

Chapitre 5 AGENTS HÉMOSTATIQUES

Steven W. Pipe, Manuel Carcao, Kim Chew, Radoslaw Kaczmarek, Steve Kitchen, Johnny Mahlangu, Margareth C. Ozelo, Ekawat Suwantaraj, Jerzy Windyga, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

RECOMMANDATIONS

5.1 | Introduction

Recommandation 5.1.1

Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH n'exprime aucune préférence pour les concentrés recombinants par rapport aux concentrés dérivés du plasma.

• REMARQUE : le choix entre les différentes catégories de produits doit être réalisé en fonction de critères locaux, comme leur disponibilité, leur coût, mais aussi les préférences du patient. ^{BC}

5.2 | Choix de produits

Recommandation 5.2.1

Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande d'utiliser des produits ayant été autorisés par les agences de régulation officielles chargées de la protection et de la promotion de la santé publique, en tenant compte de la qualité du plasma (à savoir, la pureté du produit) et du processus de fabrication (à savoir, l'inactivation/l'élimination virale).

• REMARQUE : un produit dérivé du plasma 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. Si seule une étape d'inactivation est utilisée, il est préférable qu'elle inactive aussi bien les virus avec et sans enveloppe lipidique. Tout récemment, les produits autorisés à une mise sur le marché ont eu recours à des étapes orthogonales d'inactivation/d'élimination virale.

• REMARQUE : les concentrés de complexe de prothrombine actuels sont considérés plus sûrs que les produits précédents grâce à l'inclusion d'inhibiteurs de coagulation, comme l'héparine, l'antithrombine et les protéines C, S et Z. ^{BC}

5.3 | Concentrés de facteur de coagulation (CFC)

Recommandation 5.3.1

Pour les personnes atteintes d'hémophilie recevant des concentrés de facteur VIII et pour lesquelles il serait souhaitable d'améliorer la prophylaxie, la FMH recommande un suivi pharmacocinétique individualisé.

• REMARQUE : il convient de mesurer le taux maximal de facteur VIII 15 à 30 minutes après l'injection pour vérifier le calcul de la dose administrée. La demi-vie du plasma peut être déterminée par une analyse pharmacocinétique complète (10 à 11 prélèvements sanguins sur une période de 32 à 96 heures) ou grâce à un nombre limité de prélèvements, associé à des estimations basées sur des modèles pharmacocinétiques issus d'une population. ^{BC}

Recommandation 5.3.2

Pour les patients atteints d'hémophilie recevant des concentrés de facteur VIII et pour lesquels il convient d'apporter une correction stable et durable (par exemple, dans le cadre d'une prise en charge périopératoire ou en cas d'épisode hémorragique grave chez un patient ayant un inhibiteur de type faible répondeur), la FMH recommande d'envisager la mise en œuvre d'une injection continue.

• REMARQUE : l'injection continue peut entraîner une réduction de la quantité totale de concentrés de facteur de coagulation utilisés et peut s'avérer économique pour les patients atteints d'hémophilie sévère. Toutefois, l'avantage économique peut dépendre des doses utilisées pour les injections continues et les bolus intermittents.

• REMARQUE : l'injection continue nécessite l'utilisation de pompes spécifiques et la connaissance de la stabilité du concentré de facteur de coagulation après reconstitution dans le dispositif d'injection, et les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour éviter tout dysfonctionnement de la pompe. ^{BC}

Recommandation 5.3.3

Pour traiter le déficit en facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie B, la FMH recommande d'utiliser un produit contenant uniquement du facteur IX, plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine, qui contiennent également d'autres facteurs de coagulation, comme les facteurs II, VII et X, dont certains peuvent être activés pendant la fabrication et prédisposer le patient à une thromboembolie.

• REMARQUE : les concentrés de facteur IX sont associés à un risque réduit de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée, par rapport à ce qui a été observé avec des doses importantes de concentrés de complexe de prothrombine d'ancienne génération. ^{BC}

Chapitre 5 AGENTS HÉMOSTATIQUES

• REMARQUE : à l'heure actuelle, les concentrés de complexe de prothrombine sont considérés plus sûrs que les précédents grâce à l'inclusion d'inhibiteurs de la coagulation, tels que l'héparine, l'antithrombine et les protéines C, S et Z. Néanmoins, avec un traitement intensif (par exemple, dans le cadre d'une prise en charge périopératoire), les facteurs de coagulation prothrombiques peuvent s'accumuler dans le plasma et augmenter le risque de complications thromboemboliques. En cas d'utilisation de fortes doses de concentrés de complexe de prothrombine pour normaliser le taux de facteur IX, il convient d'envisager une thromboprophylaxie. ^{BC}

Recommandation 5.3.4

Pour les patients atteints d'hémophilie B nécessitant un traitement prolongé à fortes doses, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. ^{BC}

