

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 11

Les médicaments dérivés du sang
et produits recombinants

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Najlâa RAHMOUNI

Née le 30 Juin 1985 à Ouled yahya

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Les médicaments dérivés du sang et produits recombinants – Indications.

JURY

Mr. M. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. J. LAMSAOURI

Professeur Agrégé de Chimie-Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
------------------------------	----------------

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*

Anatomie Pathologique

16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

17. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

18. Pr. HAMMANI Ahmed*

Cardiologie

19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

20. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie Réanimation

21. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

23. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

24. Pr. BENSODA Mohamed

Anatomie

25. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim

Biophysique

27. Pr. JIDAL Bouchaib*

Chirurgie Maxillo-faciale

28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

30. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

31. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

38. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

39. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

41. Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

43. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

44. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

45. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali

Radiologie

47. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria

Gastro-Entérologie

49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

50. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

54. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNABOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZA Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAoui Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAoui Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Noureddine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJILIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

A Allah

le tout puissant

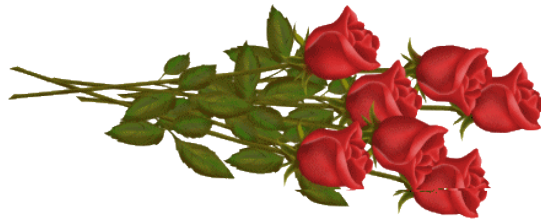
De m'avoir donner

La force

La patience

La foi

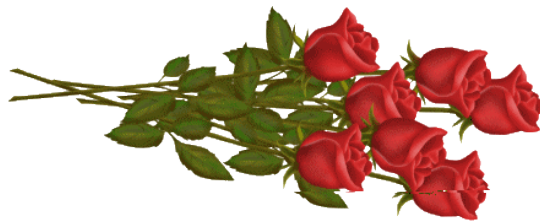
Le courage



**A mes très chers
parents**

Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,

*à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.
Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.
Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement
de vos vœux tant formulés et vos prières.
Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*



Ames très cheres sœurs

Imane , Fadwa

En témoignage des profonds liens fraternels,

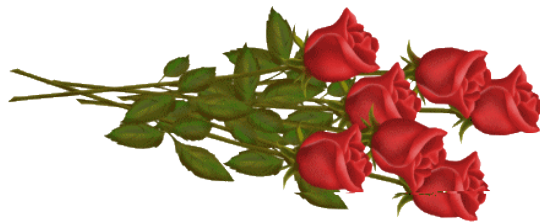
l'affection et l'am qui nous unissent.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux

de bonheur, de santé, et de réussite.

Puisse dieu vous procurer santé, bonheur,

et prospérité que vous méritiez.



**A mes très chers grands
parents, tantes et oncles**

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour
et mon affection indéfectible.*

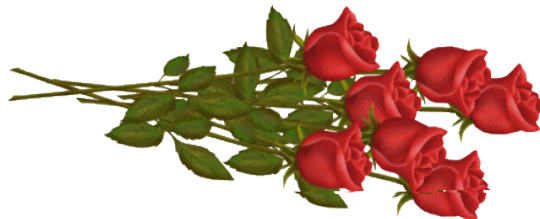
*Que Dieu vous protège et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

A

mes cousins et cousines

Je vous dédie ce travail en guise de ma profonde affection.

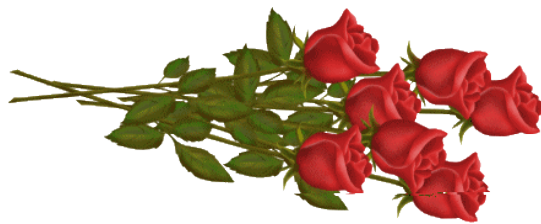
Puisse Dieu vous combler de bonheur et de réussite

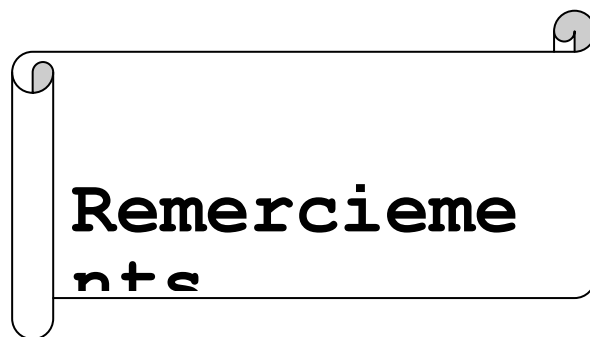


A mes tous mes amis

Lamiaa, Ouafaa, Hiba, Souad²,
Hanaa, Ibtissam, Bouchra,
Fatiha, Noura, Assia, Asmaa²,
Hassania, Halima², Amina,
Nabila,
Mourad, Reda, Abdalilah,

*JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE
SOUTIEN TOUT LE LONG DE CES
ANNÉES D'ÉTUDES ET POUR LES
MOMENTS PASSÉS.*





Remerciements

A notre Maître et Président de Thèse

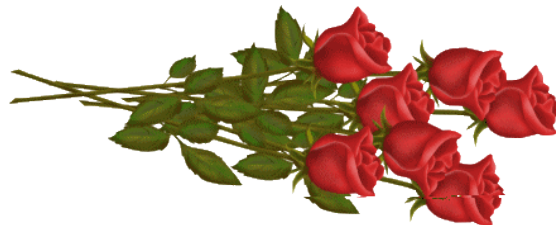
Mr . M.

GENKIRANE

Professeur en Hématologie

*C' est pour nous un grand Honneur de vous
voir présider notre jury de thèse..*

*Veillez trouver dans ce travail,
l'expression de notre profonde gratitude,
de nos remerciements les plus sincères
et de notre respect.*



*A notre Maitre et Rapporteur de Thèse
Mr. A. BELMEKKI
Professeur agrégé en Hématologie*

*Vous nous avez confié ce travail et vous nous
avez aidé minutieusement avec compétence,
amabilité et patience.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités
humaines n'ont d'égal que votre compétence..*

*Veuillez, Mesieur, accepter l'expression
de notre devouement, notre profond respect
et notre reconnaissance.*

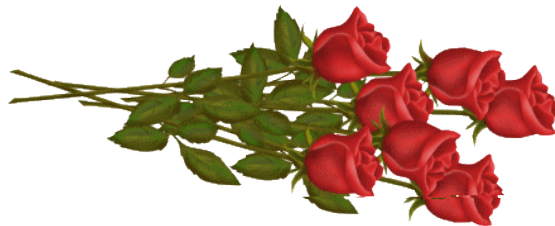


A Notre maître et juge de thèse

Mr. A. MASRAR

Professeur en Hématologie

*Nous vous remercions vivement pour
l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.
Veuillez croire en nos sentiments les plus
respectueux.*



**A Notre maître et
juge de thèse**

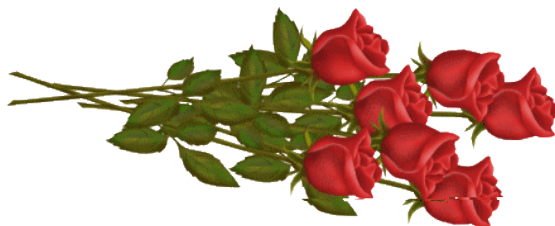
Mme N.

MESSOUDI

**Professeur agrégé en
Hématologie**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de
juger notre travail.*

*Veuillez accepter nos remerciements
ainsi que le témoignage de notre
respect et notre gratitude.*



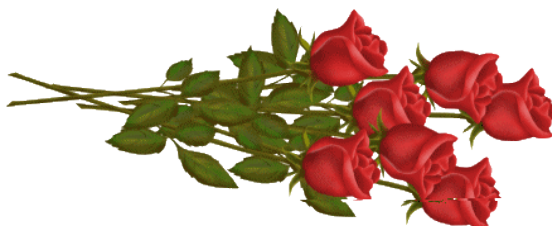
A Notre maître et juge de thèse

Mr. J. LMSSAOURI

**Pr
agrégé en Chimie thérapeutique**

*Nous vous sommes très reconnaissants pour
l'honneur que vous nous avez fait en acceptant
de juger ce travail.*

*Veuillez Monsieur accepter notre reconnaissance,
notre respect, et notre estime.*



LISTE DES ABREVIATIONS :

MDS	: Médicaments Dérivés du Sang.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
FVII	: Facteur VII.
FVIII	: Facteur VIII.
FIX	: Facteur IX.
FXI	: Facteur XI.
FXIII	: Facteur XIII.
PSL	: Produits Sanguins Labiles.
LFB	: Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies.
EFS	: Etablissement Français de Sang ;
CNTSH	: Centre National de Transfusion Sanguine et d'Hémovigilance.
PPSB	:
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
CGR	: Concentré de Globules Rouges.
AFSSaPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
CSP	: Code de Santé Public.
HTLV	: Human T-Lymphotropic Virus.
VIH	: Human Immunodeficiency Virus.
VHB	: Virus de l'Hépatite B.
VHC	: Virus de l'Hépatite C.
ATNC	: Agent Transmissible Non Conventionnel.
ESST	: Encéphalopathie Spongiforme Subaigue Transmissible.
ETS	: Etablissement de Transfusion Sanguine.
HBs	: Antigène HBs.
DGV	: Dépistage Génomique Viral.
VHA	: Virus de L'Hépatite A.
CMV	: Cytomégalovirus.
IgG	: Immunoglobulines G.
IgA	: Immunoglobulines A.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
SRAS	: Severe acute Respiratory Syndrome.
SD	: Solvant Detergent.

TnBP	:	Tri(n-butyl) Phosphate.
vWF	:	Facteur de von Willebrand.
DGS	:	Direction Générale de la Santé.
MCJ	:	Mladie de creutzfeldt Jakob.
PUI	:	Pharmacie à Usage Interieur.
CRPV	:	Centre Regional de Pharmacovigilance.
ADNc	:	Acide Désoxyribonucléique complémentaire.
CHO	:	Cellules Ovariennes de Hamster Chinoi.
BHK	:	Cellules de rein de Hamster nouveau né.
CIVD	:	Coagulation Intra -Vasculaire Disséminé.
ATU	:	Autorisation Temporaire d'Utilisation.
INR	:	International Normalized Ratio.
CCPA	:	Complexe prothrombique Activé.
AT	:	Antithrombine.
IgIV	:	Immunoglobuline Intra-Veineuse.
IPM	:	Institut Psteur du Maroc.

LISTES DES FIGURES

***Figure1* : Fractionnement plasmatique.**

***Figure2* : Fractionnement à l'éthanol selon la méthode de Cohn.**

***Figure3* : Principales étapes d'intervention de la traçabilité.**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différentes catégories des MDS.

Tableau 2 : Règles du prélèvement.

Tableau 3 : Les principales contre-indications au don du sang.

Tableau 5 : Tests immunohématologiques effectués lors de la qualification biologique du don.

Tableau 6 : Tests biochimiques et cellulaires effectués lors de la qualification biologique du don.

Tableau 7 : Les conditions de stockage du plasma pour fractionnement.

Tableau 8 : Modes de purification des principaux produits plasmatiques

Tableau 9 : Caractéristiques et risques de transmission avérés (en l'absence de traitements d'inactivation virale) de virus potentiellement présents dans le sang humain.

Tableau 10 : Spécificités des principaux procédés de réduction virale des produits plasmatiques.

Tableau 11 : Mesures de prévention des principaux risques viraux associés aux médicaments dérivés du sang.

Tableau 12 : Principales mesures de sécurisation des MDS.

Tableau 13: Principales caractéristiques des MDS utilisés dans le traitement des maladies hémorragiques et thrombotiques en France.

Tableau 14 : contrats de fractionnement de plasma à façon.

Tableau 15 : Méthode d'obtention des produits recombinants.

Tableau 16: Avantages et inconvénients des produits recombinants par rapport aux produits d'origine plasmatiques.

Tableau 17 : Doses et rythme des injections des F VII et F IX en fonction du tableau clinique en hémophilie A et B.

Tableau 18 : Listes des MDS importés par le Maroc.

Tableau 19 : Prix des MDS au Maroc.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GENERALITES	3
I. SANG ET COMPOSITION.	4
II. LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG (MDS).	5
1. Historique.....	6
2. Législation.....	8
LES MEDICAMENTS D’ORIGINE PLASMATIQUE.	10
I. PRINCIPE DE FABRICATION.....	11
II. MATIERE PREMIERE.	12
1. Spécificité du plasma pour fractionnement.	13
2. Préparation du plasma pour fractionnement.	14
3. Congélation du plasma pour fractionnement.	26
4. Stockage du plasma pour fractionnement.	27
5. Validation, libération et expédition par l’établissement français du sang..	28
6. Transport du plasma pour fractionnement.	28
7. Contrôle de la qualité à la réception.	29
8. La mise en quarantaine	29
9. Constitution des lots de plasma pour fractionnement.....	30
III. FRACTIONNEMENT PLASMATIQUE.....	31
1. Méthodes du fractionnement plasmatique.	31
2. Méthodes de purification des protéines plasmatiques.	37
IV. SECURISATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG.	40
1. Les risques transfusionnels des MDS.....	42
2. Mesures de sécurisation des MDS.	44

3. Mesures de sécurisation particulières contre les prions.	57
V. PHARMACOVIGILANCE DES MDS.....	59
1. Règles particulières à la pharmacovigilance appliquées sur les MDS.....	59
2. Retraits de lots.	60
VI. CONTRAT DE FRACTIONNEMENT A FAÇON.	61
PRODUITS RECOMBINANTS	64
I. PRINCIPE DE FABRICATION.....	65
II. METHODES D'OBTENTION.....	65
III.CARACTERISTIQUES DES PRODUITS RECOMBINANTS.....	67
1. Facteur VIII recombinant.....	
IV. CARACTERISTIQUES DES PRODUITS RECOMBINANTS	67
1 Facteur VIII recombinant	68
2 Facteur IX recombinant	69
3 Facteur VII activé recombinant	69
4 Protéine C activée recombinante	70
V. AVANTAGES ET INCONVENIENTS PAR RAPPORT AUX PRODUITS D'ORIGINE PLASMATIQUE.....	71
CARACTERISTIQUES DES MDS	72
I. CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DES MDS.....	73
1. Médicaments utilisés dans les pathologies hémorragiques.....	74
2. Médicaments utilisés dans les pathologies thrombotiques.	84
3. Albumine.....	87
4. Colles biologique.....	88
5. Immunoglobulines thérapeutiques	89
II. LES PRODUITS IMPORTES PAR LE MAROC.....	95
III. PRIX DES MDS AU MAROC.....	97

CONCLUSION.

RESUME.

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Obtenus à partir de dons de sang et anciennement dénommés produits sanguins stables, les médicaments dérivés du sang (MDS) sont entrés dans le monopole pharmaceutique depuis le 1er janvier 1995, et constituent une classe thérapeutique très importante au sein des budgets hospitaliers [109]. Ils sont définis dans le code de la santé publique comme des produits sanguins stables préparés industriellement à partir du sang et de ses composants.

La mise en évidence dramatique du risque de transmission d'agents infectieux par les produits sanguins a fait connaître à ces médicaments un développement extraordinaire ces quinze dernières années, tant au niveau de leur production (extraction et génie génétique), de leurs contrôles, de leur évaluation qu'au niveau de leur environnement législatif et réglementaire.

Cette évolution a permis de garantir le renforcement de la qualité et de la sécurité d'emploi de ces médicaments [134].

Notre travail consiste à faire le point à travers une revue bibliographique sur :

- ✓ Les progrès actuels apportés sur MDS, en matière de fractionnement et d'inactivation et /ou d'élimination virale.
- ✓ Le mode d'approvisionnement des pays en voie de développement en MDS.
- ✓ Le mode d'obtention des produits recombinants, ainsi que sur leurs avantages et inconvénients par rapport aux produits d'origine plasmatique.
- ✓ Les caractéristiques des MDS d'origine plasmatique et ceux d'origine recombinante. Enfin énumérer les différents MDS importés par le Maroc y compris leurs prix.

GENERALITES

I.

SANG

ET

COMPOSITION :

Le sang est un tissu liquide irriguant et assurant des fonctions importantes pour l'organisme. Il est constitué de deux parties, le Plasma (liquide riche en protéines), ainsi que par des cellules sanguines appelées également éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes) **[103, 108]**.

II. LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG :

Les médicaments dérivés du sang sont fabriqués industriellement à partir de plasmas humains issus de milliers de dons de sang [3].

Ils sont indiqués pour le traitement substitutif des maladies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase, ou pour le traitement d'états pathologiques médicaux ou chirurgicaux [134].

Inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses, ils ont une autorisation de mise sur le marché (AMM), ou pour certains une autorisation temporaire de mise sur le marché [32].

Ils sont classés en cinq catégories (voir tableau 1).

- ✓ Albumine.
- ✓ Fractions coagulantes : F VII, F VIII, F IX, FXI, F XIII, facteur de von willebrand, fibrinogène, complexes prothrombiques.
- ✓ Fractions antiprotéasiques : antitrypsine, antithrombine III, C1- estérase, protéine C.
- ✓ Immunoglobulines spécifiques et polyvalentes.
- ✓ Colles biologiques.

Tableau 1 : Les différentes catégories des MDS [134].

1. HISTORIQUE :

Au début du xx^e siècle, les déficits en protéines plasmatiques de la coagulation responsables de syndromes hémorragiques étaient traités par des transfusions de sang total.

À partir des années 1920, le traitement était fait par des transfusions de plasma. Cependant, en raison du faible taux de facteurs de coagulation contenus dans le sang comme dans le plasma, seuls les accidents hémorragiques modérés pouvaient être contrôlés par de tels traitements, et la quantité de sang ou de plasma nécessaire au traitement d'accidents hémorragiques sévères était trop importante et entraînait une forte hyper volémie [32].

En 1960, l'obtention de cryoprécipités contenant une concentration plus élevée en protéines plasmatiques de la coagulation a permis de traiter les accidents hémorragiques sévères, notamment ceux de l'hémophilie A. Mais, du fait de la présence d'autres protéines plasmatique fortement représentées dans ces cryoprécipités, ces derniers produits pouvaient être responsables de réactions secondaires à type d'hypersensibilité, d'hémolyse ou de thrombopénie.

En 1970, il y avait apparition des premiers facteurs de la coagulation lyophilisés permettant à la fois d'augmenter la pureté et la concentration de la protéine souhaitée et d'obtenir une meilleure conservation du produit.

Le risque de contamination virale, présenté par ces produits a poussé au développement de nouvelles techniques de sécurisation transfusionnelle, et d'autre part à la recherche de d'autres produits aussi efficaces et plus sûrs que ceux d'origine plasmatique [32].

En 1990, la Production de facteurs de la coagulation par génie génétique dont l'efficacité est similaire à celle des médicaments d'origine plasmatique a pu avoir lieu.

En outre, les produits « stables » (par opposition aux produits « labiles » dérivés du sang) ont été appelés des « médicaments dérivés du sang » (MDS)

À partir du 1^{er} janvier 1995, Leur délivrance et leur pharmacovigilance sont assurées par les pharmaciens [32].

2. Législation :

En France

La loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 :

Relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament, sépare les activités de transfusion des activités de fractionnement du plasma, et définit deux types de produits sanguins : les produits sanguins stables (MDS), et les produits sanguins labiles (PSL).

En application de cette loi, le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (**LFB**) est créé le 31 mai 1994. Il a l'exclusivité du fractionnement du plasma collecté sur le territoire national par l'Etablissement Français du Sang (**EFS**).**Décret 95-566 du 6 mai 1995 :**

Il traite de la pharmacovigilance et de la traçabilité des MDS.

Ce décret précise que le correspondant de cette pharmacovigilance est bien le pharmacien, et indique aussi les trois niveaux où le suivi dit de traçabilité peut intervenir (la fabrication, la distribution, et l'administration) [61]..

Arrêté du 24 décembre 1997 :

Cet arrêté a défini les critères à respecter lors d'un traitement automatisé des informations de la pharmacovigilance exercée sur les MDS [29].

Circulaire 98/231 du 9 avril 1998 :

Elle a eu comme objectif, d'introduire la notion d'information des malades en matière de risque et de mesures de rappel de lots [3].

Au Maroc :

L'article 12 du chapitre II (relatif à l'utilisation du sang humain) **1-95-133 du 18 juillet 1995**, précise qu'à titre transitoire ou à défaut de préparation industrielle et chaque fois que l'approvisionnement du marché national en dérivés de sang l'exige. Le centre national de transfusion sanguine et d'hémovigilance, désigné par (CNTSH) peut conclure des conventions de sous-traitance de plasma dont il dispose avec des établissements nationaux ou étrangers, en vue de la préparation de ces dérivés **[51]**.

Le CNTSH et le laboratoire national de contrôle des médicaments, et l'institut pasteur au Maroc, assurent le contrôle de la qualité des MDS avant leur mise sur le marché.

En outre, le sang importé et ses dérivés doivent répondre aux normes de qualité de conditionnement et de transport du pays d'origine.

La liste des dérivés de sang issus du fractionnement du sang est fixée par l'article du ministère de la santé publique n 176-96 du **7 février 1996 [13, 56]**.

