

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Ce chapitre répond aux questions suivantes :

- Qu'est-ce que le traitement par facteurs de la coagulation?
- Quand a-t-on commencé à utiliser le traitement par facteurs de la coagulation et comment a-t-il évolué au fil des ans?
- Comment fabrique-t-on les concentrés de facteurs de la coagulation?
- Quels types de concentrés de facteurs de la coagulation utilise-t-on au Canada?
- Existe-t-il des concentrés de facteurs de la coagulation spéciaux pour les personnes qui développent des inhibiteurs?
- Quels autres médicaments utilise-t-on pour traiter un saignement?
- Comment range-t-on les concentrés de facteurs de la coagulation et les fournitures?
- Quel type et quelle dose de concentré de facteur faut-il utiliser pour votre enfant?
- Comment les médecins calculent-ils la dose de concentré de facteur de la coagulation?
- Quelle est la durée de vie du facteur de la coagulation après la perfusion?
- À quel point les concentrés de facteurs de la coagulation sont-ils sécuritaires?
- Les concentrés de facteurs modernes peuvent-ils transmettre des maladies?
- Quelle est la différence entre rappel, retrait et mise en quarantaine, lorsqu'il s'agit des concentrés de facteurs de la coagulation?
- Qui est responsable du système d'approvisionnement sanguin au Canada?

Man-Chiu Poon, M.D., FRCPC

Directeur, Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Comprehensive Care Program, Calgary (Alberta)

Shannon Jackson, M.D., FRCPC

Hématologue, Hemophilia Program - Adult Division, St. Paul's Hospital, Vancouver (Colombie-Britannique)

Morna Brown, inf. aut.

Infirmière-coordonnatrice, Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Comprehensive Care Program, Calgary (Alberta)

Wilma McClure, inf. aut.

Infirmière-coordonnatrice, Dr. John Akabutu Comprehensive Centre for Bleeding Disorders, Edmonton (Alberta)




« Contrairement à mon père, mon fils n'aura pas à subir d'incompréhension ni à recevoir de traitements effractifs pendant sa croissance. Dorénavant, les enfants hémophiles peuvent avoir confiance en l'avenir. Nous devons nous assurer que nos produits sont sécuritaires pour être rassurés sur l'avenir. »

■ Qu'est-ce que le traitement par facteurs de la coagulation?

Lorsqu'un enfant atteint d'hémophilie présente un saignement, il faut lui administrer un traitement pour aider son organisme à fabriquer un caillot sanguin et à enrayer ainsi le saignement. Ce traitement est appelé *traitement par concentré de facteur de la coagulation*. Le médicament en soi est un *concentré de facteur de la coagulation* (aussi appelé concentré de facteur). On l'injecte directement dans une veine. C'est ce qu'on appelle une *perfusion intraveineuse*. Le facteur de la coagulation commence à agir immédiatement pour enrayer le saignement.

Une perfusion peut également être administrée juste avant une activité ou sur une base régulière pour prévenir les saignements. Un traitement de ce type est appelé *prophylaxie*.

 Pour plus de renseignements sur le traitement préventif, voir **Chapitre 6, Le rôle de la prophylaxie.**

■ Quand a-t-on commencé à utiliser le traitement par facteurs de la coagulation et comment a-t-il évolué au fil des ans?

Le premier traitement par concentré de facteur de la coagulation a été administré au XIX^e siècle, mais ce n'est qu'au XX^e siècle qu'on a commencé à bien comprendre les problèmes d'hémostase inhérents à l'hémophilie et que des traitements efficaces ont pu être mis au point.

- En 1840, on a administré une transfusion de sang entier à un garçon âgé de 11 ans atteint d'hémophilie qui saignait après avoir subi une intervention.
- En 1920, on a commencé à administrer du plasma pour traiter les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie. Le plasma est un liquide jaunâtre que l'on retrouve dans le sang entier et qui demeure après l'extraction de toutes les cellules sanguines. On peut congeler le plasma et le conserver pendant

5

Traitement par facteurs de la coagulation

plusieurs mois, puis le décongeler au besoin. Le plasma frais congelé (PFC) renferme de nombreuses protéines, dont le facteur VIII et le facteur IX nécessaires à la coagulation du sang. Malheureusement, dans ce produit sanguin, les protéines de facteur VIII ou IX n'étaient pas suffisamment concentrées pour enrayer les hémorragies majeures. L'appareil circulatoire de l'organisme devenait surchargé avant qu'une quantité suffisante de facteur de la coagulation ne puisse être administrée.


