIALEBEX® 4 %, VIALEBEX® 5 %, ALBUNORM® 4 %, ALBUNORM® 5 % :

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.

* Recommandations AFSSAPS du 28/03/2003 concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique et HAS de septembre 2007.

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 %, YDRALBUM® 200 g/l (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 ;
 - Infection spontanée du liquide d'ascite : 1,5 g/kg à J1 puis 1 g/kg à J3.

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 %, 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®		
YDRALBUM®		

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en ml/mn
ALBUNORM®	4 (1 ml = 20 gouttes) Données empiriques
VIALEBEX®	
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, hématoците/hémoglobine ;
 - signes cliniques de défaillance respiratoire/cardiaque (dyspnée), d'augmentation de la pression intra-crânienne (céphalée) ;
 - bilan électrolytique.
- En cas d'hypervolémie avec ses conséquences et l'hémodilution pouvant représenter un risque pour le patient, l'albumine doit être utilisée avec précaution dans ces cas :

Albumine humaine et Albumine humaine

- 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.

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

8 • Contre-indication

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

Remarques

PULMOCIS®, VASCULOCIS®, NANOCOLL®, TECHNISCAN LYOMAA® 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

• OCTAPLAS LG® (Octapharma)

Pour une information complète consulter la notice fournie avec le médicament.

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (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.
- 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
OCTAPLAS LG®	< - 18°C à l'abri de la lumière.	4 ans	24 h entre +2 et +8°C ou 8 h à température ambiante (entre +20 et +25°C)

- Si la poche est ouverte le produit doit être utilisé immédiatement
- Décongélation dans un bain-marie ou toute autre méthode approuvée par l'ANSM
- 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.
- Ne pas recongeler.

6 • Débit d'administration

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

7 • Précautions d'emploi

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.
- 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.

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.

*Les Immunoglobulines ou anticorps participent à la défense immunitaire de l'organisme.
Leur taux sérique est de 7 - 15 g/l (lgG).*

Immunoglobulines intra-veineuses

- **CLAIRYG®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **FLEBOGAMMA DIF®** (Grifols)
- **GAMMAGARD®** (Shire)
- **KIOVIG®** (Shire)
- **OCTAGAM®** (Octapharma)
- **PRIVIGEN®** (CSL Behring)
- **TEGELINE®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (mg/ml)	Volum (ml)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	
LFB BIOMEDI- CAMENTS	CLAIRYG®	50	20	1	Solution	Prêt à l'emploi Perfuseur (filtre 15 µm) disponible sur demande	
			50	2,5			
			100	5			
			200	10			
			400	20			
GRIFOLS	FLEBO- GAMMA DIF®	50	10	0,5	Solution	Prêt à l'emploi	
			50	2,5			
			100	5			
			200	10			
			400	20			
		100	50	5			
			100	10			
200	20						
SHIRE	GAM- MAGARD®	50	100	5	Poudre	EPPI Perfuseur (filtre 15 µm), dispositif de transfert et prise d'air	
			200	10			
	KIOVIG®	100	100	25	2,5	Solution	Prêt à l'emploi
				50	5		
				100	10		
				200	20		
				300	30		

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

Labo- raire	Spécialité	Concen- tration (mg/ml)	Volum (ml)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	OCTAGAM®	50	20	1	Solution	Prêt à l'emploi
			50	2,5		
			100	5		
			200	10		
			500	25		
			1000	50		
CSL BEHRING	PRIVIGEN®	100	20	2	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5		
			100	10		
			200	20		
			400	40		
			800	80		
LFB BIOMEDI- CUMENTS	TEGELINE®	50	50	2,5	Poudre	EPPI Système de fertert avec un évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), perfuseur (filtre 15 µm) ou aiguille filtre
			100	5		
			200	10		
			400	20		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement substitutif en cas de déficit immunitaire primitif ou secondaire.
- Traitement immunomodulateur.
- **GAMMAGARD®** : réservé aux patients porteurs d'un déficit en IgA et ayant développé des Ac anti-IgA.
- **TEGELINE®**, **OCTAGAM®** : traitement à domicile après traitement hospitalier minimum de 6 mois.

3 • Posologie

- De 0,2 à 2 g/kg en fonction de l'indication. La fréquence d'administration est fonction de l'indication.
- En cas d'obésité (IMC ≥ 30) la dose, en cas d'immunomodulation, doit être réduite de 20 % ou adaptée au poids maigre (OMEDIT IDF Juste Prescription 2017).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CLAIRYG®	< 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi
FLEBOGAMMA DIF®	< 30°C	2 ans	Prêt à l'emploi
GAMMAGARD®	< 25°C	2 ans	2 h à temp < 25°C (reconstituer avec EPPI)
KIOVIG®	< 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi
OCTAGAM 5 %®	< 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi
OCTAGAM 10 %®	Entre +2 et +8°C	2 ans	Prêt à l'emploi
	< 25°C (sans être remis entre 2 et 8 °C)	9 mois max	
PRIVIGEN®	< 25°C	3 ans	Prêt à l'emploi
TEGELINE®	< 25°C	3 ans	24 h à temp < 25°C (reconstituer avec EPPI)

- A conserver à l'abri de la lumière - Ne pas congeler.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.

6 • Débit d'administration

Pour plus d'information se reporter au tableau.

- 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
FLEBOGAMMA DIF®	100 (10 %)	0,6	4,8
GAMMAGARD®	50 (5 %)	0,5	4* à 8
KIOVIG®	100 (10 %)	0,5	6 (8 si DIP**)
OCTAGAM®	50 (5 %)	1	5
OCTAGAM®	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 pallier progressif toutes les 30 mn.

* 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).

2/ Prémédication (non systématique)

- Antihistaminiques
- Corticoïdes

3/ Surveiller attentivement le débit de perfusion

Voir débit d'administration

4/ 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, contenant en particulier du saccharose (**TEGELINE**®), 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.
- En cas de diabète ou de régime hypoglycémique :
 - tenir compte du taux de sucre.
 - Pour information : **TEGELINE**® : 2 g de saccharose/g d'IgG,
GAMMAGARD® : 0,43 g de glucose/g d'IgG,
OCTAGAM® : maltose 90 mg/l.
- Patient présentant une IFH (intolérance au fructose) : contre indiquer l'utilisation du **FLEBOGAMMA DIF**® par la présence du sorbitol.
- En cas de régime hyposodé strict, tenir compte du taux de sodium.

Spécialité	Volume (ml)	Taux de sodium/flacon
FLEBOGAMMA DIF ®	10	0,736 mg
	50	3,68 mg
	100	7,36 mg
	200	14,72 mg
	400	29,44 mg
GAMMAGARD ®	100	7,82 mg
	200	15,64 mg
TEGELINE ®	50	40 mg
	100	80 mg
	200	160 mg

- 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).

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

- 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 :
 - 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.

6/ 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

Spécialité	Déficit en IgA et Ac anti IgA	Hypersensibilité à l'un des constituants	Particularité
CLAIRYG®	X	X	-
FLEBOGAMMA DIF®	X	X	Intolérance au fructose chez le nourrisson ou l'enfant en bas âge non diagnostiqué
GAMMAGARD®	-	X	-
KIOVIG®	X	X	-
OCTAGAM®	X	X	-
PRIVIGEN®	X	X	Hyperprolinémie
TEGELINE®	X	X	-

Immunoglobulines sous cutanées

- **GAMMANORM®** (Octapharma)
- **HIZENTRA®** (CSL Behring)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	GAMMANORM®	165	6	1	Solution	Prêt à l'emploi
			12	2		
			24	4		
			48	8		
CSL BEHRING	HIZENTRA®	200	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.