.

**MDS
D'ORIGINE
PLASMATIQUE**

INTRODUCTION

Parmi les centaines de protéines identifiées dans le plasma, plus d'une vingtaine sont aujourd'hui **[138]** extraites industriellement par un processus appelé « fractionnement plasmatique », et utilisées comme médicament, en particulier à titre de thérapeutique substitutive consistant à restaurer chez le malade un taux circulant plasmatique normal.

On estime que 22 à 25 millions de litres de plasma sont fractionnés au monde annuellement par environ 70 fractionneurs privés ou publics, localisés principalement dans les pays industrialisés **[135]**.

Ce secteur a connu une phase de consolidation industrielle se traduisant par des regroupements-acquisitions, et par la disparition de certains petits centres en Europe.

Par ailleurs, une quinzaine de pays sont impliqués actuellement dans des contrats à façon pour assurer leur approvisionnement en produits fractionnés, parmi eux le Maroc dont le fournisseur principal est la France (LFB) **[35]**.

I. PRINCIPE DE FABRICATION :

Les médicaments dérivés du plasma sont issus du fractionnement du plasma humain. Leur fabrication en France, est le monopole du LFB. Elle se fait à partir de dons plasmatiques.

L'obtention des médicaments dérivés du plasma se décompose en trois phases : la décongélation du plasma (cryoprécipitation), qui permet d'obtenir un cryosurnageant dont sont extraits l'albumine, les immunoglobulines, l'alpha-1 antitrypsine, les facteurs VII, IX, XI, le PPSB (prothrombine-proconvertine-facteur Stuart-facteur antihémophilique B), la thrombine, l'antithrombine III, la protéine C, et un cryoprécipité dont sont extraits le facteur VIII, le facteur Willebrand et le fibrinogène [35].

Se font ensuite les étapes d'isolement et de purification des protéines plasmatiques qui reposent sur la précipitation à l'éthanol (méthode de Cohn ou dérivée, comme celle de Kistler-Nitschmann) et les techniques de chromatographie (d'affinité ou d'échange d'ions) et/ou d'ultrafiltration [6].

Enfin, bien que ces deux étapes contribuent à l'élimination virale, des méthodes spécifiques d'élimination et/ou d'inactivation virale sont appliquées [85].

II. MATIERE PREMIERE :

1. Spécificités du plasma pour fractionnement :

La collecte de plasma pour fractionnement fait partie intégrante de la chaîne de production des dérivés plasmatiques et doit répondre aux règles strictes qui prévalent à la fabrication des médicaments [22, 135].

Divers aspects de la collecte, tant vis-à-vis des critères de sélection des donneurs, de dépistage, de séparation ou de stockage du plasma pour fractionnement, peuvent différer de ceux requis pour le plasma transfusionnel [32]. Les critères d'acceptabilité du plasma pour fractionnement sont définis par les autorités sanitaires responsables, de même que par le fractionneur [136].

L'OMS a publié récemment [6], des recommandations qui couvrent les aspects relatifs aux critères de sélection des donneurs, contrôle épidémiologique de la population, tests de dépistage, préparation, congélation, et stockage du plasma selon des procédures respectant les bonnes pratiques de fabrication[6].

En Europe, les fractionneurs ont l'obligation réglementaire de définir précisément l'origine et les caractéristiques du plasma utilisé pour le fractionnement dans un document spécifique dénommé « Plasma Master File » [46].

*

2. Préparation du plasma pour fractionnement :

2.1. Collecte du plasma pour fractionnement :

Le plasma pour fractionnement peut être préparé soit à partir de dons de sang total (cas majoritaire en France), soit à partir de dons de plasma par aphérèse (procédure utilisée majoritairement aux Etats-Unis) [35].

En France, la collecte de sang humain et de ses composants en vue d'une utilisation thérapeutique ne peut être réalisée que par les établissements de transfusion sanguine agréés (article L. 666-2 du Code de la santé publique).

Depuis le 1^{er} janvier 2000, cette mission est assurée par un établissement public de l'État placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé, dénommé Établissement Français du Sang (EFS) [22].

Au Maroc, la collecte du sang humain ainsi que la préparation de ses dérivés labiles, ne peuvent être effectuées que par un médecin ou un pharmacien, ou sous leur direction, et uniquement dans les services de transfusion du ministère de la santé publique [56].

Dans tous les cas de figure, la collecte et la préparation du plasma pour fractionnement font l'objet d'un cadre réglementaire très strict, sous le contrôle des autorités nationales de santé [35].

2.1.1 Principe du don de sang :

Le don de sang relève du principe éthique du bénévolat, de l'anonymat, et de l'absence de profit. Le prélèvement ne peut être fait qu'avec le consentement éclairé du donneur, et par un médecin ou sous sa direction et responsabilité [23,117]. Le **dahir 1-95-133 du 18 juillet 1995** confirme et précise ces principes :

« Le don du sang doit en toute circonstance être volontaire, aucune pression d'aucune sorte ne doit être exercée sur le donneur qui doit exprimer son consentement au don en toute liberté et conscience » [51].

2.1.2. Types du don :

Sang total :

Le don de sang total est un prélèvement de 400 à 500 mL de sang veineux prélevé aseptiquement dans une poche de recueil multi-compartmentée, garantissant un système clos et stérile pour la séparation ultérieure des composants sanguins.

Chaque prélèvement permet la préparation d'un concentré de globules rouges (CGR), de plaquettes, et d'une unité de plasma destinée au LFB pour la fabrication des médicaments dérivés du sang [22, 105].

Plasmaphérèse:

Développée dans les années 60, la technique d'aphérèse utilise des séparateurs cellulaires automatisés qui permettent la centrifugation et la séparation des constituants sanguins pendant le don au décours d'une circulation extracorporelle. La législation concernant le don du sang s'applique à ces prélèvements, notamment au regard des règles éthiques [22, 136].

2.1.3. Bonnes pratiques de prélèvement

La loi du 4 janvier 1993 précise que les établissements de transfusion sanguine doivent se doter de bonnes pratiques dont les principes sont définis par un règlement homologué par arrêté du ministre chargé de la Santé.

Ces règlements opposables sont établis par l'AFSSaPS (art. L. 668-3 du CSP), également chargée de la mission d'inspection et de contrôle de leur application (art.793-10 du CSP).

Les bonnes pratiques de prélèvement définissent les règles communes à respecter par les ETS afin de garantir la qualité et la sécurité des produits prélevés et des personnes (receveurs, donneurs, personnel de l'EFS) [45, 53].

Ces règles et recommandations concernent le management de la qualité et la documentation, le personnel, les locaux et le matériel.

Elles fixent également les grandes lignes de l'organisation d'une collecte de sang depuis sa préparation jusqu'à sa réalisation, notamment l'accueil et la sélection des candidats au don, la surveillance et la prise en charge des donneurs, le transport des produits sanguins labiles (PSL) et de la matière première. Ce dernier aspect fait lui-même l'objet d'un texte réglementaire spécifique [15, 22].

2.1.4. Règles du prélèvement :

	Age (années)	Fréquence du don par an	Intervalle séparant deux dons	Volume à prélever chaque séance
Sang total	18-60	Femmes : 3 fois Hommes : 5 fois	2mois	450 ml
Plasmaphérèse	18-60	< 20 fois	≥2 semaines	600ml

Tableau 2 : Règles du prélèvement [22, 98].

2.1.5. Sélection des donneurs :

L'aptitude au don de sang ou de plasma pour le fractionnement est définie selon des critères très réglementés qui intègrent l'information et la responsabilisation des candidats donneurs, la signature d'un questionnaire confidentiel expliquant les facteurs de risque, l'entretien avec un médecin, et l'analyse de l'historique des dons antérieurs [24].

Ce processus vise à exclure du don de sang ou de plasma des personnes qui présenteraient des risques de maladies.

Les critères d'exclusion des donneurs sont actualisés au fur et à mesure de l'évolution de la connaissance, en particulier vis-à-vis des risques infectieux spécifiquement associés au plasma [26].

Information pré-don :

Première étape de la sélection des candidats à un don de sang, elle peut être réalisée au moment de la promotion du don ou juste avant l'entretien médical par la lecture d'un document écrit [21]. .

L'information pré-don a pour objectif d'attirer l'attention du candidat au don sur les principaux facteurs de risque associés aux maladies transmissibles par la transfusion sanguine et sur l'importance de la qualité des réponses lors de l'entretien pré-don pour la sécurité transfusionnelle [22, 127]

L'entretien médical:

Il est conduit par un médecin spécifiquement formé aux exigences des règles de la sélection clinique et de la sécurité transfusionnelle.

L'entretien médical consiste à dépister les affections contre-indiquant le don et les maladies transmissibles bactériennes, virales ou parasitaires [111].

L'arrêté ministériel du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang établit la liste des contre-indications au don du sang en application de l'annexe de la directive européenne 2004/33/CE, ce qui illustre l'importance attribuée à la sélection des donneurs au sein du dispositif de sécurité transfusionnelle [26].

Risque bactérien	Foyer infectieux en cours ou récent (1 semaine) Soins dentaires (moins de 48 h)
Risque viral (HTLV, VIH, VHB, VHC, virus émergents ou non connus)	Séropositivité connue du candidat au don ou du partenaire sexuel Appartenance à une population à risque majoré (multipartenariat sexuel, homosexualité masculine, toxicomanie intraveineuse ou nasale même ancienne, antécédent transfusionnel ou de greffe de tissu humain) Conduite à risque dans les quatre derniers mois (relation sexuelle occasionnelle, nouveau partenaire sexuel, relation sexuelle avec un partenaire ayant eu une activité sexuelle en zone endémique ou un partenaire appartenant à une population à risque, accident d'exposition au sang, tatouage, piercing) Exposition nosocomiale : endoscopie ou intervention chirurgicale récentes
Risque parasitaire	antécédent de paludisme Retour de séjour en zone impaludée (délai de 4 mois + sérologie palustre)
Risque ATNC	Séjours cumulés de plus de 1 an dans les îles britanniques entre 1980 et 1996 Traitement par hormone de croissance extractive avant 1989 Antécédent familial d'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible (ESST) Antécédent de greffe de dure-mère, de greffe de cornée ou d'intervention neuro-chirurgicale Traitement par glucocérebrosidase placentaire Signes évocateurs d'une ESST
Risque pharmacologique	Traitements à effet tératogène
Risque allergique	Signes cliniques d'allergie
Prévention d'un risque pour le donneur	
Risque cardiovasculaire	Toute pathologie cardiovasculaire Hypo ou hypertension artérielle au moment du don Troubles du rythme ou de la fréquence cardiaque au moment du don
Risque anémique	Anémie Chirurgie ou grossesse récentes Pathologies inflammatoires chroniques
Risque liés aux activités post-don	Activités avec risque de chute ou d'accident graves Comitialité
Risques mixtes ou mal établis	
Antécédent de néoplasie	

Pathologies auto-immunes et apparentées
Toutes pathologies chroniques évolutives ou de déterminisme inconnu

Tableau 3 :Les principales contre-indications au don du sang [22].

Surveillance post-don :

La période post-don est un moment de détente et de convivialité important pour la fidélisation et pour la surveillance immédiate de la tolérance du prélèvement [14, 22].

2.1.6. Qualification biologique du don :

La qualification biologique du don est assurée grâce à des contrôles unitaires rigoureux, effectués de façon systématique et obligatoire.

Au Maroc, Le don doit faire l'objet d'analyses biologiques et de détection des maladies contagieuses. Toute personne désireuse de faire don de son sang doit être informée que le sang qui lui sera prélevé fera l'objet d'analyses biologiques dont les résultats seront portés à sa connaissance.

La liste des maladies contagieuses et des analyses sus-indiquées est fixée par voie réglementaire. Les résultats de ces analyses sont propres au donneur et restent confidentiels (**annexe I, article 4**).

En France, l'établissement de transfusion sanguine (ETS) effectue sur chaque unité les analyses biologiques et les tests de dépistage des maladies transmissibles par le sang. (voir tableau 5, tableau 6, et les tests de dépistage des marqueurs infectieux) [117].

➤ **Tests immuno-hématologiques :**

- ✓ Détermination du groupe sanguin ABO, et du rhésus.

En cas de résultat négatif, recherche des autres systèmes rhésus **C E c e**.

- ✓ Recherche des anticorps anti-érythrocytaires irréguliers, qui peuvent avoir des conséquences transfusionnelles graves.
- ✓ Recherche des hémagglutinines anti- A et anti- B.

Tableau 5 : Tests immunohématologiques effectués lors de la qualification biologique du don [41, 116].

➤ **Tests de dépistage des marqueurs infectieux :**

Dépistages sérologiques :

En conformité avec les recommandations applicables à l'échelle internationale sous la responsabilité des autorités réglementaires locales, chaque unité de plasma destinée au fractionnement doit être négative vis-à-vis des marqueurs suivants : anti-VIH 1 et 2, anti-VHC, et antigène HBs.

Il faut noter que la recherche de l'anti-HTLV n'est pas requise pour le plasma de fractionnement du fait de l'absence du risque d'infectiosité des produits plasmatiques vis-à-vis de ce virus [40, 41].

Les trousse de dépistage utilisées pour la recherche de ces marqueurs doivent être homologuées par l'autorité sanitaire de référence et approuvées par le fractionneur. Toute unité positive pour l'un de ces marqueurs doit être détruite.

Par ailleurs, il est possible d'utiliser pour le fractionnement une unité de plasma réactive vis-à-vis des anticorps anti-HBc pour peu qu'elle soit également négative pour l'antigène HBs et que le titre en anticorps anti-HBs soit suffisamment élevé. Le bien-fondé de cette disposition est d'éviter l'élimination d'unités plasmatiques riches en anticorps neutralisant du virus de l'hépatite B et à ce titre bénéfiques à la sécurité des produits fractionnés.

Malgré la sensibilité des trousse de dépistage viral, il n'en demeure pas moins un risque résiduel mineur d'introduction d'un don contaminé dans le mélange plasmatique [117].

Ce risque résiduel est lié à 4 facteurs : l'erreur technique, un don provenant d'un sujet très récemment infecté (« fenêtre silencieuse »), un don infectieux séronégatif chez un porteur chronique, et plus rarement, un variant viral non reconnu par certains réactifs [41].

Dépistage génomique viral :

Le dépistage génomique viral (DGV) vis-à-vis de virus tels que le VIH, le VHB, et le VHC, est mis en place dans plusieurs pays, dont la France, dans le cadre de la qualification biologique des dons de sang total.

Des DGV complémentaires peuvent aussi être réalisés par les fractionneurs afin d'éliminer avant l'étape de mélange industriel des unités de plasma pour fractionnement d'éventuels dons infectieux. Cette mesure vise donc avant tout à éviter le fractionnement de dons en phase pré-sérologique prélevés chez des personnes récemment infectées par les virus VIH, VHB ou VHC[22, 41].

De plus, la plupart des fractionneurs réalisent des tests DGV de recherche du VHA et du parvovirus B19 qui ne sont pas détectés en amont sur les dons individuels.

Dans la plupart des cas de figures, ces tests sont faits sur des pré mélanges plasmatiques (« mini-pools ») qui miment le mélange industriel prévisionnel.

En cas de réactivité du test, le don positif est recherché et éliminé, évitant ainsi son intégration dans le mélange plasmatique industriel [40].

➤ **Tests biochimiques et cellulaires :**

- ✓ Détermination du taux des protéines totales.
- ✓ Détermination du taux du FVIII, pour plasma destinées pour fabrication de ce dit facteur.
- ✓ Evaluation de la présence résiduelle de cellules sanguines.
- ✓ Dosage du potassium, en tant que marqueur indirect d'une hémolyse.

Tableau 6 : Tests biochimiques et cellulaires effectués lors de la qualification biologique du don [22, 143].

2.1.7. Déleucocytation du plasma :

La leucoréduction du plasma, qui est assurée par l'utilisation de différents filtres, permet l'élimination des agents infectieux leucotropes connus (comme le CMV et le HTLV-I) ou inconnus.

Dans le cadre du LFB, la distribution des MDS préparés à partir de plasma leucoréduit à moins de 10^6 leucocytes/L a débuté en 2002 [32, 80].

3. Congélation du plasma :

Le plasma pour fractionnement doit de préférence être congelé rapidement (dans la pratique, généralement à - 30 °C) dans les 24 heures, et mieux dans les 8 heures après la collecte, afin de bien préserver les facteurs de la coagulation dont le facteur VIII [6].

4. Stockage du plasma pour fractionnement :

Le plasma pour fractionnement une fois préparé, est stocké dans des conditions bien définies (voir tableau 7).

- ✓ La température de stockage doit être inférieur ou égale à - 30 °C.
- ✓ Dans l'EFS la durée de stockage du plasma ne doit pas dépasser 4 mois.
- ✓ Un plasma ne doit pas être décongelé puis congelé à nouveau.
- ✓ Les enceintes réfrigérées de stockage sont qualifiées et validées.

Tableau 7 : Les conditions de stockage du plasma pour fractionnement
[93].

5. Validation, libération et expédition par l'EFS :

Après la qualification biologique du don, une étiquette de validation est apposée sur la poche de plasma correspondant au moment de la libération informatique.

Lors de l'expédition des poches, un contrôle ultime des numéros de poches est effectué.

Toute expédition de plasmas est accompagnée obligatoirement du Bordereau d'expédition, de l'attestation de conformité complétée et signée par l'EFS, d'une liste des dons, avec pour chaque don, sa date de prélèvement et les résultats des analyses effectuées lors de la qualification biologique du don, d'une disquette informatique reprenant toutes les informations [35, 93].

6. Transport du plasma pour fractionnement :

Le transport s'effectue dans des camions isothermes dont la température doit être maintenue inférieure à -25°C . La température est enregistrée pendant toute la durée du transport [32].

7. Contrôle de la qualité à la réception :

Une fois arrivé au laboratoire, le plasma pour fractionnement subit deux types de réception, une réception administrative qui consiste à vérifier les conditions de transport sont vérifiées, ainsi que la conformité des documents d'accompagnement, et une réception physique, au cours de laquelle toute poche de plasma présentant une anomalie physique est déclarée non conforme et détruite. Chaque numéro de don est enregistré unitairement, afin d'en assurer la traçabilité [93]. .

A partir des tubulures solidaires des poches, sont préparés des « masters pools » comportant 50 tubulures. Ces « masters pools » sont destinés au contrôle biologique du plasma, qui consiste à réaliser de nouveaux contrôles virologiques à la recherche d'anticorps anti-VIH1 et 2, d'anticorps anti-VHC, d'antigène HBs, DGV pour le parvovirus B 19, le VHC HBV, et le VHA [134].

8. La mise en quarantaine :

Une mise en quarantaine systématique avant le fractionnement du plasma d'une durée de 90 jours s'est avérée nécessaire.

Elle permet le recueil d'une information post-don ou post-transfusionnelle transmise par les unités d'hémovigilance des EFS au LFB [32].

9. Constitution des lots de plasma pour fractionnement :

Le fractionnement plasmatique commence par la constitution des lots de plasma industriel, chaque lot est constitué par plusieurs unités de plasma.

Les lots de plasma sont eux-mêmes contrôlés lors des premières étapes de fabrication (contrôle du surnageant de cryoprécipité), afin de confirmer l'absence des marqueurs sérologiques et/ou génomiques vis-à-vis des virus VIH, VHB, VHC, VHA, et parvovirus B19. En cas de positivité vis-à-vis de l'un de ces marqueurs, le lot de plasma serait détruit [110, 135].

III. FRACTIONNEMENT PLASMATIQUE :

1. Méthodes du fractionnement plasmatique :

La méthodologie de fractionnement utilisée de nos jours [134] s'inspire encore beaucoup du procédé historique débutant par la cryoprécipitation, qui est une décongélation du plasma à basse température pour isoler le cryoprécipité enrichi en facteur VIII, en facteur Willebrand et en fibrinogène.

Les protéines de la fraction surnageante (surnageant de cryoprécipité), sont séparées par précipitations séquentielles en présence d'éthanol, tel que mis au point par les équipes de Cohn [49], puis de Kistler and Nitschman [90].

Le degré de complexité des procédés de fractionnement s'est accru au fur et à mesure que de nouveaux produits ont été développés à partir des différentes fractions issues de cette méthodologie de base.

Dans la pratique, la taille des lots de fractionnement est de l'ordre de 2 000 à 4 000 L, soit environ 10 000 dons. Les poches de plasma congelé sont découpées dans des conditions hygiéniques strictes. Les plasmas sont mélangés pour l'étape de cryoprécipitation industrielle réalisée à 2 - 4 °C. Le cryoprécipité est recueilli et généralement recongelé en attente de transformation ultérieure [134].

Le surnageant de cryoprécipité est traité immédiatement par chromatographie d'échange d'anions, pour l'extraction des composants du complexe prothrombique (les facteurs de la coagulation vitamino-K dépendants II, VII, IX, et X, de même que les protéines anticoagulantes C et S)

La fraction plasmatique non adsorbée peut être soumise à une chromatographie d'affinité sur gel d'héparine immobilisée pour fixer l'antithrombine, ou sur un échangeur d'anions pour la capture d'une fraction enrichie en inhibiteur de la C1-estérase (C1-inhibiteur). Le plasma non adsorbé est ensuite soumis aux étapes de fractionnement à l'éthanol à des concentrations

comprises entre 8 et 40 % et dans des conditions de pH, de température et d'osmolalité définies.

