

4 AGENTS HÉMOSTATIQUES

4.1 Concentrés de facteurs de coagulation

1. La FMH recommande vivement d'utiliser des **concentrés recombinants ou dérivés de plasma viro-inactivé au lieu de cryoprécipité ou de plasma congelé frais en vue du traitement de l'hémophilie et d'autres troubles de la coagulation génétique.** (Niveau 5) [1, 2]
2. Le guide détaillé de la FMH intitulé *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates* passe en revue les facteurs affectant la qualité, la sécurité, l'homologation, et l'évaluation des produits dérivés du plasma et les principes importants concernés dans le bon choix des produits pour le traitement de l'hémophilie. [2]
3. La FMH publie également le *Registry of Clotting Factor Concentrates*, qui répertorie tous les produits actuellement sur le marché ainsi que leurs spécifications. [3]
4. La FMH n'exprime pas de préférence pour les concentrés recombinants par rapport aux concentrés dérivés de plasma ; le choix entre ces types de produits doit se faire selon les critères locaux.
5. Actuellement, les concentrés dérivés de plasma fabriqués selon les normes des bonnes pratiques de fabrication affichent des résultats exemplaires en matière de sécurité par rapport aux virus à enveloppe lipidique, tels que le VIH et le VHC.
6. La sécurité des produits est le fruit des efforts déployés dans plusieurs domaines :
 - une meilleure sélection des donneurs (exclusion des donneurs à risque) ;
 - l'amélioration des tests de dépistage des donneurs, y compris les tests des acides nucléiques (TAN), appelés aussi dépistage génomique viral (DGV) ;
 - le type et le nombre d'étapes d'inactivation ou d'élimination virale dans le processus de fabrication.
7. Le risque de contracter une maladie à prions par le biais de produits dérivés du plasma existe. En l'absence de tests de dépistage fiables pour une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) et sans étape de fabrication établie pour inactiver le prion de la v-MCJ, ce problème est actuellement traité en excluant le plasma de tous les donneurs perçus à risque. Étant donné l'évolution des nouvelles informations dans ce domaine, il faut que les scientifiques qui prennent des décisions quant au concentré de facteurs de coagulation pour les hémophiles prêtent constamment attention aux recommandations scientifiques actuelles.

Choix de produits

En choisissant les concentrés dérivés de plasma, il faut tenir compte à la fois de la qualité du plasma et du processus de fabrication. Deux aspects méritent une considération particulière :

- la pureté du produit ;
- l'inactivation ou l'élimination virale.

Pureté

1. La pureté des concentrés désigne le pourcentage du composé souhaité (par exemple, le facteur VIII) par rapport aux autres composés présents.
 2. Il n'existe pas de classification des produits en matière de pureté acceptée à l'échelle internationale.
 3. La pureté des concentrés que l'on trouve sur le marché varie beaucoup.
 4. Certains produits présentent un degré de pureté élevée, voire très élevée, au premier stade de leur production, mais sont ensuite stabilisés par l'albumine, ce qui baisse leur pureté finale. D'une manière générale, les produits ayant une pureté supérieure ont tendance à être associés à de faibles rendements de fabrication. Ces concentrés sont donc plus coûteux.
 5. Les concentrés de pureté inférieure peuvent occasionner des réactions allergiques [4, 5]. Chez les patients qui subissent ces déconvenues à répétition, l'administration d'antihistamine immédiatement avant l'injection ou à partir d'une utilisation d'un concentré de pureté plus élevée peut être efficace.
 6. Les concentrés de facteur VIII dérivés de plasma peuvent contenir diverses quantités de facteur de von Willebrand (FVW). Il est donc important de s'assurer de la teneur en facteur VW du produit (comme mesurée par l'activité du cofacteur de la ristocétine) s'ils sont administrés pour soigner la maladie de von Willebrand [6].
 7. **Pour traiter un déficit en facteur IX, il vaut mieux utiliser un produit ne contenant que du facteur IX que des concentrés de complexe prothrombinique (CCP), qui contiennent également d'autres facteurs de coagulation, tels que les facteurs II, VII et X, dont certains peuvent s'activer au cours de la fabrication. Les produits contenant des facteurs de coagulation activés peuvent prédisposer à une thromboembolie. (Niveau 2) [7, 8]**
 8. La sécurité virale des produits n'est pas liée à la pureté, tant que les mesures d'élimination virale adéquate sont en place.
2. De plus en plus, la tendance est d'incorporer deux étapes spécifiques de réduction virale au procédé de fabrication des concentrés.
 - Le traitement thermique est généralement efficace pour neutraliser un large éventail de virus avec et sans enveloppe lipidique, dont le VIH, le VHA et le VHC.
 - Le traitement par solvant/détergent est efficace contre le VHB, le VHC et le VIH, mais n'inactive pas les virus sans enveloppe lipidique, comme le VHA.
 3. Certains virus (comme le parvovirus humain B19) sont relativement résistants à ces types de procédés. Aucune de ces méthodes ne peut neutraliser les prions.
 4. La nanofiltration (ultrafiltration) peut être utilisée pour éliminer les petits virus comme le parvovirus, mais les techniques de filtration actuellement en usage n'éliminent pas le risque de transmission [10].
 5. Un produit créé à partir d'un processus qui incorpore deux étapes de réduction virale ne doit pas être automatiquement privilégié au détriment d'un autre produit qui ne subit qu'une seule étape d'inactivation virale.
 6. Si une seule étape est utilisée, elle doit inactiver de préférence les virus avec et sans enveloppe lipidique.

