

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

CONTEXTE

Des saignements anormaux peuvent résulter d'anomalies des plaquettes, des facteurs de coagulation ou des vaisseaux sanguins. Les épreuves de dépistage des anomalies des facteurs de coagulation englobent la vérification du temps de céphaline activée et du temps de prothrombine/ratio international normalisé. La thrombocytopénie est l'anomalie plaquettaire la plus répandue. La qualité des plaquettes peut également être insuffisante et, dans certains cas, peut s'accompagner d'une thrombocytopénie. Chez les patients présentant une anomalie plaquettaire, le temps de saignement ou le temps d'occlusion, ou les deux, constatés au moyen d'un analyseur de la fonction plaquettaire (PFA-100/200), peuvent être allongés. Les anomalies vasculaires peuvent s'accompagner d'une hyperflexibilité des articulations ou d'une hyperlaxité cutanée. Le traitement efficace des troubles de l'hémostase requiert un diagnostic exact ainsi que des épreuves de la coagulation pointues qui peuvent comprendre le dosage des facteurs de coagulation et des inhibiteurs ainsi que l'étude des fonctions plaquettaires. L'approche algorithmique du diagnostic déborde le cadre du présent document.

TROUBLES DE LA COAGULATION HÉRÉDITAIRES OU CONGÉNITAUX

Les troubles de la coagulation héréditaires ou congénitaux sont relativement rares et leur traitement peut être complexe. À cet égard, il faut privilégier les traitements administrés dans le cadre des programmes régionaux de prise en charge de l'hémophilie et des troubles de la coagulation, avec la collaboration d'hématologues possédant une expertise en la matière. Au Canada, presque toutes les personnes atteintes d'hémophilie sont inscrites à l'un des 25 programmes de prise en charge de l'hémophilie et des troubles de la coagulation en place un peu partout au pays (les coordonnées des centres de traitement se trouvent sur le [site Web¹](#) de la Société canadienne de l'hémophilie). De plus, les patients inscrits et suivis dans ces centres ont reçu la carte *Facteur d'abord* ou *Traitement d'abord*, qui comporte des renseignements importants sur le diagnostic de leur maladie, les soins d'urgence à leur prodiguer en cas d'hémorragie « grave » ou « légère », de même que les coordonnées du centre où ils sont traités. On recommande aux patients d'avoir cette carte sur eux en tout temps. Après l'administration de la dose d'urgence initiale, les patients doivent en informer les cliniques de prise en charge de l'hémophilie et des troubles de la coagulation afin d'obtenir des recommandations concernant les soins continus.

Troubles de la coagulation congénitaux

Bien que le traitement de ces troubles repose essentiellement sur l'augmentation des taux de facteurs de coagulation à l'aide de concentrés ou d'agents pharmaceutiques, l'emploi adéquat d'agents auxiliaires, dont les antifibrinolytiques (acide tranexamique), la colle de fibrine, la thrombine topique, le GELFOAM (éponge en gélatine absorbable) et les hémostatiques polysaccharidiques microporeuses, est souvent efficace dans les cas d'hémorragie légère à des endroits particuliers. Ces agents auxiliaires, utilisés avec des concentrés de facteurs de coagulation en cas d'hémorragie grave, peuvent accélérer le processus d'hémostase et réduire l'administration globale de concentrés de facteurs de coagulation. Des mesures conventionnelles, comme l'application de pression sur la région touchée, le repos, l'application de glace, la compression et l'élévation, doivent être prises au besoin. On doit éviter les agents antifibrinolytiques lorsqu'on utilise des concentrés ayant un potentiel thrombogène, tels que le FEIBA (activité de court-circuitage de l'inhibiteur du FVIII) ou les concentrés de complexe prothrombique, et lorsqu'on traite des patients dont l'hémorragie se situe dans les voies urinaires supérieures ou la cavité thoracique. D'une façon générale, les antifibrinolytiques sont sécuritaires lorsqu'ils sont employés avec le FVIIa recombinant.

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Hémophilie²

L'hémophilie peut être causée par un déficit en FVIII (hémophilie A, hémophilie classique) ou en FIX (hémophilie B, maladie de Christmas), et son incidence est d'environ un cas pour 5 000 à 7 000 nouveau-nés de sexe masculin. L'hémophilie A est la plus fréquente et représente de 80 à 85 % des cas. Le traitement des hémorragies dépend du type d'hémophilie et de sa gravité ainsi que du siège et de l'ampleur de l'hémorragie. Les patients atteints d'hémophilie A ou B grave ont un niveau de facteur de coagulation de base inférieur à 1 UI/dl (0,01 UI/ml ou 1 %). Ceux dont le niveau de facteur de coagulation est supérieur à 5 UI/dl (0,05 UI/ml ou 5 %) sont atteints d'hémophilie A ou B légère. La forme modérée se situe entre la forme légère et la grave.

Desmopressine : En présence d'hémophilie A légère (taux de FVIII supérieur à 5 %), le plus souvent, l'utilisation de la desmopressine (0,3 µg/kg de masse corporelle par voie intraveineuse ou sous-cutanée) suffit pour gérer avec succès des hémorragies légères ou des interventions mineures. Dans la mesure du possible, on doit au préalable faire subir des tests au patient pour s'assurer qu'il répond adéquatement à cette substance. Comme l'administration répétée de doses rapprochées peut entraîner une tachyphylaxie, on doit recourir, en complément, à des concentrés de facteurs de coagulation si le traitement se prolonge. Les patients sous desmopressine peuvent présenter une rétention aqueuse et une hyponatrémie; ces troubles posent un problème particulier chez les enfants de moins de deux ans, les personnes âgées et les patients ayant un système cardiovasculaire à risque. Il est important de restreindre l'apport de liquides (généralement au plus 1 500 cc pendant 24 heures après une dose pour un adulte, et un volume d'entretien en fonction du poids pour un enfant) et de surveiller le taux de sodium durant l'administration de ce traitement.

Concentrés de facteurs de coagulation : Les modalités relatives à un traitement de remplacement du FVIII ou du FIX sont énoncées dans le tableau 1. On y décrit la concentration de pointe des facteurs recommandée pour différents types d'hémorragie et le traitement d'entretien dans les cas d'hémorragie grave. Au bas du tableau 1, on trouve une méthode de calcul de la dose en UI/kg convenant à ces concentrés (applicable également à d'autres concentrés de facteurs de coagulation) avec des taux de récupération *in vivo* connus. En général, si l'intervalle entre deux doses est identique à la demi-vie du facteur de coagulation, la dose d'entretien nécessaire à l'obtention de la concentration maximale d'origine du facteur représente la moitié de la dose d'attaque. Il faudrait procéder à des études pharmacocinétiques visant à mesurer le temps de récupération et la demi-vie afin de déterminer la dose et l'intervalle adéquats, puisque ces paramètres pharmacocinétiques varient d'un produit à l'autre et, surtout, d'un individu à l'autre. Cet aspect revêt une importance particulière chez les enfants, qui peuvent présenter un plus grand volume plasmatique et avoir ainsi besoin de doses plus élevées pour parvenir aux mêmes taux de facteur qu'un adulte. Il est maintenant possible de déterminer les paramètres pharmacocinétiques au moyen de deux à quatre prélèvements seulement, en utilisant la technique d'analyse pharmacocinétique de population offerte par WAPPS-Hemo³.

La perfusion continue après l'administration d'une dose d'attaque lors d'une hémorragie grave ou d'une intervention chirurgicale (voir la note du tableau 1) est avantageuse en ce qu'elle permet d'obtenir un taux de facteur *in vivo* plus constant, dépourvu des pics et des creux résultant de l'administration de bolus intraveineux. La perfusion continue peut se traduire par une utilisation globale moindre de concentrés. Il faut utiliser des pompes à perfusion pouvant administrer de petites quantités, car les concentrés ne doivent pas être dilués au-delà des seuils recommandés par le fabricant. Il faut surveiller attentivement la pompe, le site d'injection et la tubulure pour s'assurer de l'absence d'interruptions dans le traitement.