Les précipités obtenus sont séparés par centrifugation ou filtration, et permettent l'isolement de fractions enrichies en fibrinogène, en immunoglobulines G, en alpha-1 antitrypsine ou en albumine.

Selon les procédés, ces fractions sont purifiées par des étapes complémentaires de précipitation éthanoliques ou par chromatographie [135].

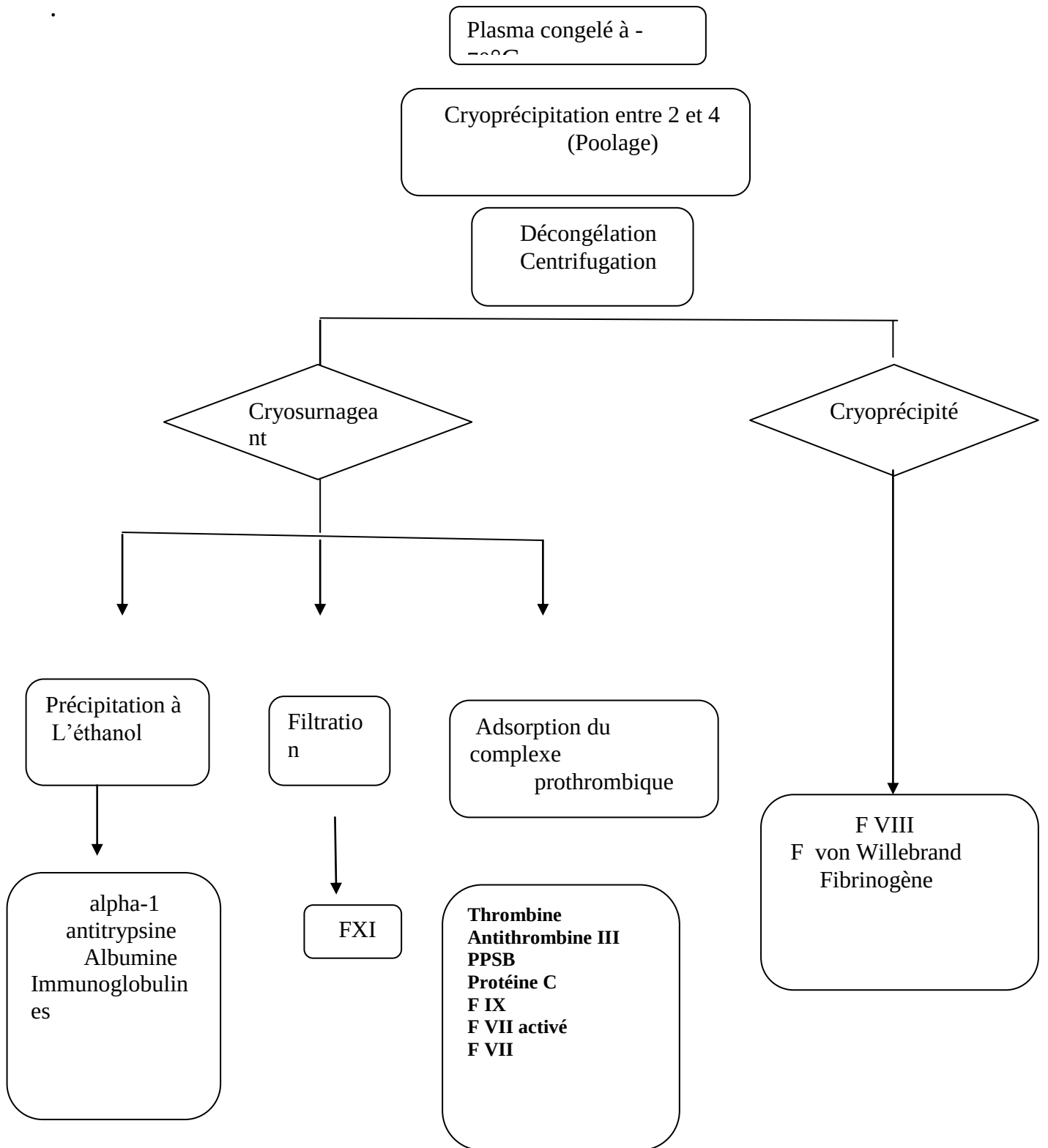


Schéma 1 : Fractionnement plasmatique [110].

3.1 **Cryoprécipitation** :

La cryoprécipitation a été décrite par Pool en 1964, elle est fondée sur une congélation du plasma à (-70°C), suivie d'une étape de décongélation à une température comprise entre +2 et + 4°C [35].

Cette technique permet l'isolement d'un cryoprécipité utilisé pour extraire le FVIII, le facteur willebrand, et le fibrinogène, et d'un cryosurnageant, à partir duquel sont obtenues les autres protéines d'intérêt thérapeutique, (Complexe prothrombique, antithrombine III, immunoglobulines, l'albumine).

Ce mode de production connaît des limites, par sa faible spécificité, et son pouvoir de dénaturation [110].

3.2 **Fractionnement éthanolique selon la méthode de Cohn** :

Développée dans les années 40 aux États-Unis par E.J. Cohn, la méthode de Cohn repose sur une succession d'étapes de précipitation par l'éthanol à froid. Il existe des méthodes dérivées (Cohn-oncly, Kistler-Nitschmann).

Sa réalisation menée dans des cuves thermostathées. Elle est basée sur la succession d'étapes de contact avec des concentrations variables d'éthanol (8 à 40%), dans des conditions précises de température (0 à 8°C, afin de limiter les phénomènes de dénaturation protéique ou d'agrégation) [132].

Les autres paramètres pris en compte sont le pH (4,5 et 7,4), la concentration protéique (5,1% au début et 0,8% aux dernières étapes), la force ionique (0,14 à 0,01 M).

La mise en jeu de ces cinq variables, permet la séparation des protéines selon leurs solubilités différentielles dans les solutions éthanoliques.

Chaque précipitation est suivie d'une étape de centrifugation ou filtration, isolant le précipité du surnageant. La remise en solution du précipité permet de poursuivre la purification de cette même fraction.

Ce processus de fractionnement a de nombreux avantages liés à la disponibilité, à la faible toxicité, et au faible coût relatif de l'éthanol .

Six fractions sont obtenues suite à l'application de la méthode de Cohn (**I**, fibrinogène; **II**, γ - globuline; **III**, β -globuline; **IV**, α -globuline; **V**, albumine ; **VI**, glycoprotéine). En outre, la méthode de Cohn assure essentiellement la synthèse de l'albumine et des immunoglobulines [134].

2 .Méthodes de purification des protéines plasmatiques :

Des progrès importants ont été apportés dans les méthodologies de fractionnement pour assurer un meilleur niveau de pureté protéique.

Les chromatographies permettent la purification des protéines plasmatiques grâce à une séparation sélective obtenue par le choix du support chromatographique et des caractéristiques des tampons d'élution.

Deux techniques sont utilisées dans cette purification du plasma. La chromatographie échangeuse d'ions (qui aboutit à la séparation des protéines en fonction de leur différence de charge), et la chromatographie d'affinité (qui permet une capture des protéines tirant parti de leur affinité pour un ligand spécifique (anticorps monoclonal). Ces deux techniques participent à l'élimination virale présumées efficaces dans l'élimination des ATNC [38].

L'adsorption consiste en une succession de filtrations du plasma ou de produits intermédiaires, à l'aide de différents adjuvants ou supports de filtration (membranes ou adjuvants immobilisés). Cette étape participe à l'élimination virale et à l'élimination des ATNC.

L'ultrafiltration est utilisée pour éliminer les composants de faible poids moléculaire (sels, alcool) et permet la concentration des solutions de protéines. [65]

À cet égard, la généralisation de l'intégration de procédés chromatographiques au fractionnement plasmatique d'origine, a joué un grand rôle.

Ainsi les complications hémolytiques dues à la présence d'anticorps de groupe sanguin, fréquentes avec les préparations de facteur VIII de pureté intermédiaire, ont totalement disparu avec l'usage des fractions de plus haute pureté débarrassées d'immunoglobulines.

De même les complications thrombotiques associées dans le passé à l'usage du complexe prothrombique chez les hémophiles B ont disparu avec le développement de préparations de facteur IX de haute pureté [35].

Les préparations modernes d'IgG sont essentiellement dépourvues d'IgA évitant, ou réduisant, les réactions secondaires lors de l'injection chez des patients déficitaires

Ces procédés chromatographiques, permettent aussi l'élaboration de nouveaux produits purifiés à partir des fractions intermédiaires, dont des facteurs de la coagulation (concentrés de facteurs IX, VII, ou XI), des protéines anticoagulantes (protéine C), et des inhibiteurs de protéases (antithrombine, alpha 1-antitrypsine, inhibiteur de la C1-estérase) [38].

Produits	Fraction de départ	Procédés de purification
Facteur VIII	Cryoprécipité	-Chromatographie d'échange d'anions -Immunoaffinité
Complexe prothrombique (PPSB)	Surnageant de cryoprécipité	Chromatographie d'échange d'anions
Facteur IX	Surnageant de cryoprécipité	-Chromatographie d'échange d'anions et d'affinité (héparine ; cuivre) -Immunoaffinité
Antithrombine	-Surnageant de cryoprécipité - Surnageant de PPCB	-Chromatographie d'affinité (héparine) - Chromatographie d'échange d'ions
Alpha 1-antitrypsine	-Surnageant II + III -Précipité IV	-Chromatographies d'échange d'anions - Chromatographie d'exclusion stérique
Immunoglobulines G	Précipité II + III - Précipité II	-Chromatographies d'échange d'ions -Précipitations
Albumine	Précipité IV	Chromatographies d'échange d'ions

Tableau 8 : Modes de purification des principaux produits plasmatiques

IV. SECURISATION DES MDS:

Le sang humain peut être vecteur d'agents infectieux viraux si le don est effectué pendant une phase de virémie (virus du sida et des hépatites, autres).

La prévention des risques de contamination des médicaments dérivés du plasma, dont le mode de fabrication implique le mélange de milliers de dons, requiert la combinaison de mesures de protection dont l'efficacité s'est accrue considérablement ces dernières années [41].

Les unités servant à la fabrication des produits plasmatiques, sont prélevées auprès d'une population de donneurs sélectionnés, excluant des personnes dont le comportement ou l'historique (voyages dans certains pays où la prévalence d'un agent infectieux est élevée) sont identifiés comme porteurs de facteurs de risque.

De plus, la recherche de marqueurs viraux directs (antigène viral) ou indirects (anticorps) des virus du sida (VIH 1 et 2), des hépatites B et C, et des rétrovirus HTLV est effectuée en France sur chaque don de sang, et les unités positives sont détruites [32].

Préalablement au fractionnement industriel, des échantillons des unités plasmatiques sont mélangés, et une recherche de la présence du génome viral (actuellement exigée en Europe pour le virus de l'hépatite C) est effectuée, permettant l'élimination d'un don positif [8].

Après mélange industriel, le lot de plasma (d'un volume de 2 000 litres ou plus), est lui-même contrôlé puis soumis à des étapes de fractionnement et de purification qui pour chaque produit plasmatique, comprennent une ou plusieurs étapes d'inactivation ou d'élimination des virus du sida et des hépatites B et C, en particulier [57].

Les technologies d'inactivation les plus utilisées sont le traitement par solvant-détergent et la pasteurisation. La nanofiltration (élimination virale par filtration) est de plus en plus employée à titre de sécurisation additionnelle.

Grâce à la sélection des donneurs et à ces diverses mesures, la transmission de virus par les produits plasmatiques est devenue un événement exceptionnel.

Toutefois, le risque d'apparition de nouveaux agents infectieux exige le maintien d'une grande vigilance et une capacité de réaction pour la mise en place rapide d'une prévention efficace [73].

1. Les risques transfusionnels des MDS :

Divers agents infectieux pathogènes peuvent être présents dans le sang. Les agents bactériens et parasitaires, de même que les virus strictement intracellulaires, ne créent pas de risque infectieux pour les produits plasmatiques, en particulier du fait de leur destruction lors des étapes de fractionnement. Le cas spécifique des prions est abordé plus loin [41, 143].

Les caractéristiques des virus pathogènes transmissibles par les médicaments dérivés du plasma sont rappelées dans le tableau ci-dessous [84].

Virus	Famille	Génome	Enveloppe	Taille (nm)	Risques de transmission théorique
					Médicaments dérivés du plasma
Epstein-Barr	Herpès	ADN db	E	120-220	-
Cytomegalo	Herpès	ADN db	E	180-200	-
Herpès humain 8	Herpès	ADN db	E	120-200	-
Immunodéficience humaine	Rétro	ARN sb	E	80-100	(+)
Human T cell Leukemia I & II	Rétro	ARN sb	E	80-100	-
Simian foamy	Rétro	ARN sb	E	80-100	(-)
SRAS	Corona	ARN sb	E	60-220	(-)
Nil occidental	Flavi	ARN sb	E	40-60	(-)
Hépatite G	Flavi	ARN sb	E	40-60	(+)
Hépatite C	Flavi	ARN sb	E	40-50	(+)
Dengue	Flavi	ARN sb	E	40-50	(-)
TT	Circo	ADN sb	E	30-50	(+)
Hépatite B	Hépadna	ADN db	E	40-48	(+)
Hépatite E	Hépe	ARN sb	NE	35-39	(+)
Hépatite Delta	Delta	ARN sb	E	36	(+)
Hépatite A	Picorna	ARN sb	NE	27-32	(+)
Parvovirus B19	Parvo	ADN sb	NE	18-26	(+)

Tableau 9 : Caractéristiques et risques de transmission avérés (en l'absence de traitements d'inactivation virale) de virus potentiellement présents dans le sang humain [134].

2. Mesures de sécurisation des MDS :

La sécurisation microbiologique reste la préoccupation majeure de la fabrication, elle s'appuie sur trois étapes essentielles : la qualité du plasma, la maîtrise des procédés de fabrication, d'inactivation et/ou d'élimination virale, et la traçabilité spécifique aux médicaments dérivés du plasma [135].

2.1. La qualité du plasma

À l'EFS la sécurité virale est assurée par : le bénévolat du don, la sélection médicale des donneurs, le contrôle biologique unitaire du don. Le 1 juillet 2001 a été introduit le dépistage génomique viral (DGV), à la recherche du VIH et du VHC.

A la réception des plasmas au Laboratoire Français du Fractionnement et des biotechnologies (LFB), un contrôle biologique des marqueurs viraux est réalisé sur un nombre limité et validé d'échantillons.

Les lots de plasma obtenus après décongélation sont systématiquement contrôlés [40, 93].

Au Maroc, la sécurité du plasma est assurée par tout un ensemble de faits, aussi bien au niveau administratif que réglementaire. Ces faits se sont traduits surtout durant ces dix dernières années par le renforcement de la qualité des dons et ceci par la mise en place d'une information pré-don, une sélection médicale des donneurs, des contrôles biologiques, et un suivi-post don [105].

2.2. Maitrise des procédés de fractionnement, d'inactivation et/ou d'élimination virale :

Maitrise des procédés de fractionnement :

Le fractionnement consiste en une séparation des protéines du plasma et contribue à la purification des MDS en réduisant le risque de transmission des agents pathogènes. Il est assuré par deux types de procédé :

L'un est la précipitation à l'éthanol, qui aboutit à la séparation de l'albumine et des immunoglobulines (l'éthanol possède un effet bactériostatique et participe à l'élimination virale par précipitation des virus et par inactivation des virus enveloppés. Des études réalisées à l'aide de modèles d'ATNC ont montré également son efficacité dans leur élimination) [85].

L'autre est la cryoprécipitation, qui consiste en la décongélation du plasma à une température comprise entre + 2 et + 4 °C, ce qui aboutit à la séparation du cryoprécipité riche en facteur VIII, en facteur Willebrand et en fibrinogène (la cryoprécipitation possède un faible degré d'élimination virale, mais n'entraîne pas d'inactivation virale) [139].

Inactivation virale :

Ces procédés se sont révélés essentiels pour éliminer les risques de transmission de VIH, VHB et VHC, ainsi que pour prévenir la transmission de virus émergents comme le virus du Nil Occidental [25].

La complémentarité existante entre les tests DGV et les méthodes de réduction virale est mise en évidence en particulier dans la réduction des risques de transmission des virus non enveloppés résistants, notamment le parvovirus B19.

Tout produit plasmatique doit être soumis à au moins un traitement efficace et validé dans sa capacité d'inactivation des virus. Dans la pratique, et en accord avec les recommandations des autorités réglementaires, la plupart des produits plasmatiques sont soumis à deux traitements sélectifs validés permettant l'inactivation et/ou l'élimination des virus [40].

Le traitement princeps, souvent un procédé chimique (solvant-détergent ou SD) ou thermique (pasteurisation), a généralement pour fonction d'assurer l'inactivation des virus les plus pathogènes (VIH, VHB, et VHC), tandis que le second (chauffage à sec, nanofiltration), vise l'inactivation ou l'élimination des virus non enveloppés (VHA et parvovirus B19) [118, 133].

Les procédés de nanofiltration sur des membranes de 15 à 75 nm permettent une rétention efficace des virus, et se sont généralisés à un nombre de plus en plus important de produits plasmatiques [73, 121].

Il n'y a pas eu de cas de transmission de VIH, VHB ou VHC par un produit plasmatique viro-inactivé par des procédures validées, depuis près de 15 ans [41].

Procédés	Principe	Virus ciblés	Caractéristiques
<i>Appliqués en cours de fractionnement</i>			
Solvant-détergent	Incubation de quelques heures en présence de TnBP et d'un ou plusieurs détergents (Tween 80, Triton X-100) à 20–37 °C	Enveloppés	Inefficace contre les virus non-enveloppés Pas, ou peu, de risques de dénaturation des protéines plasmatiques Les agents SD doivent être éliminés, (généralement par procédés chromatographiques ou extraction à l'huile) Applicable en pratique à toute la gamme des produits plasmatiques
Pasteurisation	Chauffage d'une solution à 60 °C pendant dix heures, généralement en présence de stabilisants (sucres, polyols, acides aminés)	Non-enveloppés	Le parvovirus B19 peut montrer une résistance à ce traitement, selon la composition du milieu Possibilité de 10 à 30 % de pertes d'activité biologique pour les fractions coagulantes Appliqué à certaines fractions coagulantes, fibrinogène, antithrombine, alpha 1-antitrypsine, et immunoglobulines
pH acide	Incubation à un pH acide (proche de 4) pendant plusieurs heures à 25–37 °C	Enveloppés et Certains virus non-enveloppés	Réservé aux immunoglobulins G
Acide caprylique (acide octanoïque) (<pH 5.5)	Incubation à un pH inférieur à 5,5 pendant 30 à 60 minutes à 20–22 °C	Enveloppés	Réservé aux immunoglobulins G

Procédés	Principe	Virus ciblés	Caractéristiques
Nanofiltration	Filtration d'une solution protéique sur des membranes multicouches d'une porosité de 15 à 75 nm.	Enveloppés Non-enveloppés	L'élimination virale s'effectue par exclusion stérique en fonction du différentiel de taille des virus et des nanofiltres Applicable en pratique à toute la gamme des produits plasmatiques, y compris de haute masse moléculaire
<i>Traitement sur le flacon final</i>			
Pasteurisation	Chauffage d'une solution à 60 °C pendant dix heures dans le flacon final en présence d'acides gras stabilisateurs	Enveloppés Non-enveloppés	Réservé à l'albumine
Chauffage à sec	Chauffage d'un produit lyophilisé à 80 °C pour 72 heures, ou à 100 °C pour 30 minutes, généralement en présence d'acides aminés et/ou de sucres et/ou de polyols	Enveloppés virus non-enveloppés	Le parvovirus B19 peut montrer une résistance à ce traitement Possibilité de 10 à 20 % de perte d'activité biologique pour les fractions coagulantes Appliqué prioritairement à certaines fractions coagulantes

Tableau 10 : Spécificités des principaux procédés de réduction virale des produits plasmatiques [35].

Élimination virale :

Introduite en France au début des années 1990, la nanofiltration est à présent appliquée à de nombreux produits plasmatiques à travers le monde. [39].

C'est le seul traitement d'élimination virale spécifique reconnu pour sa robustesse, reposant sur les procédés de nanofiltration sur des membranes de 15 à 75 nm, ou équivalents, permettant une rétention efficace des virus [37].

En plus de son efficacité dans l'élimination virale (et sans doute de celle des prions), elle présente l'avantage complémentaire de ne pas induire de perturbations protéiques (activation, formation de néoantigènes) et son rendement est, sauf exception, supérieur à 90–95 % [95, 123].

