

CHAPITRE 5

CONCENTRÉS POUR LES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ET L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

Man-Chiu Poon, M.D., M. Sc., FRCPC; M. Dawn Goodyear, M.D., M. Sc., FRCPC; Natalia Rydz, M.D., FRCPC; et Adrienne Lee, M.D., FRCPC

Publié

2022-05-25

REMARQUE : Les produits cités dans le présent chapitre correspondent aux produits offerts au moment de la publication. Cette liste est néanmoins sujette à des révisions régulières et peut être mise à jour si des changements sont requis. Par ailleurs, elle est régulièrement actualisée dans le document [Information sur les protéines plasmatiques et produits connexes](#) [accessible sous la rubrique « PPRP dosage, manufacturer and customer information (disponible en anglais seulement) »].

CONTEXTE : CONCENTRÉS RECOMBINANTS OU DÉRIVÉS DU PLASMA

Dans ce chapitre, vous trouverez des renseignements détaillés sur les concentrés destinés au traitement des troubles de l'hémostase et de l'angioédème héréditaire au Canada. Les concentrés de facteurs de coagulation sont des traitements hautement efficaces pour les patients souffrant d'un trouble de l'hémostase dû à l'absence ou au dysfonctionnement de certains facteurs de coagulation. Ces produits sont préparés à partir du plasma mélangé de plusieurs donneurs (dérivés du plasma) ou au moyen d'un processus biotechnologique (recombinants). Il existe également des concentrés de protéines plasmatiques pour le traitement des troubles thrombotiques et de l'angioédème héréditaire.

Pour les patients canadiens, les concentrés de facteurs de coagulation dont la commercialisation est autorisée ou non autorisée par Santé Canada sont répertoriés au tableau 1a. Il est possible d'obtenir les produits non autorisés par l'entremise du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada, de même que certains produits autorisés dont la distribution n'a pas encore été approuvée par Santé Canada (voir la remarque relative au tableau 1a). De plus, un anticorps monoclonal bispécifique, appelé émicizumab, qui reproduit la fonction du facteur VIII est désormais disponible au Canada. L'émicizumab est indiqué en prophylaxie de routine pour les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII (anticorps anti-facteur VIII) afin d'éviter la survenue d'épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence (tableau 1b).

CONCENTRÉS DÉRIVÉS DU PLASMA

La majorité des concentrés de facteurs de coagulation sont fabriqués à partir du plasma mélangé de plusieurs donneurs.

CONCENTRÉS RECOMBINANTS

Les concentrés de facteurs de coagulation recombinants sont issus de la biotechnologie. Ces produits recombinants sont exprimés dans des lignées cellulaires cultivées dans lesquelles on a introduit, par transfection, des vecteurs porteurs du gène des facteurs de coagulation en question. La protéine des facteurs de coagulation sécrétée dans le milieu de culture est purifiée, puis préparée à des fins thérapeutiques. Les tableaux 2 et 3 fournissent de l'information sur les lignées cellulaires et les protéines humaines ou animales utilisées pendant le processus de fabrication ou de formulation des produits recombinants ainsi que les précautions à prendre en cas d'allergie pour chaque produit recombinant.

CONCENTRÉS DE FACTEURS DE COAGULATION OFFERTS AU CANADA

Les concentrés de facteurs de coagulation offerts au Canada sont présentés dans le tableau 1a. Ce tableau repose sur l'information connue à l'heure de la publication; cependant ces renseignements changent au fil du temps et sont donc régulièrement mis à jour. Veuillez consulter le document [Information sur les protéines plasmatiques et produits connexes](#) (accessible sous la rubrique « PPRP dosage, manufacturer and customer information ») pour les dernières mises à jour. Il convient de noter que certains produits autorisés par Santé Canada peuvent ne pas figurer dans la liste des produits offerts par la Société canadienne du sang et/ou Héma-Québec.

Les données pharmacocinétiques (RIV, $t_{1/2}$) peuvent être arrondies ou généralisées; consultez les monographies des produits pour des informations plus précises.

Tableau 1a : Concentrés de facteurs de coagulation destinés au traitement des troubles de l'hémostase et de l'angioœdème héréditaire

Remarque : Certains produits autorisés par Santé Canada peuvent ne pas figurer sur la liste des produits offerts par la Société canadienne du sang et/ou Héma-Québec. ^{scs} = produit offert par la Société canadienne du sang, ^{HO} = produit offert par Héma-Québec, ND = produit non disponible; autorisé au Canada, mais non distribué par la Société canadienne du sang ou Héma-Québec, ^{PAS} = produit actuellement non autorisé, mais utilisé au Canada par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

N°	Concentrateur de facteurs de coagulation	Fabricant	Processus d'inactivation virale ou de séparation particulier*	Activité spécifique maximale (UI/mg de protéine)	Température de conservation (°C)/TA maximale (°C) x (nombre de mois de conservation) [†]	Récupération moyenne <i>in vivo</i> (RIV) (UI/dl par UI/kg perfusée)	T _{1/2} moyenne (h)	Test [‡] (pour certains produits)	Remarques
Facteur VIII recombinant (rFVIII), d'origine humaine — demi-vie normale									
1	Kovaltry ^{scs}	Bayer Inc.	Solvant-détergent/manofiltration	~4 000	2-8 °C/25 (12)	2	13,8	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	rFVIII de pleine longueur, exempt de FvW
2	Xyntha ^{scs}	Pfizer Canada Inc.	Solvant-détergent/manofiltration	5 000-900	2-8 °C/25 (3)	2,11	14,8	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	FVIII avec suppression du domaine B, exempt de FvW
3	Advate ND	Takeda	Solvant-détergent	4 000-10 000	2-8 °C/30 (6)	2,40	11,98	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	FVIII de pleine longueur, exempt de FvW
4	Nuwiq ^{HO}	Octapharma	Solvant-détergent/manofiltration	8 124	2-8 °C/25 (1)	2,14	17,1 (âge 12 ans) 12,5 (âge < 12 ans)	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	Dépourvu du domaine B, exempt de FvW
5	Zonovate ^{scs} ^{HO}	Novo Nordisk	Solvant-détergent/manofiltration	8 300	2-8 °C/30 (12)	1,9 (âge 12 ans) 2,0 (âge : 6-11 ans) 1,8 (âge < 6 ans)	10,69 (âge 12 ans) 8,92 (âge : 6-11 ans) 7,65 (âge < 6 ans)	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	Dépourvu du domaine B, exempt de FvW
Facteur VIII (FVIII), dérivé du plasma — demi-vie normale									
6	Koate [®] -DVI ^{PAS}	Grifols	Solvant-détergent/Stérilisation à la chaleur sèche	9-22	2-8 °C/25 (6)	2,0	16,12	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	FVIII dérivé du plasma de pleine longueur, présence de FvW (rapport FvW:FVIII de 1,17:1), formulé avec de l'albumine
Facteur VIII recombinant — demi-vie prolongée									
7	Advynate ^{scs}	Takeda	Solvant-détergent	Données non disponibles	2-8 °C/30 (3)	2,66 (âge 18 ans) 2,12 (âge : 12-17 ans)	14,69 (âge 18 ans) 13,43 (âge : 12-17 ans)	Méthode de dosage chromogénique ou en un temps (pas de préférence en matière de réactifs)	FVIII recombinant conjugué à 20 kDa de polyéthylène glycol (rFVIII pegylé), exempt de FvW
8	Jivi [™] ^{scs}	Bayer Inc.	Solvant-détergent/manofiltration	~10 000	2-8 °C/25 (6) /30 (3)	Méthode chromogénique : 2 623 Méthode en un temps : 2 830	~ 17,6 h (âge 12 ans)	Méthode de dosage chromogénique ou en un temps (préférence en matière de réactifs : SynthASil [Instrumentation Lab]; Pathrombin [Siemens])	rFVIII dépourvu du domaine B, conjugué à 60 kDa de polyéthylène glycol (rFVIII pegylé), exempt de FvW

