



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



RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL DU COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL SUR LE SANG ET LES PRODUITS SANGUINS CHARGÉ D'Étudier L'UTILISATION DES CONCENTRÉS DE COMPLEXE PROTHROMBIQUE

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.

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 ayant rédigé le présent document ne préconise pas un produit plutôt qu'un autre mais recommande 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.

La première étude pancanadienne, en 2009, a été réalisée auprès des 20 établissements ayant reçu le plus grand nombre d'unités d'octaplex[®] de la Société canadienne du sang. Dix réponses concernant 14 de ces établissements ont été reçues. Seulement deux des dix répondants avaient adopté à la lettre les recommandations de 2008 du CCN. La majorité des établissements avaient modifié les recommandations posologiques, ce qui a mené à la réalisation d'une deuxième étude, de plus grande portée, à l'automne 2010, et à la révision des recommandations de 2008.

Lors de la révision, le groupe de travail du CCN a pris en compte les résultats de l'étude de 2010, les articles médicaux pertinents et les préoccupations concernant la distribution des stocks, les coûts et les risques de complications thrombotiques. Les présentes recommandations



sont le fruit d'un consensus au sein du groupe. Celui-ci 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. 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 des effets d'un traitement par la warfarine ou correction d'un déficit en vitamine K chez un patient présentant des hémorragies**

- B. **Neutralisation 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)**

Contre-indication :

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

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**

** 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).*



Cas particuliers :

- A. **Femme enceinte ou allaitante** : 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** : les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de CCP en pédiatrie.
- C. **Patient ayant un déficit congénital en facteur II ou X** : la décision d'utiliser ou non des CCP dans ce cas revient à la clinique d'hémophilie.
- D. **Neutralisation des effets d'un inhibiteur direct de la thrombine (p. ex., Dabigatran et Rivaroxaban) ou d'un autre produit pouvant remplacer la warfarine** : les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de CCP à cette fin.

DOSAGE, ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE

La recommandation suivante repose sur l'examen de la littérature médicale et la prévention des complications thrombotiques. Le groupe de travail du CCN reconnaît que pour de nombreux patients, les doses qu'il préconise sont inférieures à celles recommandées par le fabricant. Si celles-ci permettent en effet de ramener les taux de facteurs à des valeurs normales, en réalité, l'hémostase peut habituellement avoir lieu sans que ces taux soient normaux à 100 %. Les membres du groupe de travail tiennent également à souligner que 50 % des patients évalués dans le cadre de l'une des études ont répondu à la dose recommandée antérieurement, soit 1 000 UI (40 ml d'octaplex®).

Adultes :

La dose de concentré de complexe prothrombique devrait être établie selon les valeurs de RIN indiquées dans le tableau ci-dessous. Si le RIN est inconnu et qu'il y a hémorragie, la dose devrait être de 80 ml.

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



Vitamine K :

L'administration simultanée de vitamine K₁ (10 mg par voie IV) 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 IV.

Le groupe de travail reconnaît que l'administration de vitamine K₁ par voie intraveineuse n'est pas permise dans certains établissements. Bien que la prise de ce produit par voie orale permette de corriger le déficit en vitamine K, cette voie d'administration peut se révéler moins efficace en raison du délai d'action plus long, particulièrement si l'on a recours à de plus faibles doses. Le groupe de travail recommande donc que l'administration de vitamine K₁ par voie IV soit autorisée à faible débit de perfusion afin de réduire les risques de réactions indésirables. 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. Résultat clinique : 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.

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. 391-397.

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. 277-285.

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. 1853-1863.

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. 371-378.

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.

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. 1557-1562.

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. 455-459.

LIUMBRUNO, 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. 325-334.

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. e167-174.

GATT, A., A. RIDELL, J.J. VAN VEEN, S. Kitchen, E.G. TUDDENHAM et M. Makris. « Optimizing warfarin reversal - an ex vivo study », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, vol. 7, p. 1123-1127.



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.

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.



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 Brian Berry	Pathologiste clinicien
D ^r Jeannie Callum	Représentante de l'Ontario auprès du CCN
D ^r Mark Crowther	Hématologue
D ^{re} Dana Devine	Société canadienne du sang
D ^r Antonio Giulivi	Hématologue
Elenore Kingsbury	Société canadienne du sang
D ^r Vincent Laroche	Représentant du Québec auprès du CCN
D ^{re} Yulia Lin	Hématologue
D ^{re} Catherine Moltzan	Représentante du Manitoba auprès du CCN
D ^{re} Man-Chiu Poon	Pathologiste clinicienne (hémophilie)
D ^r Bruce Ritchie	Pathologiste clinicien (hémophilie)
D ^{re} Lucinda Whitman	Présidente du CCN
Conseillers externes	
D ^r Nalin Ahluwalia	Association canadienne des médecins d'urgence
D ^r Michael Hill	Fédération canadienne des neurosciences