



**RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION
DES CONCENTRÉS DE COMPLEXE PROTHROMBIQUE
AU CANADA**



RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION DES CONCENTRÉS DE COMPLEXE PROTHROMBIQUE AU CANADA

CONTEXTE

Le Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins (CCN) est un organisme interprovincial dont le rôle est de fournir des conseils médicaux et techniques aux ministères provinciaux et territoriaux de la Santé et à la Société canadienne du sang, gestionnaire des réserves de sang hors Québec. Son mandat est de contribuer, grâce aux compétences et au leadership de ses membres, à l'élaboration et au déploiement d'initiatives rentables en matière de gestion de l'utilisation du sang, afin d'optimiser les soins des patients au Canada. En 2008, la Société canadienne du sang, les provinces et les territoires ont demandé au CCN d'élaborer des recommandations de portée nationale concernant l'utilisation et la distribution d'octaplex®, le premier concentré de complexe prothrombique (CCP) offert au Canada. Depuis ces premières recommandations, octaplex® a fait l'objet de deux études pancanadiennes, et un deuxième produit, Beriplex® P/N, a été homologué. Ces événements ont mené à la révision des conditions d'administration du CCP en 2011. Vu l'engagement du CCN à évaluer le cadre des recommandations régulièrement ou dès la publication de nouvelles données, le groupe de travail s'est réuni de nouveau en janvier 2013. Les principaux critères d'évaluation étaient les recommandations de dosage, l'utilisation du CCP dans des situations non urgentes et l'éclaircissement des diverses recommandations.

Octaplex® et Beriplex® P/N peuvent être classés dans la catégorie des concentrés de complexe prothrombique contenant quatre facteurs de coagulation. Ces deux produits issus de plasma humain sont soumis à un traitement par solvant-détergent ou à une nanofiltration pour inactiver et éliminer les virus, bactéries et parasites. Ils contiennent non seulement les facteurs procoagulants dépendants de la vitamine K (II, VII, IX et X), mais aussi, à des degrés variables, les facteurs anticoagulants suivants : protéine C, protéine S et héparine. Beriplex® P/N contient également de l'antithrombine. Le groupe de travail du CCN ne préconise pas un produit plutôt qu'un autre, mais nous recommandons de ne pas utiliser les deux lors de la même perfusion. Aucune donnée ne semble cependant indiquer que l'utilisation de l'autre produit pour la deuxième dose serait préjudiciable.

Les deux fabricants préconisent l'emploi de leur produit lorsqu'une correction rapide du taux de complexe prothrombique est nécessaire, notamment en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale urgente. Pour la prise en charge d'un patient bénéficiant d'un traitement par antagonistes de la vitamine K et présentant un RIN élevé, en l'absence de saignement, les cliniciens sont invités à se reporter aux recommandations de 2008 de l'American College of Chest Physicians (ACCP). Dans la plupart des cas, la réduction de la dose d'antagonistes de la vitamine K et/ou l'administration de vitamine K1 suffit.

Le groupe de travail continue de préconiser que les CCP soient administrés sous la supervision de médecins ayant accès à l'expertise nécessaire en matière de thrombose, d'hémostase et de transfusion et à des services diagnostiques et thérapeutiques adéquats, afin d'assurer le respect des indications posologiques et autres et la gestion appropriée des complications. Il est primordial de reconnaître que l'utilisation de CCP peut révéler des facteurs de risque de trouble thrombotique qui étaient neutralisés par l'administration d'antagonistes de la vitamine K. Ces recommandations tiennent compte de la littérature existante, des données de contrôle et de l'opinion consensuelle du groupe de travail. Le manque de résultats probants provenant d'essais contrôlés et randomisés au sujet de l'efficacité, de la morbidité et de la mortalité souligne la nécessité de recueillir des données additionnelles sur l'issue thérapeutique pour favoriser l'adoption de pratiques optimales. La liste des situations de conflits d'intérêts potentiels divulguées par les membres du groupe de travail peut être consultée sur le site Web du CCN (www.nacblood.ca).



INDICATIONS DES CCP

Recommandés dans les situations suivantes :

- A. Neutralisation rapide des effets d'un traitement par la warfarine ou correction d'un déficit en vitamine K chez un patient présentant des hémorragies**
- B. Neutralisation rapide des effets d'un traitement par la warfarine ou correction d'un déficit en vitamine K chez un patient nécessitant une intervention chirurgicale urgente (dans les six heures suivantes)**

Remarque : La période de six heures de cette recommandation correspond à la demi-vie du produit et ne reflète pas le degré d'urgence de la chirurgie.