- En 1964, la Dre Judith Pool a découvert que le facteur VIII était très concentré dans le *cryoprécipité*, le sédiment qui se forme lorsqu'on s'y prend d'une certaine façon pour dégeler le plasma frais congelé. Cette découverte a révolutionné le traitement de l'hémophilie A. Il n'allait plus être nécessaire de se rendre à l'hôpital pour administrer le traitement, on pourrait désormais le recevoir en clinique externe, et même à domicile.
- Également à la fin des années 1960 et au début des années 1970, on a mis au point des concentrés de facteurs de la coagulation en séparant les diverses protéines de la coagulation que l'on retrouve dans le plasma. Étant donné que les concentrés de facteurs renfermaient plus de protéines de facteurs de la coagulation dans un volume de liquide moindre, ils étaient encore plus efficaces que les cryoprécipités pour enrayer les saignements. Ils étaient également plus pratiques parce que ces poudres lyophilisées (desséchées par le froid) pouvaient être réfrigérées, puis dissoutes dans de l'eau stérile au besoin. Cela signifiait qu'une personne atteinte d'hémophilie pouvait les transporter avec elle. Les voyages devenaient possibles.
- À cette époque, les concentrés de facteurs de la coagulation étaient entièrement faits de plasma humain. Cependant, on ne savait pas, à l'époque, comment éliminer les virus humains parfois présents dans le plasma. Cela a eu pour conséquence tragique que les virus de l'hépatite et du VIH ont été transmis lors de l'administration de produits sanguins contaminés au cours des années 1970 et 1980. De nos jours, les concentrés de



En 1964, la Dre Judith Pool a découvert que le facteur VIII était très concentré dans le *cryoprécipité*.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

facteurs dérivés du plasma offerts au Canada sont sécuritaires et libres des virus de l'hépatite et du VIH.  Voir la section

À quel point les concentrés de facteurs de la coagulation sont-ils sécuritaires?, un peu plus loin dans ce chapitre.

- De nos jours, il existe des *concentrés de facteurs de la coagulation recombinants*. Les facteurs de la coagulation recombinants sont fabriqués en laboratoire par génie génétique plutôt qu'avec du plasma humain. Ce sont les produits les plus sécuritaires actuellement sur le marché. Les chercheurs travaillent toujours à mettre au point des façons plus pratiques et plus efficaces de traiter l'hémophilie. Un exemple est la mise au point de concentrés de facteurs de la coagulation à action prolongée qui offriraient la possibilité d'espacer les perfusions prophylactiques. Le facteur VIII recombinant à longue action fait actuellement l'objet d'études cliniques. Un autre exemple est la mise au point de concentrés de facteur VIII qui généreraient de meilleures réponses chez les patients porteurs d'anticorps (ou inhibiteurs) dirigés contre les concentrés de facteur VIII réguliers.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Tableau 1

L'histoire des facteurs de la coagulation au Canada

Année d'introduction au Canada	Produit	Procédé de fabrication, inactivation virale
1947	Sang entier frais Plasma frais congelé (PFC)	Aucun procédé d'inactivation virale
1965	Cryoprécipité (facteur VIII)	Aucun procédé d'inactivation virale
1968 1969	Concentré de facteur dérivé du plasma (lyophilisé) Concentré de facteur VIII Concentré de facteur IX	Aucun procédé d'inactivation virale
1985	Concentré de facteur dérivé du plasma (lyophilisé), avec inactivation virale Concentré de facteur VIII, IX	Inactivation virale par chaleur sèche
1987 1988 1987 1991	Concentré de facteur dérivé du plasma (lyophilisé), avec inactivation virale rehaussée Concentré de facteur VIII Concentré de facteur IX Concentré de facteur VIII de haute pureté, Monoclata® Concentré de facteur IX de haute pureté, Immunine®	Inactivation virale par chaleur humide, pasteurisation, traitement par solvants-détergents Anticorps monoclonal purifié

MYTHE :

LE SANG D'UN HÉMOPHILE EST « CLAIR ». C'EST CE QUI FAIT QU'IL SAIGNE DAVANTAGE.