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).
- 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.

4 • Voie d'administration

- Par voie sous-cutanée, à l'aide d'une pompe, sur plusieurs sites si nécessaire.
- Dans des cas exceptionnels, quand l'administration sous-cutanée est impossible **GAMMANORM®** peut être injecté par voie intramusculaire par une infirmière ou un médecin.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
GAMMANORM®	Entre 2°C et 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	Débit max	Doses maximales
HIZENTRA®	15 ml/h/site	25 ml/h/site injection	50 ml/h répartie en 4 sites injection maximum
GAMMANORM®	10 ml/h/pompe ; Augmentation de 1 ml/h/pompe à chaque administration consécutive	20 ml/h/pompe	40 ml/h avec 2 pompes

- 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 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 **HIZENTRA®** 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.
- 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'hyperprolémie pour **HIZENTRA®**.
- Ne doit pas être administrée par voie intramusculaire en cas de thrombocytopénie sévère ou d'autres désordres de l'hémostase pour **GAMMANORM®**.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

Immunoglobulines sous cutanées avec hyaluronidase humaine recombinante

- **HYQVIA®** (Shire)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration en IG (mg/ml)	Volume en IG (ml)	Quantité de protéine/flacon (g)	Forme IG	Hyaluronidase hum. Recombinante (ml)	Forme hyaluronidase recombinante
SHIRE	HYQVIA®	100	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 naif : 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.
- Patients 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.

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.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
HYQVIA®	Entre +2°C et +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)
10 min.	5	10	10	10
10 min.	10	20	30	30
10 min.	20	40	60	120
10 min.	40	80	120	240
reste de la perfusion	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 **HYQVIA®** 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.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

- 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

Laboratoire	Spécialité	Concentration (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 foëto-maternelle chez la femme enceinte Rh(D)-négatif (grossesse, accouchement d'un enfant Rh(D)-positif, fausse couche ou menace de fausse couche, grossesse ectopique ou môle hydatiforme, hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie pré-partum, amniocentèse, biopsie de villosité choriale ou manœuvres obstétricales, telles que version céphalique externe ou traumatisme abdominal).
- Prévention de l'allo-immunisation foëto-maternelle anti-RhD : recommandation du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Juin 2006.
- Transfusions incompatibles de CSP (concentré standard de plaquette) ou CPA (concentrés plaquettaires d'aphérèse) Rh(D)-positif chez des sujets Rh(D)-négatif (ou autres produits contenant des hématies Rh(D) positif).

Chez un receveur Rh(D)-négatif 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 h de 100 µg d'Ig anti-D** (en pratique on utilise une dose de **RHOPHYLAC® 200 µg**) doit être effectuée. On admet aujourd'hui qu'une dose d'Ig anti-D peut protéger le receveur pour 10 CPA sur une période maximale de 3 semaines. (AFSSAPS – Recommandations de Bonnes Pratiques - Mise à jour juin 2003).

3 • Posologie

- Allo-immunisation foëto-maternelle :
 - Avant accouchement : à 28-30 semaines de grossesse, dose unique de 300 µg administrée par voie IV ou IM.
 - Après accouchement : 200 µg si injection par voie IV ou 200 µg à 300 µg si injection par voie IM, le plus tôt possible (avant 72h). A renouveler en cas d'hémorragie foëto-maternelle importante contrôlée par le test de Kleihauer, doses complémentaires à raison de 20 µg/100 UI par ml d'hématies fœtales.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

- Après une complication de la grossesse :
 - Jusqu'à la 12^{ème} semaine, 200 µg par voie IV ou IM le plus tôt possible (avant 72h),
 - Après 12 semaines de grossesse, au moins 200 µg par voie IV ou IM le plus tôt possible (avant 72h),
 - Prélèvements de villosités chorales : 200 µg par voie IV ou IM.

- Transfusions incompatibles : 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 3000 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.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse ou intramusculaire sauf en cas de troubles hémorragiques contre-indiquant la voie IM où seule la voie IV est possible.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
RHOPHYLAC®	Entre +2°C et +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 ≥ 30), l'administration IV est recommandée.

7 • Précautions d'emploi

- La dose à administrer doit être ajustée en cas d'hémorragie fœto-maternelle importante ou de transfusions incompatibles.
- Patient sous surveillance 20 min au moins après administration.
- Concentration en IgA à la limite inférieure de la détection de 5 µg/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 thrombocytopenie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.
- Amener le produit à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

Immunoglobulines anti-tétanique IM

- **GAMMATÉTANOS®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	GAMMATÉTANOS®	125	2	250	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prophylaxie du tétanos.
- Traitement du tétanos déclaré.

3 • Posologie

- **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.
- **Traitement du tétanos déclaré** : 3 000 à 6 000 UI.

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	Personne à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur*	Personne 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®	Entre +2°C et +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 sous-cutanée 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 intraveineuse 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.
- Pas de contre-indication à la vaccination anti-tétanique à condition de ne pas effectuer les 2 injections au même site.

8 • Contre-indication

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

Immunoglobulines anti-HBs IV

- IVheBex® (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	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
IVheBex®	Entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière	3 ans	24 h à température < 25°C

- Ne pas congeler.

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.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

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)	Volum (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®	Entre +2°C et +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

- **ZULECTRA®** (Biotest PHARMA GmbH)

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (UI/ml)	Volum-e (ml)	Quantité/seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Biotest PHARMA GmbH	ZULECTRA®	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 ≥ 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 (1ml)/ semaine.
- Patients ayant un poids corporel ≥ 75 kg : 1000 UI (2 fois 1ml)/ semaine. Avant l'instauration du traitement sous-cutané par **ZULECTRA®**, les taux sériques d'anti-HBs doivent être stabilisés par une Ig de l'Hépatite B IV (taux ≥ 300-500 UI/l). La 1^{ère} dose de **ZULECTRA®** 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 **ZULECTRA®** 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
ZULECTRA®	Entre +2°C et +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.

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	Concen- tration (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 : 20 UI/kg poids corporel, en association avec un schéma vaccinal complet.

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®	Entre +2°C et +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)
ATU nominative

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (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.

3 • Posologie

- 25 UI/kg à débiter dans les 96 heures suivant l'exposition au VZV.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
VARITECT® CP	Entre +2°C et +8°C	date qui figure sur l'emballage	Prêt à l'emploi

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,

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

- 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.
- Hypersensibilité envers les immunoglobulines homologues, en particulier dans les très rares cas de déficit en IgA accompagné de formation d'anticorps contre l'IgA.

Immunoglobulines anti-CMV IV

- **CYTOTECT® CP** (Biotest)
ATU nominative

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.

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 intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CYTOTECT® CP	Entre +2°C et +8°C	date qui figure sur l'emballage	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.

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.

Le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IX activé afin d'activer le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine.

Plasmatique :

- **FACTANE®** (Facteur VIII Humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **HAEMATE P®** (Facteur VIII et Facteur Willebrand Humain, CSL Behring) ATU nominative
- **OCTANATE®** (Facteur VIII Humain, Octapharma)
- **OCTANATE LV®** (Facteur VIII Humain, Octapharma)

Recombinant :

- **ADVATE®** (Octocog alfa, Shire)
- **AFSTYLA®** (Lonoctocog alfa, Shire)
- **ELOCTA®** (Efmoroctocog alfa, Sobi)
- **HELIXATE® NexGen** (Octocog alfa, CSL Behring)
- **KOVALTRY®** (Octocog alfa, Bayer Healthcare)
- **NOVOEIGHT®** (Turoctocog alfa, Novo Nordisk)
- **NUWIQ®** (Simoctocog alfa, Octapharma)
- **REFACTO AF®** (Moroctocog alfa, Pfizer)

D'autres facteurs anti hémophiliques sont en cours de commercialisation en France notamment des Facteurs VIII à demi vie allongée tels que ADYNOVI® (Rurioctocog alfa pegol - Shire), le Turoctocog alfa pegol (Novo Nordisk) et le Damoctocog alfa pegol (Bayer Healthcare). Ces derniers ne seront pas présentés ci-dessous du fait de l'absence de Résumé des Caractéristiques Produit disponibles au moment de la publication.