Contre-indication :

- A. Patient ayant des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine**

Généralement non recommandés dans les situations suivantes* :

- A. Neutralisation non urgente des effets d'un traitement par anticoagulants oraux avant un acte invasif**
- B. Correction d'un RIN élevé lorsqu'il n'y a pas de saignement et qu'une intervention chirurgicale n'est pas nécessaire**
 - Pour le traitement d'un surdosage d'antagonistes de la vitamine K lorsque le RIN est élevé mais qu'il n'y a pas de saignement, se reporter aux recommandations de 2008 de l'ACCP.
- C. Transfusion massive**
- D. Coagulopathie associée à une dysfonction hépatique**
- E. Patient ayant des antécédents récents de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de coagulation intravasculaire disséminée**

Cas particuliers* :

- A. Femme enceinte :** Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de CCP dans ces situations. La prudence s'impose donc si des CCP doivent être administrés pendant la grossesse, particulièrement au cours de la période périnatale ou au début de la période postpartum, étant donné l'augmentation du risque de thrombose.
- B. Enfant :** Bien qu'il existe des rapports isolés sur l'utilisation de CCP chez l'enfant, les données tirées d'études publiées sont insuffisantes pour recommander le dosage ou l'utilisation de CCP chez l'enfant.
- C. Patient ayant un déficit congénital en facteur II ou X :** La décision d'utiliser ou non des CCP et à quelle dose dans ce cas revient à la clinique d'hémophilie.
- D. Neutralisation des effets d'un inhibiteur direct de la thrombine (IDT) :** Les données tirées d'études publiées sont insuffisantes pour recommander le dosage ou l'utilisation de CCP dans le but de neutraliser les effets d'un IDT (dabigatran).
- E. Neutralisation des effets d'un inhibiteur direct du facteur Xa :** Des études publiées portent à croire que le CCP pourrait se révéler efficace pour contrer les effets de la thérapie par inhibiteur direct du facteur Xa (rivaroxaban) chez les animaux et des volontaires en bonne santé, mais il faut encore en venir à un consensus sur le dosage.

** Le contexte clinique peut rendre nécessaire l'emploi de CCP dans ces situations. Chaque cas doit alors être évalué par un médecin connaissant bien ce type de produit. Si l'on décide d'utiliser un CCP en présence d'une dysfonction hépatique ou d'une coagulation intravasculaire disséminée, se reporter à la monographie du produit pour prendre connaissance d'autres recommandations (mesure du taux d'antithrombine ou traitement substitutif, par exemple).*

**DOSAGE, ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE**

Le dosage de ces produits varie considérablement au Canada et dans la littérature.

- Le groupe de travail estime qu'il y a trop peu de données probantes pour préconiser une posologie plutôt qu'une autre et recommande de suivre les normes locales et de surveiller l'efficacité.
- Une partie de la variabilité dans la pratique et la littérature s'explique par les RIN cibles différents pour les diverses indications cliniques et par la considération accordée au dosage axé sur le poids par les groupes cliniques locaux.
- Une précédente consultation avec la Fédération des sciences neurologiques du Canada a donné lieu à une recommandation pour un RIN cible de 1,5 pour les cas où la warfarine était associée à une hémorragie intracrânienne, mais cette cible est établie entre 1,2 et 1,7 dans d'autres directives publiées.
- Il est important de mentionner que les recommandations de la notice visent à ramener à la normale les taux de facteurs malgré le fait que l'hémostase normale ne nécessite pas des taux optimaux.

EXEMPLE d'horaire de dosage pour l'adulte (si la norme locale n'est pas déjà établie ou jugée appropriée) :

1. Dose unique normalisée : La recommandation de 2008 du CNN était de 1 000 UI (40 ml), peu importe le poids ou le RIN, et visait deux objectifs : minimiser les complications thrombotiques et assurer des stocks nationaux adéquats.

- Le groupe de travail aimerait souligner que 50 % des patients de l'étude pancanadienne de 2010 ont répondu à la dose normalisée précédemment recommandée de 1 000 UI (40 ml), peu importe le poids ou le RIN.
- La littérature fait également mention des doses uniques normalisées de 25 UI/kg ou de 40 UI/kg.

2. Dosage basé sur le RIN : La recommandation de 2011 du CNN basait le dosage de CCP sur le RIN d'après le tableau ci-dessous, mais indiquait qu'en l'absence d'un RIN connu et en présence d'un saignement important, 2 000 UI (80 ml) devaient être administrées.