Recommandation 5.3.5

Pour les patients atteints d'hémophilie B devant subir une intervention chirurgicale, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. ^{BC}

Recommandation 5.3.6:

Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant une maladie du foie, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. ^{BC}

Recommandation 5.3.7

Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant des antécédents de thrombose ou une tendance thrombotique connue, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. ^{BC}

Recommandation 5.3.8

Pour les patients atteints d'hémophilie B utilisant de façon concomitante des médicaments connus pour présenter un risque thrombogénique, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. ^{BC}

Recommandation 5.3.9

Pour les personnes atteintes d'hémophilie recevant des concentrés de facteur IX et pour lesquelles il serait souhaitable d'améliorer la prophylaxie, la FMH recommande un suivi pharmacocinétique individualisé.

• REMARQUE : il convient de mesurer le taux maximal de facteur IX 15 à 30 minutes après l'injection pour vérifier le calcul de la dose administrée. La demi-vie du plasma peut être déterminée par une analyse pharmacocinétique complète (10 à 11 prélèvements sanguins sur une à deux semaines) ou grâce à un nombre limité de prélèvements, associé à des estimations basées sur des modèles pharmacocinétiques issus d'une population. ^{BC}

Recommandation 5.3.10

Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B, il n'existe aucune donnée probante indiquant l'existence de questions de sécurité sur le plan clinique permettant d'émettre une quelconque recommandation parmi les différents mécanismes d'action (par exemple, PEGylation, fusion Fc, fusion albumine) utilisés pour prolonger la demi-vie des concentrés de facteur de coagulation. ^{BC}

Recommandation 5.3.11

Les patients atteints d'hémophilie qui passent de concentrés de facteur standards à des concentrés à demi-vie prolongée ont, en règle générale, recours à moins d'injections, mais les concentrés à demi-vie prolongée peuvent également être utilisés pour obtenir un taux résiduel plus important et optimiser la prophylaxie.

• REMARQUE : le dosage en fonction de la pharmacocinétique, comme indiqué dans les recommandations 5.3.1 et 5.3.9, permet une prophylaxie plus individualisée. ^{BC}

5.4 | Agents de contournement

Recommandation 5.4.1

Pour les personnes atteintes d'hémophilie A avec un inhibiteur nécessitant un traitement pour des complications hémorragiques aiguës ou une intervention chirurgicale, la FMH recommande l'utilisation d'un agent de contournement.

• REMARQUE : les agents de contournement comprennent du facteur VII activé ou du concentré de complexe de prothrombine. ^{BC}

Chapitre 5 AGENTS HÉMOSTATIQUES

Recommandation 5.4.2

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec un inhibiteur ayant des antécédents d'anaphylaxie aux concentrés de facteur IX, il convient d'utiliser du facteur VII activé recombinant dans la mesure où le concentré de complexe de prothrombine activé ne peut être administré. ^{BC}

Recommandation 5.4.3

La FMH recommande que les patients atteints d'hémophilie avec un inhibiteur bénéficient d'une prophylaxie afin de prévenir les épisodes hémorragiques. ^{BC}

5.5 | Autres produits plasmatiques

Recommandation 5.5.1

Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande vivement l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation recombinants ou dérivés du plasma ayant fait l'objet d'une inactivation virale, plutôt que du cryoprécipité ou du plasma frais congelé.

• REMARQUE : la FMH soutient l'utilisation des concentrés de facteur de coagulation, plutôt que du cryoprécipité ou du plasma frais congelé, en raison des préoccupations liées à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des produits. 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. ^{BC}

Recommandation 5.5.2

Pour les patients atteints d'hémophilie, le plasma frais congelé n'est pas recommandé en raison des préoccupations liées à la sécurité et à la qualité.

• REMARQUE : toutefois, la FMH reconnaît qu'en réalité, leur utilisation est encore inévitable dans les pays où ils sont l'unique option thérapeutique disponible ou abordable. ^{BC}

Recommandation 5.5.3:

Pour les patients atteints d'hémophilie, l'utilisation de cryoprécipité n'est pas recommandée en raison des préoccupations liées à la qualité et à la sécurité.

• REMARQUE : l'utilisation de cryoprécipité ne peut être justifiée que dans les cas où les concentrés de facteur de coagulation ne sont pas disponibles, dans la mesure où il n'existe aucun avantage reconnu par rapport aux concentrés de facteur de coagulation. Il est vivement recommandé d'utiliser des techniques d'inactivation virale, si elles sont disponibles. ^{BC}

5.6 | Autres options pharmacologiques

Recommandation 5.6.1

Pour les patients atteints d'hémophilie A mineure ou modérée et les porteuses d'hémophilie A, la FMH recommande d'envisager la desmopressine comme alternative thérapeutique.