En résumé :

Virus	Etablissement de transfusion		Centre de fractionnement		
	Sélection des donneurs	Dépistage des dons ¹	Contrôle des lots de plasma ²	Etapes d'inactivation virale ³	Elimination virale par nanofiltration ⁴
VIH 1 et 2	+	+	+	+	+
VHB	+	+	+	+	+
VHC	+	+	+	+	+
Parvovirus B9	-	-	+	(+)	+
VHA	-	-	+	(+)	+

Tableau 11 : Mesures de prévention des principaux risques viraux associés aux médicaments dérivés du sang [134].

- 1- Recherche des marqueurs sérologiques (et, de plus en plus fréquemment, de marqueurs génomiques) sur les dons unitaires.
- 2- Recherche des marqueurs sérologiques (anti-VIH 1 et 2, antigène HBs, anti-VHC) et génomiques (VIH 1 et 2, VHB, VHC, parvovirus B19, et VHA) sur des prémélanges (« mini-pools ») de plasma et sur le lot industriel pour fractionnement.
- 3- Le plus souvent par traitement solvant-détergent (facteurs de la coagulation, immunoglobulines), pasteurisation (albumine) et pH acide (immunoglobulines) ; ces traitements sont particulièrement efficaces contre les virus enveloppés.
- 4- Membranes filtrantes de 35, 20 ou 15 nm.

Tableau 12 : Principales mesures de sécurisation des MDS [134]

Facteur	Produit [laboratoire de commercialisation]	Méthodes de purification	Méthodes spécifiques d'élimination et/ou d'inactivation virale	Source du plasma	Stockage
VIII	Factane [®] (LFB)	Chromatographie échangeuse d'ions et adsorption	Nanofiltration et traitement par solvant-détergent	France	2°-8 °C 30 mois, < 25 °C 6 mois ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
VIII	Hémophil M [®] (Baxter)	Chromatographie d'affinité avec anticorps monoclonaux et chromatographie échangeuse d'ions	Traitement par solvant-détergent	USA	2-8 °C 2 ans ; ne pas congeler
VIII	Monoclata P [®] (Aventis Behring)	Chromatographie d'affinité avec anticorps monoclonaux	Pasteurisation à 60 °C pendant 10 h	USA	2°-8 °C, dont < 25 °C 6 mois ; ne pas congeler
IX	Betafact [®] (LFB)	Chromatographie échangeuse d'ions et adsorption	Nanofiltration et traitement par solvant-détergent	France	2°-8 °C 30 mois dont < 25 °C 6 mois ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
IX	Mononine [®] (Aventis Behring)	Chromatographie d'affinité avec anticorps monoclonaux	Ultrafiltration	USA	2°-8° C, dont < 25 °C 1 mois ; ne pas congeler

Tableau 13: Principales caractéristiques des MDS utilisés dans le traitement des maladies hémorragiques et thrombotiques en France [32].

Facteur	Produit [laboratoire de commercialisation]	Méthodes de purification	Méthodes spécifiques d'élimination et/ou d'inactivation virale	Source du plasma	Stockage
VWF	Wilfactin [®] (LFB)	Chromatographie d'affinité et échangeuse d'ions, et adsorption	Nanofiltration à 35 nm et chauffage à sec à 80 °C pendant 72 h et solvant-détergent	France	Température < 25 °C 3 ans ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
VWF + VIII	Wilstart [®] (LFB)	Chromatographie d'affinité et échangeuse d'ions, et adsorption pour le VWF et le F VIII	Pour le VWF, nanofiltration à 35 nm et chauffage à sec à 80 °C pendant 72 h et solvant-détergent	France	2°-8 °C 30 mois, < 25 °C 6 mois ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
Fibrinogène	Clottagen [®] (LFB)	Chromatographie et adsorption	Traitement par solvant-détergent	France	< 25 °C 3 ans ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
VII	F VII-LFB [®] (LFB)	Chromatographie échangeuse d'ions et adsorption	Traitement par solvant-détergent	France	°- 8 °C 2 ans ; à l'abri de la lumière, ne pas congeler
XI	- Hemoleven[®] (LFB)	Chromatographie échangeuse d'ions	Nanofiltration et traitement par solvant-détergent	France	2°-8 °C 2 ans ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
XIII	Fibrogammin [®] (Aventis Behring)	Multiples précipitations	Pasteurisation de 10 h à 60 °C	USA Allemagne Australie	2°-8 °C ; ne pas congeler

Tableau 13: Principales caractéristiques des MDS utilisés dans le traitement des maladies hémorragiques et thrombotiques en France (suite)[32].

Facteur	Produit [laboratoire de commercialisation]	Méthodes de purification	Méthodes spécifiques d'élimination et/ou d'inactivation virale	Source du plasma	Stockage
PPSB	Kaskadil [®] (LFB)	Chromatographie échangeuse d'ions et adsorption	Traitement par solvant-détergent	France	< 25 °C 3 ans ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
CCPA	Feiba [®] (Baxter)	Chromatographie échangeuse d'ions et précipitation à l'éthanol	Traitement par la vapeur en deux étapes (60 °C pendant dix à 190 mbar, puis 80 °C pendant 1 h à 370 mbar)	USA, Australie, Allemagne, Suisse, République tchèque	2°- 8 °C, dont < 30 °C pendant 6 mois ; ne pas congeler
Protéine C	Protexel [®] (LFB)	Chromatographie et adsorption	Solvant-détergent	France	2 à 8 °C 2 ans ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
Protéine C	Ceprotin [®] (Baxter)	Chromatographie d'affinité et échangeuse d'ions	Solvant-détergent et traitement par la vapeur	Non communiqué	2 à 8 °C 2 ans ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler
AT	Aclotine [®] (LFB)	Chromatographie et adsorption	Pasteurisation	France	< 25 °C 2 ans ; à l'abri de la lumière ; ne pas congeler

Tableau 13: Principales caractéristiques des MDS utilisés dans le traitement des maladies hémorragiques et thrombotiques en France (fin) [32].

Validation de l'efficacité des étapes d'inactivation et d'élimination virale :

Cette efficacité est définie par le facteur de réduction virale obtenue après l'application du procédé considéré. Elle est appréciée en surchargeant, à l'échelle du laboratoire de virologie, le produit par un virus, avec mesure du titre viral initial et du titre viral résiduel obtenu après le traitement par le procédé. Ainsi, le facteur de réduction représente le logarithme du rapport entre la charge initiale et la charge finale.

Toutes ces techniques d'élimination et/ou d'inactivation virale ont cependant leurs limites et aucune ne peut garantir à elle seule une sécurité virale absolue des produits fabriqués [71].

Il est préconisé d'utiliser, dans la fabrication des MDS, deux techniques distinctes et complémentaires, dont une au moins doit être efficace sur les virus nus.

L'association d'étapes d'inactivation de plus en plus complexes aux étapes de purification des procédés de fabrication doit permettre l'obtention de produits microbiologiquement sûrs, avec un niveau de sécurisation biologique conforme aux exigences en vigueur [110]..

Depuis leur application au cours de la fabrication des MDS, aucun cas de contamination par le VIH, le VHB et le VHC n'a été constaté.

Toutefois, conformément à la circulaire 98/231 du 9 avril 1998, une information des malades receveurs de MDS quant aux risques avérés ou théoriques de ces traitements doit être réalisée par le médecin prescripteur avant toute administration d'un de ces médicaments [32].

Traçabilité :

Le terme traçabilité désigne, l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation, ou la localisation d'un article ou d'une activité, au moyen d'une information enregistrée.

La traçabilité des médicaments dérivés du plasma, définie par **le décret du 6 mai 1995** relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du plasma, permet de faire le lien entre le don et un lot donné de médicaments, et le lien entre un lot de médicament et le patient.

La traçabilité a ainsi deux objectifs : localiser les MDS dans le circuit de distribution afin d'activer rapidement s'il ya lieu, une mesure de retrait de lot. Le deuxième consiste à conduire des enquêtes ascendantes (du patient au donneur), ou descendantes (du donneur au patient) **[3]**.

L'obligation est faite de signaler au centre de pharmacovigilance tout effet indésirable lié à l'utilisation des médicaments dérivés du plasma.

Une information *a priori* des patients sur les risques avérés ou théoriques des médicaments dérivés du plasma doit être systématiquement faite par les prescripteurs (circulaire de la Direction générale de la santé [DGS] du 9 avril 1998).

L'Afssaps peut être amenée à prendre des mesures de rappels de lots « de précaution » ou liés à un risque avéré pour la santé des malades **[94]**.

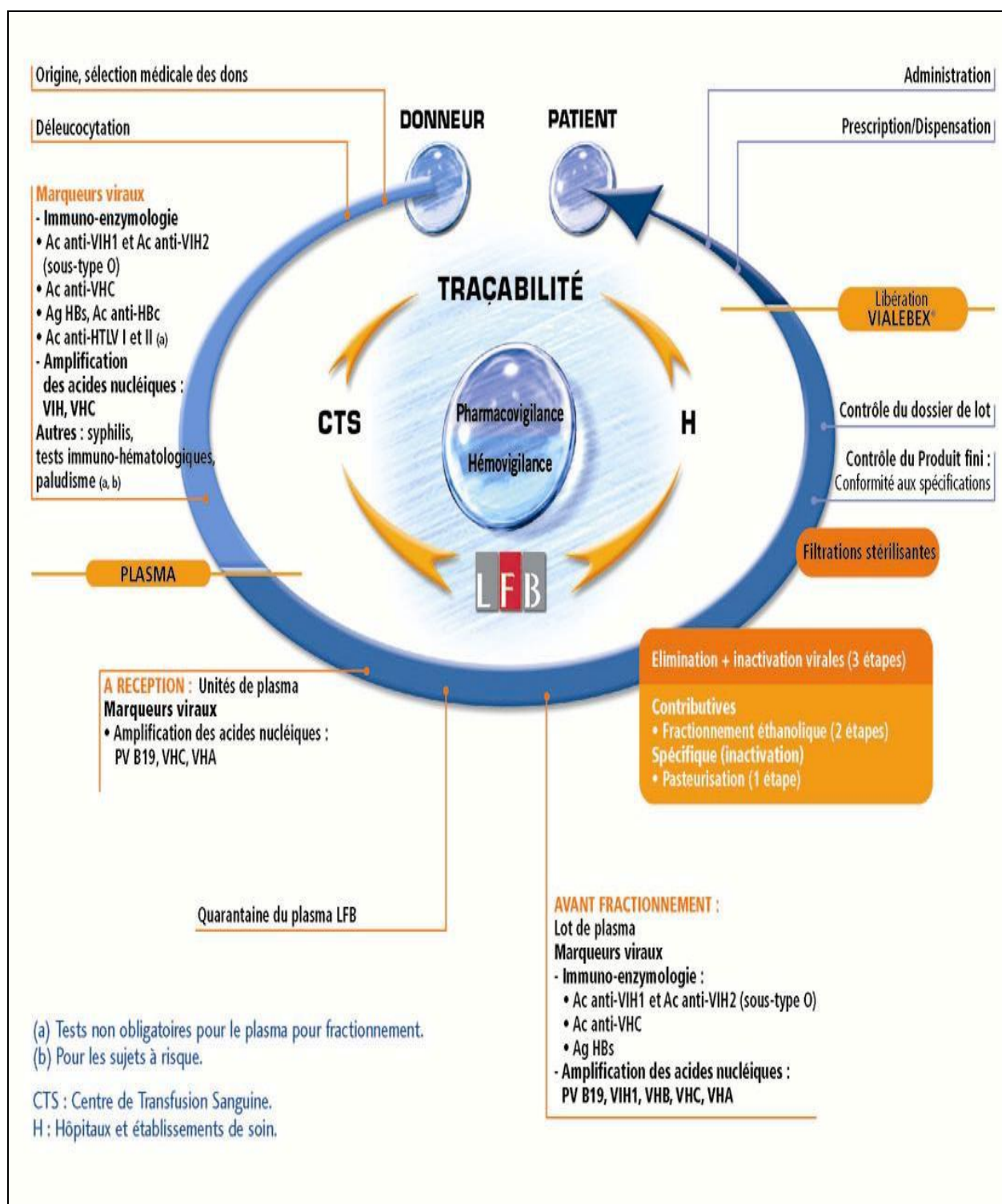


Schéma 3 : Principales étapes d'intervention de la traçabilité. [94]

3. Mesures de sécurisation particulières contre les prions :

Il a été décidé, au nom du principe de précaution, un certain nombre de mesures afin d'augmenter la sécurité du plasma. Il s'agit d'exclure du don de sang, les donneurs à risque de MCJ, ceux ayant été transfusés ou greffés, et de rappeler les lots des produits issus de plasmas dont un des donneurs est suspecté ou diagnostiqué d'être atteint de la nv-MCJ.

D'autres mesures ont été prises, comme l'exclusion de donneurs ayant séjourné plus de 1 an cumulé au Royaume-Uni entre 1980 et 1996, et la déleucocytation systématique du plasma (printemps 2001) [36, 83, 95].

Par ailleurs, il a été démontré que le processus de fabrication des médicaments dérivés du plasma, comprenait des étapes d'élimination susceptibles de réduire fortement l'infectiosité théorique vis-à-vis de la nv-MCJ. Cette élimination semble s'expliquer par les caractéristiques d'hydrophobicité et d'agrégabilité de l'agent infectieux [50, 86, 88].

De plus, les étapes de nanofiltration sur des membranes multicouches d'une porosité de 75 nm ou moins, déjà couramment employées pour l'élimination de virus, paraissent également très efficaces dans l'élimination des prions, sans doute par un mécanisme d'exclusion stérique et de piégeage dans le filtre [7, 25, 74].

Le risque de transmission de vMCJ par les produits plasmatiques paraît donc très mineur, même s'il faut relativiser la valeur scientifique de ces études expérimentales, car la méconnaissance actuelle de la nature de l'agent infectieux dans le sang ne permet pas de juger de leur valeur prédictive.

Le risque de transmission de prions par le sang a fait l'objet d'une consultation internationale récente coordonnée par l'OMS [2,66].

Enfin, à la demande du groupe d'experts réunis par l' Afssaps, la filtration 15 nm, déjà effective pour certains facteurs et certaines immunoglobulines polyvalentes, sera généralisée [35].

III. PHARMACOVIGILANCE DES MDS:

La pharmacovigilance est un système de collecte et d'analyse des effets inattendus ou indésirables liés à l'utilisation thérapeutique des médicaments, afin d'en prévenir l'apparition [94].

1. Règles particulières à la pharmacovigilance exercée sur les MDS :

Les établissements de santé doivent désigner un correspondant du centre régional de pharmacovigilance pour les MDS, (dans les ES disposant d'une PUI c'est le pharmacien).

Le correspondant est responsable de la traçabilité des MDS depuis leur réception jusqu'à leur administration aux patients, et aussi de l'enregistrement et de la conservation des informations relatives à leur prescription, administration et dispensation.

Il reçoit et transmet au CRPV les déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être dûs à un MDS. Dans les établissements de transfusion publics, et participe aux travaux du CNTSH [3].

2. Retrait de lots :

Les autorités de santé peuvent procéder à des mesures de rappel de lots de médicaments dérivés du sang

On distingue deux possibilités de rappel :

Le rappel de précaution :

le rappel est justifié en raison d'une information sur un donneur découverte à l'occasion d'un don ultérieur. Ceci constitue un risque théorique pour les lots de MDS fabriqués à partir des dons précédents.

Le rappel en raison d'un risque avéré pour la santé :

Cette mesure serait appliquée s'il ya apparition d'un risque suite à l'utilisation du médicament. Comme pour les autres médicaments, l'information est alors diffusée immédiatement aux professionnels de santé et aux patients.

[3, 94]

IV. Contrat de fractionnement à façon :

Plusieurs pays au monde assurent tout ou partie de leur approvisionnement en produits plasmatiques par le biais de contrats de traitement à façon.

Pays collecteur de plasma	Pays fractionneur
Brésil	France
Canada	États-Unis
Egypte	Corée du Sud
Grèce	Suisse
Hong-Kong	Australie
Inde	Corée du Sud
Luxembourg	France
Malaysie	Australie
Maroc	France
Nouvelle-Zélande	Australie
Norvège	Autriche
Pologne	Suisse
Taiwan	Ecosse
Tchéquie	Espagne, Autriche
Thaïlande	Corée du Sud
Tunisie	France

Tableau 14 : contrats de fractionnement de plasma à façon [35].

Selon ce modèle, le plasma local est collecté et expédié chez le ou les fractionneurs pour être transformé, à des conditions contractuelles préétablies en terme de gamme de produits, de qualité, de rendement, et de coût.

Tout ou partie des produits fractionnés est retourné au pays d'origine du plasma. La mise en place d'un tel programme requiert la signature préalable d'un contrat de type pharmaceutique qui définit les obligations et les responsabilités administratives et techniques respectives des parties tant dans les procédures de collecte, de contrôle, et de préparation du plasma que pour celles des opérations de fractionnement.

De tels programmes assurent la disponibilité relativement rapide des produits fractionnés à un coût d'investissement modeste comparé à celui nécessaire pour la construction d'une usine de fractionnement (le budget de construction et de validation d'un centre de fractionnement de 200 000 litres peut dépasser 60 millions d'euros). De tels programmes peuvent aussi servir de phase intermédiaire, d'étape préalable à la construction d'un centre de fractionnement.

Des prérequis réglementaires stricts prévalent à l'établissement d'un contrat de traitement à façon. En outre, le fractionneur doit, bien entendu, détenir une licence d'exploitation octroyée par son autorité réglementaire, mais cette dernière doit aussi accepter le principe d'un fractionnement à façon, au besoin, et selon les législations, après une inspection des centres de collecte étrangers, ou après examen des rapports d'audits soumis par le fractionneur [35].

Inspections et audits s'attacheront à l'examen des données épidémiologiques locales, aux méthodologies de dépistage des agents infectieux (y compris les trousse de dépistage et la validation des procédures de contrôle), et aux conditions de préparation et de stockage du plasma destiné au fractionnement.

Une attention particulière est portée à la vérification de la capacité de l'organisme de collecte à assurer la traçabilité entre le don de plasma et le donneur, qui est une des données de base incontournable de la sécurité de tout produit transfusionnel.

L'autorité réglementaire du pays collecteur du plasma doit de son côté inspecter et homologuer, selon la procédure locale adaptée, les établissements de collecte placés sous ses prérogatives, de même que les installations de fractionnement, cela généralement en coordination avec l'autorité réglementaire locale.

Un point particulièrement important examiné par les autorités réglementaires des deux pays sera la capacité du fractionneur à assurer une ségrégation complète des opérations de fractionnement de plasma provenant de différentes origines.

Les produits finis préparés à partir du plasma local devront être enregistrés dans le pays de collecte selon la procédure mise en place **[10]**.

*

**PRODUITS
RECOMBINANTS**

I. Principe de la fabrication :

La recombinaison génétique est fondée sur la production de protéines de structure primaire, identiques à celles des protéines naturelles.

Le principe consiste à modifier génétiquement une cellule animale en introduisant dans son génome le gène codant pour la protéine dont l'expression est désirée [43].

II. Méthode d'obtention :

Les protéines recombinantes sont produites par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Plus clairement, un système de production adapté à la fabrication d'une protéine recombinante donnée, est un processus biotechnologique (**voir tableau 15**) [43].

- ✓ L'emploi d'un vecteur d'expression (en général un plasmide ou un virus), jouant le rôle de transporteur génétique du gène d'intérêt codant pour la protéine recherchée.
- ✓ L'utilisation d'une cellule hôte, chargée d'exécuter les instructions fournies par le gène d'intérêt qui lui est inséré, dont l'objectif de synthétiser la protéine recherchée.
- ✓ Une phase de production proprement dite permettant de fabriquer les volumes de protéines souhaités, les cellules sont mises en culture dans du serum et/ou de l'insuline bovine (cas des produits recobinats des MDS).
- ✓ Enfin, une séparation et extraction de la protéine du milieu de culture, suivie par une purification de celle-ci.

Tableau 15 : Méthode d'obtention des produits recombinants

[43, 101].

Pour garantir la sécurité maximale vis-à-vis du risque des agents transmissibles, on attend à terme des produits recombinants, qu'ils ne contiennent plus aucune protéine d'origine humaine ou animale, y compris celles du milieu de culture cellulaire [27].

III. CARACTERISTIQUES DES PRODUITS RECOMBINANTS :

Les produits recombinants présentent les mêmes caractéristiques pharmacologiques que les médicaments d'origine plasmatique et qui seront détaillés plus loin, sauf pour le FVII recombinant, qui est réservé pour d'autres indications plus spécifiques [32].

1. Facteurs VIII recombinants :

Le clonage du gène du facteur VIII en 1984 a permis la production de facteur VIII recombinant à partir de cellules de mammifères.

Le principe de la fabrication repose sur l'introduction de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) du gène humain codant pour le facteur VIII au moyen d'un rétrovirus recombinant animal dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou dans des cellules de rein de hamster nouveau-né (BHK) [119].

La purification du facteur VIII se fait ensuite par chromatographie d'immunoaffinité selon la même procédure que celle des facteurs VIII plasmatiques immunopurifiés [8].

La préparation est stabilisée par addition d'albumine humaine pasteurisée, ce qui abaisse l'activité spécifique de 5 à 10 UI/mg de protéines.