Concentrés de facteur VIII

1. Les concentrés de facteur VIII sont le traitement privilégié de l'hémophilie A.
2. Tous les produits dérivés de plasma que l'on trouve aujourd'hui sur le marché sont répertoriés dans le *Registry of Clotting Factor Concentrates* de la FMH [3]. Consulter la notice du produit pour obtenir des spécifications.

Posologie/administration

1. Des flacons de concentrés de facteurs sont disponibles à des doses variant d'environ 250 à 3000 unités.
 2. **En l'absence d'inhibiteur, chaque unité de facteur VIII par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur VIII plasmatique à environ 2 UI/dl. (Niveau 4) [11]**
 3. La demi-vie du facteur VIII est environ de 8 à 12 heures.
1. L'inactivation virale dans le processus de fabrication est le seul facteur qui contribue largement à la sécurité des concentrés dérivés de plasma [9].

Inactivation ou élimination virale

4. **Le taux de facteurs du patient doit être mesuré 15 minutes après l'injection pour vérifier la dose calculée. (Niveau 4) [11]**

5. La dose est calculée en multipliant le poids du patient en kilogramme par la hausse du taux de facteur en UI/dl souhaité, multiplié par 0,5.

Exemple : $50 \text{ kg} \times 40$ (hausse du taux désiré en UI/dl) $\times 0,5 = 1\ 000$ unités de facteur VIII. Consulter les tableaux 7-1 et 7-2 pour obtenir des précisions sur le taux de facteur suggéré et la durée de la thérapie de remplacement requise en fonction du type d'hémorragie.

6. **Le facteur VIII doit être injecté par injection intraveineuse à débit lent à un taux ne dépassant pas 3 ml par minute pour les adultes et 100 unités par minute pour les jeunes enfants ou d'après les spécifications du produit. (Niveau 5) [12]**

7. Pour les doses suivantes, il faut idéalement se baser sur la demi-vie du facteur VIII et sur la récupération d'un patient pour un produit donné.

8. Il convient d'utiliser le flacon entier de facteur VIII une fois reconstitué, même si beaucoup de produits semblent avoir une bonne stabilité après leur reconstitution.

9. **L'injection continue évite les hausses et les baisses et est considérée par certains comme avantageuse et plus pratique. Toutefois, il faut surveiller régulièrement les patients pour s'assurer que la pompe fonctionne bien. (Niveau 3) [13, 14]**

10. L'injection continue peut réduire la quantité totale des concentrés de facteurs de coagulation utilisés et peut être plus rentable pour les patients atteints d'hémophilie sévère [15]. Toutefois, il se peut que cette comparaison coût-efficacité dépende des doses utilisées pour les injections en bolus continues et intermittentes. [16].

11. La dose nécessaire à l'injection continue est ajustée en fonction des dosages fréquents de facteurs et du calcul de la clairance. Puisque les concentrés de facteur VIII de très grande pureté sont stables dans les solutions intraveineuses pendant au moins 24 à 48 heures à température ambiante avec moins de 10 % de perte de puissance, il est possible d'utiliser l'injection continue pour une durée équivalente.

Concentrés de facteur IX

1. Les concentrés de facteur IX sont le traitement privilégié de l'hémophilie B.

2. Tous les produits dérivés de plasma que l'on trouve aujourd'hui sur le marché sont répertoriés dans le *Registry of Clotting Factor Concentrates* de la FMH [3]. Consulter la notice du produit pour obtenir des spécifications.