	Dose de CPP si RIN > 5	Dose de CPP si RIN entre 3 et 5	Dose de CPP si RIN < 3
Dose	3 000 UI (120 ml)	2 000 UI (80 ml)	1 000 UI (40 ml)

3.** Dosage selon le poids et le RIN (RIN cible proche de 1,5) :

Poids (kg)	Dose de CPP si RIN > 6 (40 unités/kg)	Dose de CPP si RIN entre 3 et 6 (30 unités/kg)	Dose de CPP si RIN entre 2 et 2,9 (20 unités/kg)
35-37	1 500 UI (60 ml)	1 000 UI (40 ml)	500 UI (20 ml)
38-41	1 500 UI (60 ml)	1 000 UI (40 ml)	1 000 UI (40 ml)
42-43	1 500 UI (60 ml)	1 500 UI (60 ml)	1 000 UI (40 ml)
44-56	2 000 UI (80 ml)	1 500 UI (60 ml)	1 000 UI (40 ml)
57-58	2 500 UI (100 ml)	1 500 UI (60 ml)	1 000 UI (40 ml)
59-62	2 500 UI (100 ml)	2 000 UI (80 ml)	1 000 UI (40 ml)
63-68	2 500 UI (100 ml)	2 000 UI (80 ml)	1 500 UI (60 ml)
69-75	3 000 UI (120 ml)	2 000 UI (80 ml)	1 500 UI (60 ml)
76-87	3 000 UI (120 ml)	2 500 UI (100 ml)	1 500 UI (60 ml)
88-91	3 000 UI (120 ml)	2 500 UI (100 ml)	2 000 UI (80 ml)
92-112	3 000 UI (120 ml)	3 000 UI (120 ml)	2 000 UI (80 ml)
113-136	3 000 UI (120 ml)	3 000 UI (120 ml)	2 500 UI (100 ml)
137 ou plus	3 000 UI (120 ml)	3 000 UI (120 ml)	3 000 UI (120 ml)

** Les doses ont été arrondies au multiple de 500 UI (20 ml) le plus proche. Une dose ne doit pas dépasser 3 000 UI.



- Mode d'administration :** Voie intraveineuse
Peut être administré par intraveineuse directe, seringue automatique ou minisac
Débits maximums de perfusion recommandés par le fabricant :
- Octaplex[®] = 3 ml/min
 - Beriplex[®] P/N = 8 ml/min

L'équipe clinique ou le médecin traitant doit administrer rapidement le CCP chez les patients présentant d'importants saignements.

- Chaque établissement devrait adopter un processus pour faciliter l'accessibilité du CCP et son administration pour ces patients. Ce processus pourrait comprendre l'approbation accélérée pour certaines catégories de patients, l'administration par sonde pneumatique du produit ou des stocks limités de CCP dans les services d'urgence (disposant de moyens de conservation appropriés et de méthodes documentaires permettant de garantir la traçabilité, comme l'exigent les normes CSA).

- Vitamine K :** L'administration simultanée de vitamine K₁ (10 mg par voie intraveineuse) est fortement recommandée si le traitement de neutralisation doit durer plus de 6 heures (la demi-vie des CCP). Le délai d'action de la vitamine K₁ est de 4 à 6 heures par voie intraveineuse.
- Le groupe de travail reconnaît que l'administration de vitamine K₁ par voie intraveineuse n'est pas permise dans certains établissements. Lorsque la vitamine K₁ par voie orale est utilisée en remplacement, on préfère la formule injectable qui peut être administrée par voie orale ou intraveineuse. L'administration de vitamine K₁ par voie intramusculaire ou sous-cutanée n'est pas recommandée.

Surveillance post-administration :

1. **Valeurs de RIN :** Comme la dose-effet ne constitue pas un paramètre universellement applicable, l'efficacité de la dose doit être mesurée à l'aide d'un marqueur substitut : le **RIN mesuré de 10 à 30 minutes après l'administration de CCP**.
 - Si la correction d'un RIN inférieur à 1,5 n'a pas été obtenue et que l'on ne peut attendre que la vitamine K exerce son action, une autre dose de CCP pourrait être nécessaire si les saignements persistent.
2. **Résultats cliniques :** évaluer notamment la mortalité et les réactions thrombotiques, 24 heures et 30 jours après l'administration de la dose.



BIBLIOGRAPHIE

Monographie d'Octaplex® et de Beriplex® P/N.