Plusieurs produits recombinants de première génération sont ainsi disponibles : Recombinate[®] (cellules CHO) et Kogenate[®] ou Helixate[®] (cellules BHK) [8].

Des produits recombinants de deuxième génération voir de troisième génération, vont progressivement les remplacer. Le principe est de supprimer l'albumine humaine du processus de fabrication comme stabilisateur à la phase finale.

Le Refacto[®], commercialisé depuis 1999 par Wyeth-Genetics Institute, est produit par des cellules CHO dans lesquelles a été introduit un gène qui ne contient pas le domaine B du facteur VIII, domaine qui n'est pas nécessaire à l'activité coagulante [107].

Il se caractérise par l'absence d'albumine humaine dans sa phase finale, ce qui lui procure une activité spécifique élevée (environ 13 000 UI/mg de protéines).

D'autres produits vont être prochainement disponibles, utilisant un gène non délété : Kogenate Bayer[®] et Helixate Nextgen[®] [110].

2. F IX recombinant :

Un facteur IX recombinant, produit par des cellules CHO, est commercialisé depuis 1997 (Bene Fix[®], Baxter).

Il se caractérise par l'absence totale d'albumine humaine et répond à la définition de produit de troisième génération. Son activité spécifique est élevée (supérieure à 240 UI/mg de protéines) [110].

En l'absence d'étude d'efficacité validée chez le petit enfant, l'utilisation de Bene Fix[®] n'est pas recommandée avant l'âge de 6 ans [101].

3. F VII activé recombinant Novoseven[®]

Le facteur VIIa recombinant est préparé selon le même schéma que le F VIII, hormis le fait que le processus est complété d'une étape d'inactivation virale (30 min en présence de Triton X100 à 0,1%), mais en plus aucune protéine humaine n'est ajoutée à aucun moment de la fabrication.

L'activité est stabilisée en présence du chlorure de calcium, du glycine, du Tween 80, et du mannitol.

Le FVII activé recombinant, est réservé au traitement des hémophiles avec des inhibiteurs à titre élevé, et aux patients présentant une hémophilie acquise.

Ses indications se sont étendues ces cinq dernières années, pour regrouper le traitement des déficits congénitaux en F VII, et à celui de la thrombasthénie de Glanzman réfractaire aux transfusions plaquettaires **[106]**.

Dans l'hémophilie congénitale ou acquise, le traitement curatif d'épisodes hémorragiques graves et la préparation à des interventions chirurgicales, font appel à l'administration initiale de 90 µg/kg, renouvelées toutes les 2 à 3h, puis toutes les 4 à 8h.

Dans les déficits en F VII, des doses de 15 à 30 µg/kg toutes les 4 à 6h, sont recommandées chez les patients subissant une procédure invasive.

Dans la thrombasthénie de Glanzman, la prévention en cas de chirurgie et le traitement des hémorragies nécessitent l'administration de 90 µg/kg renouvelée au minimum 2 fois à intervalle de 2h **[110]**.

4. Protéine C activée recombinante :

Il s'agit de la protéine C activée recombinante produite par les laboratoires Eli Lilly. Elle vient de faire l'objet d'une vaste étude phase 3 (1 690 patients), randomisée, en double aveugle contre placebo au cours du traitement des états septiques graves **[19]**.

L'étude conclut à une réduction significative de la mortalité des patients traités, au prix d'une augmentation du risque hémorragique **[110]**.

IV. AVANTAGES ET INCONVENIENTS PAR RAPPORT AUX PRODUITS PLASMATIQUES :

Avantages / inconvénients	Produits plasmatiques	Produits recombinants
Avantages	Molécules natives	Sécurité virale renforcée +/-
inconvénients	Risque potentiel de contamination virale, même s'il y a élimination et/ou inactivation virale importantes	-Risque immunologique +/- important par rapport aux produits d'origine plasmatique -Efficacité parfois moindre -Coût élevé

Tableau 16: Avantages et inconvénients des produits recombinants par rapport aux produits d'origine plasmatiques [119]

CARACTERISTIQUES DES MDS

I. CRACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES:

[32, 106, 110, 134, 135]

Les MDS sont prescrits soit pour compenser des déficits héréditaires ou acquis en protéines plasmatiques (traitement curatif), soit pour traiter des états pathologiques ou chirurgicaux (traitement préventif) **[32]**.

1- Les MDS utilisés dans les pathologies hémorragiques

Fractions coagulantes	Indications	Contre indications	Effets indésirables	Produits ayant AMM en France
VIII [24, 60, 110, 115]	-Traitement curatif et/ou préventif des déficits congénitaux (chez l'hémophile A + /- les inhibiteurs circulants. Si présence de ces inhibiteurs, le taux doit être <5 unités Bethesda), ou acquis en FVIII (si le taux d'auto -anticorps responsables du déficit acquis, est suffisamment faible pour être saturable)	Hyper sensibilité Connue à l'un des constituants de la préparation	-Inhibiteurs anti F VIII dont le taux de survenue est : 20% - 60% , leur apparition peut causer une absence de la réponse clinique ou biologique du traitement --Rarement des réactions allergiques ou anaphylactiques. -Augmentation de la Température corporelle.	Factane [®] , Hémophil M [®] et Monoclata [®] .
FIX [58, 89, 114, ,134]	prévention et le traitement curatif des hémorragies dues à hémophilie B sans inhibiteur, ou présentant un inhibiteur (taux suffisamment faible pour être saturable). Et à l'hémophilie B acquise par des auto-anticorps anti-IX, (si le taux de l'anticorps est assez faible pour être saturable).	Idem FVIII	Idem FVIII + Risque de complications thrombotiques	Betafact [®] et Mononine [®] .

Tableau clinique	Taux requis de FVIII	Posologie / Hémophilie A	Taux requis de FIX	Posologie / Hémophilie B
Accidents hémorragiques mineurs : -Hématome, hémarthrose, épistaxis	15-30%	20UI/kg , une injection à renouveler selon la gravité	20-40%	30UI/kg toutes les 24h jusqu'à arrêt du saignement
Accidents hémorragiques graves : -Hématomes localisés dans des régions dangereuses, traumatisme important, chirurgie mineure	30-50%	40UI/kg toutes les 8h Pendant 2 à 4j	30-60%	60UI/kg pendant 2-3j Au moins
Accidents hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital : -traumatisme crânien, hémorragie digestive, chirurgies majeures...	50-100%	60UI/kg toutes les 8h puis Poursuite du traitement pendant 4 à 7j pour maintenir le taux du FVIII entre 30 et 50%	80-100%	90UI/kg toutes les 8 à 24h jusqu'à arrêt de l'hémorragie puis à prendre pendant 7j pour maintenir un taux en FIX entre :30-60%

Tableau 17 : Doses et rythme des injections des F VII et F IX en fonction du tableau clinique en hémophilie A et B [106].

Fractions coagulantes	Indications	Posologies	Contre indications (CI)	Effets indésirables	Produits disponibles en France
F VII [106, 116]	-Traitement curatif et/ou préventif des hémorragies dues à un déficit constitutionnel ou acquis en FVII	-La dose (UI) = augmentation souhaitée en F VII (%) x poids (kg) x 0,5. -1 inj à répéter toutes les 6 à 8 h -Le taux souhaité en FVII en cas : ✓ 'hémorragie mineure :10 -20% ✓ 'hémorragie majeure : 20 % - 25 % jusqu'à cicatrisation complète	-Hémophilie A ou B avec inhibiteurs .Hypersensibilité connue à l'un des constituants du produits	Risque d'accidents thrombo-emboliques en cas d'administration de concentrés de faible pureté contenant les autres facteurs vitamine K-dépendants	Facteur VII-LFB dont la composition renferme d l'héparine et de l'anti-thrombine humaine

Fractions coagulantes	Indications	Posologies	Contre indications (CI)	Effets indésirables	Produits disponibles en France
Facteur Willebrand [71, 135, 136, 137]	-Indiqué en cas de la contre indication à la désmopressine. - Il est indiqué dans le traitement préventif et curatif des manifestations hémorragiques liées à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur Willebrand (maladie de Willebrand)	-La dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur Willebrand (%) x 0,5. -En cas du déficit secondaire, deux situations possibles : ✓ as d'urgence : administration de VWF devra être associée à celle de facteur VII ✓ as de chirurgie programmée : le traitement par le facteur Willebrand seul est débuté 12 à 24 heures avant l'intervention, suivie d'une seconde injection préopératoire	L'hypermensibilité à l'un des constituants de la préparation	Rares : Oedème de Quincke, urticaire, rash - Exceptionnels : Inhibiteur anti-VWF, allo-anticorps anti-VWF chez quelques patients atteints de la maladie de willebrand type 3	Deux produits disposent d'une AMM : Wilfactin® (facteur Willebrand humain seul) et Wilstart® (facteur Willebrand humain et facteur VIII humain).

--	--	--	--	--	--

Fractions coagulantes	Indications	Posologies	CI	Effets indésirables	Produits /France
F Willebrand (suite)		-Les perfusions sont réalisées toutes les 12 à 24 h -La posologie et le rythme d'administration des perfusions seront adaptés à la situation clinique et au type de la maladie de Willebrand -Les taux en F Willebrand et F VIII doivent être : ✓ De 80-100% en cas d'hémorragies majeures et maintenus > 40-50% jusqu'à cicatrisation ✓ >30% en cas d'hémorragies mineures ✓ >30% pendant 6j en cas d'extraction dentaire		-Secondaires : risque thrombotique par élévation du taux du FVIII, suite à une administration au longue durée d'un produit contenant à la fois du VWF et F VIII,	

Fractions coagulantes	Indications	Posologies	Contre indication	Effets indésirables	Produits disponibles en France
F XI [110, 112, 134]	- Correction des troubles de l'hémostase chez les malades déficients congénitaux en facteur XI, dont le risque hémorragique n'est pas proportionnel au taux	-Il faut établir l'importance de la tendance hémorragique et rechercher une maladie de Willebrand associée, laquelle peut accentuer la symptomatologie hémorragique -En cas de traitement substitutif, la posologie du produit est adaptée au poids, au taux initial de facteur XI, aux circonstances cliniques, à l'efficacité clinique et au taux atteint dans la circulation. -Le taux recherché est de : 30 % lors d'une chirurgie mineure et de 45 % en cas de chirurgie majeure (sans jamais dépasser la dose de 30unités/kg / injection) -Le nombre d'unités = poids (kg) x augmentation souhaitée en facteur XI (%) x 0,5. - Les injections se font toutes les 48 heures.	L'allergie connue à l'un des constituants de la Préparation	Apparition exceptionnelle d'inhibiteurs -Risque de CIVD -Risque d'accidents thrombotiques dans le cas où la posologie est supérieure à 30 unités/kg	Hemoleven [®] , dans la composition duquel entrent de l'héparine, un inhibiteur de la C1-estérase et de l'anti-thrombine humaine

Fractions coagulantes	Indications	Posologies	Contre indications	Effets indésirables	Produits ayant une ATU en France
Fibrinogène [110, 135]	-Traitement curatif des hémorragies graves, des hypo-, dys ou afibrinogénémies constitutionnelles et dans certains cas d'hypofibrinogén-émies sévères acquises (situations chirurgicales, obstétricales ou après traitement thrombolytique). -Traitement préventif, en situation chirurgicale ou obstétricale dans les afibrinogénémies constitutionnelles	- La posologie dépend du taux de fibrinogène fonctionnel circulant et de la sévérité du syndrome hémorragique et/ou du risque thrombotique. -Le taux circulant recommandé est de 0,8 g/L, mais des taux plasmatiques de 0,4 à 0,5 g/L sont suffisants pour assurer une hémostase normale -La quantité à injecter (g) = (taux à obtenir (g/L) — taux basal (g/L)) x 0,04 x poids (kg) - Classiquement, on utilise des posologies de 20-30 mg/kg. - Les concentrés de fibrinogène sont administrés en perfusions discontinues	-Antécédent d'accidents thrombo-emboliques ou d'infarctus du myocarde - Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.	-Un risque potentiel de CIVD ou d'accidents thrombo-emboliques -Un tel risque nécessite une surveillance biologique (temps de Quick, plaquettes, taux plasmatique de fibrinogène) si la posologie va au-delà d'un taux de 1,5 g/L.	le Clottagen® bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Fractions coagulantes	Indications	Posologies	Contre indications	Effets indésirables	Produits disponibles en France
F XIII [32, 134]	Indiqué dans les troubles de l'hémostase chez les patients déficitaires congénitaux en facteur XIII.	-Le nombre d'UI nécessaire et la durée du traitement dépendent de la pathologie sous-jacente et du taux plasmatique en facteur FXIII. -Des taux d'environ 5 % suffisent à assurer l'hémostase -Lors d'un traitement prophylactique, la posologie indiquée est de 10 à 20 UI/kg toutes les 4 à 6 semaines -En cas d'intervention chirurgicale et d'accident hémorragique, la posologie recommandée est de 50 à 75 UI/kg	thrombose veineuse profonde récente (en raison de l'action stabilisante du facteur XIII sur le caillot de fibrine).	rougeurs, des nausées, des céphalées	Fibrogammin® [®] , qui bénéficie d'une ATU.

Fractions coagulantes	Indications	Posologies	Contre indications	Effets indésirables	Produits /France
Le complexe prothrombique humain ou PPSB (II, VII, IX, X) [32, 106]	-traitement et la prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global en facteurs vitamine K-dépendants ou en cas de surdosage en antivitamine K (AVK) -la prévention et le traitement des accidents hémorragiques en cas de déficit constitutionnel en facteur II ou en facteur X (pour les déficits isolés en facteur VII et en facteur IX, il convient d'utiliser des produits spécifiques).	-La posologie et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit, de la localisation du saignement, du type de thérapeutique (curative ou préventive), ainsi que de l'état clinique et biologique du patient -Lors d'un accident hémorragique au décours d'un traitement anticoagulant (INR entre 2 et 3), on administre 10 à 20 UI/kg -Lors d'un risque hémorragique par surdosage en AVK, on administre 20 à 30 UI/kg -Lors d'une prise modérée d'AVK, une seule administration est en principe suffisante, en attendant le délai d'action (de 4 à 6 heures) de la vitamine K -Dans le déficit constitutionnel en facteur II, le taux hémostatique est, théoriquement, de 20 à 30 % et la dose nécessaire (UI) = augmentation souhaitée (%) x poids (kg) x 0,5. -Dans le déficit constitutionnel en facteur X, le taux hémostatique est de 10 à 15 % , et la dose nécessaire (UI) = augmentation souhaitée (%) x poids (kg) x 0,6	L'allergie connue à l'un des constituants de la préparation	risque de CIVD ou d'accident thromboembolique en cas d'administration d'une dose contenant une quantité de facteur IX supérieure à 40 UI/kg.	Kaskadil®.

Fractions coagulantes	Indications	Posologie	Contre indication	Effets indésirables	Produits disponibles en France
Le complexe prothrombique activé (CCPA) = FX non activé + FVII activé + FII + FIX [82, 135]	la prévention et le traitement des hémorragies, et les situations chirurgicales chez des hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-VIII à un taux souvent supérieur à 10 unités Bethesda, ainsi que dans l'hémophilie A acquise par développement -ent d'un auto-anticorps anti-facteur VIII de titre élevé Idem pour l'hémophil	-Les doses et les fréquences d'administration sont déterminées en fonction de l'efficacité clinique, de la gravité de l'hémorragie et du suivi biologique. -La posologie est indépendante du taux de l'inhibiteur, ainsi que du type et de la sévérité de l'hémorragie -Les administrations recommandées sont de 80 unités/kg 2 à 3 fois par jour (sans dépasser 240 unités/kg/24 heures et 100 unités/kg/injection) -Les CCPA sont administrés par voie intraveineuse lente, en perfusions discontinues, avec un débit maximal de 2 unités/kg/mn, immédiatement après reconstitution.	une hypersensibilité à l'un des constituants	-Les doses et les fréquences d'administration sont déterminées en fonction de l'efficacité clinique, de la gravité de l'hémorragie et du suivi biologique. -La posologie est indépendante du taux de l'inhibiteur, ainsi que du type et de la sévérité de l'hémorragie -Les administrations recommandées sont de 80 unités/kg 2 à 3 fois par jour (sans dépasser 240 unités/kg/24 heures et 100 unités/kg/injection) -Les CCPA sont administrés par voie intraveineuse lente, en perfusions discontinues, avec un débit maximal de 2 unités/kg/mn, immédiatement après reconstitution.	Le CCPA disponible en France est le Feiba[®], qui dispose d'une AMM.

2- Les MDS utilisés dans les pathologies thrombotiques :

Les antiprothéases	Indications	Posologie	Contre indications	Effets indésirables	Prosuits ayant l'AMM en France
Antithrombine III [33, 62, 75, 97, 140]	-Dans les déficits constitutionnels : . L'utilisation d'AT thérapeutique est envisagée dans les déficits de type I, IIa ou IIc .-Dans les exceptionnels déficits de type IIb homozygote, l'héparine étant inefficace, l'utilisation d'antithrombine est envisagée dans toutes les situations à risque thrombotique. -Dans les déficits de type IIb hétérozygote, le faible risque thrombotique ne justifie pas l'utilisation d'antithrombine. -Dans les déficits acquis en antithrombine	-Dans les déficits constitutionnels : Les posologies recommandées sont de 30 à 50 UI/kg en prophylaxie et de 40 à 50 UI/kg en curatif. -Dans les déficits acquis : -Les posologies préconisées sont en traitement prophylactique de 40 à 50 UI/kg, en traitement curatif : dose de charge de 40 à 50 UI/kg, voire 100 UI/kg	Hyper sensibilité à l'un des constituants de la préparation	Aucun effet indésirable n'a été décrit. En l'absence d'association avec un autre anticoagulant , aucun accident hémorragique n'a été rapporté après administration d'antithrombine humaine	l'Acloline®.

Anti protéases	Indications	Posologies	Contre Indication	Effets Indésirables	Produits / LFB
Protéine C [5, 64, 69]	-Déficits congénitaux homozygotes ou doubles hétérozygotes du nouveau-né responsables de thromboses veineuses graves, et chez l'adulte lors du relais héparine/antivitamine K pour éviter les nécroses cutanées -Pour les formes hétérozygotes, il peut être utilisé à titre préventif en préopératoire en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K -Utilisation au cours des sepsis graves, et notamment au cours des purpuras fulminans méningococciques -Traitement substitutif des déficits constitutionnels de l'adulte	¹ Pour le traitement substitutif des déficits constitutionnels de l'adulte, les doses initiales utilisées vont de 40 à 50 UI/kg, à renouveler éventuellement toutes les 8 à 12 heures. Le rythme des injections doit permettre de maintenir un taux de protéine C égal ou supérieur à 100 %. -Chez le nouveau-né, la dose de 100 UI/kg est renouvelée toutes les 12 ou 24 heures dans les premières semaines, pour maintenir un taux de protéine C entre 80 et 100 %. Le délai entre deux injections peut être porté ultérieurement à 48 heures pour obtenir un taux supérieur à 10 ou 15 %. -Dans le cadre des états septiques graves, les doses initiales préconisées sont de 100 UI/kg, puis de 50 à 100 UI/kg toutes les 6 heures. La protéine C est prescrite seule ^[52] ou associée à l'AT III	Le produit est contre indiqué chez les patients présentant une allergie à l'un des composants de la préparation.	Des réactions allergiques ou anaphylactiques ou des réactions - frissons - hyperthermie, elles sont rares.	Protéine C-LFB 500 UI/10 mL.

Anti protéases	Indications	Posologies	Contre indications	Effets Indésirables	Produits disponibles en France
Alpha-1 antitrypsine [32, 110]	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire	Une dose hebdomadaire de 60 mg/kg est suffisante pour bloquer l'évolution de l'emphysème	Le produit est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie à l'un des composants de la préparation	Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour.	Alfalastin [®] . Chaque flacon contient 1 g de lyophilisat
Inhibiteur C1 estérase [110, 135]	-Indiqué dans le traitement des formes héréditaires, pour le traitement curatif des poussées aiguës et la prophylaxie à court terme lors d'interventions chirurgicales -Traitement des formes secondaires est avant tout celui de la cause sous-jacente.	Une dose de 25 UI/kg est recommandée dans le traitement des poussées aiguës. En fonction de la symptomatologie clinique, il peut être utile de répéter les injections.	pas de contre-indication signalée	Des manifestations allergiques et anaphylactiques allant jusqu'au choc.	l'Estérasine [®] (Baxter). Chaque flacon de 10 ou 20 mL contient un lyophilisat de 50 UI/mL. Une UI permet une augmentation de la concentration de l'inhibiteur de 2 % environ.