RÉALITÉ :

Le sang d'une personne hémophile n'est ni plus clair ni plus épais que la normale. Son apparence est tout à fait identique. Le nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes est entièrement normal. La seule différence est l'absence d'une protéine, soit le facteur VIII ou le facteur IX. Ces protéines sont extrêmement petites. En fait, le poids total de la protéine de facteur VIII qui manque dans le sang d'un adulte hémophile est d'environ 1/10 000 de gramme. En termes de volume, cette quantité de facteur VIII équivaut grosso modo à une tête d'épingle.

suite à la page 5-5

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Tableau 1

L'histoire des facteurs de la coagulation au Canada (suite)

Année d'introduction au Canada	Produit	Procédé de fabrication, inactivation virale
	Concentrés de facteur VIII obtenus par génie génétique (recombinants)	
1993	Concentrés de facteur VIII : Kogenate [®] , Helixate [®] , Recombinate [®]	Protéines humaines et animales dans les étapes de mise en culture cellulaire/fabrication et de purification du facteur VIII. Le produit final (flacon) renferme de l'albumine humaine pour stabilisation
1997	Concentré de facteur IX : BeneFIX [®]	Mise en culture cellulaire/fabrication/purification/stabilisation sans protéines animales ou humaines
2000	Concentrés de facteur VIII : Kogenate [®] FS, Helixate [®] FS	Protéines plasmatiques humaines dans les cultures cellulaires et protéines murines (de souris) requises pour l'étape de purification du facteur VIII durant la fabrication, mais produit final stabilisé dans du sucrose plutôt que de l'albumine
2006	Concentré de facteur VIII : Advate [®]	Aucune protéine humaine dans le processus de culture cellulaire. L'étape de purification du facteur VIII durant la fabrication requiert un anticorps murin. Le produit final est stabilisé dans du sucrose.
2008	Concentré de facteur VIII : Xyntha [®]	Comme précédemment, mais l'anticorps murin n'est pas utilisé à l'étape de purification.

5

Traitement par facteurs de la coagulation


■ Comment fabrique-t-on les concentrés de facteurs de la coagulation?

Il existe deux grands types de concentrés de facteurs de la coagulation. Ils sont soit dérivés du plasma (fabriqués à partir de plasma), soit recombinants (obtenus par génie génétique).

Les *concentrés de facteurs de la coagulation dérivés du plasma* sont fabriqués à partir de plasma humain. Le plasma renferme de nombreux facteurs de la coagulation, de même que d'autres protéines.

Les **concentrés de facteurs de la coagulation dérivés du plasma** sont fabriqués comme suit :

1. Le facteur de la coagulation spécifique est extrait du plasma.
2. Il est purifié puis concentré.
3. Il est soumis à un traitement qui inactive ou détruit tout virus susceptible d'être présent; étant donné que le plasma est d'origine humaine, il peut renfermer des virus humains.
4. Il est lyophilisé, c'est-à-dire séché à froid et une fois en poudre, il est placé dans de petits flacons de verre.

 Pour plus de renseignements sur les étapes physiques d'élimination, d'inactivation ou de destruction des virus potentiels, voir **À quel point les concentrés de facteurs de la coagulation sont-ils sécuritaires?**, plus loin dans ce chapitre.

Les **concentrés de facteurs de la coagulation recombinants** sont fabriqués comme suit :

1. Un gène humain chargé de l'assemblage des facteurs de la coagulation est placé dans une lignée cellulaire animale.
2. La lignée cellulaire est mise en culture et fabrique alors des protéines de facteur de la coagulation très semblables aux protéines humaines.
3. Le facteur de la coagulation est ensuite extrait de la culture cellulaire.



5

Traitement par facteurs de la coagulation

4. Les protéines sont purifiées, ce qui s'effectue au moyen d'une série d'étapes permettant d'éliminer toutes les substances présentes dans le liquide de culture cellulaire, à l'exception du facteur de coagulation désiré.
5. Finalement, le facteur de la coagulation est transformé en poudre lyophilisée et placé dans des flacons.

Les chercheurs travaillent d'arrache-pied pour créer des concentrés de facteurs de la coagulation qui ne renferment aucune trace de sang humain. Les premiers concentrés de facteur VIII recombinants (Kogenate®, Helixate® et Recombinate®) renfermaient de l'albumine, une protéine humaine que l'on trouve dans le plasma, comme agent stabilisateur du facteur VIII dans la préparation finale. De nouvelles versions de ces concentrés de facteur VIII recombinants ont maintenant été mises au point.