• REMARQUE : la FMH recommande de tester la desmopressine avant toute utilisation thérapeutique aux fins d'évaluer la réponse individuelle du facteur VIII. La décision d'utiliser la desmopressine doit reposer sur l'activité du facteur VIII de référence, l'augmentation obtenue et la durée du traitement requis.

• REMARQUE : en règle générale, les effets indésirables les plus courants sont la tachycardie, des rougeurs, des tremblements, des maux d'estomac et des maux de tête, notamment en cas d'injection rapide, et sont, la plupart du temps, légers et transitoires. Toutefois, une hypotension et/ou une hyponatrémie sévère peuvent également survenir.

• REMARQUE : en cas de grossesse, la FMH recommande d'utiliser la desmopressine avec précaution lors de l'accouchement et de la période post partum, et la desmopressine doit être évitée en cas de pré-éclampsie et d'éclampsie.

• REMARQUE : en cas d'administration pendant plus de trois jours consécutifs, l'effet de la desmopressine peut décroître (tachyphylaxie) et le risque de complications, augmenter ; lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des taux de facteur plus élevés sur une période prolongée, il peut donc être nécessaire d'utiliser des concentrés de facteur de coagulation. ^{BC}

Recommandation 5.6.2

Pour les adultes, la FMH recommande de ne pas utiliser la desmopressine plus de trois jours consécutifs et uniquement sous étroite surveillance. Si la desmopressine est administrée plus de deux fois dans la même journée, il convient de limiter la fréquence d'administration à une fois par jour par la suite.

• REMARQUE : en règle générale, les effets indésirables les plus courants sont la tachycardie, des rougeurs, des tremblements, des maux d'estomac et des maux de tête, notamment en cas d'injection rapide, et sont, la plupart du temps, légers et transitoires. Toutefois, une hypotension et/ou une hyponatrémie sévère peuvent également survenir.

• REMARQUE : en cas d'administration pendant plus de trois jours consécutifs, l'effet de la desmopressine peut décroître (tachyphylaxie) et le risque de complications, augmenter ; lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des taux de facteur plus élevés sur une période prolongée, il peut donc être nécessaire d'utiliser des concentrés de facteur de coagulation. ^{BC}

Chapitre 5 AGENTS HÉMOSTATIQUES

Recommandation 5.6.3:

Pour les enfants, la FMH recommande de n'administrer qu'une dose de desmopressine par jour pendant une durée maximale de trois jours consécutifs.

- REMARQUE : en règle générale, les effets indésirables les plus courants sont la tachycardie, des rougeurs, des tremblements, des maux d'estomac et des maux de tête, notamment en cas d'injection rapide, et sont, la plupart du temps, légers et transitoires. Toutefois, une hypotension et/ou une hyponatrémie sévère peuvent également survenir.
- REMARQUE : en cas d'administration pendant plus de trois jours consécutifs, l'effet de la desmopressine peut décroître (tachyphylaxie) et le risque de complications, augmenter; lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des taux de facteur plus élevés sur une période prolongée, il peut donc être nécessaire d'utiliser des concentrés de facteur de coagulation. ^{BC}

Recommandation 5.6.4

Pour les enfants de moins de deux ans, la FMH met en garde sur le fait que la desmopressine est contre indiquée en raison du risque accru de convulsions dû à la rétention d'eau et à l'hyponatrémie. ^{BC}

Recommandation 5.6.5

Pour les patients à risque de maladie cardiovasculaire ou de thrombose, la FMH recommande d'utiliser la desmopressine avec précaution en raison du risque de thromboembolie et d'infarctus du myocarde. ^{BC}

Recommandation 5.6.6

Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande que les antifibrinolytiques soient considérés comme une alternative thérapeutique à utiliser seuls ou comme traitement d'appoint, notamment pour contrôler les saignements muco cutanés (par exemple, épistaxis, saignements buccaux et gastro intestinaux, et ménorragie) et pour la chirurgie dentaire, l'éruption ou la perte de dents.

- REMARQUE : les antifibrinolytiques peuvent être utilisés avec des doses standards de concentrés de facteur de coagulation, notamment des agents de contournement. Toutefois, ils ne doivent pas être associés aux concentrés de complexe de prothrombine en raison du risque accru de thromboembolie. ^{BC}

Recommandation 5.6.7

Pour les patients atteints d'hématurie, la FMH recommande de ne pas utiliser d'antifibrinolytiques, car ils sont contre indiqués pour cette population en raison du risque accru d'uropathie obstructive. ^{BC}

Recommandation 5.6.8

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale, la FMH recommande de réduire les doses d'antifibrinolytiques et d'assurer un suivi étroit. ^{BC}

5.7 | Traitements sans facteur de remplacement

Recommandation 5.7.1

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, la FMH recommande d'utiliser l'emicizumab pour une prophylaxie régulière.

- REMARQUE : pour les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs, la FMH recommande d'utiliser éventuellement l'emicizumab en prophylaxie régulière. ^{BC}