3- Albumine :

Produit de remplissage	Indication	Posologies	Contre Indications	Effets Indésirables	Produit s/ France
Albumine [80, 99, 110]	-Restauration et maintien volumique -Maintien de la pression colloïdo-osmotique, Dans le cas des pertes protidiques massives et prolongées éventuellement associées à un trouble de la perméabilité capillaire (brûlés graves, syndrome de Lyell) -Indiqué en cas d'albuminémie au-dessus des valeurs-seuils (20 g/L). -Prévention du syndrome hépatorénal après infection du liquide d'ascite -En cas des syndromes néphrotiques, l'albumine doit être réservée aux formes rebelles à des fortes doses de diurétiques avec hypoalbuminémie profonde, et aux exceptionnels syndromes néphrotiques congénitaux L'albumine est utilisée en association avec la photothérapie dans la prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né	L'albumine 4 % est utilisée en association avec les colloïdes de synthèse. Le rapport colloïdes/albumine varie de 1/3 1/2 -Le choix de la concentration dépend du contexte clinique. Pour le remplissage, c'est la concentration à 4 % qui est utilisée. L'albumine à 20 % sera préférée au cours des hyperinflation hydriques avec ou sans hyponatrémie sévère -Si l'albumine est prescrite pour ses capacités de fixation et de transport, la solution à 20 % peut être préconisée -La posologie sera guidée sur des paramètres cliniques, hémodynamiques (pression artérielle, pression veineuse centrale, diurèse) et biochimiques (protidémie, albuminémie) -Les seules contre-indications concernent les patients qui présentent des réactions anaphylactiques connues aux préparations d'albumine ou à leurs composants.	Les seules contre-indications concernent les patients qui présentent des réactions anaphylactiques connues aux préparations d'albumine ou à leurs composants	Les effets indésirables sont peu nombreux. Les réactions de frissons-hyperthermie s'observent essentiellement dans le cadre de perfusions massives, en particulier au cours des échanges plasmatiques. Les réactions anaphylactiques sont devenues exceptionnelles grâce à l'amélioration des procédures de purification	La seule albumine humaine disponible en France est L'Albumine-LFB® 4 % 100 mL, 250 mL et 500 mL Albumine-LFB® 20 % 10 mL, 50 mL et 100 mL

4- Colles biologiques :

Biomatériaux topiques	Indications	Posologies	Contre Indications	Effets Indésirables	Produits/ France
Colles de fibrines [134, 135]	Les colles sont utilisées en chirurgie pour favoriser l'hémostase locale, renforcer les sutures, et assurer l'adhésion et le collage tissulaire	La dose varie selon la surface à traiter. Les applications doivent être strictement locales, elles peuvent être renouvelées si nécessaire	- Hypersensibilité connue à l'aprotinine ou à d'autres constituants de la préparation. -Hémorragies artérielles et des saignements veineux importants touchant les gros vaisseaux. -L'injection de colle dans la muqueuse nasale est proscrite, en raison du risque de réaction anaphylactique ou de complications thromboemboliques	réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques. Ces réactions surviennent en général en cas d'applications répétées, ou d'administration à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'aprotinine bovine ou à d'autres composants de la préparation.	Tissucol [®] (Baxter) et le Beriplast [®] (Aventis Behring). 0,5 à 5 mL fibrinogène, de la thrombine, du facteur XIII d'origine humaine et de l'aprotinine d'origine bovine. Le Tissucol [®] contient également du plasminogène.

3. Immunoglobulines thérapeutiques :

Immunoglobulin-esthérapeutiques	Indications	Posologies	Contre Indications	Effets Indésirables	Produit/ France
Ig Poly-valentes [32, 134]	-Indications validées par Le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris: -Indiqués dans la myasthénie aiguë polyradiculonévrites démyélinisantes chroniques ou à rechutes. -Les syndromes hémorragiques associés à la présence d'autoanti-Corps anti-facteur VIII -Dans les dermatomyosites les polymyosites corticorésistantes	La dose et l'intervalle entre les administrations dépendent de l'indication du traitement (substitution ou immunomodulation).	hypersensibilité aux immunoglobulines humaines ou à l'un des constituants, ainsi que les patients présentant un déficit congénital en IgA avec anticorps, et qui peuvent présenter un choc anaphylactique lors de l'injection Ils doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, et d'une recherche régulière de cette immunisation. La seule IgIV qui n'est pas contre-indiquée dans ce contexte est Gammagard® dont le taux d'IgA est très faible (< 5 µg/mL). Son administration doit cependant être très prudente.	Ils sont peu sévères, et surviennent plutôt chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs. -Il s'agit de frissons, hyperthermie, céphalées, nausées, vomissements, manifestations allergiques, chute de la tension artérielle, arthralgies et lombalgies modérées. -Ces réactions sont souvent liées à un débit de perfusion trop élevé. Plus rarement, lors de l'utilisation de fortes doses, des cas d'élévation de la créatinine et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés, ainsi que des réactions méningées aseptiques (11 % dans la série de Sekul), réversibles en quelques jours après l'arrêt.	Gammagard® dépourvu d'IgA (taux résiduel < 5 µg/mL). 50ml(2,5g) ; 100ml(5g) ; 200ml(10g)

Ig Spécifi- ques	Indications	Posologies	Contre Indications	EI	Produit / LFB
IgIV anti-D [110, 134]	-Prévention de l'allo-immunisation foetomaternelle anti-D chez une femme à D négatif -La prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D après transfusion incompatible de concentrés plaquettaires issus d'un donneur D positif chez Exeptionnellem ent dans la prévention de l'allo-immunisation anti-D chez une jeune femme à D négatif, ayant reçu par erreur un concentré globulaire D positif	-La dose à administrer dans la prévention de l'allo-immunisation foetomaternelle anti-D est de 100 µg (500 UI) au plus tard dans les 72 heures par voie intraveineuse -En cas d'hémorragie foetomaternelle importante, il faut augmenter la dose de 100 µg par tranche de 20 hématies foetales pour 10 000 hématies maternelles. Dans ce cas, si l'injection est supérieure ou égale à six doses, elle devra se faire par perfusion intraveineuse très lente (4 heures), dans 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. À partir de 11 doses, deux perfusions sont nécessaires à 12 heures d'intervalle. Il faudra s'assurer, dans les 48 heures suivant l'injection, de la disparition des hématies foetales de la circulation maternelle. Dans le cas contraire, une nouvelle injection sera nécessaire. -Dans la prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D après transfusion incompatible de concentrés plaquettaires à D positif chez un receveur D négatif, une dose (100 µg) suffit, à administrer dans les 72 heures suivant la transfusion.	Chez les sujets D positifs (nouveau-nés en particulier) et les femmes D négatif déjà immunisées contre l'antigène D. Les autres contre-indications sont celles de toutes les Ig IV		Natéad® se présente nt sous forme de poudre avec solvant de 100 µg pour 2 mL (soit 500 UI).

Immunoglobulines humaines intraveineuses spécifiques de l'hépatite B (IVheBex®)

Elles sont commercialisées par le LFB sous forme d'ampoules de 5 000 UI/100 mL. La seule indication est la prévention de l'hépatite B en cas de transplantation hépatique.

La posologie est de 10 000 UI en perfusion intraveineuse le jour de la transplantation, en préopératoire, puis de 10 000 UI tous les jours pendant les 6 jours suivant la greffe. La dose est à renouveler si nécessaire, afin de maintenir une concentration sérique d'anticorps anti-HB supérieure à 100 UI/L. L'utilisation d'IgIV de l'hépatite B doit être suivie d'une vaccination contre l'hépatite B [32, 110].

Immunoglobulines humaines intramusculaires spécifiques de l'hépatite B

Les immunoglobulines humaines de l'hépatite B IM-LFB se présentent sous forme d'ampoules de 100 UI dans 1 mL et 500 UI dans 5 mL. Elles sont indiquées dans la prévention de l'hépatite B chez l'hémodialysé, le nouveau-né dont la mère est porteuse du virus de l'hépatite B, le personnel médical ou le conjoint de sujet porteur de l'hépatite B, en cas de contamination accidentelle.

La posologie est de 8 UI/kg (500 UI maximum) par voie intramusculaire lente, à administrer au plus tard dans les 8 jours qui suivent le contage.

Chez le nouveau-né, elle est de 50 UI/kg dès la naissance, à renouveler jusqu'à ce que la protection soit assurée par immunisation active. Dans tous les cas, la vaccination contre l'hépatite B doit être associée [110, 106].

Immunoglobulines intramusculaires spécifiques tétaniques

Les immunoglobulines spécifiques tétaniques sont commercialisées sous le nom de Gammatétanos[®] par le LFB. Elles sont dosées à 250 UI par ampoule de 2 mL, et bénéficient d'une AMM depuis 1997.

Elles sont indiquées dans la prévention du tétanos en cas de plaie souillée, chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue et dans le traitement du tétanos déclaré, en association avec une réanimation symptomatique adaptée.

Dans la prévention du tétanos, la posologie est de 250 UI par voie intramusculaire lente. La dose peut être doublée si la plaie est infectée, si la blessure date de plus de 24 heures ou chez les adultes pesant plus de 80 kg. La vaccination antitétanique doit être administrée en même temps, en un point différent. Dans le traitement du tétanos déclaré, la posologie est de 3 000 à 6 000 UI [106, 110].

Immunoglobulines intramusculaires spécifiques antirabiques

Les immunoglobulines spécifiques antirabiques sont commercialisées sous le nom d'Imogam Rage[®], par Aventis Pasteur, dosées à 1 500 UI/10 mL et 300 UI/2 mL. Elles sont réservées aux centres antirabiques.

Elles sont indiquées dans la prévention de la rage en cas de suspicion d'exposition au virus chez les sujets non immunisés. La posologie est de 20 UI/kg par voie intramusculaire lente (la moitié de la dose si possible dans la zone mordue, l'autre moitié dans les muscles abdominaux ou fessiers). La vaccination antirabique doit être administrée en même temps, en un point différent **[106]**.

II. PRODUITS IMPORTES PAR LE MAROC :

Au Maroc, ces produits sont importés. Il existe une liste des médicaments issus du fractionnement physicochimique du sang fixée par l'arrêté ministériel (voir tableau 18).

1. Albumine : ✓ Iso-oncotique à 4%. ✓ hyper-oncotique à 20%. 2. Fractions coagulantes : ✓ Facteur VIII. ✓ Facteur IX. ✓ Facteur Willebrand. ✓ Fibrinogène. ✓ PPSB (prothrombine proconvertine, facteur Stuart, facteur IX). ✓ CPPA (complexe prothrombique partiellement activé). ✓ Facteur VII activé. 3. Facteurs anti - protéasiques : ✓ Antithrombine III. ✓ Alpha-1-Antitrypsines. ✓ Inhibiteur de la C1 estérase. 4. Immunoglobulines : ✓ Polyvalentes. ✓ Spécifiques. ✓ IGAM. 5. Cellules biologiques :
--

Tableau 18 : Listes des MDS importés par le Maroc (voir annexe II).

Les médicaments dérivés du sang sont également soumis, avant leur mise sur le marché, à un contrôle de qualité effectué par le service de transfusion sanguine précité, le laboratoire national du contrôle de médicament et l'Institut Pasteur du Maroc selon les normes internationales et les règles fixées par l'administration.

Ces produits sont soumis à un contrôle préalable par le service de transfusion sanguine visé à l'article 12. Ce contrôle a pour objet de vérifier que ces produits répondent aux normes prévues pour la qualité du sang et de ses dérivés, de son conditionnement et de son transport.

En outre, le sang importé et ses dérivés doivent répondre aux normes de qualité, de conditionnement et de transport du pays d'origine **[8, annexe II]**.

III. PRIX DES MDS :

Au Maroc les hopitaux et cliniques s'approvisionnent en dérivés sanguins essentiellement au niveau de l' Institut Pasteur du Maroc (**IPM**), ainsi que par le biais du Centre National de Transfusion Sanguine et d'Hématologie (**CNTS**)[8, 9]. Les prix des principaux MDS sont définis par l'arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances et de la privatisation n° 1885-03 du 17 chaabane 1424 (14 octobre 2003). (**voir annexe III**)

-Facteur VIII (Factane 500 UI)	2300,00 DH
- Facteur IX (Betafact 500 UI)	1970,00 DH
- Albumine 20 %	520,00 DH
- Albumine 4 %	220,00 DH
- Tegeline (Immunoglobuline) 5 g/100 ml	1130,00 DH

CONCLUSION

Le plasma humain est à l'origine de tous les dérivés stables issus du fractionnement. Il est composé d'une centaine de protéines jouant un rôle oncotique (albumine), immunitaire (immunoglobulines), ou participant à l'hémostase (facteurs de la coagulation, antiprotéases).

La production de la vingtaine de produits plasmatiques répond à des besoins thérapeutiques importants et bien documentés, notamment dans le traitement des troubles hémorragiques que thrombotiques.

Les méthodes de fractionnement plasmatique aboutissant à la fabrication de ces protéines, sont représentées essentiellement par la cryoprécipitation (permettant l'extraction des principaux facteurs de la coagulation), la précipitation éthanolique (pour extraire principalement, l'albumine, et des immunoglobulines), ainsi que par les méthodes chromatographiques permettant l'extraction et la purification de la plupart des protéines plasmatiques.

En outre, le plasma humain peut être contaminé par divers agents infectieux, le risque principal étant de nature virale (VIH, VHB, VHC, et à un degré moindre le parvovirus B19). Il n'y a pas eu de cas documentés de contamination par d'autres virus (HTLV, CMV, EBV). Le risque de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est considéré à l'heure actuelle comme théorique.

La réduction de la charge virale est obtenue suite à l'application d'un ou plusieurs procédé(s) de neutralisation physique (chauffage à sec, pasteurisation, ultrafiltration), et/ou chimiques (solvant-détergent, pepsine-PH4, thiocyanate de sodium), correspondant aux étapes spécifiques d'inactivation virale.

Toutes ces étapes ne peuvent garantir à elles seules une sécurité virale totale des produits finis. Pour un procédé donné, la sécurité virale repose sur la capacité du procédé à éliminer / inactiver les virus. Au moins deux étapes dont une d'inactivation doivent être validées.

L'émergence des facteurs de la coagulation recombinants dont l'efficacité est similaire à celle des produits plasmatiques, n'a d'ailleurs pas influencé significativement le besoin en plasma et en MDS à l'échelle globale.

Resumé

Titre : Les médicaments dérivés du sang

AUTEUR : Rahmouni Najlaa

Mots clés : Les médicaments dérivés du sang - Indications

Les produits sanguins stables appelés depuis 1995 les médicaments dérivés du sang, sont classés en cinq catégories (albumine, facteurs de la coagulation, antiprotéases, immunoglobulines, colles biologiques). Leur fabrication, dispensation, et pharmacovigilance (correspondance) est assurée essentiellement par le pharmacien.

Ce sont des produits présentant une grande importance dans la compensation des déficits constitutionnels ou acquis en protéines plasmatiques. Leur fréquence d'utilisation est très variable, le facteur VIII, le facteur IX, et le facteur willebrand sont les plus utilisés en France.

Leur obtention à partir de dons de sang (bénévole, anonyme, et gratuit), nécessite l'application de plusieurs opérations successives de fractionnement auxquelles s'ajoutent des opérations de concentration, de purification, d'élimination et/ou d'inactivation virale.

Les principales techniques de fractionnement utilisées sont, la précipitation (par le froid ou l'éthanol), ainsi que la chromatographie qui contribue également à la réduction d'une éventuelle charge virale.

La sécurisation virale est l'une des critères décisifs d'évaluation du médicament dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, pour cela f'autres produits d'origine recombinante ont été développés. Ils ont l'avantage d'être aussi efficaces mais plus sûrs du point de vu sécurisation virale que les produits d'origine plasmatiques.

Actuellement seuls les pays développés qui ont la quasi-exclusivité de produire les médicaments dérivés du sang, les pays en voie de développement quant à eux, se contentent à l'heure actuelle de faire appel à des contrats à façon avec les pays fractionneurs pour en approvisionner.

Nous nous somme proposés dans notre travail de faire le point sur les principaux aspects de la fabrication et de la sécurisation virale des médicaments dérivés du sang, sur le mode d'approvisionnement des pays en voie de développement et notamment le maroc en matière de ces médicaments, ainsi que sur les principales propriétés pharmacologiques des produits aussi bien d'origine plasmatiche que recombinante.

Title: the medicines derived from blood.

Author: Najlaa Rahmouni.

Key words: the medicines derived from blood.- Indication.

The stable blood products since called 1995 the medicines derived from blood , are classified into five categories (albumin, clotting factors, protease inhibitors, immunoglobulins, biological glues). Their manufacture, dispensing, and pharmacovigilance (Correspondants) is provided primarily by the pharmacist. They have a great importance in the compensation of constitutional or acquired deficiency of plasma protein. The frequency of use is very variable, factor VIII, factor IX, and von Willebrand factor are the most used in France.

Obtaining them from blood donation (voluntary, anonymous and free), requires the application of several successive fractionation plus merger, purification, elimination and / or viral inactivation.

The main techniques used in fractionation are, precipitation (by Foid or ethanol) and chromatography, which also contributes to the reduction of a possible viral load.

The viral securisation is a decisive criteria for evaluation of the drug under the authorisation of placing on the market, why an other recornombinant products have been developed. They have the advantage of being equally effective but safer then plasma products .

Actually, only the developed countries which have almost exclusively to produce plasma products, countries in development , are content at present to use a tolling agreements with fractionators countries for products supply.

We proposed in our work to review key of manufacturing and securing viral of medicines derived from blood, the mode of supply for countries in development, including Morocco on these drugs, and on the main pharmacological properties of products as well as plasma or recombinant. Derived.

ملخص

العنوان: الادوية المستخلصة من الدم و المنتجات الهجينة

الكاتب: نجلاء الرحموني

الكلمات الاساسية: الادوية المستخلصة من الدم و المنتجات الهجينة

منتجات الدم المستقرة يطلق عليها اسم الادوية المستخلصة من الدم منذ عام 1995 ، وهي تصنف على خمس فئات: (الزلال-عوامل التخثر مثبتات الأنزيم البروتيني البروتينات المناعية الأصماغ البيولوجية) صنعها ، صرفها وتناول الادوية (بالمراسلة) يتم أساسا بواسطة الصيدلي. إنها منتجات ذات أهمية كبيرة في تعويض نقص في بروتينات البلازما، وتردد استعمالها يتفاوت، العامل الثامن،العامل التاسع وعامل فون ويلبراند هم الأكثر استعمالا في فرنسا.

الحصول عليها يتم من خلال الدم المتبرع به(منطوع، مجهولاً و مجاني)، ويتطلب هذا اجراء عمليات تجزيء متتالية بالإضافة إلي الإندماج، والتنقية، والقضاء و/أو تعطيل فعالية الفيروسات. التقنيات الرئيسية المستعملة في التجزيء هي التسريب (بالبرودة أو الإيتانول)، فضلا عن الفصل اللوني الذي يساهم أيضا من تخفيض الحمل الفيروسي.

الحماية الفيروسية واحدة من معايير حاسمة لتقييم المنتجات الدوائية في إطار تصريحها قبل الخروج السوق، لأجل هذا تم تطوير منتجات أخرى ذات أصول هجينة.و لديهم أيضا ميزة كونها فعالة بالقدر نفسه ولكنها أكثر أمانا من جهة الحماية الفيروسية من المنتجات ذات الأصل البلازماتي.

حاليا فقط الدول المتقدمة هي التي لها الحق في إنتاج الادوية المستخلصة من الدم، أما بالنسبة للدول النامية،تعتمد في الوقت الحالي على إيجاد اتفاقيات مع الدول المنتجة لتزويدها بهذه المنتجات.

ونحن اقترحنا من خلال عملنا هذا استعراض الجوانب الرئيسية لتصنيع والحماية الفيروسية للأدوية المستمدة من الدم ، على كيفية توريدها في الدول النامية وخاصة المغرب بالنسبة لهذه العقاقير،وعلى الخصائص الرئيسية للمنتجات الدوائية المستمدة من البلازما وكذلك الهجينة.

Anexes

Annexe I :

Bulletin officiel n° 4323 du 10 rabii II 1416 (6 septembre 1995)

**Dahir n° 1-95-133 du 19 safar 1416 (18 juillet 1995) portant
promulgation de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement
et à l'utilisation du sang humain.**

LOUANGE A DIEU SEUL !

(Grand Sceau de Sa Majesté Hassan II)

Que l'on sache par les présentes - puisse Dieu en élever et en fortifier la teneur !

Que Notre Majesté Chérifienne,

Vu la Constitution, notamment son article 26,

A décidé ce qui suit :

Est promulguée et sera publiée au Bulletin officiel, à la suite du présent dahir, la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, adoptée par la Chambre des représentants le 20 moharrem 1416 (19 juin 1995).

Fait à Rabat, le 19 safar 1416 (18 juillet 1995)

Pour contreseing :

Le Premier ministre,

Abdellatif Filali.

Loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain

Chapitre Premier**Du Don et du Prélèvement du Sang**

Article Premier : Le don du sang doit, en toute circonstance, être volontaire. Aucune pression d'aucune sorte ne doit être exercée sur le donneur qui doit exprimer son consentement au don en toute liberté et conscience.

Les organisations non gouvernementales peuvent mener, sous le contrôle de l'administration, des campagnes en vue de promouvoir le don du sang.