ANSELL, J., J. HIRSH, E. HYLEK, A. JACOBSON, M. CROWTHER et G. PALARETI. « Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) ». *CHEST*, juin 2008, vol. 133, n° 6, suppl., p. 160S-198S.

BAGLIN, T.P., D.M. KEELING et H.G. WATSON. « Guidelines on oral anticoagulation (warfarin) - 3rd edition ». British Committee for Standards in Hematology, *British Journal of Haematology*, 2006, vol. 132, p. 277-85.

BENZON, H.T., M.J. AVRAM, H.A. BENZON, M. KIRBY-NOLAN et A. NADER. « Factor VII Levels and International Normalized Ratios in the early phase of warfarin therapy », *Anesthesiology*, 2010, vol. 112, p. 298-304.

COLOMINA, M.J., A. DÍEZ LOBO, I. GARUTTI, A. GÓMEZ-LUQUE, et coll. « Perioperative use of prothrombin complex concentrates », *Minerva Anestesiol*, 2012, n° 78, p. 358-68.

DENTALI, F., W. AGENO et M. CROWTHER. « Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systemic review and proposed treatment algorithms », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, vol. 4, p. 1853-63.

DESMETTRE, T., E. DEHOURS, C.-M. SAMAMA, S. JHUNDOO, F. PUJEAU, C. GUILLAUDIN, C. HECQUART, P. CLERSON, J.-C. CRAVE et R. JAUSSAUD. « Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Octiplex) assessing the use of Prothrombin complex Concentrate in current clinical practice », *Crit Care*, 4 oct. 2012, vol. 16, n° 5, article R185 en ligne (<http://ccforum.com/content/16/5/R185>).

DEZEE, K.J., W.T. SHIMEALL, K.M. DOUGLAS, N.M. SHYUMWAY et P.G. O'MALLEY. « Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): A meta analysis », *Archives of Internal Medicine*, 2006, vol. 166, p. 391-7.

DOWLATSHAHI, D., J.K. WASSERMAN, K.S. BUTCHER, M.L. BERNBAUM, A.A. CWINN, A. GIULIVI, E. LANG, M.C. POON, J. TOMCHISHEN-POPE, M. SHARMA et S.B. COUTTS. « Stroke Prenotification Is Associated with Shorter Treatment Times for Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage », *Cerebrovasc Dis*, 2013, vol. 36, p. 383-387

FUENTES-GARCÍA, D., J. HERNÁNDEZ-PALAZÓN, T. SANSANO-SÁNCHEZ et F. ACOSTA-VILLEGAS, « Prothrombin Complex Concentrate in the treatment of multitransfusion dilutional coagulopathy in a paediatric patient », *Br. J. Anaesth*, 2011, vol. 106, n° 6, p. 912-913.

GATT, A., A. RIDELL, J.J. VAN VEEN, S. KITCHEN, E.G. TUDDENHAM et M. MAKRI. « Optimizing warfarin reversal - an ex vivo study », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, vol. 7, p. 1123-27.

GULATI, G., M. HEVELOW, M. GEORGE, E. BEHLING et J. SIEGEL. « International Normalized Ratio Versus Plasma Levels of Coagulation Factors in Patients on Vitamin K Antagonist Therapy », *Arch Pathol Lab Med.*, 2011, vol. 135 (avril), p. 490-494.

HICKEY, M., M. GATIEN, M. TALJAARD, A. AUJNARAIN, A. GIULIVI et J. J. PERRY. « Outcomes of Urgent Warfarin Reversal Using Fresh Frozen Plasma versus Prothrombin Concentrate in the Emergency Department », *Circ*, juin 2013, article en ligne (<http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/06/14/CIRCULATIONAHA.113.001875>).



KEREBEL, D., L.-M. JOLY, D. HONNART, J. SCHMIDT, D. GALANAUD, C. NEGRIER, F. KURSTEN, P. CORIAT et LEX 206 INVESTIGATOR GROUP. «A French multicenter randomized trial comparing two dose regimens of Prothrombin Complex Concentrates in urgent anticoagulation reversal », *Crit Care*, 10 janvier 2013, vol. 17, n° 1, article en ligne R4 (<http://ccforum.com/content/17/1/R4>).

KHORSAND, N., N.J. VEEGER, R.M. VAN HEST, P.F. YPMA, J. HEIDT et K. MEIJER. « An observational prospective two cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies », *Haematologica*, octobre 2012, vol. 97 n° 10, p. 1501-6.

KHORSAND, N., N.J. VEEGER, M. MULLER, J.W. OVERDIEK, W. HUISMAN, R.M. VAN HEST et K. MEIJER. « Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy », *Transfus Med*, avril 2011, vol. 21, n° 2, p. 116-23.