En ce qui a trait au concentré de FIX, on recommande d'administrer environ les vingt premières perfusions aux personnes qui viennent de recevoir un diagnostic d'hémophilie B grave dans un établissement équipé pour la prise en charge des réactions allergiques graves : des inhibiteurs peuvent apparaître chez des personnes atteintes d'hémophilie B grave, jusqu'à environ 3 % d'entre elles (généralement à un stade précoce du traitement de remplacement du FIX), et s'accompagnent souvent de graves réactions allergiques, y compris

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-hereditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

l'anaphylaxie.

Tableau 1 : Concentration plasmatique de pointe des facteurs de coagulation et durée d'administration recommandées (pour des précisions sur les concentrés de facteurs de coagulation offerts, consulter le tableau 1 du chapitre 5 du présent [Guide](#))

Type d'hémorragie	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Concentration de pointe désirée (UI/dl)*	Durée (en jours)	Concentration de pointe désirée (UI/dl)*	Durée (en jours)
Articulation	40-60	1-2 Le traitement peut être prolongé si la réponse est inadéquate.	40-60	1-2 Le traitement peut être prolongé si la réponse est inadéquate.
Douleurs musculaires (excepté l'iliopsoas)	40-60	2-3 Le traitement peut être prolongé si la réponse est inadéquate.	40-60	2-3 Le traitement peut être prolongé si la réponse est inadéquate.
Iliopsoas • Traitement initial • Traitement d'entretien	80-100 30-60	1-2 3-5 Le traitement peut être prolongé s'il est administré en prophylaxie secondaire dans le cadre d'une physiothérapie.	60-80 30-60	1-2 3-5 Le traitement peut être prolongé s'il est administré en prophylaxie secondaire dans le cadre d'une physiothérapie.
SNC ou tête • Traitement initial • Traitement d'entretien	80-100 50	1-7 8-21	60-80 30	1-7 8-21
Gorge et cou • Traitement initial • Traitement d'entretien	80-100 50	1-7 8-14	60-80 30	1-7 8-14
Appareil digestif • Traitement initial • Traitement d'entretien	80-100 50	1-7 7-14	60-80 30	1-7 7-14
Reins	50	3-5	40	3-5
Lacération profonde	50	5-7	40	5-7
Chirurgie (majeure) • Admin. préopératoire • Admin. postopératoire	80-100 60-80 40-60 30-50	s.o. 1-3 4-6 7-14	60-80 40-60 30-50 20-40	s.o. 1-3 4-6 7-14

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-hereditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Type d'hémorragie	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Concentration de pointe désirée (UI/dl)*	Durée (en jours)	Concentration de pointe désirée (UI/dl)*	Durée (en jours)
Extraction dentaire [¶] • Admin. préopératoire	30-50	s.o.	30-50	s.o.

D'après les *Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie*²

*1 UI/dl = 1 % d'activité (= 0,01 UI/ml)

[¶] Avec l'addition d'antifibrinolytiques oraux (p. ex. acide tranexamique à raison de 25 mg/kg toutes les 8 heures) ou locaux (p. ex. 10 ml d'acide tranexamique à 5 % en rince-bouche, 4 fois par jour) pendant 7 à 10 jours.

Calcul de la posologie et dose d'entretien

Remarque : Il s'agit de calculs de posologie pratiques, effectués à partir des valeurs de récupération et des valeurs moyennes de la demi-vie. La posologie est plus exacte si l'on se fonde sur les paramètres pharmacocinétiques du produit en question pour un patient donné.

Posologie en UI/kg = (niveau cible de l'activité du facteur en UI/dl - niveau initial de l'activité du facteur en UI/dl) / RIV (où RIV = récupération *in vivo* [hausse] de l'activité en UI/dl selon la quantité perfusée en fonction de la masse corporelle en UI/kg). Se reporter au tableau 1 du chapitre 5 du présent *Guide* pour connaître la récupération *in vivo* moyenne de divers produits de FVIII et de FIX.

En l'absence d'une activité inhibitrice chez l'adulte, la récupération moyenne selon la quantité perfusée en UI/kg pour le FVIII recombinant et le FVIII dérivé du plasma est d'environ 2 UI/dl; pour le FIX dérivé du plasma, elle est d'environ 1 UI/dl; pour le FIX recombinant, elle est d'environ 0,8 UI/dl; elle est de 2,0 UI/dl pour le FIX recombinant glycopégylé. Ainsi, selon le calcul de la posologie présentée ci-dessus, pour porter le taux de facteur de 10 UI/dl (taux initial) à 100 UI/dl (taux désiré), il faut administrer 45 UI/kg pour le FVIII recombinant ou le FVIII dérivé du plasma, 90 UI/kg pour le FIX dérivé du plasma, 112,5 UI/kg pour le FIX recombinant et 45 UI/kg pour le FIX recombinant glycopégylé.

La dose d'entretien nécessaire à l'obtention de la concentration de pointe originale du facteur représente la moitié de la dose d'attaque si l'intervalle posologique est identique à la demi-vie du facteur de coagulation pour le patient en question. Elle variera si elle est administrée à des intervalles différents de la demi-vie du facteur de coagulation pour le patient en question. Se reporter au tableau 1 du chapitre 5 du présent *Guide* pour connaître la demi-vie moyenne de divers produits de FVIII et de FIX.

Précautions particulières chez l'enfant

On prévoit que la récupération sera plus faible chez l'enfant pour tous les concentrés de facteurs de coagulation en raison d'un volume plasmatique plus important par unité de masse corporelle comparativement aux adultes, d'où la nécessité de leur administrer une dose plus élevée. Par exemple, la récupération pour le rFIX chez l'enfant ≤ 15 ans peut être aussi faible qu'une augmentation de 0,65 UI/dl de l'activité du facteur par UI/kg perfusée.

Perfusion continue

Suivant l'administration du bolus initial permettant d'atteindre la concentration de pointe désirée, on pourra amorcer une perfusion continue à l'aide d'une pompe à seringue (de 2 à 4 UI/kg/h pour le FVIII et de 4 à 6 UI/kg/h pour le FIX) et ajuster la dose pour atteindre le niveau voulu en fonction des résultats de fréquences

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

dosages du niveau du facteur de coagulation du plasma.

Prévention des saignements^{2,4,5}

Perfusion de concentrés de facteurs

La perfusion à intervalles réguliers de concentrés de facteurs est maintenant une norme en matière de prise en charge de l'hémophilie pour préserver l'appareil locomoteur et améliorer la qualité de vie des patients.

Prophylaxie primaire : On amorce un traitement continu régulier chez les patients de moins de trois ans, avant la deuxième hémorragie dans les grosses articulations (coude, genou ou cheville) et en l'absence d'ostéochondrite. Les essais cliniques ont confirmé l'efficacité de la prophylaxie primaire pour prévenir les atteintes musculosquelettiques.

- Le schéma prophylactique comporte l'administration d'une dose complète de 25 à 40 UI/kg de FVIII tous les deux jours chez les patients atteints d'hémophilie A grave, et de 25 à 40 UI/kg de FIX tous les trois jours dans les cas d'hémophilie B grave afin de maintenir un taux de facteur de coagulation supérieur à 1 UI/dl en tout temps (c'est-à-dire pour faire passer le patient d'une forme grave à une forme modérée de la maladie)^{2,4}.
- Dans le cadre d'une étude canadienne ayant porté sur le traitement prophylactique de l'hémophilie A (*Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study*), le traitement initial consistait en l'injection régulière de FVIII à raison de 50 UI/kg par semaine (phase 1). La dose était ensuite augmentée progressivement à 40 UI/kg deux fois par semaine (phase 2), puis à 25 UI/kg tous les deux jours (phase 3) suivant l'apparition des symptômes hémorragiques prédéfinis au cours du traitement initial par FVIII. À la lumière des résultats obtenus, il semble que ce protocole soit efficace, d'autant plus qu'il est moins exigeant et qu'il peut être utilisé pour amorcer le traitement d'un grand nombre de jeunes patients sans devoir recourir à un dispositif d'accès veineux implantable (DAVI)⁵.
- D'autres posologies et intervalles posologiques ont été signalés dans les documents relatifs à divers produits de FVIII et FIX ayant une demi-vie normale ou prolongée. La sélection du type de produit (demi-vie normale ou demi-vie prolongée), la posologie et les intervalles posologiques peuvent être ajustés afin d'optimiser les résultats cliniques (taux de saignement, état des articulations) et en fonction des résultats souhaités par le patient (niveau d'activité, qualité de vie).
- Par le passé, le maintien d'un niveau égal ou supérieur à 1 UI/dl était le but principal du traitement préventif, de manière à prévenir les saignements spontanés aux articulations et une arthropathie progressive. Toutefois, pour certains patients, le niveau minimal cible peut être plus élevé afin d'obtenir la réduction voulue du niveau de risque de saignements, en fonction de leur niveau d'activité physique et de l'état de leurs articulations.
- Les produits à demi-vie prolongée peuvent permettre une posologie moins fréquente tout en atteignant le niveau minimal voulu, en particulier les produits de FIX à demi-vie prolongée, lorsque la demi-vie peut augmenter de 2,5 à 4,8 fois^{6,7}.
- Les doses et les intervalles posologiques pour un produit particulier visant à atteindre un niveau minimal voulu peuvent également être adaptés en fonction des paramètres pharmacocinétiques obtenus sur un produit particulier pour un patient donné.