Article 2 : Le don du sang est gratuit et ne peut donner lieu au profit du donneur à aucune rémunération de quelque nature que ce soit.

La cession du sang, du plasma, des culots globulaires et des culots plaquettaires donne lieu à la perception d'une contrepartie en rémunération du coût des opérations effectuées pour le prélèvement du sang, les examens de laboratoire, la conservation, la transformation et le conditionnement du produit.

Article 3 : L'anonymat entre le donneur et le receveur doit être respecté sauf en cas de nécessité thérapeutique.

Article 4 : Le sang objet du don doit faire l'objet d'analyses biologiques et de détection des maladies contagieuses.

Toute personne désireuse de faire don de son sang doit être informée que le sang qui lui sera prélevé fera l'objet d'analyses biologiques dont les résultats seront portés à sa connaissance.

La liste des maladies contagieuses et des analyses sus-indiquées est fixée par voie réglementaire. Les résultats de ces analyses sont propres au donneur et restent confidentiels.

Article 5 : Le prélèvement du sang en vue de son don ne peut être effectué sur des personnes âgées de plus de 65 ans et de moins de 18 ans sauf avis médical contraire exprès. En outre, les mineurs âgés de moins de 18 ans qui désirent faire don de leur sang doivent présenter une autorisation de leurs parents ou de leur représentant légal.

Article 6 : Le prélèvement du sang total en vue de son don ou de son usage à des fins thérapeutiques ne peut être effectué que par un docteur en médecine ou sous sa responsabilité et dans les seuls services relevant de l'Etat.

Tout prélèvement doit être précédé d'un examen médical. Il ne peut être effectué sur des personnes dont l'état de santé général ne permet pas de le supporter sans fatigue ou sans risque ni sur des personnes atteintes de maladies transmissibles par le sang. La liste des maladies transmissibles, ainsi que la fréquence et l'importance des prélèvements qui peuvent être supportés par un donneur sont fixées par voie réglementaire.

Article 7 : Des prélèvements spécifiques de plaquettes, de globules blancs, de globules rouges ou de plasma peuvent être réalisés à l'aide d'appareils à cytophérèse ou de plasmaphérèse et de kits à usage unique sur des donneurs sains volontaires.

Ces prélèvements sont faits dans les mêmes conditions que celles exigées pour un prélèvement de sang total.

Article 8 : Le sang prélevé sous forme de saignée, dans un but thérapeutique sur des malades ayant une polyglobulie ou sous forme de plasmaphérèse en cas de syndrome d'hyperviscosité

sanguine ou de processus auto-immuns ou de toute autre indication des épurations plasmatiques, ne peut être transfusé.

Article 9 : Le prélèvement du sang peut être effectué sur des malades en vue d'une transfusion autologue dans un but d'économie du sang et de sécurité transfusionnelle.

Les conditions d'application de ces dispositions sont fixées par voie réglementaire.

Chapitre II : De l'Utilisation du Sang

Article 10 : Le sang et ses dérivés ne peuvent être livrés que sur demande écrite du médecin traitant.

La transfusion du sang ne peut être effectuée que sur prescription médicale, sous la responsabilité d'un médecin et selon des règles fixées par voie réglementaire.

La transfusion du sang ne peut être effectuée que dans un milieu de soins.

Article 11 : (modifié par l'article 1er de la loi n° 23-04 promulguée par le dahir n° 1-05-81 du 23 novembre 2005 - 20 chaoual 1426 ; B.O. n° 5378 du 15 décembre 2005). La préparation, la cession des dérivés du sang labiles tels que le plasma, les culots globulaires et les culots plaquettaires issus de la séparation du sang total ne peuvent être effectuées que dans les services relevant de l'Etat.

Les règles d'hémovigilance ainsi que celles relatives au conditionnement, conservation, étiquetage, dépôt et péremption du sang, du plasma, des produits sanguins et des dérivés du sang, sont fixées par voie réglementaire.

Article 11-1 : (ajouté par l'article 2 de la loi n° 23-04 promulguée par le dahir n° 1-05-81 du 23 novembre 2005 - 20 chaoual 1426 ; B.O. n° 5378 du 15 décembre 2005). On entend, au sens de la présente loi, par « hémovigilance », l'ensemble des procédures et règles de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composantes jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition.

Article 11-2 : (ajouté par l'article 2 de la loi n° 23-04 promulguée par le dahir n° 1-05-81 du 23 novembre 2005 - 20 chaoual 1426 ; B.O. n° 5378 du 15 décembre 2005). Les règles d'hémovigilance fixent notamment la nature des informations nécessaires à la surveillance des effets de l'utilisation des produits sanguins labiles que les médecins, relevant du secteur public ou privé, doivent fournir ainsi que les conditions d'exercice de cette surveillance. Les personnes qui ont à connaître desdites informations sont tenues au secret professionnel sous peine des sanctions prévues à l'article 446 du code pénal.

Article 12 : Les dérivés stables issus du fractionnement physico-chimique du sang dont la liste est fixée par voie réglementaire constituent des médicaments et sont, à ce titre, préparés industriellement.

Les médicaments dérivés du sang sont soumis, quant à la fabrication, l'importation, l'exportation, le conditionnement, la conservation, le contrôle et la vente, aux dispositions de la législation relative aux médicaments. Le plasma devant servir à la préparation de ces dérivés est soumis au contrôle préalable de qualité effectué, sur la base des normes internationales, par le service de transfusion sanguine désigné par l'administration à cet effet.

Le laboratoire qui produit les médicaments dérivés du sang est tenu de s'approvisionner en priorité en plasma qui lui est délivré par le service de transfusion susvisé.

Les médicaments dérivés du sang sont également soumis, avant leur mise sur le marché, à un contrôle de qualité effectué par le service de transfusion sanguine précité, le laboratoire national du contrôle de médicament et l'Institut Pasteur du Maroc selon les normes internationales et les règles fixées par l'administration.

À titre transitoire ou à défaut de préparation industrielle et chaque fois que l'approvisionnement du marché national en dérivés du sang l'exige, le service de transfusion sanguine susvisé peut conclure des conventions de sous-traitance du plasma dont il dispose avec des établissements nationaux ou étrangers en vue de la préparation de ces dérivés.

Article 13 : L'importation ou l'exportation du sang et de ses dérivés est soumise à une autorisation administrative.

Ces produits sont soumis à un contrôle préalable par le service de transfusion sanguine visé à l'article 12 ci-dessus. Ce contrôle a pour objet de vérifier que ces produits répondent aux normes prévues pour la qualité du sang et de ses dérivés, de son conditionnement et de son transport.

En outre, le sang importé et ses dérivés doivent répondre aux normes de qualité, de conditionnement et de transport du pays d'origine. Ces normes doivent être au moins identiques à celles prévues par la présente loi et les textes pris pour son application.

Article 13-1 : (ajouté par l'article 2 de la loi n° 23-04 promulguée par le dahir n° 1-05-81 du 23 novembre 2005 - 20 chaoual 1426 ; B.O. n° 5378 du 15 décembre 2005). Il est institué auprès de l'autorité gouvernementale concernée un comité de sécurité transfusionnelle dont les missions et la composition sont fixées par voie réglementaire.

Chapitre III : Des Sanctions

Article 14 : Toute personne qui prélève du sang en violation des dispositions des articles premier, 6 (1er alinéa) et 8 de la présente loi est punie d'une peine d'emprisonnement de deux à cinq ans et d'une amende de 10 000 à 100 000 dirhams ou de l'une de ces deux peines seulement.

En cas de récidive, la juridiction prononce le maximum des deux peines.

Si ces faits sont commis par un médecin, un biologiste ou un infirmier, l'interdiction d'exercer la profession pour une durée n'excédant pas un an peut être prononcée par la juridiction compétente à titre de peine accessoire.

Article 15 : Est punie des peines prévues à l'article 14 ci-dessus toute personne qui :

- ✓ dans un esprit de lucre, acquiert du sang, le vend ou effectue toutes autres opérations commerciales en violation des articles 2, 3 et 5 ci-dessus ;
- ✓ importe ou exporte du sang ou ses dérivés sans détenir l'autorisation administrative prévue à l'article 13 ci-dessus ;
- ✓ utilise du sang périmé.

Article 16 : Est punie d'une peine d'emprisonnement de un à trois ans et d'une amende de 10 000 à 100 000 dirhams ou de l'une de ces deux peines seulement, toute personne qui, n'ayant pas la qualité de docteur en médecine ou n'exerçant pas selon les prescriptions médicales, effectue l'une des opérations réservées par la présente loi aux médecins ou aux personnes agissant sous leur contrôle

Est punie des mêmes peines, toute personne qui effectue tout prélèvement de sang, en violation des dispositions du 2e alinéa de l'article 6 ci-dessus.

En cas de récidive, la juridiction prononce le maximum des deux peines.

Article 17 : Est punie des peines prévues à l'article 16 ci-dessus, la violation des règles prévues aux articles 11 et 12 de la présente loi.

Annexe II :

Bulletin officiel n° 4370 du 29 kaada 1416 (18 avril 1996)

Arrêté du ministre de la santé publique n° 176-96 du 17 ramadan 1416 (7 février 1996) fixant la liste des dérivés stables issus du fractionnement physico-chimique du sang.
--

Le Ministre de la Santé Publique,

Vu le décret n° 2-94 20 du 22 joumada II 1416 (16 novembre 1995) pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, notamment son article 26,

Arrête :

Article Premier : Conformément aux dispositions de l'article 26 du décret n° 2-94-20 du 22 joumada II 1416 (16 novembre 1995) susvisé, la liste des dérivés stables issus du fractionnement physico-chimique du sang est fixée ainsi qu'il suit :

1. Albumine :

- ✓ Iso-oncotique à 4% ;
- ✓ hyper-oncotique à 20%.

2. Fractions coagulantes :

- ✓ Facteur VIII ;
- ✓ Facteur IX ;
- ✓ Facteur Willebrand ;
- ✓ Fibrinogène ;
- ✓ PPSB (prothrombine proconvertine, facteur Stuart, facteur IX) ;
- ✓ CPPA (complexe prothrombique partiellement activé) ;
- ✓ Facteur VII activé.

3. Facteurs anti-protéasiques :

- ✓ Antithrombine III ;
- ✓ Alpha-1-Antitripsine ;
- ✓ Inhibiteur de la C1 estérase.
- ✓

4. Immunoglobulines :

- ✓ Polyvalentes ;
- ✓ Spécifiques ;
- ✓ IGAM.

5. Colles biologiques :

Article 2 : Le présent arrêté sera publié au Bulletin officiel.

Rabat, le 17 ramadan 1416 (7 février 1996).

Ministre de la Santé

Dr Ahmed Alami.

AnnexeIII:

Bulletin officiel n° 5200 du 10 safar 1425 (1er avril 2004)

Arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances et de la privatisation n° 1885-03 du 17 chaabane 1424 (14 octobre 2003) fixant le tarif de cession du sang humain.

Le ministre de la santé, Le ministre des finances et de la privatisation,

Vu la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, promulguée par le dahir n° 1-95-133 du 19 safar 1416 (18 juillet 1995), notamment ses articles 2 et 11 ;

Vu le décret n° 2-99-80 du 12 hija 1419 (30 mars 1999) fixant les modalités de rémunération des services et prestations rendus par les hôpitaux et services relevant du ministère chargé de la santé, notamment ses articles 3 et 19,

Arrêtent :

Article premier : (complété par l'A. min. n° 1891-06 du 11 août 2006 - 16 rejeb 1427 ; B.O. n° 5454 du 7 septembre 2006). Le tarif de cession, par le centre national de transfusion sanguine et d'hématologie relevant du ministère de la santé, du sang, du plasma, des culots globulaires et des culots plaquettaires, est fixé tel que suit :

- Sang total (450 ml)	360,00 DH
- Culot globulaire (unité)	360,00 DH
- Culot plaquettaire (unité)	298,00 DH
- Plasma frais congelé (200 ml)	298,00 DH
- Culot globulaire déleucocyté	509,00 DH
- Culot globulaire irradié	820,00 DH
- Culot globulaire déleucocyté-irradié	970,00 DH
- Pool de plaquettes déleucocyté-irradié (8 culots plaquettaires)	3.140,00 DH
- Culot globulaire phénotypé	590,00 DH
- Hémaphérèse cytophérèse	3.033,00 DH
- Erythraphérèse	2.938,00 DH

Article 2 : Les dérivés stables assimilés à des médicaments en vertu des dispositions de l'article 12 de la loi précitée n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, promulguée par le dahir n° 1-95-133 du 19 safar 1416 (18 juillet 1995) sont fixés au prix public Maroc (P.P.M) comme suit :

- Facteur VIII (Factane 500 UI)	2300,00 DH
- Facteur IX (Betafact 500 UI)	1970,00 DH
- Albumine 20 %	520,00 DH
- Albumine 4 %	220,00 DH
- Tegeline (Immunoglobuline) 5 g/100 ml	1130,00 DH

Article 3 : Le présent arrêté conjoint prend effet 30 jours à compter de sa date de publication au Bulletin officiel.

Rabat, le 17 chaabane 1424 (14 octobre 2003).

Le ministre de la santé,

Mohamed Cheik Biadillah.

Le ministre des finances et de la privatisation,

Fathallah Oualalou.

REFERENCES

- [1] **Abshine TC, Brackmann H-H, Scharrer I, et al.** and the international Kogenate- FS study Group, Sucrose formulated recombinant human antiheamphilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy, *Thromb Haemost* **2000**; 83:811-816.
- [2] **Afssaps.** In : Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc. Rapport de Mars **2003**; 2003 : 1-22.
- [3] **Agence du médicament.** Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance : Cas particuliers des médicaments dérivés de sang. Décembre **2000**.
- [4] **Allain JP.** Emerging viruses in blood transfusion. *Vox Sang* **1998**; 74 (suppl. 2) : 125-9.
- [5] **Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL.** Ink O Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **1998**; 10 : 5-10.
- [6] **Anonymous.** Human plasma for fractionation. *European Pharmacopeia* Council of Europe, EDQM; **2007**.
- [7] **Anonymous.** Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le Sang et ses dérivés. Recommandations de l'AFSSAPS. Rapport du groupe d'experts. 11 décembre **2000**.

- [8] **Anonyme.** Facteur VIII recombinant, *La revue Prescrire* août **1995**; Tome 15(153) :497-500.
- [9] **Anonymous.** Conférence de consensus. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie réanimation chirurgicale de l'adulte. Saint-Mandé, France, 15 Décembre 1995. *Ann Fr Anesth Réanim* **1996**; 15 : 407-568.
- [10] **Anonymous.** Contract fractionation (rev. June 2004). *Haemophilia* **2004**.
- [11] **Anonymous.,** Practice guidelines for blood component therapy: A report by the american society of anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* **1996** ; 84 : 732-747.
- [12] **Arrêté du 24 avril 2002** portant homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain.
- [13] **Arrêté du ministre de la santé publique** n° 176-96 du 17 ramadan 1416 (7 février 1996), fixant la liste des dérivés stables issus du fractionnement physico-chimique du sang.
- [14] **Arrêté du 22 septembre 1993** portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de prélèvement et pris en application de l'article L. 668-3 du Code de la santé publique, modifié par l'arrêté du 29 avril 2002.

- [15] Art. R. 5144-23 à R. 5144-39 (Décret n° 95-566 du 6 mai 1995)
- [16] **Aubin JT, Defer C., Vidaud M, Maniez Montreuil M., Flan B.** Large-scale screening for human parvovirus B19 DNA by PCR : application to the quality control of plasma for fractionation. *Vox Sang* **2000**; 78 : 7-12.
- [17] **Barin F.** Viruses and unconventional transmissible agents : update on transmission via blood. *Transfus Clin Biol* **2000**; 7(Suppl. 1) : S5-S10..
- [18] **Bergeat P.** Sécurisation des médicaments dérivés du Sang humain. *Sang Thromb Vaiss* **1998** ; 10 : 34 - 37.
- [19] **Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopez Rodriguez A, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **2001**; 344: 699.
- [20] **B. Danic, F. Bigey.** Les contre-indications au don du sang. Impact de l'arrêté du 12 janvier 2009. *Transfusion Clinique et Biologique* **2009**; 16 : 209-213.
- [21] **B. Danic.** Énoncer les conditions d'un don du sang et les motifs d'exclusion. *Transfusion Clinique et Biologique* **2005**; 12 : 287-289.**B.**
- [22] **B. Danic, A. Beauplet.** La collecte de sang en France : organisation et difficultés. *Hématologie mini revue* **2003**; Numéro 3, 9 : 231-40.

- [23] **B. Danic.** Comprendre le don : l'apport des sciences humaines à l'activité de prélèvement How human sciences can help to understand blood donation? *Transfusion Clinique et Biologique* **2003**; 10 : 146-150.
- [24] **B. Danic.** La sélection des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle.
Revue Française des Laboratoires **2003**; (2003) : 29-32.
- [25] **Bergeat P.** Sécurisation des médicaments dérivés du sang humain. *STV* **1998**; 10 : 11-8.
- [26] **Beauplet A, Ahr J, Aubert C, et al.** *Contre-indications médicales au don du sang, 2^e édition.* Paris : Frison-Roche, **1994**.
- [27] **Bernard GR., Vincent JL, Laterre PF, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopez Rodriguez A., et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **2001**; 344 : 699-709.
- [28] **Blajchman MA, Austin RC, Fernandez-Rachubinski F, Sheffield WP.** Molecular basis of inherited human antithrombin deficiency. *Blood* **1992**; 80 : 2159-71.
- [29] **Boga Maria.** La vigilance vis-à-vis des dérivés du sang. Thèse de pharmacie (Rabat), **1999**; n° 46.
- [30] **Boldt J.** The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth Analg* **2000**; 91 : 887-895.

- [31] **Bolton-Maggs PHB**, Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* **2000**; 6 : 100-9.
- [32] **B. Roussel, J. Dieval, N. Guillaume, J-J. Lefrère**. Le point sur les médicaments d'origine plasmatique dans le traitement des maladies hémorragiques et des maladies thrombotiques. *Hématologie* **2005**; Numéro 3, 11 : 189-200.
- [33] **Bucur SZ, Levy JH, Despotis GJ, Spiess BD**. Hillyer CD Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion* **1998**; 38 : 481-498.
- [34] **Burnouf, Radosevich M, Goubran H.A, and Willkommen H**. Place of nanofiltration for ass uring viral safety of biologicals, *Current Nanoscience* 1 (2005): 189–201.
- [35] **Burnouf T**. plasma fractionation in the wold: current status. *transfus clin Biol* **2007**; **14** : 41-50.
- [36] **Burnouf T, Padilla A**. Current strategies to prevent transmission of prions by human plasma derivatives. *Transfus Clin Biol* **2006**; 13 : 320-8.
- [37] **Burnouf T, Radosevich M, Goubran HA., Willkommen H**. Place of nanofiltration for assuring viral safety of biologicals. *Current Nanoscience* **2005**; 1 : 189-201.
- [38] **Burnouf T, Burnouf M**. chromatographic separation of plasma proteins, particularly of factor VIII, of von Willebrand factor, of fibronectin and of fibrinogen. Application Number:EP19890400348,

Publication Date: 01/07/2004.

- [39] **Burnouf T., Radosevich M.** Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* **2003**; 9 : 24-37.
- [40] **Burnouf T, Radosevich M.** Reducing the risk of infection from plasma products : Specific preventative strategies. *Blood Rev* **2000**; 14 : 94-110.
- [41] **Burnouf T, Radosevich M.** La prévention des risques infectieux des dérivés plasmatiques. *Hématologie* **2000**; 6 : 289-99.
- [42] **Burnouf T.** le fractionnement plasmatique : progrès, problèmes et perspectives. *Ann. Pharmaceutique Françaises*. **1994**; 52 : 124-136.
- [43] **Cambou B, Mayaux J.-F.** Les biotechnologies du sang. *La recherche* **1993**; 254: 25-28.
- [44] **Cherin P, Herson S** Indications for intravenous gammaglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1994**; 57 (suppl) : 50-54.
- [45] **Chevrolle F, Hadzlick E, Suchel P.** L'inspection des sites transfusionnels de l'EFS. *Transf Clin Biol* **2001**; 8 : 485-9.
- [46] **CHMP.** Guideline on requirements for plasma master file (PMF) certification. CPMP/BWP/4663/03. **2004**.
- [47] **Chtourou S.** Filtration 15 nm : aspects techniques. *Sang Thromb Vaiss* **1998**; 10 : 21-27.

- [48] **Cochrane injuries group albumin reviewers.** Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* **1998**; 317 : 235-240.
- [49] **Cohn E, Strong L, Hughes W, et al.** Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* **1946**; 68 : 459-75.
- [50] **Collinge J.** Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* **1999**; 354 : 317-323
- [51] **Dahir 1- n° 95-133 du 19 safar 1416(18 juillet 1995)** portant promulgation de la loi n 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain.
- [52] **Dalakas MC., Illa I., Dambrosia JM., Soueidan SA., Stein DP., Otero C., et al.,** A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* **1993**; 329 : 1993-2000.
- [53] **Danic B., Fontaine M., Becel C., Beauplet A.** Création et organisation d'une collecte mobile. *Transf Clin Biol* **2002** : 9 : 137-43.
- [54] **Danic B., Airiau F., Aussant-Bertel F., et al.** La sélection des candidats à un don de sang. Algorithmes décisionnels. *Transf Clin Biol* **2000**; 7 : 380-451.