3. Les concentrés de facteur IX entrent dans deux catégories :

- Les concentrés de facteur IX purs pouvant être dérivés de plasma ou recombinants.
- Les concentrés de facteur IX qui contiennent également des facteurs II, VII, IX, et X, également connus sous le nom de concentrés de complexe prothrombinique (CCP), ne sont guère utilisés.

4. **Dans la mesure du possible, il vaut mieux utiliser des concentrés de facteur IX pour traiter l'hémophilie B que les CCP (Niveau 2) [7, 8], notamment dans les cas suivants :**

- intervention chirurgicale ;
- maladie du foie ;
- traitement prolongé à fortes doses ;
- antécédents de thrombose ou tendance thrombotique connue ;
- utilisation concomitante de médicaments connus pour présenter un risque thrombogénique, y compris les antifibrinolytiques.

5. Les produits de facteur IX purifiés ne présentent aucun risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID), contrairement à de fortes doses de CCP.

Posologie/administration

1. Des flacons de concentrés de facteur IX existent en divers dosages variant de 250 à 2 000 unités chacun.

2. **En l'absence d'inhibiteur, chaque unité de facteur IX par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur IX plasmatique d'environ 1 UI/dl. (Niveau 4) [11]**

3. La demi-vie est environ de 18 à 24 heures.

4. **Le taux de facteur IX des patients doit être mesuré environ 15 minutes après l'injection pour vérifier les doses calculées. (Niveau 4) [11]**

5. Le facteur IX recombinant (FIXr) a une récupération inférieure aux produits dérivés de plasma, si bien que chaque unité de facteur IX par kilogramme de poids corporel administrée augmente l'activité du facteur IX d'environ 0,8 UI/dl chez l'adulte, et de 0,7 UI/dl chez les enfants de moins de 15 ans. On ignore les raisons exactes de la récupération inférieure du facteur IX recombinant [17].
6. Pour calculer les doses, il faut multiplier le poids du patient en kilogrammes par la hausse du taux de facteur souhaité.

Exemple: $50 \text{ kg} \times 40$ (hausse du taux souhaité UI/dl) $\times 0,5 = 2000$ unités de facteur IX dérivé de plasma. Pour le facteur IX recombinant, le dosage sera de $2000 \div 0,8$ (ou $2000 \times 1,25$) = 2 500 unités pour les adultes, et de $2000 \div 0,7$ (ou $2000 \times 1,43$) = 2 860 unités pour les enfants. Consulter les tableaux 7-1 et 7-2 pour obtenir des précisions sur le taux de facteur suggéré et la durée de thérapie de remplacement requise en fonction du type d'hémorragie.
7. **Les concentrés de facteur IX doivent être injectés par injection intraveineuse à débit lent à un taux ne dépassant pas 3 ml par minute pour les adultes et 100 unités par minutes pour les jeunes enfants ou selon la notice du produit. (Niveau 5) [12]**
8. **S'ils sont utilisés, les CCP doivent généralement être injectés à la moitié de ce débit. Consulter la notice du produit pour obtenir les instructions. (Niveau 2) [18]**
9. Les concentrés de facteur IX purifiés peuvent être administrés par injection continue (comme dans le cas des concentrés de facteur VIII).
10. Les réactions allergiques peuvent survenir avec des injections de concentrés de facteur IX chez des patients ayant des inhibiteurs anti-facteur IX. Chez ces patients, il se peut que les injections requièrent d'être couvertes avec de l'hydrocortisone [19]. Le changement de marque des concentrés de facteurs de coagulation réduit parfois les symptômes.

4.2 Autres produits de plasma

1. **La FMH est favorable à l'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation au lieu du cryoprécipité ou de plasma frais congelé (PFC) en raison des préoccupations liées à la qualité et à la sécurité. Toutefois, la FMH reconnaît qu'en réalité, ils sont toujours largement utilisés dans les pays où ils sont l'unique option thérapeutique disponible ou abordable. (Niveau 5) [1, 2]**
2. Le cryoprécipité et le PFC ne sont pas assujettis à des procédures d'inactivation virale (comme le traitement thermique ou à base de solvant ou de détergent), ce qui provoque un risque de transmission accru des pathogènes viraux, qui est important en cas d'injections à répétition.
3. Certaines mesures peuvent être prises pour atténuer le risque de transmission de pathogènes viraux, à savoir :
 - la mise en quarantaine du plasma jusqu'à ce que le donneur subisse ou resubisse des tests de dépistage d'anticorps au VIH, à l'hépatite C et à l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), une pratique difficile à mettre en œuvre dans les pays où la proportion des donneurs est faible ;
 - les tests des acides nucléiques (TAN ou DGV) visant à détecter les virus, une technique qui pourrait bien avoir plus d'utilité pour la production de cryoprécipité que pour celle des concentrés de facteurs, étant donné que la dernière est assujettie à des étapes d'inactivation virale [20].
4. Les réactions allergiques sont plus fréquentes après des injections de cryoprécipité que des concentrés de facteurs [21].