Prophylaxie secondaire : Le traitement continu régulier est amorcé à la suite d'au moins deux hémorragies dans de grosses articulations, mais avant le début d'une ostéochondrite.

Prophylaxie tertiaire : Le traitement continu régulier est amorcé après le début de l'ostéochondrite.

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Prophylaxie intermittente : Le traitement est administré pour prévenir les saignements pendant moins de 45 semaines par an.

La prophylaxie est conseillée avant la pratique d'activités et à la suite d'une grave hémorragie afin de prévenir les saignements récurrents, ou après la survenue d'un nouvel épanchement de sang dans une même articulation (articulation cible) pour rompre le cercle vicieux des saignements.

Programmes d'exercices

Les patients devraient suivre un programme d'exercices tenant compte de l'état de leur appareil locomoteur afin d'améliorer leur tonus musculaire et leur équilibre, de maintenir une bonne condition physique pour avoir une bonne santé générale et d'éviter les blessures et les saignements. La pratique d'exercices de mise en charge peut également améliorer la densité osseuse et ainsi prévenir l'ostéopénie ou l'ostéoporose, des affections prédisposant les patients aux fractures de fragilisation.

Hémophilie avec inhibiteurs et inhibiteurs du FVIII acquis^{8,9}

Des inhibiteurs de la protéine du facteur de coagulation déficitaire apparaissent chez 20 à 30 % des personnes atteintes d'hémophilie A et chez 1 à 3 % des personnes atteintes d'hémophilie B, ce qui rend difficile un traitement à l'aide de concentrés de facteurs de coagulation. Chez ces patients, le traitement de l'hémorragie **doit** s'effectuer de concert avec un établissement ayant de l'expérience dans la prise en charge des hémophiles présentant de tels inhibiteurs. Toutes les hémorragies graves doivent être traitées dans ces établissements.

Hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII : Chez les patients dont le titre d'inhibiteurs est faible au moment du traitement (< 5 UB), on peut administrer une dose de concentré de facteurs humains suffisamment élevée pour neutraliser les inhibiteurs, mais déployant une activité excédentaire permettant d'arrêter l'hémorragie. On peut entreprendre le traitement à l'aide de doses de 100 UI/kg en surveillant la réponse clinique et les taux de facteurs de coagulation afin de modifier la dose au besoin. Les patients ayant un taux d'inhibiteurs compris entre 5 et 10 UB sont peu susceptibles de répondre à des concentrés de FVIII. Parmi les autres agents « de dérivation » parmi lesquels choisir figurent le rFVIIa (Niasase; environ de 90 à 120 mg/kg toutes les 2 ou 3 heures) et le FEIBA (de 50 à 100 U/kg toutes les 8 à 12 heures, sans dépasser 200 U/kg/24 h). Le sous-comité des inhibiteurs de l'Association canadienne des directeurs des cliniques d'hémophilie a élaboré un algorithme de traitement⁸. Les antifibrinolytiques peuvent être administrés comme traitement complémentaire avec le FVIII d'origine humaine et avec le rFVIIa, mais ils doivent être évités lors de l'administration du FEIBA. On doit prévoir un délai de 3 à 6 heures lorsqu'on passe du rFVIIa au FEIBA, et de 6 à 12 heures lors du passage du FEIBA au rFVIIa, afin de réduire le potentiel thrombogène de leur association. On a fait état d'une étude de série de cas où ces deux agents ont été utilisés ensemble avec succès (chacun administré à dose réduite)¹⁰.

Chez les patients réfractaires (chez qui on ne parvient pas à contenir une hémorragie grave), il peut être nécessaire d'effectuer un échange plasmatique (par plasmaphérèse) ou d'avoir recours à une immunoadsorption d'immunoglobulines G (IgG) sur colonne (uniquement dans certains centres de traitement) afin d'abaisser rapidement le titre des inhibiteurs et de favoriser une utilisation efficace des concentrés contenant du FVIII. Le FVIII porcin recombinant constitue une autre option en cas d'hémorragie potentiellement mortelle (c'est-à-dire SNC) ou si une opération est requise, qui doit être envisagée en concertation avec un centre ayant l'expérience de la prise en charge de patients présentant des inhibiteurs.

On peut essayer d'éradiquer les inhibiteurs du FVIII en administrant un traitement par induction de la tolérance immunitaire (ITI) à raison d'une perfusion de FVIII chaque jour ou un jour sur deux.

On peut aussi essayer de prévenir les saignements chez les patients présentant des inhibiteurs à l'aide d'une

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

perfusion intraveineuse prophylactique de FEIBA (généralement tous les deux jours) ou de FVIIa recombinant (généralement tous les jours). L'emicizumab est un anticorps bispécifique contre le IX/IXa et le FX/Xa humain qui peut être administré par voie sous-cutanée à des intervalles d'une à quatre semaines. Les essais cliniques ont montré qu'il est plus efficace que les agents de dérivation pour prévenir les saignements chez les patients présentant des inhibiteurs du FVIII¹¹. Par conséquent, l'emicizumab a récemment été approuvé par la FDA des États-Unis et il est à l'étude à Santé Canada (2 août 2018).

Hémophilie B avec inhibiteurs du FIX : Le principe thérapeutique est semblable à celui qui est appliqué pour l'hémophilie A avec inhibiteurs. Il faut toutefois savoir qu'environ 50 % des hémophiles de type B avec inhibiteurs peuvent manifester des réactions allergiques graves (dont l'anaphylaxie) aux concentrés contenant du FIX et au FEIBA. Chez ces patients, on peut utiliser le rFVIIa. Le syndrome néphrotique constitue une complication possible chez les patients allergiques présentant des inhibiteurs qui suivent un traitement par induction de tolérance immunitaire.

Inhibiteurs du FVIII acquis^{12,13}

Les inhibiteurs du FVIII acquis, qui sont associés à l'« hémophilie A acquise », constituent un trouble de la coagulation acquis rare, mais potentiellement mortel, causé par le développement d'anticorps dirigés contre le FVIII. On doit ici traiter des épisodes hémorragiques et administrer des médicaments immunosuppresseurs concomitants (la prednisone, à raison de 1 mg/kg/jour; ou des agents comme la cyclophosphamide, à raison de 1 à 1,5 mg/kg/jour; ou le rituximab, à raison de 375 mg/m² toutes les semaines pendant quatre semaines) afin d'éradiquer les inhibiteurs. Le dépistage et la prise en charge des affections concomitantes associées à la formation d'inhibiteurs du FVIII doivent également être envisagés.