9	Elotactate [®] scs	Bioverativ Sanofi	Solvant- détergent/ nanofiltration	4 000- 10 000	2-8 °C/30 (6)	2,24	19	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	Protéine de fusion recombinante (FVIII dépourvu du domaine B et fragment Fc dimérique de l'IgG1 humaine), exempt de FvW
10	Esperoctate [®] scs	Novo Nordisk	Nanofiltration	10 000	2-8 °C/24 (6) 2-8 °C/30 (3)	Test chromogénique : 2,3	19,9 (âge : 18 ans) 15,8 (âge : 12-18 ans) 14,2 (âge 6-12 ans) 13,6 (âge < 6 ans)	Méthode de dosage chromogénique ou en un temps (il convient d'éviter les réactifs à base de silice pour le temps de prothrombine partielle activée – en effet, certains peuvent sous-estimer jusqu'à 50 % le taux de FVIII)	rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé), conjugué à 40 kDa de polyéthylène glycol (rFVIII pegylé), exempt de VWF
Concentré de facteur VIII/FvW (FVIII-FvW) dérivé du plasma (autorisé pour la maladie de von Willebrand et pour l'hémophilie A)									
11	Humate-P [®] scs HQ	CSL Behring	Pasteurisation	FVIII : 1,3-2,6 FvW:CoR : 3,3-6,6	2-25 °C	FVIII : 2,0 FvW:CoR : 2,4	FVIII : 12,2 FvW:CoR : 11	Activité du FvW/antigène; FVIII par test standard de coagulation utilisant le temps de prothrombine partielle activée	Rapport FvW:FVIII : 2,4:1
12	Wijlate [®] scs	Octapharma	Solvant- détergent/ à la chaleur sèche	60 UI FvW:CoR 60 UI FVIII	2-8 °C/25 (6)	FVIII : 2,04	FVIII : 15	Activité du FvW/antigène; taux de FVIII par épreuve standard de coagulation basée sur l'aPTT	Rapport FvW:FVIII : 1:1
Concentré de facteur von Willebrand, recombinant (rFvW)									
13	Vonvendin [®] ND	Takeda	Solvant- détergent	110-150 FvW:CoR	2-30 °C	1,5	19,1-22,6	Activité du FvW/antigène; taux de FVIII par test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	rFvW exempt de FVIII 0,7-1,4 UI FvW:CoR/UI FvW:Ag
Facteur VIII recombinant d'origine porcine (rFVIIIp)									
14	Opizur [®] HQ	Takeda	Solvant- détergent/ nanofiltration	11 000	2-8 °C	Études pharmacocinétiques pas encore réalisées (pour l'hémophilie A acquise)	Études pharmacocinétiques pas encore réalisées (pour l'hémophilie A acquise)	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	FVIII recombinant d'origine porcine, exempt de FvW
Facteur IX recombinant (rFIX) — demi-vie normale									
15	BeneFIX [®] scs	Pfizer Canada Inc.	Nanofiltration	200	2-8 °C/25 (6)	0,8 (âge > 15 ans); 0,7 (âge ≤ 15 ans)	18,8	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	
16	Rixubis [®] HQ	Takeda	Solvant- détergent/ nanofiltration	200	2-30 °C	0,67	26,7	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	
Facteur IX de haute pureté, dérivé du plasma — demi-vie normale									
17	Immunine V [®] scs H(hép) HQ	Takeda	Traitement à la vapeur	100 ± 50	2-8 °C/25 (3)	1,11 (âge > 15 ans); 0,91 (âge ≤ 15 ans)	17	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	Contient une quantité trace d'héparine
Facteur IX recombinant — demi-vie prolongée									
18	Alprolix [®] scs	Bioverativ	Nanofiltration	45-63	2-8 °C/30 (6)	0,92	82,1	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	Protéine de fusion recombinante de FIX et fragment Fc dimérique de l'IgG1 humaine (rFIXFc)

19	REFINYN [®] scs	Novo Nordisk	Nanofiltration	152	2-8 °C/30 (6)	1,9 (âge 18 ans) 1,8 (âge : 13-17 ans)	115 (âge 18 ans) 103 (âge : 13-17 ans)	Méthode de dosage chromogénique ou en un temps (préférence en matière de réactifs : SynthAFax [Instrumentation Lab]; STA-Cephascreen [Diagnostica Stago])	FIX recombinant conjugué à 40 kDa de polyéthylène glycol (rFIX pégylé)
20	Idelvion [®] ND	CSL Behring	Solvant/détergent/nanofiltration	56	2-25 °C	1,3 (âge 12 ans) 1,0 (âge < 12 ans)	104,2 (âge 18 ans) 87,3 (âge : 12-18 ans) 91,0 (âge : 1-12 ans)	Test de coagulation en un temps (NOTE : l'utilisation de réactifs à base de kaolin pour le temps de prothrombine partielle activée ou du réactif Actin FS est susceptible d'entraîner une sous-estimation de l'activité de FIX)	Protéine de fusion recombinante de FIX et albumine
Concentré de complexe prothrombique dérivé du plasma (CCP dérivé du plasma)									
21	Beriplex [®] P/N (hép) scs HQ	CSL Behring	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration	Dynamésit non disponibles	2-25 °C	FVII : 2,47 FIX : 1,64	FVII : 4 FIX : 17	Tests standard de coagulation basés sur le temps de prothrombine/le temps de prothrombine partielle activée	Ajout d'héparine et de protéines C et S
22	Octaplex [®] (hép) scs	Octapharma	Solvant-détergent/nanofiltration	FIX: 0,6	2-25 °C	FVII: 0,84-1,24 FIX: 0,8-1,42	FVII: 5,4-8,3 FIX: 28,7-49,1	Tests standard de coagulation basés sur le temps de prothrombine/le temps de prothrombine partielle activée	Ajout d'héparine et de protéines C et S
Concentré de complexe prothrombique activé (CCPa) dérivé du plasma									
23	FEIBA NF [®] scs HO	Takeda	Traitement à la vapeur/nanofiltration	0,75-2,5	2-25 °C	Données non disponibles	6-12	Tests standard de coagulation basés sur le temps de prothrombine/le temps de prothrombine partielle activée	Pas d'ajout d'héparine; rapport relativement équilibré de FII, FVII, FIX et FX; activité du FVII entre 89 et 98 % attribuée à l'activité du FVIIa
Fibrinogène dérivé du plasma									
24	RiaSTAP [®] scs HO	CSL Behring	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration	0,68 mg/mg	2-25 °C	0,017 (g/l perfusé par mg/kg de masse corporelle)	77,1	Test standard par méthode coagulante	Entre 400 et 700 mg d'albumine humaine par gramme de concentré
25	Fibryga [®] scs	Octapharma	Solvant-détergent/nanofiltration (20 nm)	98 ± 0,5	2-25 °C	0,018 (g/l perfusé par mg/kg de masse corporelle)	75,9	Test standard par méthode coagulante	500 mg de glycine par gramme de concentré Absence d'ajout d'albumine humaine
Facteur VII (FVII) dérivé du plasma									
26	Factor VII [®] (hép) PAS	Takeda	Traitement à la vapeur/nanofiltration	2	2-8 °C	1,2-2,0	3-5	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine	Ajout d'héparine
Facteur VIIa recombinant (rFVIIa)									
27	NiaStase [®] RT [®] scs HO	Novo Nordisk	Détergent	50 000	2-25	45,6 % / 43,5 % (selon l'absence ou la présence de saignement)	2,9 / 2,3 (selon l'absence ou la présence de saignement)	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine	
Facteur X (FX) dérivé du plasma									
28	Factor X P [®] Behring PAS (hép)	CSL Behring	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration	FX : 4-60 FIX : 3-38	2-8 °C/24	FX : 1-2 FIX : 1,08 (écart-type : 0,30)	FX : 24-40 h FIX : 22 h	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine	Absence d'ajout de FII, et FVII, d'héparine et d'AT
Facteur XI (FXI) dérivé du plasma									