Plasma frais congelé (PFC)

1. Comme le PFC contient tous les facteurs de coagulation, il est parfois nécessaire de l'utiliser pour traiter les déficits en facteurs de coagulation.
2. **Il est préférable d'utiliser le cryoprécipité au lieu du PFC pour traiter l'hémophilie A. (Niveau 4) [22]**
3. **En raison des préoccupations liées à la sécurité et la qualité du PFC, son utilisation n'est, dans la mesure du possible, pas recommandée (Niveau) [23].** Toutefois, comme le PFC et le plasma dépourvu de cryoprécipité contiennent le facteur IX, ils peuvent servir à traiter l'hémophilie B dans les pays qui ne sont pas en mesure d'acheter des concentrés de facteurs IX dérivés de plasma.

4. Il est possible d'appliquer certains traitements virucides sur les sacs de PFC (y compris le traitement à base de solvant/détergent), et l'emploi de sacs traités est recommandé. Toutefois, les traitements virucides peuvent avoir des impacts sur les facteurs de coagulation. Il a été démontré que la préparation à grande échelle de pool de plasma traité par solvant/détergent réduit la proportion des multimères du facteur de VW les plus élevés [24, 25].
2. Le cryoprécipité contient des quantités importantes de facteur VIII (environ 3 à 5 UI/ml) de facteur de VW, de fibrinogène, et de facteur XIII, *mais pas de facteur IX ni de facteur XI*. Le surnageant obtenu est appelé plasma dépourvu de cryoprécipité et contient d'autres facteurs de coagulation comme les facteurs VII, IX, X et XI.

Posologie/administration

1. Un millilitre de plasma frais congelé contient 1 unité d'activité de facteur.
2. Il est généralement difficile d'atteindre des taux de facteurs VIII supérieurs à 30 UI/dl seulement avec le PFC.
3. Les taux de facteurs IX supérieurs à 25 UI/dl sont difficiles à obtenir. **Une dose de départ acceptable est 15 à 20 ml/kg. (Niveau 4) [22]**
3. **En raison des préoccupations liées à la sécurité et la qualité du cryoprécipité, son emploi dans le traitement des troubles de coagulation congénitaux n'est pas recommandé et ne peut être justifié que dans les cas où les concentrés de facteurs de coagulation ne sont pas disponibles. (Niveau 4) [1, 22, 26]**
4. Même si la fabrication de petit pool de cryoprécipité viro-inactivé a été décrite, nous ignorons s'il offre un quelconque avantage relatif à la sécurité virale globale ou au rapport coût-efficacité en comparaison aux larges pools de concentrés fabriqués traditionnellement [27].

Cryoprécipité

1. Le cryoprécipité est préparé par décongélation lente du plasma frais congelé (PFC) à 4 °C pendant 10 à 24 heures. Il se présente sous forme de précipité insoluble et est séparé par centrifugation.

Posologie/administration

1. Un sac de cryoprécipité fabriqué à partir d'une unité de PFC (200 à 250 ml) peut contenir de 70 à 80 unités de facteur VIII dans un volume de 30 à 40 ml.

4.3 Autres options pharmacologiques

1. Outre les concentrés de facteurs de coagulation traditionnels, d'autres agents peuvent s'avérer d'une grande utilité dans un certain nombre de cas importants, dont :
 - la desmopressine ;
 - l'acide tranexamique ;
 - l'acide epsilon aminocaproïque.