Les saignements légers peuvent souvent être contenus avec succès à l'aide de la desmopressine (de 0,3 à 20 mg/kg par voie intraveineuse ou sous-cutanée) et d'autres mesures conservatrices. Les hémorragies graves nécessitent l'administration de rFVIIa (environ 90 mg/kg toutes les 2 à 3 heures) ou de FEIBA (de 50 à 100 U/kg toutes les 8 à 12 heures, pour un maximum de 200 U/kg/jour), sous une surveillance clinique étroite. Le sous-comité des inhibiteurs de l'Association canadienne des directeurs des cliniques d'hémophilie a élaboré un algorithme de traitement⁸. Le FVIII porcin recombinant, maintenant homologué, peut être utilisé pour le traitement des saignements potentiellement mortels ou menaçant l'intégrité physique des patients et pendant les interventions chirurgicales. Soulignons que l'utilisation de cet agent peut être surveillée grâce aux niveaux d'activité du FVIII^{14,15}. Ce produit doit être utilisé uniquement dans un centre ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant des inhibiteurs.

Nouveaux traitements et innovations concernant les concentrés de facteurs

Depuis de nombreuses années, le traitement et la prévention des saignements chez les patients hémophiles sont limités par la courte demi-vie des produits de facteurs de coagulation « endogène » et la nécessité de perfusions intraveineuses fréquentes. Il existe maintenant des facteurs de coagulation à demi-vie prolongée sur le marché ou en cours de développement clinique. Le risque de développer des inhibiteurs aux facteurs de coagulation a également suscité l'exploration de nouveaux traitements.

Concentrés de coagulation à demi-vie prolongée⁶

Des produits à demi-vie prolongée ont été créés à l'aide de la technologie de la fusion, afin de lier une fraction (fragment Fc ou albumine) au facteur de coagulation recombinant endogène, ou par l'ajout de la pégylation à la protéine. Ces deux stratégies prolongent la période pendant laquelle le facteur de coagulation demeure en circulation. Ce type de technologie multiplie par environ 1,5 la demi-vie du FVIII, et par 2,5 à 4,8 celle du facteur IX⁷. La prolongation de la demi-vie est propre au produit et au patient, et il est possible d'optimiser la

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

détermination de la dose ou de l'intervalle posologique grâce aux paramètres pharmacocinétiques individuels. Entre autres avantages potentiels, les produits à demi-vie prolongée peuvent permettre une posologie moins fréquente, des niveaux minimaux plus élevés et un meilleur respect du traitement préventif. Une prolongation accrue de la demi-vie du facteur de coagulation VIII, notamment la fusion avec les polymères protéiques XTEN et le fragment D'D3 du FvW¹⁶, est en cours de développement clinique.

Traitements non axés sur les facteurs de coagulation

La manipulation des voies pour rééquilibrer l'hémostase ou imiter l'activité du FVIII connaît un développement rapide dans la recherche sur l'hémophilie. Ces technologies présentent plusieurs avantages : voie d'administration sous-cutanée, hémostase efficace en présence ou en l'absence d'un inhibiteur de facteur, et réduction du risque de développement d'inhibiteurs du facteur de coagulation (quoique des anticorps anti-médicaments soient encore possibles). L'emicizumab est un anticorps bispécifique anti-FIX/FIXa et anti-FX/FXa susmentionné. Le fitusiran est un petit ARN interférant (ARNI) qui cible la synthèse d'antithrombine. Il diminue donc le niveau d'antithrombine endogène, ce qui améliore la production de thrombine et la formation de caillots de fibrine sans avoir à remplacer le FVIII ou le FIX¹⁷. Cette molécule en est actuellement aux essais cliniques de phases II et III. Le concizumab est l'un des anticorps monoclonaux humanisés anti-inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (IVFT) en cours de développement qui font augmenter la production de thrombine et l'hémostase chez les patients hémophiles A et B¹⁸.

Thérapie génique

La thérapie génique pour l'hémophilie A et B a rapidement progressé. Les données à long terme connues sur l'essai de thérapie génique utilisant l'adénovirus de sérotype 8 (AAV8) et le gène FIX manquant montrent des niveaux de FIX soutenus (moyenne de 5,1 UI/dl) pendant une période pouvant atteindre sept ans¹⁹. La thérapie génique faisant appel au vecteur du VAA recombinant (Spark-9001)-FIX Padua (variant FIX Arg338Leu à gain de fonction) a donné lieu à un niveau de FIX soutenu moyen de 33,7 UI/dl pendant une période allant de 28 à 78 semaines²⁰. L'essai d'une thérapie génique AAV5-FVIII donne des résultats prometteurs, car les niveaux de FVIII (moyenne de 77 UI/dl) sont soutenus à 35 semaines²¹.

II.1.3 Maladie de von Willebrand²²

Desmopressine (DDAVP) : La plupart des patients accusant un léger déficit quantitatif en facteur de von Willebrand (FvW) (maladie de von Willebrand de type 1) et certains patients présentant des anomalies qualitatives de ce facteur (maladie de von Willebrand de type 2A) répondent à la desmopressine (par voie intraveineuse ou sous-cutanée à raison de 0,3 mg/kg de masse corporelle, ou par voie intranasale à raison de 150 mg si la masse corporelle est égale ou inférieure à 50 kg et de 2 x 150 mg si elle supérieure à 50 kg). On conseille d'effectuer au préalable des tests vérifiant la réponse à la desmopressine afin de confirmer qu'elle corrige bien les niveaux de FvW pour traiter les épisodes hémorragiques mineurs ou majeurs. Les patients atteints de la maladie de type 3 (absence quasi totale du FvW) ou de type 2M, de même que certains patients souffrant de la maladie de type 2A, ne répondent pas à la desmopressine. Son administration peut provoquer une thrombocytopénie chez les personnes atteintes de la maladie de von Willebrand de type 2B; elle n'est donc généralement pas recommandée chez ces patients. Dans les atteintes des sous-types Vicenza et 2N, la réponse de pointe au traitement pourrait être normale, mais la demi-vie des facteurs augmentés (FVIII ou FvW dans le type Vicenza; FVIII dans le type 2N) sera considérablement écourtée.

Concentrés de facteurs de coagulation : En l'absence de réponse à la desmopressine et en cas d'hémorragie grave ou d'interventions majeures, on peut administrer le FVIII/FvW dérivé du plasma (Humate-P, Wilate) ou le concentré de FvW recombinant (Vonvendi, à l'étude à Santé Canada). Les concentrés de FVIII et de FvW contiennent ces facteurs dans diverses proportions selon le produit, et le concentré de FvW

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

recombinant ne renferme pas de FVIII (voir le tableau 1 du chapitre 5 du présent *Guide*). La dose habituelle est de 30 à 50 unités par kg (unités de cofacteurs de la ristocétine pour le produit Humate-P ou unités de FVIII pour le produit Wilate) dans le cas d'hémorragies légères, et de 50 à 80 unités par kg dans le cas d'hémorragies plus graves. Les patients de types 2 et 3 doivent recevoir la dose la plus élevée de la gamme posologique. Une dose supplémentaire peut être administrée toutes les 12 heures, selon la situation clinique. Chez les patients réfractaires aux concentrés de FVIII ou de FvW, on peut ajouter l'administration de desmopressine ou la transfusion de plaquettes. Bien que le FvW soit nécessaire à la cessation initiale du saignement d'une muqueuse, l'administration de taux adéquats de FVIII est importante pour l'arrêt d'une hémorragie des tissus mous et d'une hémorragie consécutive à une intervention chirurgicale ainsi que pour le maintien de l'hémostase. Lorsque ces concentrés doivent être utilisés pendant une période prolongée, on conseille de surveiller la concentration de FVIII et de maintenir son activité en dessous de 200 UI/dl (200 %) afin de diminuer les risques d'effets thrombogènes, surtout chez les personnes ayant subi une intervention chirurgicale et les patients immobilisés. Puisque le concentré de FvW recombinant ne contient pas de FVIII, on s'attendra à une période de latence avant que le niveau de FVIII *in vivo* n'augmente par suite d'une perfusion de FvW recombinant. Ainsi, pour les interventions chirurgicales chez les patients atteints d'une forme grave de la maladie de von Willebrand (p. ex. de type 3 et de type 1 grave), il faut administrer le FVIII recombinant en même temps que la dose initiale de FvW recombinant immédiatement avant l'intervention, ou administrer une dose d'attaque de FvW recombinant quelques heures avant l'incision afin de permettre au niveau de FVIII d'atteindre la concentration voulue avant l'intervention.