1 • Présentations

FVIII plasmatiques :

Labo- ratoire	Spécialité (DCI)	Concen- tration (UI/ml)	Volum e (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	FACTANE® (Facteur VIII humain)	100	2,5	250	Poudre	EPTI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			5	500		
		200	5	1 000		
			10	2 000		
CSL Behring	HAEMATE P® (Facteurs VIII et Willebrand humains)	50	5	FVIII : 250 VWF:RCo : 600	Poudre	EPTI
		50	10	FVIII : 500 VWF:RCo : 1 200		
		66,6	15	FVIII : 1000 VWF:RCo : 2 400		

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

Labo-ratoire	Spécialité (DCI)	Concen-tration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Octapharma	OCTANATE® (Facteur VIII humain)	50	5	250	Poudre	EPPi Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			10	500		
		100	1 000			
	OCTANATE LV® (Facteur VIII humain)	100	5	500		
			200	1 000		

FXIII recombinant :

Labo-ratoire	Spécialité (DCI)	Caracté-ris-tique	Concen-tration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Shire	ADVATE® (Octocog alfa)	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	125	2	250	Poudre	EPPi Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject II
			250		500		
			500		1 000		
			750	1 500	5		
			400	2 000			
			600	3 000			
CSL Behring	AFSTYLA® (Lonoctocog alfa)	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			
Sobi	ELOCTA® (Efmoroctocog alfa)	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						
CSL Behring	HELIXATE® NexGen (Octocog alfa)	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	100	2,5	250	Poudre	EPPi Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			200		500		
			400		1 000		
			400	2 000	5		
			400	2 000			
			600	3 000			

Labo-ratoire	Spécialité (DCI)	Caracté-ris-tique	Concen-tration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Bayer Healthcare	KOVALTRY® (Octocog alfa)	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	100	2,5	250	Poudre	EPPi Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			200		500		
			400		1 000		
			400	2 000	5		
			600	3 000			
Novo Nordisk	NOVOEIGHT® (Turoctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII tronqué/ délété	62,5	4	250	Poudre	EPPi Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			125		500		
			250		1 000		
			375		1 500		
			500		2 000		
750	3 000						
Octapharma	NUWIQ® (Simocotocog alfa)	Cellule HEK 293 rFVIII tronqué/ délété	100	2,5	250	Poudre	EPPi Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			200		500		
			400		1 000		
			800		32 000		
Pfizer	REFACTO AF® (Moroctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII tronqué/ délété	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 FXIII comprend :
 - Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile 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 %.
- Induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur (indication dans l'AMM pour **FACTANE®** et hors AMM/hors RTU pour tous les autres spécialités pharmaceutiques de facteurs VIII).

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

- Pour **HAEMATE P®**, l'ATU nominative est octroyée par l'ANSM dans le cadre de l'initiation d'une tolérance immune à l'issu 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 et la durée de substitution. **

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.

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
3 ^{ème} palier	soit 30 UI/kg trois fois par semaine (jours fixes) soit 30 UI/kg toutes les 72 heures
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.

- Pour les patients avec inhibiteur :

Dans le cadre de l'induction d'une tolérance immune (ITI) :

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, récupération normale et demi-vie normale	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

- 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.

Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution
		2-8°C	Entre 8°C et 25°C	
ADVATE®	2 à 8°C	2 ans	6 mois*	3 h à T < 25°C
AFSTYLA®	2 à 8°C	3 ans	3 mois	48 h à T < 25°C
ELOCTA®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	6 h à T ≤ 30°C
FACTANE®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h à T < 25°C
HAEMATE P®	< 25°C	3 ans		NR
HELIXATE® NexGen	2 à 8°C	30 mois	12 mois*	Administration immédiate
KOVALTRY®	2 à 8°C	30 mois	12 mois*	3 h à T à 25°C
NOVOEIGHT®	2 à 8°C	2 ans	6 mois*	4 h à T < 30°C 24 h à T entre 2 et 8°C
NUWIQ®	2 à 8°C	2 ans	1 mois*	25 h à T à 25°C
OCTANATE® OCTANATE LV®	2 à 8°C	2 ans		Administration immédiate
REFACTO AF®	2 à 8°C	< 3 ans	3 mois*	3 h à T < 25°C

* sans être à nouveau réfrigéré

- 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
HELIXATE® NexGen	2
KOVALTRY®	2
NOVOEIGHT®	2
NUWIQ®	4
OCTANATE® OCTANATE LV®	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.
- 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
ADVATE®	2	10 mg
	5	
AFSTYLA®	2,5	17,5 mg
	5	35 mg
ELOCTA®	3	14 mg
HAEMATE P®	5	23 mg
	10	
	15	
HELIXATE® NexGen	2,5	23 mg
	5	
KOVALTRY®	2,5	1,86 mg
	5	3,59 mg
NOVOEIGHT®	4	28 mg
NUWIQ®	2,5	18,4 mg
OCTANATE®	5	23 mg
	10	40 mg
OCTANATE LV®	5	40 mg
REFACTO AF®	4	29 mg

8 • Contre-indication

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

Références : Meunier S *et al.*, Arch Pediatr, 2009;16:1571-8.
Hanley J *et al.*, Haemophilia, 2017, 1-10.

Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

Le facteur IX activé en présence du facteur VIII activé active le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine.

Plasmatique :

- **BETAFACT®** (Facteur IX humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **MONONINE®** (Facteur IX humain, CSL Behring)
- **OCTAFIX®** (Facteur IX humain, Octapharma)

Recombinant :

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

1 • Présentations

FIX plasmatiques :

Laboratoire	Spécialité (DCI)	Concentration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	BETAFACT® (Facteur IX humain)	50	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		100	5	500		
		100	10	1 000		
CSL Behring	MONONINE® (Facteur IX humain)	100	10	1 000		
Octapharma	OCTAFIX® (Facteur IX humain)	50	5	500		
		100	10	1 000		

FIX recombinants :

Laboratoire	Spécialité (DCI)	Caractéristique	Concentration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
SOBI	ALPROLIX® (Eftrenonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion fragments Fc d'IG Cellule CHO	50	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille
			100		500		
			200		1 000		
			400		2 000		
Pfizer	BENEFIX® (Nonacog alfa)	rFIX pleine longueur Cellule CHO	50	5	250	Poudre	NaCl (0.234 %) Seringue préremplie FuseNGo
			100		500		
			200		1 000		
			400		2 000		
CSL Behring	IDELVION® (Albutrepenonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	100	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			200		500		
			400	1 000			
			400	5	2 000		
Shire	RIXUBIS® (Nonacog gamma)	rFIX pleine longueur Cellule CHO	50	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject II
			100		500		
			200		1 000		
			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 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.

Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

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 et la durée de substitution.

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	30-50	A titre indicatif : 30 à 40 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 : 40 à 80 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 : 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	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-110	Cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur IX plasmatique de 30 % à 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 ci-contre.

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.

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.

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

- 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.

Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution
		2-8°C	Entre 8°C et 25°C	
ALPROLIX®	2 et 8 °C	4 ans	6 mois < 30 °C	6 h < 30°C
BENEFIX®	< 30°C	2 ans		3 h
BETAFACT® 50 UI/ml	2 et 8 °C	30 mois	6 mois*	3 h
BETAFACT® 100 UI/ml				12 h
IDELVION®	< 25°C	2 à 3 ans		8 h entre 2 et 25°C
MONONINE®	2 et 8 °C	24 mois	1 mois < 25 °C*	24 h
OCTAFIX®	< 25°C	2 ans		24 h
RIXUBIS®	2 et 8 °C	2 ans	6 mois	NR

* sans être à nouveau réfrigéré

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en ml/mn
ALPROLIX®	10
BENEFIX®	4
BETAFACT®	4
IDELVION®	5
MONONINE®	2
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.
- 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.
- 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
MONONINE®	10	jusqu'à 20,3 mg
	5	jusqu'à 69 mg
OCTAFIX®	10	jusqu'à 138 mg
	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®**)
- Risque élevé de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (**MONONINE®**).

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

Schedv JF, Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires EMC, Hématologie, 13-021-B-10 ? 2008.

L'incidence cumulative (c'est-à-dire le risque à vie) d'apparition d'un inhibiteur dans le cas de l'hémophilie A sévère est de 20 à 30 % et d'environ 5 à 10 % dans le cas de l'hémophilie modérée ou mineure.

Pour l'hémophilie B, l'apparition d'un inhibiteur survient chez moins de 5 % des personnes atteintes.

Plasmatique :

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

Recombinant :

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

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité (DCI)	Concen-tration	Volume (ml)	Quantité/ flacon	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Shire	FEIBA® (Complexe prothrombique activé plasmatique : FII, FVII, FIX, FX et trace de FVIII)	25 U/ml	20	500 U	Poudre	EPPI Seringue plastique, set de perfusion et système de transfert sans aiguille Baxject II HI-FLOW
		50 U/ml		1 000 U		
Novo Nordisk	NOVOSEVEN® (Eptacog alpha : Facteur VII activé recombinant)	1 mg/ml	1	1 mg	Poudre	EPPI Adaptateur sans aiguille fourni dans un kit d'injection
			2	2 mg		
			5	5 mg		
			8	8 mg		
Shire	OBIZUR® (Susoctocog alfa ; Facteur VIII porcin recombinant dépourvu du domaine B)	500 U/ml	1	500 U	Poudre	EPPI Adaptateur sans aiguille fourni avec une seringue préremplie dans le kit d'injection

2 • Utilisations thérapeutiques

L'incidence cumulative (c'est-à-dire le risque à vie) d'apparition d'un inhibiteur dans le cas de l'hémophilie A sévère est de 20 à 30 % et d'environ 5 à 10 % dans le cas de l'hémophilie modérée ou mineure. Pour l'hémophilie B, l'apparition d'un inhibiteur survient chez moins de 5 % des personnes atteintes.

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,
 - Patients ayant un déficit congénital en facteur VII,
 - 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.
- L'ANSM a octroyé une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) en juillet 2017 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.

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.

Facteurs de coagulation

Concentrés de complexe prothrombique activé,

Facteurs de coagulation

facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin

- 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.

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**®
- 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, rétropéritonéale, 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
FEIBA®	< 25°C	2 ans	3 h à 25°C
NOVOSEVEN®	< 25°C	3 ans	6 h à 25°C - 24 h à 5°C
OBIZUR®	Entre 2°C et 8°C	30 mois	3 h entre 2 et 8°C

- Ne pas congeler.

Reconstitution

- Agiter doucement par rotation en évitant la formation de mousse.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.

* Recommandation Temporaire d'Utilisation : juillet 2017

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.

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	81,75 mg
OBIZUR®	1	4,4 mg

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**®).

Le facteur Willebrand permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, le transport et la stabilité du F VIII.

- **VONCENTO®** (CSL Behring)
- **WILFACTIN®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **WILSTART®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	VONCENTO®	50 (FVIII) + 120 (FVW)	5	250 (FVIII) + 600 (FVW)	Poudre	Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
		100 (FVIII) + 240 (FVW)	10	1 000 (FVIII) + 2 400 (FVW)		
LFB BIOMEDICAMENTS	WILFACTIN®	100	5	500	Poudre	Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
			10	1 000		
			20	2 000		
	WILSTART®	100 (FVW) + 100 (FVIII)	10 + 5	1 000 (FVW) + 500 (FVIII)	Poudre	Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)

2 • Utilisations thérapeutiques

- **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 (DDVAP) 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.
- **WILFACTIN®** et **WILSTART®** ne doivent pas être utilisés dans le traitement de l'hémophilie A.

3 • Posologie

- **WILFACTIN®** : l'injection d'1 UI/kg entraîne une augmentation immédiate du taux de facteur Willebrand d'environ 2 % et une augmentation plus tardive (quelques heures) du taux de facteur VIII. L'hémostase est assurée quand le FVIII est supérieur à 40 % et le taux de facteur Willebrand est supérieur à 60 %.

- **WILFACTIN®** : accidents hémorragiques ou interventions chirurgicales : 40 à 80 UI/kg par jour en une à deux injections, pendant un à plusieurs jours. Prophylaxie : 40 à 60 UI/kg 2 ou 3 fois par semaine.
- **WILSTART®** : 40 à 80 UI/kg de FVW et 20 à 40 UI/kg de FVIII. Poursuite du traitement si nécessaire par du **WILFACTIN®**. En pratique la quantité prescrite correspond aux unités de facteur Willebrand. (exemple : « 1000 UI de **WILSTART®** » correspondent à 1000 UI de facteur Willebrand et 500 UI de facteur VIII)
- **VONCENTO®** : 40 à 80 UI/kg de FVW ; après 24 à 48 H de traitement, une diminution des doses administrées et/ou une augmentation des intervalles posologiques ou l'utilisation d'un facteur von Willebrand contenant un faible taux de facteur VIII devront être envisagées afin d'éviter une augmentation excessive des taux de FVIII.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
VONCENTO®	< 25°C	2 ans	8 h à 25°C - 24 h entre 2 et 8°C
WILFACTIN®	< 25°C	3 ans	24 h à 25°C
WILSTART®	< 25°C sans être à nouveau réfrigéré	6 mois	3 h à 25°C
	Entre 2°C et 8°C	3 ans	

- A l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Reconstitution

- Mélanger les 2 solutions pour **WILSTART®** : Aspirer les 2 solutions dans la même seringue stérile. Administrer immédiatement après reconstitution.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en ml/mn
VONCENTO®	6
WILFACTIN®	4
WILSTART®	4

7 • Précautions d'emploi

- **WILFACTIN®** et **WILSTART®** : Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (ml)	Taux de sodium/flacon
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

- **WILFACTIN®**, **WILSTART®** et **VONCENTO®** : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Facteur XI

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

1 • Présentations

Laboratoire	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 (pathologie rare 1 cas sur 1 million en France) :
 - 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.

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.

- Obtenir un taux circulant de 30 à 40 % **sans dépasser 30 U/kg**.
 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.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
HEMOLEVEN®	Entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière	2 ans	24 h à +25°C

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

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.

Facteur XIII

- **FIBROGAMMIN®** (Facteur XIII humain, CSL Behring)

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	FIBROGAMMIN®	62,5	4	250	Poudre	EPI Aiguille de transfert, aiguille-filtre et prise d'air
			20	1 250		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit isolé en facteur XIII
 - traitement prophylactique,
 - traitement curatif.