Desmopressine (DDAVP)

1. La desmopressine (vasopressine 1-deamino-8-D-arginine, aussi connue sous le nom de DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine qui accroît les taux de plasma du facteur VIII et du facteur VW [28].
2. **La DDAVP peut être le traitement privilégié pour les patients atteints d'hémophilie A légère et modérée lorsque le facteur VIII peut être augmenté à un taux thérapeutique adéquat, car cela évite les dépenses et les risques éventuels de l'utilisation d'un facteur de coagulation. (Niveau 3) [28, 29]**
3. La desmopressine *n'a pas d'incidence sur les taux du facteur IX* et n'est donc d'aucune utilité dans l'hémophilie B.
4. **Il convient de tester la réponse de chaque patient avant l'utilisation thérapeutique, en raison des différences importantes entre eux. La réponse à l'administration intranasale de desmopressine est plus variable, et donc moins prévisible. (Niveau 3) [28, 29]**
5. **La DDAVP est particulièrement utile dans le traitement et la prévention des saignements des femmes conductrices de l'hémophilie. (Niveau 3) [30]**
6. **Bien que la DDAVP ne doive pas être utilisée lors de la grossesse, il a été démontré qu'elle peut être utilisée sans risque lors de l'accouchement et dans**

la période post-partum d'une grossesse normale. Il convient de ne pas l'utiliser lors d'une prééclampsie et d'une éclampsie en raison des taux déjà élevés de facteur de VW. (Niveau 3) [31, 32]

7. Les avantages évidents de la DDAVP par rapport aux autres produits de plasma sont son coût nettement plus bas et l'absence de risque de transmission d'infections virales.
8. La DDAVP peut être également utile pour maîtriser les hémorragies et réduire la prolongation du temps de saignement associé aux troubles de l'hémostase, y compris certains troubles plaquettaires congénitaux.
9. La décision d'utiliser la DDAVP doit reposer sur la concentration de référence du facteur VIII, l'augmentation obtenue et la durée du traitement requis.

Posologie/administration

1. Même si la desmopressine est administrée par voie sous-cutanée chez la plupart des patients, elle peut également être administrée par injection intraveineuse ou par vaporisateur nasal. Il est important de choisir la bonne préparation de desmopressine car certaines préparations à dose inférieure sont utilisées à d'autres fins médicales.
2. Les bonnes préparations incluent :
 - 4 µg/ml pour une utilisation intraveineuse
 - 15 µg/ml pour une utilisation intraveineuse et sous-cutanée
 - 150 µg par dose mesurée sous forme de vaporisation nasale
3. **Une dose unique de 0,3 µg par kg de poids corporel, soit par voie intraveineuse ou sous-cutanée, peut augmenter le taux de facteur VIII de trois à six fois. (Niveau 4) [28, 33]**
4. Pour l'utilisation intraveineuse, la DDAVP est généralement diluée dans au moins 50 à 100 ml de sérum physiologique et administrée par injection intraveineuse à débit lent pendant environ 20 à 30 minutes.
5. On constate un effet maximal environ 60 minutes après l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
6. **L'utilisation répétée très rapprochée de DDAVP sur plusieurs jours peut décroître l'effet (tachyphylaxie). Les concentrés de facteur peuvent être**

nécessaires lorsqu'il faut des taux de facteurs plus élevés pendant plus longtemps. (Niveau 3) [34]

7. L'injection à débit rapide peut provoquer une tachycardie, des rougeurs, des tremblements et des maux d'estomac.
8. **Une vaporisation nasale unique dosée à 1,5 mg/ml dans chaque narine est adaptée pour un adulte. Pour une personne de moins de 40 kg, une dose unique dans une narine est suffisante. (Niveau 4) [35, 36]**
9. Bien que la préparation intranasale existe, certains patients n'arrivent pas à l'utiliser de cette manière, ce qui risque donc d'être moins efficace qu'en administration par voie sous-cutanée.
10. **Sous l'effet de son action antidiurétique, la rétention d'eau et l'hyponatrémie peuvent être problématiques. Lorsque plusieurs doses sont administrées, l'osmolalité du plasma ou la teneur en sodium doit être mesurée. (Niveau 4) [28, 37]**
11. Chez la plupart des adultes, l'hyponatrémie n'est pas fréquente.
12. **À cause de la rétention d'eau, la DDVAP doit être utilisée avec précaution chez les jeunes enfants et est déconseillée chez des enfants de moins de deux ans qui risquent de faire des crises épileptiques suite aux œdèmes cérébraux causés par la rétention d'eau. (Niveau 4) [38, 39]**
13. **Nous avons constaté des cas de thrombose (y compris, d'infarctus du myocarde) après une injection de DDAVP. Par conséquent, elle doit être utilisée avec précaution chez des patients ayant des antécédents, ou un risque, de maladie cardiovasculaire. (Niveau 4) [33]**