Troubles de la coagulation congénitaux rares^{23, 24}

Certains patients présentent un déficit d'un facteur de coagulation congénital rare avec diathèse hémorragique. Il s'agit notamment des déficits en FII, FV, FVII, FX, FXI, fibrinogène et FXIII, dont l'incidence respective est de 1 sur 500 000 et de 1 sur 2 000 000 dans la population. On trouvera au tableau 2 un résumé du traitement des hémorragies chez les patients présentant un déficit d'un de ces facteurs. Les caractéristiques des concentrés de facteurs utilisés pour remédier aux déficits sont résumées au tableau 1 du chapitre 5 du présent *Guide*.

Tableau 2 : Traitement d'un patient présentant un déficit de facteur de coagulation rare (pour des précisions sur les concentrés de facteurs de coagulation offerts, consulter le tableau 1 au chapitre 5 du présent Guide)

Déficit	Demi-vie plasma-tique	Récupération <i>in vivo</i> # (UI/dl¶ par UI/kg, sauf pour le fibrinogène)	Concentrations désirées¶	Options thérapeutiques	Observations
---------	-----------------------	--	--------------------------	------------------------	--------------

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Déficit	Demi-vie plasma-tique	Récupération <i>in vivo</i> # (UI/dl¶ par UI/kg, sauf pour le fibrinogène)	Concentrations désirées¶	Options thérapeutiques	Observations
Fibrinogène	De 2 à 4 jours	Une perfusion de 10 mg/kg se traduit par une hausse de ~ 0,2 g/l du taux sanguin de fibrinogène	<ul style="list-style-type: none"> De 0,5 à 1 g/l pour la plupart des hémorragies Minimum de 1 g/l pour les hémorragies graves et les interventions chirurgicales 1,0 g/l durant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> Concentré de fibrinogène à raison de 50 à 100 mg/kg Cryoprécipité (de 200 à 300 mg/sac) : 1 sac/5 kg au début, puis 1 sac/15 kg toutes les 24 heures 	<ul style="list-style-type: none"> Des cas de thromboses veineuses ou artérielles paradoxales ont été signalés chez des patients présentant une afibrinogénémie. La thrombose peut également constituer une complication du traitement de remplacement.
FII	2 ou 3 jours	~ 1,0	<ul style="list-style-type: none"> De 20 à 40 UI/dl pour la plupart des hémorragies et des interventions chirurgicales 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma[†] à raison de 15 à 20 ml/kg, puis 3 ml/kg toutes les 12 à 24 heures CCP[†] - FII à raison de 20 à 30 UI/kg 	
FV	De 15 à 36 heures	~ 1,6	<ul style="list-style-type: none"> De 15 à 20 UI/dl pour la plupart des hémorragies De 20 à 25 UI/dl pour les interventions chirurgicales et les hémorragies graves 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma-aphérèse frais congelé ou Octaplasma* à raison de 15 à 20 ml/kg, puis de 5 à 10 ml/kg toutes les 12 heures La transfusion de plaquettes pourrait être envisagée. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentrés de facteur non disponibles Le FV est instable; le plasma stocké ne doit donc pas être utilisé (pour des précisions, voir la Circulaire d'information sur les composants plasmatiques).

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Déficit	Demi-vie plasma-tique	Récupération <i>in vivo</i> # (UI/dl¶ par UI/kg, sauf pour le fibrinogène)	Concentrations désirées¶	Options thérapeutiques	Observations
FVII	De 3 à 6 heures	~ 2,0	<ul style="list-style-type: none"> • De 15 à 25 UI/dl pour la plupart des hémorragies • De 40 à 60 UI/dl pour les interventions chirurgicales et les hémorragies graves 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentré de FVII dérivé de plasma à raison de 20 à 40 UI/kg toutes les 6 à 12 heures • rFVIIa à raison de 15 à 30 mg/kg toutes les 4 à 6 heures • Plasma[†] à raison de 15 à 20 ml/kg, puis de 4 ml/kg toutes les 6 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • Diathèse hémorragique variable incompatible avec le taux de FVII, mais probable avec un taux de FVII < 3 %. • Le taux de FVII peut varier selon la thromboplastine utilisée durant l'épreuve.
FX	De 20 à 40 heures	De 1 à 1,9	<ul style="list-style-type: none"> • De 10 à 20 UI/dl pour les hémorragies légères • De 20 à 40 UI/dl pour les hémorragies graves • De 30 à 50 UI/dl pour les interventions chirurgicales 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma[†] à raison de 15 à 20 ml/kg, puis de 3 à 6 ml/kg toutes les 12 heures • CCP[‡] à raison de 20 à 30 UI/kg de FX 	

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Déficit	Demi-vie plasma-tique	Récupération <i>in vivo</i> # (UI/dl¶ par UI/kg, sauf pour le fibrinogène)	Concentrations désirées¶	Options thérapeutiques	Observations
FXI	De 35 à 60 heures	~ 1,8	• De 20 à 30 UI/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma[†] à raison de 15 à 20 ml/kg, puis de 3 à 6 ml/kg toutes les 12 heures • Concentré de FXI à raison de 15 à 25 UI/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • Diathèse hémorragique variable incompatible avec le taux de FXI. Corrélation avec des antécédents familiaux d'hémorragie. Dans le doute, administrer, avant l'intervention chirurgicale, un traitement de remplacement aux patients dont l'activité du FXI est < 10 %. • Une dose de concentré de FXI > 30 UI/kg peut être associée à une thromboembolie, surtout chez un sujet âgé.

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-hereditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Déficit	Demi-vie plasma-tique	Récupération <i>in vivo</i> # (UI/dl¶ par UI/kg, sauf pour le fibrinogène)	Concentrations désirées¶	Options thérapeutiques	Observations
FXIII	De 5 à 11 jours	De 1,0 à 2,0	<ul style="list-style-type: none"> • De 5 à 10 % pour la plupart des hémorragies • De 25 à 30 UI/dl pour les hémorragies graves et les interventions chirurgicales • Grossesse : plus de 10 UI/dl au stade précoce; de 20 à 40 UI/dl au stade avancé et à l'accouchement 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma[†] à raison de 15 à 20 ml/kg • Concentré de FXIII dérivé du plasma ou de FXIII recombinant à raison de 20 à 40 UI/kg; cryoprécipités à raison de 1 sac par 10 kg • Prophylaxie : concentré de FXIII dérivé du plasma à raison de 20 à 40 UI/kg toutes les 4 semaines (toutes les 2 ou 3 semaines pendant la grossesse); concentré de FXIII recombinant : 35 UI/kg toutes les 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Comme les concentrés de rFXIII renferment uniquement des sous-unités A du FXIII, on ne doit pas les utiliser dans les cas de déficits de la sous-unité B, puisque la demi-vie de la FXIII-A est raccourcie par l'absence de la sous-unité FXIII-B (laquelle se fixe à la FXIII-A et la stabilise). • Les concentrés de FXIII dérivé du plasma doivent contenir les sous-unités A et B du facteur; ils peuvent être utilisés pour corriger le déficit de l'une ou l'autre de ces sous-unités.

¶ 1 UI/dl = activité de 1 % (= 0,01 UI/ml)

On peut s'attendre à ce que la récupération *in vivo* (RIV) varie d'une personne à l'autre.

† Plasma : plasma conservé, plasma frais congelé ou plasma viro-inactivé (p. ex., Octaplasma [Octapharma]). Si l'administration de plasma ne permet pas d'atteindre la concentration désirée et l'hémostase, il faut parfois procéder à une plasmaphérèse avec remplacement plasmatique.

* Si l'administration de plasma frais congelé ou de plasma viro-inactivé (p. ex., Octaplasma [Octapharma]) ne permet pas d'atteindre la concentration désirée et l'hémostase, il faut parfois procéder à une plasmaphérèse avec remplacement du plasma frais congelé.

‡ CCP : concentré de complexe prothrombique – risque de thrombose; administrer la dose minimale efficace.