Les concentrés de facteur VIII recombinants actuellement offerts sont additionnés de sucrose plutôt que d'albumine comme agent stabilisateur dans leur préparation finale. Bien que l'albumine soit retirée du produit final, certains de ces produits (Kogenate® FS, Helixate® FS) requièrent quand même encore de très petites quantités d'albumine humaine dans leur milieu de culture cellulaire pour nourrir les cellules chargées de fabriquer les protéines. Ces produits font appel à un anticorps murin (qui est par la suite éliminé) au cours du procédé de purification. Un autre concentré de facteur VIII recombinant actuellement offert (Advate®) est fabriqué sans ajout de



protéines plasmatiques humaines pour nourrir la lignée cellulaire, bien qu'un anticorps murin soit encore employé lors du procédé de purification du facteur VIII. Récemment, les fabricants d'un nouveau concentré de facteur VIII recombinant (Xyntha®) ont utilisé une protéine de synthèse fabriquée en laboratoire pour remplacer l'anticorps murin lors du procédé de purification. Ce concentré de facteur VIII recombinant (Xyntha®) a subi l'élimination d'une portion superflue de la molécule. Pour plus de sécurité, les concentrés de

facteur VIII recombinants subissent désormais des étapes d'inactivation virale additionnelles lors de leur fabrication.


Tout sur
l'hémophilie

Guide
à l'intention
des
familles

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Le facteur IX recombinant BeneFIX® ne fait pas appel à l'albumine et ne renferme aucune autre protéine humaine qui lui serait ajoutée au cours du processus de fabrication.

 Pour plus de renseignements sur les futurs concentrés de facteurs de la coagulation, voir **Chapitre 16, L'avenir du traitement de l'hémophilie.**

■ Quels types de concentrés de facteurs de la coagulation utilise-t-on au Canada?


Au Canada, presque toutes les personnes atteintes d'hémophilie A et la plupart des personnes atteintes d'hémophilie B utilisent des concentrés de facteurs recombinants. Certaines personnes utilisent encore des concentrés dérivés du plasma hautement purifiés et soumis à des procédés d'inactivation virale.

Étant donné que des produits plus purs et plus sécuritaires sont désormais accessibles, on n'utilise plus les cryoprécipités (qui ne sont pas soumis à l'inactivation virale) pour traiter le déficit en facteur VIII, ni le plasma pour traiter le déficit en facteur IX.

■ Existe-t-il des concentrés de facteurs de la coagulation spéciaux pour les personnes qui développent des inhibiteurs?

Les inhibiteurs sont des anticorps fabriqués par le système immunitaire de l'organisme. Les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII détruisent l'activité coagulante contenue dans la perfusion de concentré de facteur VIII. Les inhibiteurs dirigés contre le facteur IX font la même chose à l'endroit du concentré de facteur IX.

Des inhibiteurs se développent chez certaines personnes qui reçoivent des concentrés de facteur VIII ou de facteur IX. En présence d'inhibiteurs, les traitements habituels de l'hémophilie A et de l'hémophilie B agissent moins bien.

 Pour plus de renseignements sur les inhibiteurs, voir **Chapitre 8, Complications de l'hémophilie.**




« J'ai grandi avec des inhibiteurs et une partie du problème résidait dans le fait que je ne savais pas comment on allait me traiter et combien de jours d'école j'allais manquer chaque fois que j'éprouvais un problème. »

5

Traitement par facteurs de la coagulation

On peut utiliser plusieurs concentrés de facteurs de la coagulation pour traiter les saignements chez des personnes qui ont développé des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.

- Les **concentrés de facteur VIII** (Kogenate® FS, Helixate® FS, Advate® et Xyntha®) sont utilisés lorsque le taux d'inhibiteurs est bas. Dans ces cas, il est possible de vaincre l'effet des inhibiteurs en administrant une dose plus forte de concentré de facteur VIII. Les concentrés de facteur VIII peuvent aussi être utilisés pour un traitement d'*immunotolérance*.
- Les **concentrés de complexe prothrombique activé** (FEIBA® VH, pour Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) sont des concentrés dérivés du plasma qui renferment de nombreux facteurs de la coagulation activés et inactivés qui peuvent « contourner » l'action des inhibiteurs. En revanche, ils risquent de provoquer une coagulation indésirable dans la circulation sanguine et par conséquent le médecin de votre enfant risque de limiter le nombre de doses qu'il est possible de lui administrer au cours d'une période donnée. Également, ces concentrés ne doivent pas être administrés avec des *antifibrinolytiques*.

 Voir la section **Quels autres médicaments utilise-t-on pour traiter un saignement?**, un peu plus loin dans ce chapitre.

Ensemble, ces produits accroissent le risque de formation de caillots sanguins indésirables.