29	Factor XI ^(hép) PAS	Bio Products à la Laboratory (Royaume-Uni)	Stérilisation à la chaleur sèche	35	2-8 °C ou 2-25 °C (en fonction du numéro de lot)	2,4	48	Test standard de coagulation basé sur le temps de prothrombine partielle activée	Ajout d'héparine et d'AT
Facteur XIII recombinant (rFXIII)									
30	Tretten [®] SCS	Novo Nordisk	Sans objet	116-223	2-8 °C	1,7	(11,5 j)	Test de solubilité du caillot pour dépistage d'un déficit grave. Tests spécialisés (p. ex. chromogéniques) pour le niveau d'activité du FXIII	Contient seulement la sous-unité FXIII-A, non recommandé en cas de déficit en sous-unité FXIII-B
Facteur XIII (FXIII) dérivé du plasma									
31	Corifact [®] HO	CSL Behring	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration	57-89	2-8 °C	1,66	(6,6 j)	Test de solubilité du caillot pour dépistage d'un déficit grave. Tests spécialisés (p. ex. chromogéniques) pour le niveau d'activité du FXIII.	Contient à la fois les sous-unités FXIII-A et FXIII-B
Antithrombine dérivée du plasma									
32	Antithrombine III ^(hép) SCS HO	Takeda	Traitement à la vapeur/nanofiltration	1-2,5	2-8 °C	~2	(2,5 j)	Tests spécialisés pour les niveaux d'activité et d'antigène de l'antithrombine	Ajout d'héparine
Protéine C dérivée du plasma									
33	Ceprotrin [®] PAS	Takeda	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration	Données non disponibles	2-8 °C	1,42	9,9	Tests spécialisés pour les niveaux d'activité et d'antigène de la protéine C	Ajout d'albumine humaine
Inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma pour l'angioedème héréditaire									
34	Beninert [®] SCS HO	CSL Behring	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration	Données non disponibles	2-8 °C	Données non disponibles	87,7-91,4	Tests spécialisés pour les niveaux d'activité et d'antigène de l'inhibiteur de la C1 estérase	
35	CINRYZE [®] SCS	Takeda	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration de protéines	Données non disponibles	2-8 °C	Données non disponibles	56	Tests spécialisés pour les niveaux d'activité et d'antigène de l'inhibiteur de la C1 estérase	
36	HAEGARD [®] SCS HO	CSL-Behring	Pasteurisation à la vapeur/nanofiltration	Données non disponibles	2-8 °C	Données non disponibles	Valeur médiane (2,9 j/69 h) (IC à 95 % : 1 j, 10,4 j)	Tests spécialisés pour les niveaux d'activité et d'antigène de l'inhibiteur de la C1 estérase	Pour les injections sous-cutanées en prophylaxie (non autorisé pour le traitement aigu)
<p>Abréviations : RIV = récupération <i>in vivo</i>; r = recombinant; CoR = cofacteurs de la ristocétine; TA = température ambiante; FvW = facteur de von Willebrand; t ½ = demi-vie; h = heure(s); j = jour(s)</p> <p>* Réalisation d'un processus d'inactivation virale ou de séparation particulier en plus des étapes de fractionnement chromatographique ou de purification généralement utilisées dans le processus de fabrication, qui permettent d'enlever les particules de virus.</p> <p>La période de conservation maximale à température ambiante (habituellement 25 °C ou 30 °C) est indiquée en mois, uniquement si le concentré doit être réfrigéré (de 2 à 8 °C). Les fabricants recommandent de ne pas remettre au froid le produit après qu'il a été stocké à température ambiante et d'indiquer, sur la boîte, la date à laquelle il a été retiré du réfrigérateur.</p> <p>▼ Tests : pour les concentrés de facteurs de coagulation, sauf indication contraire dans la colonne Remarques, les tests de coagulation en un temps sont adéquats tels qu'ils sont généralement utilisés au Canada. Pour certains produits glycopégyliés, il est préférable d'effectuer les tests en un temps avec les réactifs indiqués; sinon, les tests chromogéniques doivent être utilisés.</p> <p>(hép) Contient de l'héparine : contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.</p>									

COMMANDES

Produits autorisés : Société canadienne du sang ou Héma-Québec.

Produits non autorisés et certains produits autorisés dont Santé Canada n'a pas encore approuvé la commercialisation : [Programme d'accès spécial de Santé Canada](#) (PAS). Les heures d'ouverture normales sont de 8 h 30 à 16 h 30 (HNE), du lundi au vendredi. Toutes les demandes sont à envoyer par fax au 613-941-3194. Pour les demandes urgentes ou en dehors des heures d'ouverture qui nécessitent une attention immédiate, veuillez communiquer ensuite avec le PAS au 613-941-2108 (numéro joignable 24 heures sur 24, 7 jours sur 7).

NOTES SUR LES CONCENTRÉS DE FACTEURS DE COAGULATION

La récupération *in vivo* ou RIV (activité mesurée en UI/dl récupérées dans la circulation après perfusion de 1 UI/kg) et la demi-vie ($T_{1/2}$) ont été établies chez les patients présentant un déficit congénital grave (et non chez les patients dont le déficit est acquis). Pour l'antithrombine et la protéine C, on s'attend à ce que la récupération et la demi-vie soient plus faibles au cours d'une réaction thrombotique aiguë. Voir figure 1 pour les remarques relatives à la posologie.

La récupération et la demi-vie présentées ici ne sont fournies qu'à titre indicatif; ces deux paramètres peuvent différer d'un patient à l'autre et être mesurés par des études pharmacocinétiques, afin d'établir des doses et des intervalles plus précis (voir le [chapitre 17](#) du *Guide de la pratique transfusionnelle*). La récupération est généralement plus faible chez les enfants, lesquels ont un volume plasmatique plus élevé.

Concentrés de facteurs de coagulation : remarques sur le calcul de la posologie et autres considérations

Calcul de la posologie (produits n^{os} 1 à 22 et 26 à 31 du tableau 4)

Il convient d'utiliser la RIV moyenne pour le calcul de la posologie afin d'atteindre le niveau cible de facteur à partir du niveau de référence ou mesuré.

$$\text{Posologie en UI/kg} = \frac{\text{Niveau cible de l'activité du facteur en UI/dl} - \text{niveau de référence de l'activité du facteur en UI/dl}}{\text{Récupération } in \text{ vivo (RIV) en UI/dl}}$$

Se reporter au chapitre 17 du présent guide pour la posologie souhaitée en fonction de divers troubles de l'hémostase.

Calcul de la posologie de concentrés de fibrinogène (produits n^{os} 24 et 25 du tableau 4)

$$\text{Posologie en mg/kg de masse corporelle} = \frac{\text{Niveau cible de fibrinogène en g/l} - \text{niveau de fibrinogène de référence ou mesuré en g/l}}{\text{RIV}}$$

Remarque : La RIV pour le fibrinogène est d'environ 0,017-0,018 g/l perfusé par mg/kg de masse corporelle.