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-hereditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

ANOMALIES PLAQUETTAIRES CONGÉNITALES²⁵⁻²⁷

Il existe de nombreux types d'anomalies fonctionnelles plaquettaires congénitales. (L'Association canadienne des directeurs de cliniques d'hémophilie a publié une liste des anomalies fonctionnelles plaquettaires et de leurs critères diagnostiques²⁸ ainsi que l'algorithme d'analyse²⁹.) Ces troubles comprennent, entre autres, la thrombasthénie de Glanzmann (déficit ou anomalie fonctionnelle de la glycoprotéine IIb/IIIa de la membrane plaquettaire), le syndrome de Bernard-Soulier (déficit ou anomalie fonctionnelle de la glycoprotéine Ia, IX ou V) et le syndrome du pool vide.

La plupart des hémorragies légères chez les patients atteints de ces affections peuvent être maîtrisées par des mesures conservatrices, dont l'application de pression, l'administration d'antifibrinolytiques et l'emploi d'hémostatiques topiques, tels que la colle de fibrine. La desmopressine peut également être efficace en présence d'une hémorragie légère ou modérée, mais la réponse à cet agent varie d'un patient à un autre.

Les hémorragies graves qui ne répondent pas aux mesures conservatrices peuvent être gérées par des transfusions de plaquettes (idéalement d'aphérèse, dont les antigènes leucocytaires humains [HLA] sont compatibles). Chez les patients transfusés qui ont développé des anticorps anti-HLA ou des anticorps dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires manquantes et qui sont réfractaires aux transfusions de plaquettes, le rFVIIa pourrait s'avérer utile selon certaines études de cas. D'après les résultats obtenus chez les patients présentant une thrombasthénie de Glanzmann, l'administration de rFVIIa à raison d'environ 90 mg/kg toutes les 2 à 2,5 heures (trois doses ou plus, s'il y a lieu), en association avec des antifibrinolytiques, semble être efficace dans une forte proportion d'hémorragies et d'interventions chirurgicales. Selon les résultats peu nombreux dont on dispose au sujet de la perfusion continue de rFVIIa, il semble que cette approche ne soit pas aussi efficace pour arrêter une hémorragie, mais qu'elle le soit à titre prophylactique lors d'une intervention chirurgicale. On a fait état de complications thrombotiques lors de la perfusion continue de rFVIIa à fortes doses pendant une période prolongée à des opérés présentant d'autres facteurs de risque de thrombose. Par ailleurs, le traitement associant la desmopressine à des antifibrinolytiques a une efficacité variable.

Troubles vasculaires collagènes

Les hémorragies graves sont rares chez les patients atteints de troubles vasculaires collagènes et, dans la plupart des cas, elles peuvent être maîtrisées par des mesures conservatrices. La desmopressine a été employée avec succès chez certaines personnes subissant une intervention chirurgicale, probablement parce qu'elle améliore l'interaction entre les plaquettes et l'endothélium. En cas de saignement d'une muqueuse, on peut également utiliser de l'acide tranexamique. On ne dispose pas de données montrant que les produits sanguins sont indiqués chez ces patients.

COAGULOPATHIES ACQUISES

Maladie du foie

À l'exception du facteur tissulaire, tous les facteurs de coagulation sont synthétisés dans le foie; certains d'entre eux (FII, FVII, FIX et FX) ont besoin de la participation de la vitamine K, qui agit à titre de cofacteur. Chez les patients atteints d'une maladie du foie, le taux de facteurs de coagulation est souvent faible, sauf ceux du fibrinogène et du FVIII, qui sont des réactifs de phase aiguë et dont la concentration tend à augmenter en cas de maladie du foie non compliquée. Une coagulation intravasculaire disséminée concomitante doit être envisagée en présence d'une diminution des taux de fibrinogène et de FVIII.

Le temps de céphaline activée et le temps de prothrombine sont habituellement allongés dans les cas de

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaira>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

maladie du foie et suffisent généralement à la surveillance du traitement sans que l'on doive procéder à des épreuves pour déterminer les taux de facteurs de coagulation. Les personnes atteintes d'une maladie du foie peuvent aussi présenter une thrombocytopénie en raison d'une splénomégalie causée par une hypertension portale ou une infection virale sous-jacente. Les saignements résultant d'une coagulopathie liée à une maladie du foie sont en général légers et peuvent habituellement être maîtrisés adéquatement par une perfusion de plasma, qui contient tous les facteurs de coagulation synthétisés dans le foie. Le concentré de complexe prothrombique est thrombogène dans la maladie du foie et doit être évité chez les patients qui en sont atteints³⁰. Les hémorragies découlant de lésions structurales, telles que les varices et les ulcères, peuvent être importantes chez ces patients; on doit ici tenter de parvenir à l'hémostase au siège de l'hémorragie tout en traitant la coagulopathie.

Surdose d'anticoagulant par voie orale

Antagonistes de la vitamine K³¹⁻³²

La vitamine K est nécessaire à la synthèse des facteurs fonctionnels FII, FVII, FIX et FX (facteurs dépendants de la vitamine K). Les médicaments coumariniques produisent leur effet anticoagulant en inhibant de façon compétitive la vitamine K, ce qui provoque une diminution de la fonction des facteurs dépendants de la vitamine K et une augmentation du ratio international normalisé (temps de prothrombine). De nombreux médicaments peuvent interagir avec la coumarine et entraîner une anticoagulation excessive associée à des augmentations marquées du ratio international normalisé. Lorsque le ratio international normalisé est modérément augmenté sans qu'il y ait d'hémorragie, il peut suffire de cesser l'utilisation de l'anticoagulant pour permettre l'augmentation progressive des facteurs dépendants de la vitamine K, selon leur taux de synthèse individuel. Lorsqu'il faut augmenter immédiatement le taux des facteurs de coagulation, par exemple, en présence d'une hémorragie aiguë ou lorsqu'une intervention chirurgicale d'urgence s'impose, l'administration d'un concentré de complexe prothrombique (Octaplex ou Beriplex) par perfusion (pour obtenir les directives posologiques, consulter les recommandations concernant l'utilisation des concentrés de complexes prothrombiques au Canada du CCN³⁰) en association avec la vitamine K permet d'obtenir une réponse soutenue. Dans le cas d'une intervention chirurgicale non urgente, il est généralement suffisant d'interrompre la prise de coumarine (remplacée par une héparine de bas poids moléculaire, s'il y a lieu) durant les jours précédant l'opération pour permettre de ramener le ratio international normalisé en dessous de 1,5. Chez les patients qui font une hémorragie lorsqu'ils prennent des antagonistes de la vitamine K, il faut déterminer la source de l'hémorragie et traiter le saignement une fois pour toutes.

Anticoagulants oraux directs (AOD, inhibiteurs des facteurs Xa et IIa oraux)³¹⁻³³

Les anticoagulants oraux directs offerts au Canada sont les inhibiteurs directs de FIIa (dabigatran) et de FXa (rivaroxaban, apixaban et edoxaban). Tous les anticoagulants oraux directs dépendent en partie de l'élimination rénale aux fins de clairance de la circulation; le dabigatran en est le plus dépendant, soit dans une proportion de 85 %. Pendant la prise de ces anticoagulants, il est important de surveiller la fonction rénale, car il peut y avoir bioaccumulation en cas d'insuffisance rénale. Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas une surveillance systématique de la coagulation en laboratoire ni un ajustement de la dose. Toutefois, il est important d'évaluer leur présence et leur concentration chez les patients sous anticoagulant qui présentent une hémorragie nécessitant de toute urgence une intervention chirurgicale ou une thrombolyse.

Dabigatran : Un temps de thrombine normal exclut essentiellement la présence de dabigatran. Il convient de noter qu'un temps de thrombine prolongé ne permet pas de faire la distinction entre des niveaux de dabigatran cliniquement importants et non significatifs (le test est très sensible) et qu'un temps de céphaline activée normal n'exclut pas la présence de dabigatran circulant (le test peut être insensible au dabigatran selon les réactifs utilisés). Le temps de thrombine diluée, qui convient le mieux pour évaluer avec précision l'activité anticoagulante du dabigatran, n'est pas largement accessible.