Acide tranexamique

1. L'acide tranexamique est un antifibrinolytique qui inhibe complètement l'activation du plasminogène en plasmine.
2. Il favorise la stabilité des caillots et est utile en guise de traitements complémentaires de l'hémophilie et de certains troubles de coagulation. [40]
3. **Un traitement régulier à base d'acide tranexamique seul n'est d'aucune utilité dans la prévention de l'hémarthrose chez les hémophiles. (Niveau 4) [40]**

4. **Toutefois, il est précieux pour maîtriser les saignements de l'épiderme et des muqueuses superficielles (par exemple, le saignement bucco-dentaire, l'épistaxis et la ménorragie).** (Niveau 2) [41-43]
5. **L'acide tranexamique est particulièrement utile dans les interventions chirurgicales dentaires et peut être utilisé pour maîtriser le saignement bucco-dentaire associé à l'éruption ou à la perte de dents** (Niveau 4) [42-44]
8. **L'acide tranexamique peut être administré seul ou en combinaison avec des doses standards de concentrés de facteurs de coagulation.** (Niveau 4) [45]
9. **L'acide tranexamique ne doit pas être administré aux patients souffrant de déficit en facteur IX qui reçoivent des concentrés de complexe prothrombotique (CCP), car le risque de thromboembolie peut être exacerbé.** (Niveau 5) [46]

Posologie/administration

1. L'acide tranexamique est généralement administré en tant que comprimé oral trois à quatre fois par jour. Il peut aussi être administré par injection intraveineuse deux à trois par jour et existe également en tant que bain de bouche.
2. En ce qui concerne les effets secondaires, il ne provoque que rarement des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement ou diarrhée), mais ces symptômes disparaissent généralement en réduisant la posologie. Lorsqu'il est administré par injection intraveineuse, le débit doit être lent pour éviter de donner des vertiges et de l'hypotension.
3. Il existe aussi sous forme de sirop pour les enfants. S'il n'est pas disponible, il est possible d'écraser un comprimé et de le dissoudre dans de l'eau propre pour une application topique pour stopper le saignement des lésions des muqueuses.
4. L'acide tranexamique est généralement prescrit pendant sept jours après une extraction dentaire pour prévenir un saignement postopératoire.
5. Étant donné que l'acide tranexamique est excrété par les reins, il faut réduire la dose en cas d'insuffisance rénale afin d'éviter une accumulation toxique.
6. *L'utilisation d'acide tranexamique est contre-indiquée pour le traitement de l'hématurie*, car son utilisation peut empêcher la dissolution des caillots dans l'urètre, ce qui provoque des uropathies obstructives graves et une possible perte permanente de la fonction rénale
7. De même, le médicament est contre-indiqué lors d'interventions chirurgicales thoraciques, à cause du risque de formation d'hématomes insolubles.
10. **Si le traitement avec les deux agents est jugé nécessaire, il est recommandé de laisser passer au moins 12 heures entre la dernière dose du CCPA et l'administration d'acide tranexamique.** (Niveau 5) [46]
11. **Par contre, la thromboembolie est moins probable lorsque l'acide tranexamique est utilisé en combinaison avec le facteur VIIa recombinant pour améliorer l'hémostase.** (Niveau 4) [47]

Acide epsilon aminocaproïque

1. L'acide epsilon aminocaproïque (EACA) est semblable à l'acide tranexamique, mais il est moins largement utilisé car il a une demi-vie plasmatique plus courte, est moins puissant et plus toxique [40].

Posologie/administration

1. L'EACA est typiquement administré chez les adultes par voie orale ou par intraveineuse toutes les quatre à six heures jusqu'à 24 g par jour.
2. Il existe aussi en sirop de 250 mg/ml.
3. Les troubles gastro-intestinaux sont une complication fréquente ; il est souvent très utile de réduire la dose.
4. La myopathie est un effet secondaire rare que l'on a constaté en particulier en rapport avec le traitement à base d'acide aminocaproïque (mais sans acide tranexamique). Elle survient généralement après l'administration de fortes doses pendant plusieurs semaines.
5. La myopathie est souvent douloureuse et est corrélée à des taux élevés de créatine kinase et même de myoglobulinurie.
6. Dès l'arrêt du médicament, la récupération du patient devrait être totale.

Bibliographie

- Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
- Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
- Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
- Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamont K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
- Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.
- Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
- Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
- Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
- Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
- Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
- Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
- Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
- Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
- Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
- Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
- Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
- Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thrombosis and Hemostasis* 2002;87:431-5.
- Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
- Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
- Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
- O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
- Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
- Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
- Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
- Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S69-73.

27. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.
28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
34. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
41. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.