3 • Posologie

- Traitement prophylactique des hémorragies : 10 UI/kg environ une fois par mois. L'intervalle peut être raccourci si des hémorragies spontanées se développent.
- Traitement avant intervention chirurgicale : jusqu'à 35 UI/kg immédiatement avant intervention, à renouveler si nécessaire.
- Traitement curatif : 10 à 20 UI/kg une fois par jour.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
FIBROGAMMIN®	Entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière	3 ans	8 h entre 2 et 8°C

- Ne pas congeler.
- Administration immédiate après reconstitution.

6 • Débit d'administration

- 4 ml/min maximum.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

7 • Précautions d'emploi

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

- Contient 24 mg de glucose/250 UI.

8 • Contre-indication

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

Fibrinogène

- **CLOTTAFAC**® (Fibrinogène humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **RIASTAP**® (Fibrinogène humain, CSL Behring)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Quantité/flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	CLOTTAFAC ®	15	100	1,5	Poudre	EPI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant
CSL Behring	RIASTAP ®	20	50	1	Poudre	EPI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant

2 • Utilisations thérapeutiques

CLOTTAFAC® :

- Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique.
- 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.

RIASTAP® :

- Hypo- ou afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements.

3 • Posologie

CLOTTAFAC® :

- Déficits constitutionnels : atteindre un taux de fibrinogène circulant minimum de 1 g/l (valeurs normales comprises entre 1,5 et 4,5 g/l).
Quantité à injecter (g) = [taux à obtenir (g/l) - taux basal (g/l)] x 0,043 x poids corporel (kg).

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

La posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) sera adaptée à l'état clinique et au suivi biologique du patient.

- Déficiets acquis :
 - 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).

RIASTAP® :

- Dose initiale : si la concentration en fibrinogène n'est pas connue, 70 mg/kg de poids corporel.
- Dose suivante : atteindre un taux de fibrinogène circulant de 1 g/l pour les événements mineurs pendant au moins 3 jours et un taux de 1,5 g/l pour les événements majeurs pendant 7 jours.
- Dose de fibrinogène (mg/kg) = [concentration cible (g/l) – concentration (g/l)] / 0,017 x poids corporel (kg).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CLOTTAFAC®	≤ 25°C à l'abri de la lumière	3 ans	6 h max à 25°C
RIASTAP®	≤ 25°C à l'abri de la lumière	5 ans	8 h à 25°C

- Ne pas congeler.

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.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.

RIASTAP® :

- Administration immédiate par injection ou perfusion intraveineuse.
- La solution reconstituée est incolore à jaunâtre, claire à opalescente.
- A reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables de 50 ml **non fournie**.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en ml/mn
CLOTTAFAC®	4 et jusqu'à 20 en cas d'hémorragie aiguë sévère
RIASTAP®	5

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
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)

- **CONFIDEX®** (Facteurs de coagulation IX, II, VII et X et association, CSL Behring)
- **KANOKAD®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **OCTAPLEX®** (Octapharma)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/ml de FIX)	Volum (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 Mix2Vial™
			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 disponible.

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

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

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

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.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CONFIDEX®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$ à l'abri de la lumière	3 ans	8 h max à température ambiante
KANOKAD®	2 à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	3 h à $15-25^{\circ}$
OCTAPLEX®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$ à l'abri de la lumière	36 mois	8 h à 25°C

- Ne pas congeler.

Reconstitution

- 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.
- 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 thrombocytopenie induite par l'héparine.
- OCTAPLEX®** :
- Allergie connue à l'héparine ou antécédents de thrombocytopenie induite par l'héparine.

Anti-thrombine III

- **ACLOTINE®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

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

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficits constitutionnels en anti-thrombine.
- Déficit acquis sévère en anti-thrombine (< 60 %) dans les CIVD graves, évolutives, notamment associées à un état septique.

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 :

- Déficit constitutionnel :
 - prophylaxie : 30 à 50 UI/kg, lors d'une situation à risque thrombo-embolique (grossesse, chirurgie). La posologie et le rythme d'injection sont adaptés à l'évolution clinique et biologique.
 - curatif : 40 à 50 UI/kg tous les jours ou 2 jours, selon l'évolution clinique et biologique.
- Déficit acquis sévère (< 60 %) :
 - curatif : 40 à 50 UI/kg voire 100 UI/kg, notamment en cas de CIVD. Les doses ultérieures, la fréquence des injections et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et au suivi biologique.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

Inhibiteurs de la coagulation

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
ACLOTINE®	< 25°C à l'abri de la lumière	2 ans	6 h entre 20 et 25°C

- Ne pas congeler.
- **Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.**
- La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.

6 • Débit d'administration

- 4 ml/min maximum.

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'**ACLOTINE®** 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.

Protéine C

- **PROTEXEL® (LFB BIOMEDICAMENTS)**

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	PROTEXEL®	50	10	500	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™

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

- Déficits constitutionnels sévères
 - phase aiguë (*purpura fulminans* néonatal) : 240 UI/kg/j en 4 fois afin de maintenir un taux plasmatique résiduel de 25 % en protéine C puis 100 UI/kg/j,
 - 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).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
PROTEXEL®	entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Administration immédiate

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- 4 ml/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 la C1 estérase

Plasmatique :

- **BERINERT®** (CSL Behring)
- **CINRYZE®** (Shire France SAS)

Recombinant :

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

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (U/ml)	Volume (ml)	Quantité/ fla-con (U)	Forme	Solvant et né-cessaire fourni
CSL Behring	BERINERT® (Inh C1 estérase humain)	50	10	500	Poudre	EPPI Système de transfert sans aiguille
SHIRE	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 champs, 1 nécessaire de ponction veineuse
Pharming Group NV	RUCONEST® (Conestat alfa)	150	14	2 100	Poudre	EPPI Système de transfert sans aiguille

Remarques

2 flacons de 500 UI de **CINRYZE®** sont contenus dans une boîte soit 1 000 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 (AEH). Traitement et prévention des poussées aiguës avant une intervention.
- **CINRYZE®** : traitement et prévention des crises des angioedèmes héréditaires chez l'adulte et l'adolescent avant intervention et en prévention systématique dans les crises sévères et récidivantes.
- **RUCONEST®** : traitement des poussées aiguës des angioedèmes héréditaires de type I et II.

Inhibiteurs de protéinases

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases

Le centre de référence national des angioœdèmes (CREAK) a établi des recommandations de traitement des angioœdèmes élaborées par un groupe d'experts et validées par le consensus de Bordeaux en 2014*. Ces recommandations font référence en France dans 4 situations : traitement de la crise d'angioœdème, traitement prophylactique préopératoire, traitement de fond et procédures chez la femme enceinte. Plusieurs médicaments sont cités : **BERINERT**®, **CINRYZE**®, et **RUCONEST**®, mais aussi **FIRAZYR**® (Icatibant), l'ac. tranexamique, le danazol et l'acétate de chlormadinone. De nouvelles recommandations peuvent être proposées par le CREAK en situation de pénurie de l'une ou plusieurs de ces spécialités.

3 • Posologie

Traitement des crises sévères d'angioœdème :

Le traitement est administré le plus tôt possible.

- **BERINERT**® : adulte et population pédiatrique : 20 UI/kg.
- **CINRYZE**® : 1000 U, si nécessaire administration d'une nouvelle dose 60 minutes plus tard (si crise sévère possibilité d'administration avant les 60 minutes).
- **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.

RECOMMANDATIONS DU CREAK * :

- **BERINERT**®, **CINRYZE**® : 20 U/kg en IVL.
- **FIRAZYR**® : 30 mg en SC.
- **RUCONEST**® : peut être proposé en fonction de la disponibilité des différentes spécialités.
- En cas d'inefficacité d'une 1^{ère} dose d'un médicament, un autre médicament peut être choisi pour une seconde dose.