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Inhibiteurs du facteur Xa : Pour les inhibiteurs directs du FXa (rivaroxaban, apixaban et edoxaban), le temps de prothrombine est généralement prolongé, mais un temps de prothrombine normal n'exclut pas des niveaux cliniquement pertinents d'un inhibiteur direct du FXa (le test peut être insensible selon les réactifs utilisés). Une activité normale anti-Xa exclut les niveaux cliniquement pertinents d'inhibiteurs directs du FXa, mais elle est utile pour quantifier les taux plasmatiques d'un médicament uniquement quand elle est calibrée avec le médicament en question.

Le traitement des hémorragies chez les patients sous anticoagulants oraux directs est complexe. Veuillez vous reporter aux voies ou aux algorithmes de traitement locaux et aux lignes directrices publiées^{31,33}. Les principes généraux sont les suivants :

1. Pour les saignements légers, une thérapie locale ou l'omission de la ou des prochaines doses d'anticoagulants oraux directs peut suffire.
2. En cas d'hémorragies cliniquement significatives ou mettant en danger la vie du patient et d'hémorragies ne réagissant pas aux mesures de soutien locales et générales (y compris la transfusion), les mesures suivantes sont proposées :
 - Envisager l'administration orale de charbon actif en cas d'ingestion récente connue (de deux à quatre heures).
 - Administrer des antidotes propres aux anticoagulants oraux directs : l'idarucizumab (Parxbind, un fragment d'anticorps monoclonal, homologué au Canada) pour le dabigatran et l'andexanet alfa (AndexXa, un anticorps recombinant humain modifié du FXa, approuvé par la FDA aux États-Unis, mais non encore homologué au Canada) pour les inhibiteurs du FXa.
 - Envisager l'hémodialyse pour réduire le niveau de médicament circulant chez les patients sous dabigatran qui souffrent d'une hémorragie mettant leur vie en danger, d'une insuffisance rénale ou d'un temps de céphaline activée excessivement prolongé (ou dont le niveau de dabigatran est supérieur à 500 ng/ml) et quand on ne dispose pas d'idarucizumab. L'hémodialyse ne convient pas aux patients sous rivaroxaban et apixaban, car ces médicaments sont liés aux protéines, et donc non dialysables.
 - Des études de cohortes prospectives ont également montré l'utilité d'un concentré de complexe prothrombique activé (FEIBA)³⁴ pour le dabigatran et l'utilisation de concentrés de complexe prothrombique régulier (concentré de complexe prothrombique : Octaplex, Beriplex, 25-50 UI/kg) pour les inhibiteurs directs du FXa³⁵. Les bienfaits et les risques cliniques qui y sont associés (p. ex. thrombose) devront être précisés dans le cadre d'essais cliniques.
 - Les antifibrinolytiques (acide tranexamique) peuvent également être utilisés en cas d'hémorragie, mais ils ne doivent pas être utilisés de façon concomitante avec un concentré de complexe prothrombique activé ou un concentré de complexe prothrombique (ou en cas de présence de sang dans l'urine ou dans la cavité thoracique).
1. Pour le traitement peropératoire d'une intervention chirurgicale urgente ou non chez des patients prenant des anticoagulants oraux directs, consultez les documents de référence^{31,33}.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)³⁶

La coagulation intravasculaire disséminée peut être déclenchée par plusieurs situations cliniques, dont une

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

destruction massive de tissus, une infection, des complications obstétriques et un cancer. Une activation non contrôlée du système de coagulation va entraîner l'activation ainsi que la consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes. De plus, une importante activation fibrinolytique secondaire se traduira par la destruction de facteurs de coagulation et par la formation de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène nuisant à la polymérisation de la fibrine et à la fonction plaquettaire.

Selon l'équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse, les patients peuvent présenter des complications hémorragiques ou thrombotiques. Chez un patient n'ayant pas d'hémorragie, l'administration d'un traitement visant à supprimer le stimulus déclenchant la coagulation intravasculaire disséminée suffit souvent à inverser le processus. Lorsque survient une hémorragie, on peut stabiliser l'état du patient en remplaçant les facteurs consommés. Le traitement peut inclure la transfusion de plasma congelé, de cryoprécipité (pour le FVIII et le fibrinogène) et de plaquettes (en cas de thrombocytopenie grave). Le concentré de complexe prothrombique est thrombogène en cas de coagulation intravasculaire disséminée et doit être évité³⁰. La transfusion est uniquement réalisée en appoint au traitement du problème clinique sous-jacent ayant provoqué la coagulation intravasculaire disséminée. Le remplacement des facteurs de coagulation n'arrête pas le processus de coagulation intravasculaire disséminée.

Une septicémie bactérienne foudroyante avec coagulation intravasculaire disséminée et nécrose cutanée est associée à un fort taux de morbidité et de mortalité, et on a évalué la place éventuelle des inhibiteurs naturels de protéases en tant qu'agents thérapeutiques. Les résultats d'essais cliniques de phase III semblent indiquer au départ que l'administration de protéine C activée recombinante améliore la survie des personnes atteintes³⁷. Cette constatation n'a toutefois pas été confirmée dans les études subséquentes, notamment un vaste essai comparatif avec placebo chez des patients souffrant d'une septicémie grave et d'un choc septique³⁸. Un vaste essai clinique de phase III portant sur l'administration d'antithrombine n'a pas non plus montré de bienfaits pour la survie³⁹, quoique de récentes études rétrospectives ajustées en fonction de la propension menées au Japon aient montré un important bienfait chez les patients souffrant d'une septicémie grave avec coagulation intravasculaire disséminée sous anti-thrombine⁴⁰. Ces dernières observations nécessiteront une validation prospective. La thrombomoduline soluble recombinante est un autre agent prometteur selon une étude rétrospective effectuée dans plusieurs centres⁴¹.

ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE⁴²

L'angioedème héréditaire est dû à un déficit quantitatif ou fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH), qui joue un rôle régulateur clé dans le système du complément, le système de coagulation intrinsèque et le système fibrinolytique. La prévalence de l'angioedème héréditaire est d'environ 1 sur 50 000. Ce trouble est associé à des mutations du gène *SERPING1* (autrefois connu sous le nom de *C1-INH*), situé sur le chromosome 11. Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. Deux types principaux d'angioedème héréditaire ont été décrits : l'angioedème héréditaire de type 1 est dû à un déficit quantitatif en antigène C1-INH circulant (85 % des cas); et l'angioedème héréditaire de type 2 est associé à un niveau normal d'antigène C1-INH, mais il présente un déficit fonctionnel (15 % des cas)⁴³. Un troisième type d'angioedème héréditaire a également été décrit, mais il n'est associé à aucun déficit en C1-INH. Les symptômes cliniques sont attribués à une production excessive de bradykinine⁴⁴.

Les patients présentant un angioedème héréditaire souffrent de gonflements épisodiques, appelés « crises », qui peuvent toucher n'importe quelle partie du corps. Les crises d'angioedème héréditaire affectent souvent la peau, le visage, les voies respiratoires supérieures, l'oropharynx, le tractus gastro-intestinal, l'extrémité des membres et les organes génitaux. Les œdèmes du visage et de l'oropharynx demeurent les plus préoccupants, car ils peuvent être associés à une obstruction des voies aériennes potentiellement mortelle. L'œdème du tractus gastro-intestinal est souvent associé à des douleurs intenses, à des nausées, à des vomissements, à de la diarrhée et à une occlusion intestinale temporaire pouvant donner lieu à des interventions chirurgicales

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-hereditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

inutiles. Les déclencheurs courants des gonflements sont, entre autres, le stress, des médicaments, les traumatismes, une infection ou une exposition à des hormones.

Bien qu'il soit souvent confondu avec l'angioedème allergique ou anaphylactique, l'angioedème héréditaire se distingue de ces maladies par l'absence d'urticaire et la faible progression des symptômes. Un épisode de gonflement aigu entraîne généralement un œdème progressif du site affecté pendant 24 heures, suivi d'une résorption graduelle sur une période d'un à cinq jours en l'absence de traitement. Toutefois, la fréquence, la durée et la gravité des crises sont variables d'une personne à l'autre. L'angioedème héréditaire ne doit pas être considéré comme une maladie bénigne puisqu'on observe un taux de mortalité atteignant 30 % chez les personnes non traitées ou pour lesquelles un mauvais diagnostic avait été posé⁴⁵.