- [55] **Décret 2 n° -94-20 du 22 jourmada II 1416 (16 novembre 1995)** pris pour l'application de la loi 0 n° 3-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain.
- [56] **Dkhiss Mohammed.** La politique nationale du sang au Maroc. *Thèse de doctorat de droit public*, Faculté des sciences juridiques, économiques et sociales, Rabat Agdal. Mai **2000**.
- [57] **D. M. Puntous.** Médicaments dérivés du sang, Sécurité transfusionnelle et hémovigilance, groupe hospitalier sud, D.E.S *Anesthésie* **2004**;10-13.
- [58] **Dimichele DM.,** Inhibitors in haemophilia: a primer. *Haemophilia EMC* **2000**; 6 : 38-40.
- [59] **Dingli D., Gastineau DA., Gilchrist GS., Nichols WL., Wilke JL..** Continuous factor VIII infusion therapy in patients with haemophilia A undergoing surgical procedures with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates. *Haemophilia* **2002**; 8 : 629-34.
- [60] **Di Paola., Nugent D., Young G.** Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia EMC* **2001**; 7 : 16-22
- [61] **Dossier du CNIMH.** les médicaments dérivés de sang. **1997**; Tome XVIII, 2-3.
- [62] **Eisele B., Lamy M., Thijs LG., Keinecke HO., Schuster HP., Matthias FR., et al.** Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials

with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* **1998**; 24 : 663-672.

- [63] **Ehrlich HJ., Henzl MJ., Gomperts D.,** Safety of factor VIII inhibitors bypass activity (Feiba[®]): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* **2002**; 8 : 83-90.
- [64] **Ettingshausen CE., Veldmann A., Beeg T., Schneider W., Jager G.** Kreuz W Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* **1999**; 25 : 537-541.
- [65] **Flan B.** Filtration 15 nm : sécurité biologique. *Sang Thromb Vaiss* **1998**; 10 : 29.
- [66] **Flan B., Arrabal S.** Manufacture of plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission : Precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal. *Transfus Clin Biol* **2007**; 14 :46.
- [67] **Falkenhagen D., Strobl W., Vogt G, Schrefl A., Linsberger I., Gerner FJ., et al.** Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* **1999**; 23 : 81-86.
- [68] **Farinolti, Christian,** Les médicaments, 3- **2007**, vol 867 :797
- [69] **Fisher CJ.** Yan SB Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* **2000**; 28 : S49-S56.

- [70] **Flanagan P., Barbara J.** PCR testing of plasma pools: from concept to reality. *Transfus Med Rev* **1999**; 13 : 164-76.
- [71] **Flan B.** Validation de l'efficacité des étapes de fractionnement du plasma dans l'élimination des ATNC. *STV* **2001**; 13 : 5-1.
- [72] **Fliser D., Zurbruggen I., Mutschler E., Bischoff I., Nussberger J., Franek E., et al.** Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* **1999** ; 55 : 629-634.
- [73] **Folléa G, Burnouf T.** Modes de décontamination antivirale des produits sanguins labiles et des produits sanguins stables (revue). In : **Lefrère JJ**, ed. Les virus transmissibles par le sang. Paris : *John Libbey Eurotext* **1996**; 299-325.
- [74] **Foster PR., Welch AG., McLean C, Griffin BD, Hardy JC, Bartley A , et al.** Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manufacture of human plasma products. *Vox Sang* **2000**; 78 : 86-95.
- [75] **Fourrier F., Jourdain M. Tournoy A.** Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* **2000**; 28 : S38-S43.
- [76] **Fressinaud E., Meyer D..** La maladie de Willebrand, du diagnostic au traitement. *Hématologie* **1995**; 3 : 199-208.
- [77] **Gajdos PH., Chevret S., Clair B., Tranchant C., Chastang C** Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* **1997**; 41 : 789-796.

- [78] **Goudemand J, Peynet J, Chambost H, Negrier C, Briquel ME, Claeysens S., et al.** A cross-over pharmacokinetic study of a double viral inactivated factor IX concentrate (15 nm filtration and SD) compared to a SD factor IX concentrate. *Thromb Haemost* **1998**; 80 : 919-24.
- [79] **Goudemand J.** Hémophilies. *Encl Méd Chir (Elsevier, Paris)* *Hematologie* **1997**; 13-021-B-10 : 18.
- [80] **Gregori L, McCombie N, Palmer D, et al.** Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies *blood* **2004**; 364 : 529-31.
- [81] **Hahn AF., Bolton CF., Zochodne D., Feasby TE** Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* **1996**; 119 : 1067-1077.
- [82] **Hellstern P., Halbmayer WM., Kohler M., Seitz R.** Muller Berghaus G Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* **1999**; 95 : S3-S6.
- [83] **Hewitt PE., Llewelyn CA., Mackenzie J., Will RG.** Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion : Results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang* **2006**; 91 : 221-30.
- [84] **Holland PV.** Current infectious risks. *Blood Safety* **1997**; 14-16.
- [85] **Horowitz B., Lazo A., Grossberg H., Page G., Lippin A., Swan G.** Virus inactivation by solvent/detergent treatment and the manufacture of SD-plasma. *Vox Sang* **1998**; 74 : (suppl. 1) 203-6.

- [86] **Houston F., Foster JD., Chong A., Hunter N., Bostock CJ.** Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* **2000**; 356 : 999-1000
- [87] **Ingerslev J., Kritensen HL.** Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. *Haemophilia* **1998**; 4 : 689-96.
- [88] **Ironside JW., Bishop MT., Connolly K., et al.** Variant Creutzfeldt-Jakob disease : prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *BMJ* **2006**; 332 : 1186-8.
- [89] **Kasper CK.,** Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. *Haemophilia EMC* **2000**; 6: 13-27.
- [90] **Kistler P., Nitschmann H.** Large-scale production of human plasma fractions. Eight years experience with the alcohol fractionation procedure of Nitschmann, Kistler and Lergier. *Vox Sang* **1962**; 7 : 414-24.
- [91] **Klein MA., Frigg R., Flechsigg E., Raeber AJ. Kalinke U., Bluethmann H., et al.** A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* **1997**; 390 : 687-690.
- [92] **Kunschak M., Engl W., Maritsch F. Rosen FS., Eder G., Zerlauth G., et al.** A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* **1998**; 38 : 540-549.

- [93] **LFB.** Qualité & sécurité du plasma pour fractionnement : matière pharmaceutique. Sécurité des MDS. **volume I.**
- [94] **Lesne-Hulin A., Bourget ph.,Silvie M. & Coll.** Traçabilité et pharmacovigilance des médicaments dérivés de sang : réglementation et implication pharmaco-economique après 24 mois d'exercice dans un CHU Parisien. *Path Biol* **1997**; 45, n° 9 : 741-750.
- [95] **Llewelyn CA., Hewitt PE., Knight RS., Amar K., et al.** Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* **2004**; 363 : 417-21.
- [96] **Mannucci PM., Federici AB.,** Management of inherited von Willebrand disease. Best practice & Research. *Clin Haematol* **2001**; 14 : 455-62.
- [97] **Markovic SN., Inwards DJ., Frigas EA. Phyliky R.** Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* **2000**; 132 : 144-150.
- [98] **McCullough J.** Blood procurement and screening. *WILLIAMS Hematology* Sixth edition, **2001**; **(2001): 1871-1877.**
- [99] **Mitzner SR., Stange J., Klammt S., Risler T., Erley CM., Bader BD., et al.** Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplant* **2000**; 6 : 277-286.
- [100] **Morel P., Pouthier F., Hervé P. et al.** Transfusion sanguine et risque bactérien. *Transf Clin Biol* **2000**; 7 : 15-23.

- [101] **Neerman-Arbez M., Antonamarakis S.E.** Vers le developpement de la
thérapie génique pour l'hémophilie *Med & Hyg* **1997**; 55 : 1543-8.
- [102] **M, Terao T., Ikenoue T., Tekamura T., Sebika K., Shirakawa K., et al**
Clinical evaluation of AT III for DIC in obstetrics. *Gynecol Obstet Invest*
1987; 23 : 230-40.
- [103] **Nicole Aimé-Genty**, Le sang. *Encycl* **1999**; vol 223 : 5.
- [104] **Nohe B., Dieterich HJ., Eichner M.** Unertl K Certain batches of
albumin solutions influence the expression of endothelial cell adhesion
molecules. *Intensive Care Med* **1999**; 25 : 1381-1385.
- [105] Ouvrage de **Jean Jacques Lefrère, P. Rouger.** Pratique nouvelle de la
transfusion sanguine, 3^{ème} édition **2006**.
- [106] Ouvrage de **Gérard Sébahoun.** In : Médicaments dérivés du plasma
Hématologie clinique et biologique. **2005**; 578 : 519-521.
- [107] Ouvrage de **Meyer-Michel Samama.** Hémorragies et thromboses du
diagnostique au traitement, édition 2. Année **2004** ; vol 427.
- [108] Ouvrage de **Jean vauthier Gallimard**, Le sang. **1970**; 311 : 6.
- [109] Ouvrage de **Anne Collignon, Martin Beljean- IL. Eymarie, Robet
Farinolti, Christian** Les médicaments, 3- 2007, 867P ; P 797
- [110] **Pascale Poullin., Patrice Lefevre.,** Médicaments dérivés du plasma
Anesthésie-Réanimation **2002**; [36-730-A-20].

- [111] **Perez P, Bigey F, Boulanger P, et al.** Epidemiology of the clinical selection of homologous whole blood donation candidates : a prospective study of 129,000 pre-donation medical interviews. *Transf Clin Biol* **2001**; 8 : 16.
- [112] **Pernod G., Briquel ME.,** Déficits en facteur XI : aspects théoriques et pratiques. *STV* **2001**; 13 : 12-5.
- [113] **Pernod G, Briquel ME.** Déficits en facteur XI : aspects théoriques et pratiques. *STV* **2001** ; 13 : 12-5.
- [114] **Peyvandi F, Mannucci PM.** Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* **1999**; 82: 1207-14.
- [115] **Peyvandi F., Duga S., Akhavan S., Mannucci PM.** Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* EMC **2002**; 8 : 308-21.
- [116] **P. Hellstern, W. Muntean, E. Seifried, et al.** Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thrombosis Research* **2002**; 107: 53-57.
- [117] **P. Hervé, J-Y. Muller, P. Tiberghien.** La transfusion sanguine demain . *Transfusion Clinique et Biologique* **2005**; 279 : 26.
- [118] **Porte P, Nogre M, Bihoreau N, Nony E, Samor B, Sauger A, et al.** FactorVIII-SD-35-14: filtration step study. XVIIth *Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis* August **1999**; (Abstract).
- [119] **Prowse C. V.** comparison between proteins from plasma fractionation and recombinant proteins. *Biotechnology of Blood Proteins*. Eds C. Rivat,

J-F, Stoltz. Colloque INSERM. *John Libbey Eurotext Ltd* **1993**; Vol 227: 275-282

[120] Rintala E., Kauppila M., Seppala OP., Voipio Pulkki LM., Pettila V.,

Rasi V., et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura

fulminans. *Crit Care Med* **2000**; 28 : 2373-2378. **[101] R-M. Leblanc.**

L'hémophilie acquise. *Option/Bio* **2009**; 20 :19.

[121] Rothschild F, Alcalay M, Bertrand MA, Briquel ME, Chambost H.

Claeysens S et al. Factor VIII SD-35-15: preliminary results of a cross-over pharmacokinetic study of SD and 35-15 nm filtered factor VIII concentrate compared to reference product (SD factor VIII concentrate). XVIIth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis August **1999** (abstract).

[122] Rouger Ph. La médecine transfusionnelle à l'horizon 2000. *Transfus Clin Biol* **1998**; 5: 177-9.

[123] R. Rohwer, A. Losikoff, R. Rohwer, S. Satoh, W. Drohan.

Retention of TSE infectivity by Planova nanofilters as a function of spike concentration. *Blood product safety*. **2000**; CHI's sixth annual conference, McLean ed: 69-70.

[124] S. Chtourou, P. Porte, M. Nogre, N. Bihoreau, E. Cheesman and B.

Samor et al. A solvent/detergent-treated and 15-nm filtered factor VIII: A new safety standard for plasma derived coagulation factor concentrates, *Vox Sang* 92 (**2007**): 327.

[125] Schwartz RS., Gabriel DA., Aledort LM., Green D., Kessler CM A

prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* **1995**; 86 : 797-804.

[126] Sekul EA., Cupler EJ., Dalakas MC Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* **1994**; 121 : 259-262.

[127] Sicard D. Évolutions éthiques de la transfusion sanguine. *Hématologie* **2001**; 7 : 272-5.

[128] Sié P., Indications des produits sanguins stables : PPSB. *Médecine thérapeutique* **1997**; 3 : 829-31.

[129] Simmonds P., Davidson F., Lycett C., Prescott LE., et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* **1998**; 352 : 191-5.

[130] Simmonds P. Transfusion virology: progress and challenges. *Blood Revi* **1998**; 12 : 171–337.

[131] Stange J., Mitzner SR., Risler T., Erley CM., Lauchart W., Goehl H., et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* **1999**; 23 : 319-330.

[132] T. Buenouf, M. Radosevich. Produits sanguins stables d'origine humaine. Editions Techniques, *Encycl. Méd. Chir.* (Paris – France), *Anesthésie – Réanimation* **1994**; 36-A-20 : 4.

- [133] **T. Burnouf, G. León, J-M. Gutiérrez, et al.** Assessment of the impact of solvent/detergent treatment on the quality and potency of a whole IgG equine antivenom. *Biologicals* **2009**; 37: 306-312.
- [134] **T. Burnouf.** Actualités sur les médicaments dérivés du sang *Hématologie John Libbey* **2008**; Numéro 1, 14 : 36-47.
- [135] **T. Burnouf.** Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* **2007** **21** : 101–117.
- [136] **T. Schneider, O. Fontaine, J.J. Huart.** Éthiques, motivations des donneurs d'aphérèse plasmatique. *Transfusion Clinique et Biologique* **2004**; 11 : 146-152.
- [137] **United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation.**
Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* **2003** ; 9 : 1-23.
- [138] **Vermeulen LC., Ratko TA., Erstad BL., Brecher ME., Matuszewski KA.** A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* **1995** ; 155 : 373-379.
- [139] **Vrielink H. Reesink HW.,** Transfusion-transmissible infections. *Curr Opin Hematol* **1998**; 5 : 396-405.

[140] Warren BL., Eid A., Singer P., Pillay SS, Carl P., Novak J., et al.

KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *J AMA* **2001**; 286 : 1869-78.

[141] Willkommen H., Scheiblaue H., Lower J. Serum and serum

substitutes: virus safety by inactivation or removal. *Dev Biol Stand* **1999**; 99 : 131-8.

[142] Will RG., Ironside JW., Zeidler M., Cousens SN., Estibeiro K.,

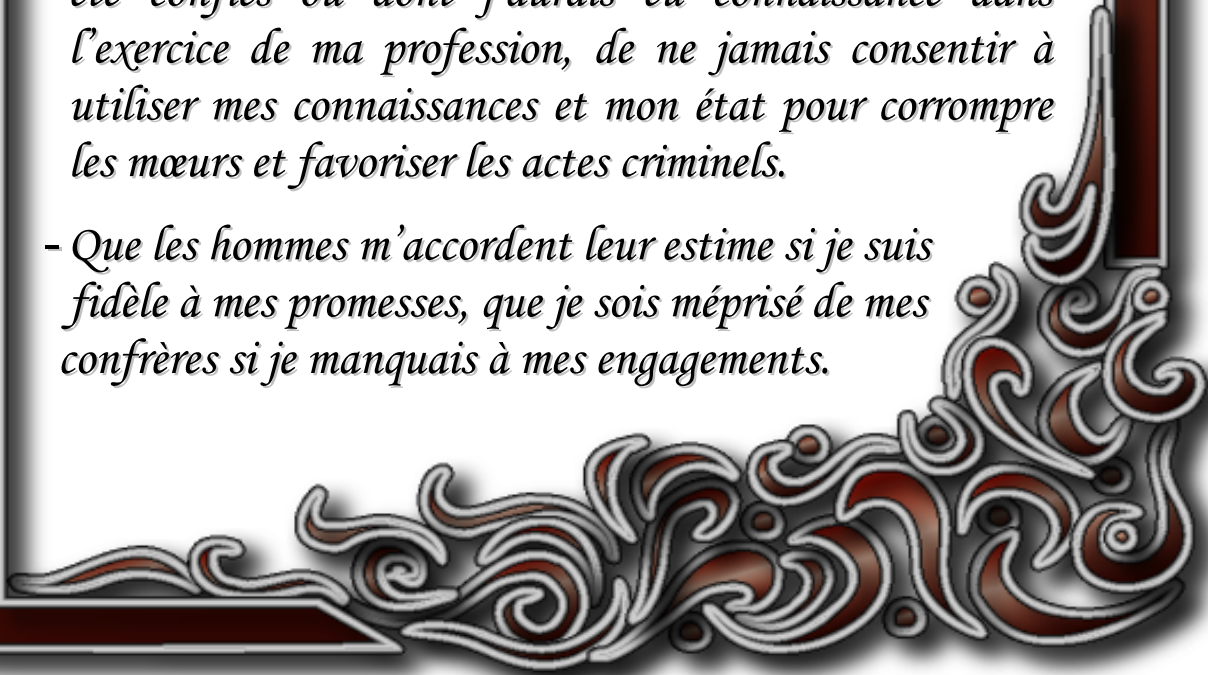
Alperovitch A ., et al. A new variant of Creutzfeld-Jakob disease in the UK. *Lancet* **1996**; 347 : 921-925.

[143] Y.J. Muller, P. Hervé, P. Tiberghien. La transfusion sanguine demain

Hematologie clinique et biologique **2005** ; 279 : 26

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

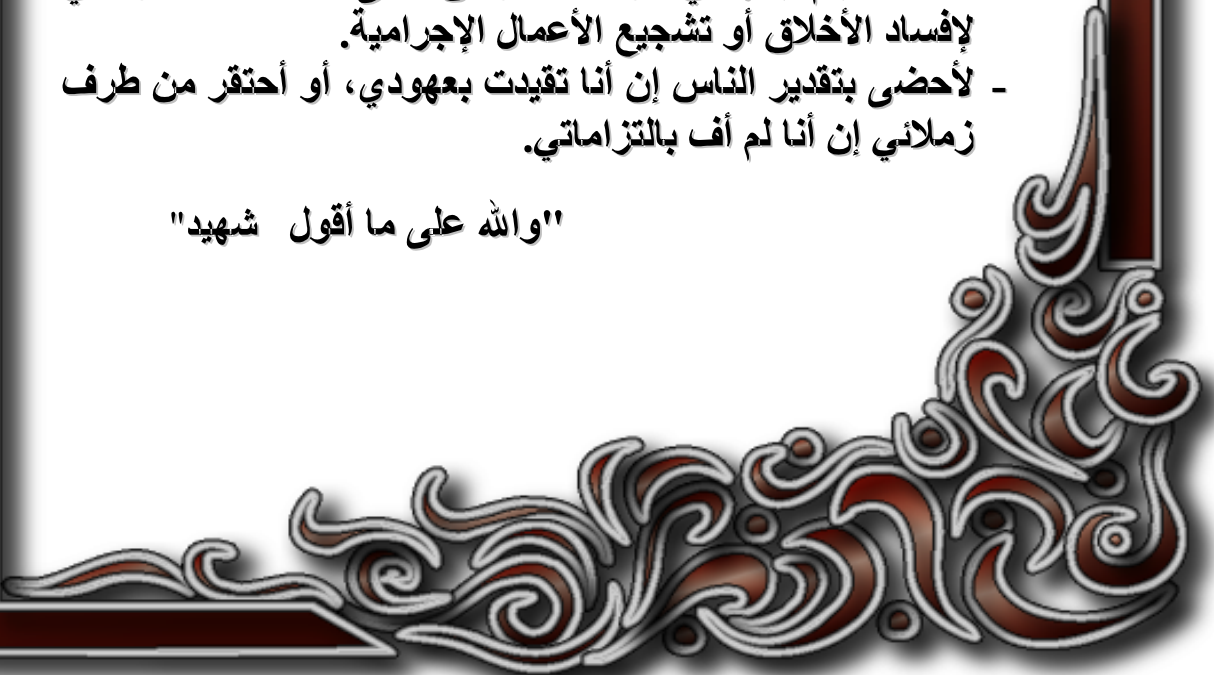
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



الأدوية المستخلصة من الدم
والمنتجات الهجينة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: نجلاء الرحموني
المزداة في 30 يونيو 1985 بأولاد يحي

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأدوية المستخلصة من الدم والمنتجات الهجينة – الإستعمالات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

السيد: عبد القادر بن مكي

أستاذ مبرز في علم الدم

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيد: جمال المساورى

أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية

أعضاء

}