LUIBRUNO, G., F. BENNARDELLO, A. LATTANZIO, P. PICCOLI et G. ROSSETTAS. « Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates », *Blood Transfusion*, 2009, vol. 7, p. 325-34.

LUBETSKY, A., R. HOFFMAN, R. ZIMLICHMAN, A. ELDOR, J. ZVI, V. KOSTENKO et B. BRENNER. « Efficacy and Safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation », *Thrombosis Research*, 2004, vol. 113, p. 371-8.

PERNOD, G., A. GODIER, C. GOZALO, B. TREMEY et P. SIE. « French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations », *Thrombosis Research*, 2010, vol. 126, p. e167-74.

PINDUR, G. et S. MORSDORF. « The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation », *Thrombosis Research*, 1999, vol. 95, p. S57-261.

SCHICK, K.S., J.M. FERTMANN, K.W. JAUCH et J.N. HOFFMANN. « Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding », *Critical Care*, 2009, vol. 13, n° 6, R191.

SCHULMAN, S. « Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy », *N Engl J Med*, 2003, vol. 349, p. 675-83.

SORENSEN, B., D.R. SPAHN, P. INNERHOFER, M. SPANNAGL et R. ROSSAINT. « Clinical review: prothrombin complex concentrates – evaluation of safety and thrombogenicity », *Critical Care*, 2011, vol. 15, p. 201.

TRAN, H.A., S.D. CHUNILAL, P.L. HARPER, H. TRAN, E.M. WOOD et A.S. GALLUS. « Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH). An update of consensus guidelines for warfarin reversal », *MJA*, 2013, vol. 198, n° 4, p. 1-7. doi: 10.5694/mja12.10614

VAN AART, L., H.W. EIJKHOUT, J.S. KAMPHUIS, M. DAM, M.E. SCHATTENKERK, T.J. SCHOUTEN et coll. « Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open prospective randomized controlled trial », *Thromb Res*, 2006, n° 118, p. 313-20.

VAN DER MEER, F.J.M., F.R. ROSENDAAL, J.P. VANDENBROUCKE et E. BRIET. « Bleeding complications in oral anticoagulant therapy », *Archives of Internal Medicine*, 1993, vol. 153, p. 1557-62.

WARKENTIN, T.E., S. SCHULMAN et M. CROWTHER. « Department of Medicine, Hematology and Thromboembolism. McMaster University. Clinical Protocols (and Reversals): Prothrombin Complex Concentrates » http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/anticoag_octoplex.htm



WOZNIAK, M., A. KRUIT, R. PADMORE, A. GUILIVI et J. BORMANIS. « Prothrombin complex concentrate for the urgent reversal of warfarin. Assessment of a standard dosing protocol », *TransfAph Sci*, 2012, vol. 46, n° 3, p. 309-14.

YASAKA, M., T. SAKATA, H. NARITOMI et K. MINEMATSU. « Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation », *Thrombosis Research*, 2005, vol. 115, p. 455-9.



Groupe de travail du CCN chargé d'étudier l'utilisation des CCP	
D ^{re} Susan Nahirniak	Directrice des initiatives du CCN Présidente du groupe de travail
D ^r Nalin Ahluwalia	Association canadienne des médecins d'urgence
D ^r Brian Berry	Pathologiste clinicien
D ^r Mark Crowther	Hématologue
D ^{re} Dana Devine	Société canadienne du sang
D ^r Dariush Dolwatshahi	Neurologue
D ^r Antonio Giulivi	Hématologue
D ^r Michael Hill	Fédération des sciences neurologiques du Canada
D ^r Vincent Laroche	Représentant du Québec auprès du CCN
D ^{re} Yulia Lin	Hématologue (médecine transfusionnelle)
D ^{re} Katerina Pavenski	Représentante de l'Ontario auprès du CNN
D ^{re} Man-Chiu Poon	Hématologue clinicienne (hémophilie)
D ^r Lakshmi Rajappannair	Président du CNN
D ^r Bruce Ritchie	Hématologue clinicien (hémophilie)
D ^{re} Irene Sadek	Représentante de la Nouvelle-Écosse auprès du CNN
M ^{me} Rosemary Tanzini	Pharmacienne
M. Rick Trifunov	Société canadienne du sang
D ^{re} Kathryn Webert	Société canadienne du sang
D ^{re} Lucinda Whitman	Représentante de Terre-Neuve-et-Labrador auprès du CNN et présidente sortante du CCN