Se reporter au chapitre 17 du présent guide pour la posologie souhaitée en fonction de divers troubles de l'hémostase.

Dose d'entretien

La dose d'entretien nécessaire pour atteindre la concentration de pointe originale représente la moitié de la dose d'attaque initiale si l'intervalle entre les doses est identique à la demi-vie pour le facteur de coagulation d'un patient en particulier. La dose d'entretien variera si elle est administrée à des intervalles différents de la demi-vie du facteur de coagulation du patient en question. (Se reporter au tableau 1 pour la demi-vie moyenne de divers facteurs de coagulation.)

Débit d'administration intraveineuse

Se reporter à la notice d'accompagnement ou à la monographie de chaque concentré pour obtenir des renseignements propres à chaque produit. En règle générale, la plupart des concentrés de facteurs de coagulation peuvent être injectés par voie intraveineuse en bolus lent (soit 2 à 4 ml/minute ou selon les précisions du prestataire requérant et de la monographie du produit) alors que la solution reconstituée de fibrinogène (plus visqueuse) peut être perfusée en intraveineuse à un débit maximal de 5 ml/min.

Figure 1 : Calcul de la posologie et autres considérations relatives aux concentrés de facteurs de coagulation

PRODUIT AUTRE QUE LES FACTEURS DE COAGULATION

L'émicizumab (Hemlibra) n'est pas un facteur de coagulation : il s'agit d'un anticorps monoclonal bispécifique qui se lie au FIX/FIXa et au FX/FXa et est fabriqué par technologie recombinante.

- Produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO pour *Chinese hamster ovary*) (précaution relative aux réactions allergiques : traces de protéines de hamster)
- Présence de protéines humaines/animales dans les cultures cellulaires qui sont néanmoins retirées pendant le processus de fabrication (précaution relative aux réactions allergiques : traces de protéines bovines)

Critères actuels pour l'accès à Hemlibra par le biais de la Société canadienne du sang :

1. Hémophilie A congénitale avec inhibiteurs anti-facteur VIII
2. Hémophilie A congénitale grave (taux de facteur VIII [voie intrinsèque] < 1 %) sans inhibiteur

Tableau 1b : Autre produit hémostatique offert au Canada

Remarque : Certains produits autorisés par Santé Canada peuvent ne pas figurer sur la liste des produits offerts par la Société canadienne du sang et/ou Héma-Québec. ^{scs}
 = produit offert par la Société canadienne du sang, ^{HO} = produit offert par Héma-Québec

N°	Produit	Fabricant	Processus d'inactivation virale ou de séparation particulier*	C _{max} du produit (µg/ml)	Température de conservation (°C)/TA maximale (°C) x (nombre de jours de conservation à la TA) †	Concentration minimale moyenne (µg/ml)	T _{1/2} moyenne (j)	Test pour les produits sélectionnés	Remarques
Tableau 1b : Autre produit hémostatique offert au Canada									

37	Hemlibra [®] scs ^{HO} (é micizumab)	Hoffman- La Roche	Acide chlorhydrique à pH faible/nanofiltration	55,1 ± 15,9 (dose de 1,5 mg/kg une fois par semaine) 58,3 ± 16,4 (dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines) 67,0 ± 17,7 (dose de 6 mg/kg toutes les 4 semaines) (administration sous-cutanée)	2-8 °C (7 j à TA)	52,6 ± 13,6 (à la semaine 5 après une dose d'attaque de 3 mg/kg toutes les semaines pendant 4 semaines) (administration sous-cutanée)	26,9 j	Utiliser le dosage chromogénique de FVIII avec des réactifs bovins pour l'évaluation de l'activité du FVIII et le titrage d'inhibiteurs du FVIII	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal humanisé recombinant bispécifique de type IgG4 (qui lie le FIXa/FIX et le FX/FXa) • Pour le traitement préventif de l'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs (NON INDIQUÉ pour le traitement d'hémorragies aiguës) • Destiné à une injection sous-cutanée • Hemlibra interfère avec les tests chromométriques basés sur le temps de prothrombine partielle activée (réduit artificiellement le temps de prothrombine partielle activée et augmente l'activité du FVIII) • Hemlibra n'affecte pas les dosages de facteur de coagulation basés sur le temps de prothrombine ou le temps de thrombine.
----	---	----------------------	--	--	----------------------	--	--------	--	---

Abréviations : C_{max} = concentration maximale; TA = température ambiante; t_{1/2} = demi-vie; j = jour(s)

* Réalisation d'un processus d'inactivation virale ou de séparation particulier en plus des étapes de fractionnement chromatographique ou de purification généralement utilisées dans le processus de fabrication, qui permettent d'enlever les particules de virus.

¥ La période de conservation maximale à température ambiante (habituellement 25 °C ou 30 °C) est indiquée en mois, uniquement si le concentré doit être réfrigéré (entre 2 et 8 °C). Les fabricants recommandent de ne pas remettre au froid le produit après qu'il a été stocké à température ambiante et d'indiquer, sur la boîte, la date à laquelle il a été retiré du réfrigérateur.

ADMINISTRATION

Hemlibra[®] (émicizumab) est administré par voie sous-cutanée pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A présentant ou non des inhibiteurs.

- Dose d'attaque : 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines
- Dose d'entretien :
 - 1,5 mg/kg/semaine ou
 - 3 mg/kg toutes les deux semaines ou
 - 6 mg/kg toutes les 4 semaines

Remarque : La dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 4 semaines n'est pas recommandée pour les patients pesant moins de 40 kg ou les patients âgés de moins de 12 ans.

INNOCUITÉ VIRALE

Le processus chromatographique qui est réalisé pendant le fractionnement et la purification des facteurs de coagulation réduit la charge virale.

En outre, le processus de fabrication de tous les concentrés dérivés du plasma et de la plupart des concentrés recombinants comprend des étapes d'inactivation virale ou de séparation (voir tableaux 1a et 1b).

- Les processus d'inactivation virale sont tous efficaces contre les agents pathogènes importants chez l'être humain, par exemple, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite B (VHB). Au Canada, on utilise des concentrés ayant subi un processus d'inactivation virale depuis 1985. D'ailleurs, aucun cas de transmission du VIH ou du VHC lié à l'emploi d'un concentré n'a été déclaré depuis 1987 et 1988, respectivement.
- Cela dit, aucun processus n'est en mesure d'inactiver tous les virus. Notamment, les virus non enveloppés, tels que le parvovirus B19, agent pathogène qui touche les personnes immunodéprimées, peuvent résister aux processus d'inactivation virale.

Les patients ayant un déficit congénital en facteurs de coagulation qui sont susceptibles de recevoir des produits sanguins doivent donc être immunisés contre les virus des hépatites B et A (VHB et VHA).

La transmission de la maladie de Creutzfeld-Jakob (MCJ) et de la variante de cette maladie est considérée comme un risque théorique pour les concentrés dérivés du plasma.

PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES

Les concentrés de facteurs de coagulation agissent sur l'hémostase en suppléant au déficit présent chez le patient.

Lorsqu'un patient présente à la fois un déficit en facteur(s) de coagulation et un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), la correction de l'hémostase peut entraîner des complications thrombotiques.

L'administration d'un complexe coagulant anti-inhibiteur du facteur VIII (FEIBA), d'un concentré de facteur XI (FXI) ou d'un facteur VIIa recombinant (rFVIIa) à une personne présentant un facteur de risque de thrombose ou de CIVD devra être réalisée avec prudence et sous la supervision d'un hématologue ou d'un médecin spécialiste des thromboses ou de la médecine transfusionnelle.