Prévention des crises d'angioœdème avant une intervention :

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 moins de 6 h avant une intervention.
 - Population pédiatrique : 15 à 30 UI/kg moins de 6 h avant une intervention. La dose est choisie en tenant compte du type d'intervention et de la sévérité de la maladie.
- **CINRYZE**® : 1000 U dans les 24 h précédant une intervention.

RECOMMANDATIONS DU CREAK * :

BERINERT®, **CINRYZE**® : 20 U/kg à administrer dans les 6 h qui précèdent le geste.

Prévention systématique des crises d'angioœdème :

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

- **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.

RECOMMANDATIONS DU CREAK * :

La stratégie thérapeutique propose plusieurs médicaments, dont les inhibiteurs de la C1 estérase.

Prise en charge de la femme enceinte :

La grossesse est un facteur aggravant de l'angioœdème 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
BERINERT ®	< 25°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler	30 mois	8 h à temp ambiante (max 25°C)
CINRYZE ®		2 ans	3 h à temp entre 15 et 25°C
RUCONEST ®		4 ans	24 h entre +2 et +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.

Inhibiteurs de protéinases

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases

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®, 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.

* RECOMMANDATIONS DU CREAK : Bouillet L, et al., Traitements des angioedèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux), Presse Med. (2015).

Inhibiteurs de protéinases

Alpha-1 antitrypsine

Alpha-1 antitrypsine

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

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (mg/ml)	Volume (ml)	Quantité/ fla-con (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		
CSL Behring	RESPREEZA®	50	20	1	Poudre	EPPI Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (5 µm)

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.
- **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. 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
ALFALASTIN®	< 25°C	3 ans	3 h à ≤ 25°C
RESPREEZA®	< 25°C	3 ans	3 h à 25°C

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

6 • Débit d'administration

- ALFALASTIN® : 4 ml/min maximum.
- RESPREEZA® : 0,08 ml/kg/min maximum.

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® : patient ayant un déficit en IgA avec anticorps anti IgA.

Colles biologiques congelées

- ARTISS® (Baxter)
- EVICEL® (Ethicon)
- TISSEEL® (Baxter)

1 • Présentations

- **ARTISS®** : 4 ml, 10 ml (volume final respectivement 4 ml, 10 ml).
 Composant 1 : fibrinogène humain.
 Composant 2 : thrombine humaine.
 (Parmis les excipients : albumine humaine).
- **EVICEL®** : 2 ml, 5 ml (volume final respectivement 4 ml, 10 ml).
 Composant 1 : fibrinogène humain, fibronectine.
 Composant 2 : thrombine humaine.
 (Parmis les excipients : albumine humaine).
- **TISSEEL®** : 2 ml, 4 ml, 10 ml (volume final respectivement 2 ml, 4 ml, 10 ml).
 Composant 1 : fibrinogène humain, aprotinine synthétique.
 Composant 2 : thrombine humaine.
 (Parmis les excipients : albumine humaine).

Accessoires d'utilisation :

Spécialité	Modalité d'application	Accessoires d'utilisation	
		Référence	Dénomination
ARTISS®	Pulvérisation	EASY SPRAY®	Dispositif de pulvérisation
		SPRAY-SET®	Nécessaire stérile pour pulvérisation
EVICEL®	Goutte à goutte	EVT35	Embout rigide laparoscopique 35 cm
		EVT45	Embout flexible 45 cm
		EVT4C1	Embout 4 cm
	Pulvérisation	EVTAS1	Embout pour vaporisation sans gaz à ciel ouvert

Spécialité	Modalité d'application	Accessoires d'utilisation	
		Référence	Dénomination
TISSEEL®	Goutte à goutte	Duplocath 25 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 25 cm
		Duplocath 35 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 35 cm
		Duplocath 180 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 180 cm
		Duplotip 4	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 10,4 cm
		Duplotip 5	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 26,4 cm
		Duplotip 6	Applicateur rigide double canal résine 5 mn x 31,8 cm
	Pulvérisation	Duproject new spray set	Embout de pulvérisation
		Duplospray 20 cm	Cathéter pour pulvérisation de 20 cm
		Duplospray 30 cm	Cathéter pour pulvérisation de 30 cm
	Duplospray 40 cm	Cathéter pour pulvérisation de 40 cm	

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 :
 - colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaires ou les anastomoses chirurgicales,
 - pour le collage des tissus afin d'améliorer l'adhérence tissulaire.

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 suivante :

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

5 • Conservation et reconstitution

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

* Ne pas recongeler.

Technique de décongélation :

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

Spécialité	Bain marie entre $+ 33^{\circ}\text{C}$ et $+ 37^{\circ}\text{C}$ (Ne pas dépasser $+ 37^{\circ}\text{C}$)	Température ambiante ($< + 25^{\circ}\text{C}$)	Entre $+ 2$ et $+ 8^{\circ}\text{C}$
ARTISS®	4 ml : 5 mn 10 ml : 12 mn si bain-marie stérile	4 ml : 25 mn 10 ml : 35 mn en incluant temps de réchauffage	-
EVICEL®	10 mn*	1 H	1 jour
TISSEEL®	2 ml : 8 mn 4 ml : 9 mn 10 ml : 13 mn	2 ml : 82 mn 4 ml : 117 mn 10 ml : 167 mn	-

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

ARTISS®, TISSEEL® :

Si décongélation à température ambiante, le produit doit être réchauffé entre + 33°C et + 37°C.

EVICEL®

Avant utilisation, le médicament doit être amené à une température comprise entre + 20°C et + 30°C.

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 entre + 33°C et + 37°C	à température ambiante (< + 25°C)	Entre + 2 et + 8°C
ARTISS®	4 h entre + 33°C et + 37°C.	14 jours entre + 20°C et + 25°C.	-
EVICEL®	24 h entre + 20°C et + 25°C.	24 h entre + 20°C et + 25°C.	30 jours entre + 2°C et + 8°C.
TISSEEL®	12 h entre + 33°C et + 37°C.	72 h entre + 20°C et + 25°C.	-

- Ne jamais recongeler après décongélation.

6 • Précautions d'emploi

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

7 • Contre-indications

- Ne pas utiliser en intra vasculaire.
- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.

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.
- De nouvelles recommandations d'utilisation visant à limiter le risque d'occlusion intestinale ont été diffusées par l'ANSM (Lettre aux professionnels de santé du 5 février 2016)

7 • Contre-indication

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

Hémine humaine

- **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.porphyrrie.net/>

3 • Posologie

- 3 mg/kg, 1 fois/jour pendant 2 à 4 jours (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®	Entre +2°C et +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 10/02/2017) :
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

- Administrer sur une durée d'au moins 30 minutes.
- Protéger le flacon de la lumière (papier d'aluminium).
- Utiliser une tubulure opaque (ou protégée par papier d'aluminium) avec un filtre 15 µm.
- 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

- **STOPPER IMMÉDIATEMENT LA PERFUSION EN CAS D'EXTRAVASATION** (risque de sévères accidents cutanés).
- 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. Liste non exhaustive dans ce document (cf. données de l'AMM).