La prise en charge de l'angioedème héréditaire repose généralement sur deux stratégies : le traitement du gonflement aigu (sur demande) et le traitement pour prévenir les épisodes de gonflement (préventif). Le traitement sur demande peut consister à remplacer le C1-INH ou à réduire la production ou le rôle de la bradykinine. Il existe plusieurs options pour le traitement sur demande :

- Produits de remplacement du C1-INH dérivé du plasma, comme Berinert, à raison de 20 U/kg par bolus intraveineux;
- Icatibant, antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine, à raison de 30 mg par injection sous-cutanée lente toutes les 6 heures, jusqu'à concurrence de trois doses en 24 heures.
- Plasma, à raison de 10 à 15 ml/kg toutes les deux à quatre heures jusqu'à observation d'une amélioration clinique.

Le remplacement du C1-INH dérivé du plasma est le traitement préventif privilégié (Berinert, à raison de 20 U/kg par voie intraveineuse deux fois par semaine, ou Cinryze à raison de 1 000 U par voie intraveineuse deux fois par semaine). Toutefois, dans des cas particuliers, on peut envisager l'acide tranexamique oral (25 mg/kg administrés tous les jours en doses fractionnées) ou le danazol (de 200 à 600 mg tous les jours). Au nombre des nouveaux traitements préventifs, mentionnons le remplacement du C1-INH par voie sous-cutanée et des médicaments qui inhibent la kallikréine. Les corticostéroïdes, l'épinéphrine et les antihistaminiques sont inefficaces pour traiter l'angioedème héréditaire.

CRÉDITS DE DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

Les Associés et les professionnels de la santé qui participent au programme de Maintien du certificat du Collège royal du Canada peuvent obtenir des crédits s'ils lisent le *Guide de la pratique transfusionnelle*. Considérée comme une activité de développement professionnel continu en vertu de la [Section 2 : Activités d'autoapprentissage](#), la lecture d'un chapitre donne droit à **deux crédits**.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Shannon Jackson, M.D., FRCPC, qui a révisé le présent chapitre.

Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions concernant le *Guide de la pratique transfusionnelle*. Vous pouvez également nous transmettre vos idées sur la façon d'améliorer le guide et nous vous en remercions à l'avance. Veuillez communiquer avec nous en remplissant le [formulaire de questions et de commentaires du Guide de la pratique transfusionnelle](#).

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

18. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim F, Klamroth R, Knoebl P, Laffan M, Mahlangu J, Miesbach W, Dalsgaard Nielsen J, Martin-Salces M, Angchaisuksiri P. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 743-54.
19. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, Della Peruta M, Lheriteau E, Patel N, Raj D, Riddell A, Pie J, Rangarajan S, Bevan D, Recht M, Shen YM, Halka KG, Basner-Tschakarjan E, Mingozzi F, High KA, Allay J, Kay MA, Ng CY, Zhou J, Cancio M, Morton CL, Gray JT, Srivastava D, Nienhuis AW, Davidoff AM. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014; 371: 1994-2004.
20. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, Cuker A, Sullivan LM, Majumdar S, Teitel J, McGuinn CE, Ragni MV, Luk AY, Hui D, Wright JF, Chen Y, Liu Y, Wachtel K, Winters A, Tiefenbacher S, Arruda VR, van der Loo JCM, Zelenia O, Takefman D, Carr ME, Couto LB, Anguela XM, High KA. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med* 2017; 377: 2215-27.
21. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, Yu H, Vettermann C, Pierce GF, Wong WY, Pasi KJ. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2017; 377: 2519-30.
22. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2067-80.
23. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N, BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167: 304-26.
24. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 663-9.
25. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, Minford A, Mumford AD, Parapia LA, Perry DJ, Watson SP, Wilde JT, Williams MD, Ukhcdo. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135: 603-33.
26. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56 : 975-83.
27. Lee A, Poon M-C. Inherited platelet functional disorders: General principles and practical aspects of management. *Transfus Apher Sci* 2018.
28. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Diagnostic Criteria for Inherited Platelet Function Disorders for the Canadian Rare Inherited Bleeding Disorders Registry (RIBDR). 2013.
29. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Algorithm for analysis of patients with suspected platelet dysfunction. 2013. <https://www.ahcdc.ca/storage/files/diagnostic-algorithm-2013.pdf> (Last accessed 2018 August 10).
30. National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Recommendations for use of prothrombin complex concentrates in Canada. 2014. Available from: <http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/PCC.html> (Last accessed 2019 Jan 10).
31. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florido R, Hucker W, Mehran R, Messe SR, Pollack CV, Jr., Rodriguez F, Sarode R, Siegal D, Wiggins BS. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 : 3042-67.
32. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res* 2018; 162: 22-31.
33. Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, Gunasekaran K, Ali M, Lavender R, Paje DG. Management of Elective Surgery and Emergent Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 124.
34. Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, Gross PL, Carrier M, Majeed A, Hwang HG, Zondag M. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study. *Thromb Res* 2017; 152: 44-8.
35. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, Carrier M, Crowther MA, Ghosh I, Lazo-Langner A, Zondag M. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-here-ditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.

Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018; 118: 842-851.

36. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018; 131: 845-54.

37. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ, Jr., Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.

38. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gardlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD, PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366: 2055-64.

39. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM, KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.

40. Hayakawa M, Kudo D, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K, Azuhata T, Ito F, Yoshihiro S, Hayakawa K, Nakashima T, Ogura T, Noda E, Nakamura Y, Sekine R, Yoshikawa Y, Sekino M, Ueno K, Okuda Y, Watanabe M, Tampo A, Saito N, Kitai Y, Takahashi H, Kobayashi I, Kondo Y, Matsunaga W, Nachi S, Miike T, Takahashi H, Takauji S, Umakoshi K, Todaka T, Kodaira H, Andoh K, Kasai T, Iwashita Y, Arai H, Murata M, Yamane M, Shiga K, Hori N. Antithrombin Supplementation and Mortality in Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Shock* 2016; 46: 623-31.

41. Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, Uchino S, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K, Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation study group. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. A multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* 2016; 115: 1157-66.

42. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, Farkas H, Varga L, Zingale LC, Binkley K, Wagner E, Adomaitis P, Brosz K, Burnham J, Warrington R, Kalicinsky C, Mace S, McCusker C, Schellenberg R, Celeste L, Hebert J, Valentine K, Poon MC, Serushago B, Neurath D, Yang W, Lacuesta G, Issekutz A, Hamed A, Kamra P, Dean J, Kanani A, Stark D, Rivard GE, Leith E, Tsai E, Wasserman S, Keith PK, Page D, Marchesin S, Longhurst HJ, Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Harmat G, Fust G, Li H, Bouillet L, Caballero T, Moldovan D, Spath PJ, Smith-Foltz S, Nagy I, Nielsen EW, Bucher C, Nordenfelt P, Xiang ZY. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: S30-40.

43. Rosen FS, Pinsky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. *Science* 1965; 148 : 957-8.

44. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron JY, Dumestre-Perard C, Monnier N, Lunardi J, Massot C, Gompel A. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 448.

45. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.

<https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/troubles-de-lhemostase-et-angioedeme-hereditaire>

Date de publication: Vendredi 17 août 2018

Avertissement important : Ce guide se veut un outil éducatif. Les lignes directrices qui y sont formulées à l'égard des soins à prodiguer aux patients ne devraient donc pas être suivies rigoureusement. Leur application trop stricte pourrait en effet donner lieu à l'administration de transfusions inutiles à certains patients, ou au contraire, occasionner des réactions indésirables chez des patients qui recevraient des quantités insuffisantes de sang ou de produits sanguins. Ces lignes directrices visent principalement les **patients adultes** et peuvent ne pas convenir au traitement des enfants. À la lecture des recommandations figurant dans le guide, il importe de garder à l'esprit la nécessité, dans certaines situations, de consulter un spécialiste en médecine transfusionnelle afin d'offrir des soins optimaux aux patients.