Les concentrés de complexe prothrombique (CCP) et les concentrés de complexe prothrombique activé (CCPa) doivent être administrés conformément à la notice d'accompagnement pour éviter les complications thrombotiques. Ces produits ne sont pas indiqués en cas de troubles hépatiques, de CIVD, ou de thrombo-embolie artérielle ou veineuse active avec risques thrombotiques sous-jacents. Des cas d'infarctus du myocarde et de thrombose intracardiaque ont été signalés avec l'utilisation de CCP et de CCPa¹⁻³. Étant donné la présence d'héparine, ces produits sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

La posologie ne doit pas dépasser 200 UI/kg/jour pour le FEIBA.

- Pour les patients recevant Hemlibra (émicizumab) en prophylaxie :
 - Il convient d'éviter les concentrés de complexe prothrombique activé ou non du fait du risque de thrombo-embolie et de microangiopathie thrombotique.
 - Si un CCPa doit être utilisé, la dose NE doit PAS excéder 50 UI/kg/dose ou 100 UI/kg/jour, avec surveillance de la microangiopathie thrombotique.
 - Hemlibra a une demi-vie d'environ quatre semaines et reste dans la circulation pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Il ne faut pas utiliser de CCPa ou de CCP pendant six mois après l'arrêt d'Hemlibra.
- La posologie ne doit pas dépasser 30 UI/kg pour le concentré de FXI.
- Des cas de thrombose ont été déclarés chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand (MvW) dont on cherchait à relever le taux de facteur VIII (FVIII) à plus de 200 UI/dl (2 UI/ml) lors d'une intervention chirurgicale.
- Il faut éviter le recours à une substance antifibrinolytique lorsque l'on utilise un concentré de complexe prothrombique, activé ou non (y compris le FEIBA).

Certains concentrés dérivés du plasma contiennent de l'héparine (concentré de facteur VII [Takeda], concentré de facteur XI [BPL], FIX Immunine VH [Takeda], concentré de complexe prothrombique Beriplex P/N [CSL Behring], concentré de complexe prothrombique Octaplex [Octapharma], Antithrombine III NF [Takeda] ; voir tableau 1a). Ces concentrés sont à éviter chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.

PRÉCAUTIONS RELATIVES AUX RÉACTIONS ALLERGIQUES

Une réaction allergique peut survenir durant la perfusion de tout produit contenant des protéines.

- L'administration préalable d'un antihistaminique peut prévenir les réactions allergiques mineures.

- Si une réaction allergique se produit, on pourra, au traitement subséquent, faire l'essai d'un concentré de nature similaire offert par un autre fabricant : il est possible que celui-ci n'entraîne aucune réaction allergique.
- Les patients traités à domicile doivent toujours avoir sous la main de l'épinéphrine (p. ex. EpiPen) en cas de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie.
- Certains concentrés recombinants peuvent contenir des traces de protéines non humaines, mentionnées aux tableaux 2 et 3. Les fabricants appellent à la prudence dans l'utilisation de leurs produits respectifs en présence d'une allergie connue aux protéines susmentionnées. Le facteur VIII porcin recombinant est préparé avec des protéines porcines.

Chez les personnes atteintes d'hémophilie B, les concentrés renfermant le facteur IX (FIX; y compris les concentrés de complexe prothrombique et FEIBA) peuvent déclencher une réaction allergique grave (y compris l'anaphylaxie), au moment de la formation des inhibiteurs.

- Les inhibiteurs se forment d'ordinaire au début du traitement par un concentré de facteur IX chez un hémophile vulnérable gravement atteint.
- Par conséquent, les personnes qui viennent de recevoir un diagnostic d'hémophilie B grave doivent recevoir au moins les dix à vingt premiers traitements dans un établissement équipé pour prendre en charge les réactions allergiques graves⁴.

Tableau 2 : Lignées cellulaires utilisées pour la fabrication de divers concentrés de facteurs de coagulation recombinants

Lignées cellulaires	Concentrés recombinants	Précautions en cas d'allergie
Cellules rénales de hamster nouveau-né (cellules BHK)	rFVIII – Kovaltry (Bayer) rFVIII – Jivi (Bayer) rFVIII porcin – Obizur (Takeda) rFVIIa – Niasstase RT (Novo Nordisk)	Traces de protéines de hamster
Cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO)	rFVIII – Advate (Shire) – Adynovate (Takeda) – Esperoct (Novo Nordisk) – Xyntha (Pfizer) – Zonovate (Novo Nordisk) rFIX – BeneFIX (Pfizer) – Rixubis (Takeda) – Rebinyn (Novo Nordisk) – Idelvion (CSL Behring) rFvW – Vonvendi (Takeda)	Traces de protéines de hamster
Cellules rénales d'embryons humains (cellules HEK)	rFVIII – Nuwiq (Octapharma) rFVIII Fc – Eloctate (Bioverativ/Sanofi) rFIX Fc – Alprolix (Bioverativ/Sanofi)	
Levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	rFXIII – Tretten (Novo Nordisk)	Traces de protéines de levure

Tableau 3 : Protéines d'origine humaine ou animale susceptibles d'être présentes pendant le processus de fabrication (culture cellulaire ou purification) ou dans la formulation des concentrés de facteurs de coagulation recombinants

Protéines	Concentrés recombinants	Précautions en cas d'allergie
Anticorps monoclonal de souris en phase solide — à des fins de purification	rFVIII – Advate (Takeda) – Adynovate (Takeda) – Esperoct (Novo Nordisk) – Kovaltry (Bayer) – Jivi (Bayer) – Zonovate (Novo Nordisk)	Traces de protéines de souris
Concentré de protéines porcines	rFVIIIp – Obizur (Takeda)	Protéines porcines
Albumine sérique humaine dans la formulation	L'albumine sérique humaine n'est plus utilisée dans les produits recombinants actuellement offerts au Canada	

CONSERVATION ET TRANSPORT

Les concentrés de facteurs de coagulation demeurent stables jusqu'à la date de péremption inscrite sur les flacons (ou boîtes) pour autant qu'ils soient conservés à la température indiquée.

- Pour le transport sur de longues distances, il faut placer dans des contenants validés refroidis à l'aide de blocs réfrigérants les produits qui doivent être conservés à une température de 2 à 8 °C (voir tableaux 1a et 1b).
- Certains concentrés peuvent cependant être conservés à température ambiante (habituellement 25 °C ou 30 °C) pendant une période déterminée après leur retrait du réfrigérateur (voir tableau 1).
- S'il faut conserver le produit à température ambiante, on doit inscrire clairement sur la boîte la date à laquelle il a été retiré du réfrigérateur. Les fabricants recommandent de ne pas réfrigérer de nouveau un concentré qui a séjourné à température ambiante.
- Il faut éviter de conserver les concentrés sous le point de congélation.

RECONSTITUTION

La quasi-totalité des concentrés de facteurs de coagulation offerts au Canada sont présentés dans des emballages qui contiennent un nécessaire de reconstitution et de perfusion, lequel inclut habituellement le diluant approprié.

De nombreux fabricants fournissent également des instruments exclusifs pour transférer le diluant dans le flacon qui contient le concentré lyophilisé et pour aspirer la solution diluée dans une seringue en vue de sa perfusion. On doit suivre les instructions de reconstitution de la notice d'accompagnement et respecter la technique aseptique.

En général, les flacons de diluant et de concentré doivent être à température ambiante (ou ramenés à une température de 20 à 37 °C pour les produits réfrigérés) avant la reconstitution. On doit, dans la mesure du possible, faire couler le diluant sur la paroi du flacon, puis tourner doucement le mélange jusqu'à ce que le concentré soit dissous. On se gardera d'agiter le mélange afin d'éviter la formation de bulles ou de mousse qui dénatureraient les protéines.