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

et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)
ACLOTINE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T
ADVATE®	Shire	AMM	T,R
AFSTYLA®	CSL Behring	AMM	T,R
ALBUNORM®	Octapharma	AMM	
ALFALASTIN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	R
ALPROLIX®	SOBI	AMM	T,R
ARTISS®	Baxter	AMM	
BENEFIX®	Pfizer	AMM	T,R
BERINERT®	CSL Behring	AMM	T,R
BETAFACT®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CINRYZE®	Shire	AMM	T,R
CLAIRYG®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CLOTTAFAC®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CONFIDEX®	CSL Behring	AMM	T,R
CYTOTECT®	Biotest	ATU(n)	
ELOCTA®	SOBI	AMM	T,R
EVICEL®	Ethicon	AMM	
FACTANE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
FEIBA®	Shire	AMM	T,R
FIBROGAMMIN®	CSL Behring	AMM	T,R
FLEBOGAMMA DIF®	Grifols	AMM	T,R
GAMMAGARD®	Shire	AMM	T,R
GAMMANORM®	Octapharma	AMM	T,R
GAMMATETANOS®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	V
HAEMATE P®	CSL Behring	ATU(n)	R
HELIXATE® NexGen	CSL Behring	AMM	T,R
HEMOLEVEN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
HIZENTRA®	CSL Behring	AMM	T,R
HYQVIA®	Shire	AMM	T,R
IDELVION®	CSL Behring	AMM	T,R
IG HEPATITE B IM-LFB®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	
IMOGAM RAGE®	Sanofi Pasteur	AMM	
IVheBex®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R

Composition qualitative (DCI)
Anti-thrombine humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (lonococog alfa)
Albumine humaine
Alpha-1 antitrypsine humaine
Facteur IX de coagulation humain recombinant (Lonococog alfa)
Colle de fibrinogène et thrombine humaine
Facteur IX de coagulation humain recombinant (nanocog alfa)
Inhibiteur de la C1 estérase humaine
Facteurs IX de coagulation humain plasmatique
Inhibiteur de la C1 estérase humaine
Immunoglobuline humaine normale IV
Fibrinogène humain
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine anti-CMV (cytomégalo virus) IV
Antihémorragique, facteur VIII de coagulation sanguine (efmorococog alfa)
Colle de fibrinogène et thrombine humaine
Facteur VIII de coagulation humain plasmatique
Facteur prothrombique activé
Facteur XIII de coagulation humain plasmatique
Immunoglobuline humaine normale IV
Immunoglobuline humaine normale IV
Immunoglobuline humaine normale SC
Immunoglobuline humaine tétanique IM
Facteurs VIII et Willebrand de coagulation humains plasmatiques
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
Facteur XI de coagulation humain plasmatique
Immunoglobuline humaine normale SC
Immunoglobuline humaine normale SC
Facteur IX de coagulation humain recombinant (Albutrepenocog alfa)
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IM
Immunoglobuline humaine anti-rabique IM
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IV

Tableaux récapitulatifs Statut des médicaments dérivés du sang

et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)
KANOKAD®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
KIOVIG®	Shire	AMM	T,R
KOVALTRY®	Bayer Healthcare	AMM	T,R
MONONINE®	CSL Behring	AMM	T,R
NORMOSANG®	Orphan Europe	AMM	T
NOVOEIGHT®	Novo Nordisk	AMM	T,R
NOVOSEVEN®	Novo Nordisk	AMM	T,R
NUWIQ®	Octapharma	AMM	T,R
OBIZUR®	Shire	AMM	T,R
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
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®	Shire	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)	
VIALEX®	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

Composition qualitative (DCI)
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine normale IV
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
Facteur IX de coagulation humain plasmatique
Hémine humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (turoctocog alfa)
Facteur VII activé de coagulation humain (eptacog alpha activé)
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
Protéines plasmatiques humaines
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine normale IV
Protéine C humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (Morococog alfa)
Alpha-1 antytrypine
Immunoglobuline humaine anti-D
Fibrinogène humain
Facteur IX de coagulation humain recombinant (Nanocog alfa)
Inhibiteur de la C1 estérase humaine
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
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

(données des laboratoires)

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			
ALFALASTIN®		X			
ALPROLIX®					15 nm
ARTISS®	X			thermique à la vapeur	
BENEFIX®	X				20 nm
BERINERT®		X			15-20 nm
BETAFACT®	X				15 nm
CINRYZE®	NR	NR	NR	NR	NR
CLAIRYG®	X				20-50 nm
CLOTTAFAC®	X			à sec	35 nm
CONFIDEX®		X			20 nm
CYTOTECT®	X				20 nm
ELOCTA®	X				15 nm
EVICEL®	X	composant 1 X			composant 2 28 nm
FACTANE®	X				15-35 nm
FEIBA®		X			35 nm
FIBROGAMMIN®		X			20 nm
FLEBOGAMMA DIF®	X	X	X		20 nm
GAMMAGARD®	X				35 nm
GAMMANORM®	X				
GAMMATETANOS®	X				
HAEMATE P®	X	X			
HELIXATE® NexGen	X				
HEMOLEVEN®	X				15 nm
HIZENTRA®					20 nm
HYQVIA®	X		X		35 nm
IDELVION®	X				20 nm
IG HEPATITE B IM-LFB®	X				
IMOGAM RAGE®	NR	NR	NR	NR	NR

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
IVheBex®			X		
KANOKAD®	X				20 nm
KIOVIG®	X		X		35 nm
KOVALTRY®					20 nm
MONONINE®				thiocyanate de Na	20 nm
NORMOSANG®	NR	NR	NR	NR	NR
NOVOEIGHT®	X				20 nm
NOVOSEVEN®	X				
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
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
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

sang et de leurs analogues recombinants

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
ALFALASTIN®	IV	4 ml/min injection lente
ALPROLIX®	IV	10 ml/min
ARTISS®	Locale	-
BENEFIX®	IV	4 ml/min injection lente
BERINERT®	IV	4 ml/min injection lente
BETAFACT® 50 UI/ml et 100 UI/ml	IV	4 ml/min injection lente
CINRYZE®	IV	1 ml/min pendant 10 mn
CLAIRYG®	IV	1 à 4 ml/kg/h augmentation progressive
CLOTTAFAC®	IV	4 ml/min injection lente et 20 ml/min en cas d'hémorragies sévères
CONFIDEX®	IV	3 UI/kg/min, soit 8 ml/min
CYTOTECT®	IV	0,08 ml/kg/h puis si bonne tolérance progressivement jusqu'à 0,8 mg/kg/h
ELOCTA®	IV	10 ml/min
EVICEL®	Locale	-
FACTANE®	IV	4 ml/min injection lente
FEIBA®	IV	2 U/kg/min
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)
GAMMAGARD®	IV	0,5 à 4 ml/kg/h (max. 8 ml/kg/h)

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		6 h	20-25°C
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		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⁾ 	
< 30°C		2 ans		3 h	< 30°C
< 25°C		30 mois		8 h	25°C
2 à 8°C		30 mois	6 mois ⁽³⁾	3 h 12 h	< 25°C
< 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
< 25°C		3 ans		8 h	< 25°C
2 à 8°C		Voir conditionnement	-	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		3 ans	6 mois ⁽³⁾	6 h	< 30°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
2 à 8°C		3 ans	-	8 h	2° à 8°C
< 30°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
< 30°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		2 ans		2 h	< 25°C

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

sang et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
GAMMANORM®	SC	20 ml/h/pompe (débit initial 10 ml/h/pompe) (2 sites max, avec dose max < 40 ml/h)
GAMMATETANOS®	IM (SC possible)	Injection lente
HAEMATE P®	IV	4 ml/min injection lente
HELIXATE® NexGen	IV	2 ml/min injection lente
HEMOLEVEN®	IV	4 ml/min injection lente
HIZENTRA®	SC	25 ml/h/site d'injection (débit initial 15 ml/h/site) (4 sites max, avec débit total ≤ 50 ml/h)
HYQVIA®	SC	Patient ≥ 40 kg : Deux 1 ^{ères} perf. de 10 à 240 ml/h 2 à 3 perf. suivantes de 10 à 300 ml/h Patient < 40 kg : se reporter au RCP
IDELVION®	IV	5 ml/min
IG HEPATITE B IM-LFB®	IM	-
IMOGAM RAGE®	IM (SC possible)	-
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
MONONINE®	IV	2 ml/min injection lente
NORMOSANG®	IV	Injection lente > à 30 min
NOVOEIGHT®	IV	< 2 ml/min injection lente
NOVOSEVEN®	IV	Bolus en 2 à 5 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

Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾	
	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale
2 à 8°C	3 ans	1 mois ⁽³⁾	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	2 ans	-	Prêt à l'emploi	-
< 25°C	3 ans		-	-
2 à 8°C	30 mois	12 mois ⁽³⁾	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	2 à 3 ans		8 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	3 ans		24 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans		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 mois ⁽³⁾	24 h	< 25°C
2 à 8°C	2 ans	-	1 h après dilution	< 25°C
2 à 8°C	2 ans	6 mois ⁽³⁾ (< 30°C)	4 h 24 h	< 30°C 2 à 8°C
< 25°C	3 ans		6 h 24 h	25°C 5°C
2 à 8°C	2 ans	1 mois ⁽³⁾	25 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	-

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

sang et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
OCTANATE®	IV	3 ml/min
OCTANATE® LV 50 UI/ml et 100 UI/ml	IV	4 ml/min injection lente
OCTAPLAS LG®	IV	1 ml/kg/min
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
PROTEXEL®	IV	4 ml/min injection lente
REFACTO AF®	IV	4 ml/min injection lente
RESPREEZA®	IV	0,08 ml/kg/min maximum
RHOPHYLAC®	IV/IM	-
RIASTAP®	IV	< 5 ml/min
RIXUBIS®	IV	10 ml/min
RUCONEST®	IV	Injection lente (5 min)
TACHOSIL®	Locale	-
TEGELINE®	IV	1 à 4 ml/kg/h augmentation progressive
TISSEEL®	Locale	-
VARITECT® CP	IV	1 ml/kg/h (débit initial 0,1 ml/kg/h)
VIALBEX®	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).

Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾	
	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale
2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
≤ -18°C	4 ans (≤ -18°C)		Après décongélation : 24 h entre 2 et 8°C 8 h entre 20 et 25°C	
< 25°C	3 ans		8 h	< 25°C
< 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
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	-
< 25°C	5 ans		8 h	< 25°C
2 à 8°C	2 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	-
< 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C	2 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.

COORDONNÉES DES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR

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-COMTE	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
ILE-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-PYRENEES	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
COTE 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
RHONE-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

DES CENTRES DE TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE

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 LES 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 KEMLIN BICETRE
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, 2 avenue Oscar Lambret - 59037 LILLE
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

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/

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 www.porphyrrie.net Hôpital Louis Mourier 178, rue des Renouillers - 92701 COLOMBES CEDEX Tél. : 01 47 60 63 31 / Fax : 01 47 60 67 03
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
Centre de référence de la maladie de Willebrand	Service d'Hématologie Biologie - Hôpital Antoine Bécère 157, rue de la Porte de Trivaux - 92141 CLAMART Cedex Tél. : 01 47 37 42 95 / 01 45 37 43 05 Pôle d'Hématologie - Hôpital Cardiologie Bd J. Leclercq - 59037 LILLE Cedex Tél. : 03 20 44 48 45
Centre de référence de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles	Groupement Hospitalier Est - Hôpital Cardiologique Louis Pradel 59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 11 88 22
Centre National de Référence des Angioedèmes 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 www.orpha.net - www.maladiesraresinfo.org info-services@maladiesraresinfo.org - Tél. : 0 810 631 920
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)	www.cngof.asso.fr - Email : cngof@club-interne.fr 91, bd de Sébastopol - 75002 PARIS Tél. : 01 43 43 01 00

CONTACTS DES 31 CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT (Données ANSM 2018)

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 98 16 07	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 94 11	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 85 27 60	crpv@chu-nancy.fr	03 83 32 33 44
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	pharmacovigilance@psl.aphp.fr	01 42 16 16 88
PARIS – HEGP	01 56 09 39 91	crpv.hegp@egp.aphp.fr	01 56 09 39 92
PARIS – Henri Mondor	01 49 81 47 00	Pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.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	pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr	01 43 35 59 17
PARIS – Fernand Widal	01 40 05 43 34	pharmacovigilance.fwd@lrh.aphp.fr	01 40 35 76 28
POITIERS	05 49 44 44 53	pharmacovigilance.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-ETIENNE	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.toulouse@cict.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 51 36	baxter.fr
BAYER HEALTHCARE	0 800 87 54 54	frenchdrugsafety@bayerhealthcare.com	03 28 16 39 09	bayerhealthcare.fr
BIOTEST	01 84 17 56 20	info@biotest.fr	01 39 20 20 81	biotest.Com
CSL BEHRING	01 53 58 54 00	infomedfrance@cslbehring.com	01 53 58 56 83	cslbehring.fr
ETHICON	01 55 00 22 33	ethio@njfr.jnj.com	01 55 00 28 34	ethicon.fr
GRIFOLS	04 42 54 44 00	france@grifols.com		grifols.com
LFB BIOMEDI-CAMENTS	01 69 82 70 04	infomed@lfb.fr pharmacovigilance@lfb.fr	01 69 82 73 25	lfb.fr
NOVO NORDISK	08 00 80 30 70	francesafety@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	info@orphan-europe.com	01 49 00 18 00	orphan-europe.com
PFIZER	01 58 07 33 89	FRA.AEReporting@pfizer.com	01 41 02 79 71	pfizer.fr
SHIRE	01 40 67 33 00	drugsafety.fbnl@shire.com	01 42 56 47 50	shire.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.fr@nycomed.com		nycomed.com
VIROPHARMA	0 800 90 79 13	Fr.medinfo@viropharma.com		shirefrance.com

INFORMATIONS POUR LES LIVRAISONS EN URGENCE (Données laboratoires)

Fournisseur	Téléphone
BAXTER	01 34 61 5 50
BAYER HEALTHCARE	Le samedi matin uniquement ; appeler le service des commandes le vendredi (jusqu'à 16 heures). Tél. : 03 28 16 34 34
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	Pas de possibilité de livraison en urgence
LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 72 92
NOVO NORDISK	Astreinte NOVO NORDISK (via régulation SAMU92/SOS LABO) au 01 47 10 70 26
OCTAPHARMA	01 41 31 80 00
ORPHAN EUROPE	01 47 73 64 58, tel 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	Contactez les HCL de LYON qui organisent le dépannage : 04 78 86 33 91 ou 04 78 86 33 88 ou 04 78 86 33 69
SHIRE	01 70 96 06 00
SOBI	01 85 78 03 40
TAKEDA	Pas de possibilité de livraison en urgence
VIROPHARMA	03 21 60 97 10

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
FWW	Facteur Von Willebrand
vWFRCo	Facteur Willebrand exprimé en cofacteur de la ristocétine

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 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement pour la sécurité sociale pour 2015.

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° 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 à 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.

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 9 janvier 2015 modifiant la décision du 20 octobre 2010 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 polyvalents intraveineuses sur le marché français : Rappel de la hiérarchie des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses IGIV).
- Avis n° 55 du Comité Consultatif National d'Éthique (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'Éthique (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 - Juin 2006 : Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RhD.
- 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® (Shire).
- 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.
- 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 - SHIRE - SOBI - TAKEDA - VIROPHARMA.
- RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par NOVOSSEVEN® (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.

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

DCM/17/017 - NOVEMBRE 2017 - Crédit photos : Shutterstock, Fotolia - Conception, réalisation : Pasaya