PROPRIÉTÉS ET INDICATIONS DES DIVERS CONCENTRÉS DE FACTEURS DE COAGULATION

Le tableau 4 ci-après donne les indications et les contre-indications de ces concentrés, énonce les précautions et les mesures de surveillance à prendre, et précise les solutions de remplacement pour différentes catégories de concentrés de facteurs de coagulation (tableau 1a) et de produits autres (tableau 1b). Pour obtenir de l'information sur un produit particulier, veuillez vous reporter à la notice d'accompagnement fournie par le fabricant.

Tableau 4 : Utilisation des concentrés de facteurs de coagulation et autres produits

Item N° (refer to Tables 1a/1b)	Factor concentrate	Indications (for treatment and prophylaxis)*	Monitoring	Contraindications/precautions	Available alternatives
1-5	rFVIII (standard half-life)	<ul style="list-style-type: none"> Hemophilia A 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII level 	<ul style="list-style-type: none"> Not for VWD—concentrates contain no VWF 	<ul style="list-style-type: none"> pd FVIII (standard half-life) rFVIII (extended half-life) Desmopressin for responsive mild patients pdFVIII/VWF concentrate Cryoprecipitate if concentrates not available Hemlibra® for prophylaxis only
6-7	High purity pdFVIII (standard half-life)	<ul style="list-style-type: none"> Hemophilia A 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII level 	<ul style="list-style-type: none"> Not for VWD—concentrates contain no VWF 	<ul style="list-style-type: none"> pd FVIII (standard half-life) rFVIII (extended half-life) Desmopressin for responsive mild patients pdFVIII/VWF concentrate Cryoprecipitate if concentrates not available Hemlibra® for prophylaxis only

8-10	rFVIII (extended half-life)	<ul style="list-style-type: none"> Hemophilia A 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII level (Note: special assay conditions for PEGylated rFVIII products adenynovate® and Jivi® see Table 1a) 	<ul style="list-style-type: none"> Not for VWD – concentrates contain no VWF 	<ul style="list-style-type: none"> rFVIII (standard half-life) pdFVIII (standard half-life) Desmopressin for responsive mild patients pdFVIII/VWF concentrate Cryoprecipitate if concentrates not available Hemlibra® for prophylaxis only
11-12	pd FVIII/VWF	<ul style="list-style-type: none"> VWD Hemophilia A 	<ul style="list-style-type: none"> VWF:RCo / activity level, VWF:Ag level, FVIII levels FVIII level 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII: VWF ratio varies (see Table 1a) Keep FVIII < 200 IU/dL (thrombosis precaution) especially in surgical setting 	<ul style="list-style-type: none"> rVWF (for VWD only) Desmopressin for responsive types 1, 2A and 2M VWD patients responsive hemophilia A Cryoprecipitate
13	rVWF	<ul style="list-style-type: none"> VWD 	<ul style="list-style-type: none"> VWF:Rco / activity level, VWF:Ag level, FVIII levels 	<ul style="list-style-type: none"> Not for hemophilia A – concentrate contains no FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> pd FVIII/VWF Desmopressin for responsive types 1, 2A and 2M VWD patients Cryoprecipitate if concentrates not available
14	rPorcine FVIII	<ul style="list-style-type: none"> Acquired hemophilia A (with autoimmune FVIII inhibitor antibodies) 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII level 	<ul style="list-style-type: none"> Currently licensed only for patients with acquired autoantibodies/inhibitors against FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> FEIBA rFVIIa
15-16	rFIX (standard half-life)	<ul style="list-style-type: none"> Hemophilia B 	<ul style="list-style-type: none"> FIX level 	<ul style="list-style-type: none"> ~50% of FIX inhibitor patients may develop a severe allergic reaction at time of inhibitor development These allergic patients may develop nephrotic syndrome with ITI 	<ul style="list-style-type: none"> pd FIX (Standard half-life) rFIX (extended half-life)
17	High purity pd FIX (standard half-life)	<ul style="list-style-type: none"> Hemophilia B 	<ul style="list-style-type: none"> FIX level 	<ul style="list-style-type: none"> See rFIX above Patients with heparin-induced thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> rFIX (standard half-life) rFIX (extended half-life)
18-20	rFIX (extended half-life)	<ul style="list-style-type: none"> Hemophilia B 	<ul style="list-style-type: none"> FIX level (Note: special assay conditions for PEGylated rFIX product Rebinyn® - see Table 1a) 	<ul style="list-style-type: none"> See rFIX above 	<ul style="list-style-type: none"> rFIX (standard half-life) pd FIX (standard half-life)
21-22	pd PCC, non-activated (contains FII, FVII, FIX, FX)	<ul style="list-style-type: none"> Rapid reversal of warfarin overdose Vitamin K deficiency FX deficiency FII deficiency Rapid reversal of warfarin anticoagulant (or severe Vitamin K deficiency) in patients with severe bleeding or requiring emergency surgery Dilutional coagulopathy with acquired clotting factors deficiency Anti-Xa DOAC reversal 	<ul style="list-style-type: none"> INR FX level FII level INR INR 	<ul style="list-style-type: none"> Thrombotic precaution particularly with liver disease, DIC, active or having risk factors for arterial/venous thrombosis IgA deficient donors with anti-IgA (Octaplex®) Patients with heparin-induced thrombocytopenia (both concentrates contain added heparin) 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma* Vitamin K Plasma* Plasma* Plasma* (only if PCC not available) Vitamin K1 (Vitamin K1 IV [10 mg] should be co-administered with PCC if >6h reversal is desired (onset of vitamin K1 action ~4-6h) Plasma Andexanet alfa (AndexXa®) (preferred)

23	pd aPCC	<ul style="list-style-type: none"> FVIII inhibitor (congenital or acquired) FIX inhibitor Anti-IIa DOAC (dabigatran) reversal 	<ul style="list-style-type: none"> Clinical Clinical 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII inhibitor: may cause anamnesis – avoid while patient is waiting for ITI but can be used for bleed treatment & prophylaxis during ITI FIX inhibitor: do not use if patient has allergic reactions to FIX Thrombotic precaution – limit dosage to 200 IU/kg/d 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII inhibitor: rFVIIa, rPorcine FVIII FVIII inhibitor: Hemlibra® for prophylaxis only FIX inhibitor: rFVIIa Idarucizumab (Praxbind®) (preferred)
24-25	pd Fibrinogen	<ul style="list-style-type: none"> Congenital fibrinogen deficiency Acquired fibrinogen deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinogen level 	<ul style="list-style-type: none"> Manifest thrombosis & myocardial infarction, except in cases of potentially fatal bleeding 	<ul style="list-style-type: none"> Cryoprecipitate (~200 mg/bag) Cryoprecipitate (~200 mg/bag)
26	pd FVII	<ul style="list-style-type: none"> FVII deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> FVII level 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with heparin-induced thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> rFVIIa
27	rFVIIa	<ul style="list-style-type: none"> FVIII inhibitor FIX inhibitor FVII deficiency (each microgram contains 50 IU FVIIa) Glanzmann's thrombasthenia (GT) (with platelet antibodies and/or refractoriness or when platelets not available) 	<ul style="list-style-type: none"> Clinical Clinical FVII level Clinical 	<ul style="list-style-type: none"> Thrombosis precaution 	<ul style="list-style-type: none"> FVIII inhibitor: FEIBA, rPorcine FVIII FVIII inhibitor: Hemlibra® for prophylaxis only FIX inhibitor: FEIBA FVII deficiency: pd FVII, pd PCC, Plasma* Platelets (for GT patients) GT platelets may interfere with function of normal platelets, so that higher platelet dose may be needed. In patients with platelet antibodies and/or refractoriness and if rFVIIa is not effective, high dose platelets with or without antibody removal procedures may be considered.
28	pd FX/FIX	<ul style="list-style-type: none"> FX deficiency FIX deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> FX level FIX level 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with heparin-induced thrombocytopenia Patients with heparin-induced thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> pdPCC, Plasma* Standard half-life FIX (rFIX, pdFIX), Extended half-life rFIX
29	pd FXI	<ul style="list-style-type: none"> FXI deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> FXI level 	<ul style="list-style-type: none"> Thrombosis precaution – limit dosage to 30 IU/kg Patients with heparin-induced thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma*
30	rFXIII	<ul style="list-style-type: none"> FXIII A-subunit deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> FXIII level 	<ul style="list-style-type: none"> Not recommended for FXIII B-subunit deficiency In cases of fresh thrombosis, exercise caution due to the fibrin-stabilizing effect 	<ul style="list-style-type: none"> pd FXIII Plasma* Cryoprecipitate (50–75 IU FXIII per bag)
31	pd FXIII	<ul style="list-style-type: none"> FXIII (A- or B-subunit) deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> FXIII level 	<ul style="list-style-type: none"> In cases of fresh thrombosis, exercise caution due to the fibrin-stabilizing effect 	<ul style="list-style-type: none"> rFXIII if FXIII A-subunit deficiency (not for FXIII B-subunit deficiency) Plasma* Cryoprecipitate (50–75 IU FXIII per bag)
32	pd antithrombin	<ul style="list-style-type: none"> AT deficiency in high thrombotic risk situation such as surgery 	<ul style="list-style-type: none"> AT level 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with known history of heparin-induced thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma*

33	pd protein C	<ul style="list-style-type: none"> Severe protein C deficiency (homozygous/ double heterozygous) 	<ul style="list-style-type: none"> Protein C level 		<ul style="list-style-type: none"> Plasma*
34-36	pd C1-INH	<ul style="list-style-type: none"> Hereditary Angioedema <p>NOTE: HAEgarda[®] approved for prophylaxis only (not for treatment of acute attack)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Clinical 		<ul style="list-style-type: none"> Plasma Icatibant (Firazyr[®]) for acute attack Lanadelumab (Takhzyro[™]) for prophylaxis Danazol for prophylaxis
37	Hemlibra [®]	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxis for hemophilia A without inhibitor Prophylaxis for hemophilia A with inhibitor Not for treatment of acute bleeds 	<ul style="list-style-type: none"> Clinical (Note: Hemlibra interferes with aPTT based clotting assays - see Table 1b) 	<ul style="list-style-type: none"> Patient on APCC (FEIBA) or PCC 	<ul style="list-style-type: none"> rFVIII, pdFVIII, EHL-rFVIII for prophylaxis of hemophilia A patients without inhibitor rFVIIa, APCC for prophylaxis of hemophilia A patients with inhibitor

Abbreviations: aPCC = activated Prothrombin Complex Concentrate; AT = antithrombin; FEIBA = Factor eight inhibitor bypass activity; INR = International Normalized Ratio; ITI = Immune Tolerance Induction; PCC = prothrombin complex concentrate; pd = plasma derived; RCo = Ristocetin Cofactor; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand Factor;

* Plasma: Virus inactivated plasma such as Octaplasma[®] (Octapharma) preferred over fresh frozen plasma or frozen plasma

see National Advisory Committee and Blood and Blood Products (NAC) [2022 recommendations for use of Prothrombin Complex Concentrates](#)

PCC and fibrinogen for acquired bleeding disorders: please see next section on "Additional information on use of selected concentrates."

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES SUR L'UTILISATION DE CERTAINS CONCENTRÉS

CONCENTRÉS DE COMPLEXE PROTHROMBIQUE POUR LES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ACQUIS (PRODUITS N^{OS} 21-22 DU TABLEAU 4)

- Pour la neutralisation rapide d'une anticoagulation par la warfarine (ou d'un déficit grave en vitamine K) chez des patients présentant une hémorragie grave ou nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence (voir également le [chapitre 17](#) du présent guide) : consulter les [recommandations concernant l'utilisation de concentrés de complexe prothrombique au Canada](#) du Comité consultatif national (CCN) sur le sang et les produits sanguins ainsi que les [guides cliniques de Thrombose Canada](#) pour obtenir des renseignements sur la posologie à différents RIN.
- Pour la neutralisation d'anticoagulants oraux directs (AOD) (anti-Xa) chez des patients présentant une hémorragie grave ou nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence (voir également le [chapitre 17](#) du présent guide) et en cas d'antidote spécifique (andexanet alfa [AndexXa]) non disponible. Posologie : 25–50 UI/kg, maximum 3 000 UI
- Pour le traitement de la coagulopathie de dilution avec déficit acquis en facteurs de coagulation. Une étude pilote canadienne a suggéré que des CCP contenant quatre facteurs peuvent constituer une solution adéquate de remplacement face au plasma frais pour la prise en charge des épisodes hémorragiques après une intervention cardiaque⁵.

CONCENTRÉ DE COMPLEXE PROTHROMBIQUE ACTIVÉ POUR LES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ACQUIS (PRODUIT N^O 23 DU TABLEAU 4)

Pour la neutralisation d'AOD (anti-IIa, Dabigatran) chez des patients présentant une hémorragie grave ou nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence (voir également le [chapitre 17](#) du présent guide) et en cas d'antidote spécifique (idarucizumab [Praxbind]) non disponible. Posologie : 50 UI/kg, maximum 2000 UI. Pour obtenir plus de renseignements, veuillez consulter les [guides cliniques de Thrombose Canada](#) et les [recommandations du CCN concernant l'utilisation de concentrés de complexe prothrombique](#).

CONCENTRÉS DE FIBRINOGENÈ POUR LE DÉFICIT ACQUIS EN FIBRINOGENÈ (PRODUITS N^{OS} 24-25 DU TABLEAU 4)

Les concentrés de fibrinogène sont des produits de remplacement sûrs et efficaces à la place des cryoprécipités et du plasma en cas d'hémorragie grave avec hypofibrinogénémie après une intervention chirurgicale/un traumatisme et dans le cadre de coagulopathies de dilution et de consommation (p. ex. transfusion massive, voir le [chapitre 11](#) du présent guide)⁶. L'essai clinique canadien FIBRES mené par répartition aléatoire a montré la non-infériorité de 4 g de concentré de fibrinogène par rapport à 10 unités de cryoprécipités chez des patients présentant une hémorragie significative et une hypofibrinogénémie après une intervention chirurgicale de pontage coronarien⁷.

CONCENTRÉ D'ANTITHROMBINE POUR LE DÉFICIT CONGÉNITAL EN ANTITHROMBINE (PRODUIT N^O 32 DU TABLEAU 4)

Le concentré d'antithrombine combiné à l'héparine a été utilisé avec des résultats favorables chez les patients ayant un déficit héréditaire en antithrombine et une résistance à l'héparine, comme traitement prophylactique en vue d'une chirurgie, en cas de traumatisme, d'immobilisation et de thrombo-embolie pendant la grossesse ainsi qu'après l'accouchement⁸. Cependant, aucun essai clinique aléatoire n'en a établi l'efficacité. Une recommandation de calcul de la posologie est la suivante : dose d'attaque : $([\text{niveau cible d'AT} - \text{niveau actuel d'AT en UI/dl}] \times \text{masse corporelle [kg]} , 1,4)$; dose d'entretien : ~ 60 % de la dose d'attaque donnée à un intervalle de 24 h pour maintenir le taux de pointe (pic) d'AT à ~120 UI/dl et le taux minimal (creux) à ~80 UI/dl.

CONCENTRÉ DE PROTÉINE C (PRODUIT N^O 33 DU TABLEAU 4) POUR LE DÉFICIT CONGÉNITAL EN PROTÉINE C⁹

Les patients ayant un déficit homozygote ou hétérozygote composite en protéine C présentent généralement une nécrose de la peau dans les deux premières semaines de vie. On peut utiliser la thérapie de remplacement avec le concentré de protéine C à une dose de 100 UI/kg, suivie de 50 UI/kg toutes les six heures pour maintenir le taux minimal (creux) de protéine C à environ 50 UI/dl (on s'attend aussi à une diminution ou à une normalisation du taux de D-dimères dans le sang).

Pour un traitement prophylactique à long terme chez les patients ayant un grave déficit en protéine C (homozygote ou hétérozygote composite), on a utilisé des doses d'entretien sous-cutanées (ou intraveineuses) de 30-50 UI/kg à un intervalle de 24 ou de 48 heures, ou encore de la warfarine (traitement amorcé après une période d'héparinisation complète de plusieurs jours pour éviter la nécrose de la peau) en vue de maintenir le RIN entre 2,5 et 3,5 (ou un RIN de 1,5 à 2,5, lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec un remplacement de la protéine C). La surveillance du taux de D-dimères comme preuve de l'activation de la coagulation peut servir à confirmer l'efficacité d'une thérapie de remplacement ou une anticoagulation suffisante.

HEMLIBRA (ÉMICIZUMAB) (PRODUIT N° 37 DU TABLEAU 4) EN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A PRÉSENTANT OU NON DES INHIBITEURS DU FVIII

Le traitement prophylactique de l'hémophilie A en présence ou non d'anticorps anti-facteur VIII repose sur un anticorps monoclonal bispécifique liant à la fois le FIXa/FIX et le FX/FXa qui imite la fonction de cofacteur du FVIII pour activer FX en FXa¹⁰. Pour la dose d'attaque et les doses d'entretien, veuillez consulter la section sur le produit autre que les facteurs de coagulation et le tableau 1b. Il convient d'éviter l'administration concomitante d'un CCPa (FEIBA) chez les patients recevant Hemlibra du fait du risque de thrombo-embolie et de microangiopathie thrombotique (voir la section relative à la prévention des complications thrombotiques). Hemlibra interfère avec les tests chromométriques basés sur le temps de prothrombine partielle activée, réduisant artificiellement le temps de prothrombine partielle activée et augmentant l'activité du FVIII. L'évaluation de l'activité du FVIII et de l'inhibiteur du FVIII doit se baser sur des tests chromogéniques utilisant des réactifs bovins. Hemlibra n'a pas d'incidence sur les dosages du facteur de coagulation basés sur le temps de prothrombine ou sur le temps de thrombine¹¹.

SUGGESTIONS DE LECTURE

On peut consulter la monographie et la notice d'accompagnement des produits pour obtenir de plus amples renseignements sur les divers produits dont il est question dans le présent chapitre. Voir le [chapitre 17](#) du *Guide de la pratique transfusionnelle* pour des précisions sur les troubles de l'hémostase.

L'information contenue dans le présent chapitre provient des fabricants; elle est généralement approuvée par leur service médical ou scientifique et leur service juridique. Des données sont également extraites de monographies de produits accessibles en ligne. Dans la mesure du possible, les données des différentes sources ont été comparées entre elles et avec la littérature. Il convient de souligner que les paramètres, tels que la RIV et la demi-vie moyennes, sont approximatifs et peuvent différer légèrement d'une source à l'autre, y compris celles qui sont issues de différentes études ou étapes d'essais cliniques.

CRÉDITS DE DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

Les associés et les professionnels de la santé qui participent au Programme de maintien du certificat du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada peuvent demander que la lecture du [Guide de la pratique transfusionnelle](#) soit reconnue comme activité de développement professionnel continu au titre de la [section 2 — Auto-apprentissage](#). La lecture d'un chapitre donne droit à **deux crédits**.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Kathryn Webert, M.D., M. Sc., FRCPC; Aditi Khandelwal, MDCM, FRCPC; et Caitlin Jones, B. Sc. Phm., R. Ph, Pharm. D., M. Sc. HQ, pour la révision du présent chapitre.

SUGGESTION DE CITATION

Poon M, Goodyear D, Rydz N, Lee A. Concentrés pour les troubles de l'hémostase et l'angioœdème héréditaire. Dans : Clarke G, Abe T (dir.). Guide de la pratique transfusionnelle [Internet]. Ottawa, Société canadienne du sang. 2022 [cité le AAAA MM JJ]. Chapitre 5. Disponible sur le Web : <https://developpementprofessionnel.sang.ca>

N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions et de vos questions concernant le *Guide de la pratique transfusionnelle* par le biais de notre [formulaire](#).

BIBLIOGRAPHIE

1. Warren O, Simon B. Massive, Fatal, Intracardiac Thrombosis Associated with Prothrombin Complex Concentrate. *Annals of Emergency Medicine* 2009; 53: 758-61. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.027>.
2. Goldhammer JE, Bakowitz MJ, Milas BL, Patel PA. Intracardiac Thrombosis after Emergent Prothrombin Complex Concentrate Administration for Warfarin Reversal. *Anesthesiology* 2015; 123: 458-. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000464>.
3. Mar PL, Brown LE, Chong L, Gopinathannair R. Multichamber Intracardiac Thrombosis During Novel Oral Anticoagulation Reversal with Activated Prothrombin Complex Concentrate Infusion. *HeartRhythm Case Reports* 2020; 6: 144-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrcre.2019.11.010>.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition. *Haemophilia* 2020; 26: 1-158. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14046>.

5. **Karkouti K**, Bartoszko J, Grewal D, Bingley C, Armani C, Carroll J, Hucke H-P, Kron A, McCluskey SA, Rao V, Callum J. Comparison of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate with Frozen Plasma for Management of Hemorrhage During and after Cardiac Surgery: A Randomized Pilot Trial. *JAMA Network Open* 2021; 4: e213936-e. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3936>.
6. **Franchini M**, Lippi G. Fibrinogen Replacement Therapy: A Critical Review of the Literature. *Blood Transfus* 2012; 10: 23-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153684>
7. **Callum J**, Farkouh ME, Scales DC, Heddle NM, Crowther M, Rao V, Hucke H-P, Carroll J, Grewal D, Brar S, Bussi eres J, Grocott H, Harle C, Pavenski K, Rochon A, Saha T, Shepherd L, Syed S, Tran D, Wong D, Zeller M, Karkouti K, Group ftFR. Effect of Fibrinogen Concentrate Vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion after Cardiac Surgery: The Fibres Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1966-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17312>.
8. **Patnaik MM**, Moll S. Inherited Antithrombin Deficiency: A Review. *Haemophilia* 2008; 14: 1229-39. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2008.01830.x>.
9. **Goldenberg NA**, Manco-Johnson MJ. Protein C Deficiency. *Haemophilia* 2008; 14: 1214-21. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x>.
10. **National Hemophilia Foundation**. Masac Document 258 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-Kxwh (Hemlibra ) for Hemophilia a with and without Inhibitors. National Hemophilia Foundation, 2020. <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibrar-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>.
11. **Nogami K**, Shima M. New Therapies Using Nonfactor Products for Patients with Hemophilia and Inhibitors. *Blood* 2019; 133: 399-406. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-820712>.