- Le **facteur VIIa recombinant** (Niasase®) est un concentré de facteur VII activé qui peut contourner l'action des inhibiteurs et traite efficacement les saignements chez les personnes qui présentent des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.
- Le **facteur VIII porcin** (Hyate:C) était utilisé dans le passé, mais n'est plus offert. Le produit était purifié à partir de plasma de porc soumis à des tests de dépistage et utilisé pour le traitement des saignements chez les personnes qui avaient des inhibiteurs parce qu'il résistait davantage aux inhibiteurs que le facteur VIII d'origine humaine. Il arrivait toutefois que des gens développent également des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII porcin. Une forme recombinante de facteur VIII porcin fait actuellement l'objet d'études cliniques et sera vraisemblablement offerte dans un avenir rapproché.



5

Traitement par facteurs de la coagulation

Plusieurs concentrés de facteurs de la coagulation sont utilisés pour traiter les saignements chez des personnes qui présentent des inhibiteurs dirigés contre le facteur IX.

- Les **concentrés de facteur IX** (BeneFIX®, Immunine® VH) sont utilisés lorsque le taux d'inhibiteurs est bas; on peut alors en surmonter les effets en utilisant une dose plus forte de facteur IX.
- Le **facteur VIIa recombinant** (Niaستase®) est un concentré de facteur VII activé qui peut contourner l'action des inhibiteurs et traite efficacement les saignements chez les enfants qui présentent des inhibiteurs dirigés contre le facteur IX.

■ Quels autres médicaments utilise-t-on pour traiter un saignement?

L'**acétate de desmopressine** (aussi appelé DDAVP) est un médicament synthétique qui ressemble de près à une hormone naturelle. Il agit en libérant dans la circulation sanguine les réserves de facteur de von Willebrand et de facteur VIII. Le facteur de von Willebrand est la protéine manquante dans un autre trouble de la coagulation appelé maladie de von Willebrand.

La desmopressine est utile chez certains enfants qui souffrent d'hémophilie A légère. La desmopressine peut être administrée comme suit :

1. Perfusion intraveineuse (dans une veine) ou injection sous-cutanée (sous la peau). Ces formes de desmopressine portent le nom de DDAVP® pour injection ou Octostim®. Prendre note que le DDAVP® pour injection renferme 4 microgrammes (mcg) par flacon de 1 millilitre (mL) et Octostim® renferme 15 mcg par flacon de 1 millilitre. **Il s'agit du même médicament offert en des concentrations différentes.**
2. Vaporisateur nasal. Ce médicament porte le nom d'Octostim® en vaporisateur nasal et libère 150 mcg par vaporisation.



5

Traitement par facteurs de la coagulation

Habituellement, le médecin commencera d'abord par essayer le médicament chez votre enfant (à un moment où il ne semble pas présenter de saignements) pour vérifier s'il lui convient. La desmopressine n'est pas efficace chez tous les enfants qui souffrent d'hémophilie A légère. Le test peut devoir être répété à mesure que l'enfant grandit.

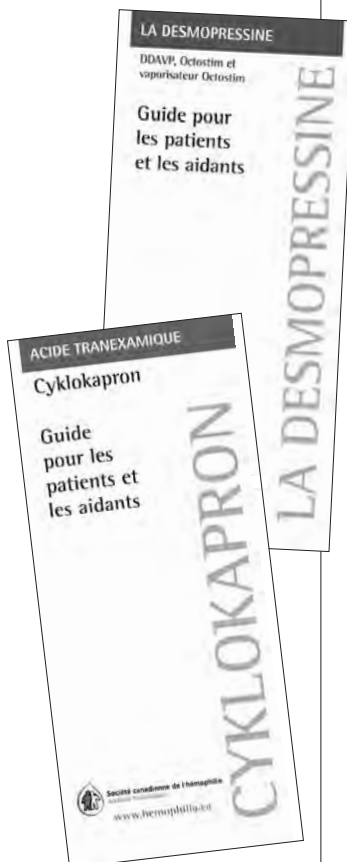
La desmopressine exerce une activité *antidiurétique* qui cause une rétention d'eau qui peut entraîner une baisse des taux plasmatiques de sodium. Cet effet est plus problématique chez les très jeunes enfants. C'est pourquoi on s'abstient généralement d'administrer de la desmopressine aux enfants de moins de deux ans.

La desmopressine aide l'organisme à libérer le facteur VIII et le facteur de von Willebrand de leurs réservoirs naturels. Une fois ces facteurs de la coagulation libérés, il faut un peu de temps à l'organisme pour en fabriquer d'autres et constituer de nouvelles réserves. Donc, même si votre enfant répond bien au médicament, il risque d'avoir quand même besoin de concentrés de facteurs de la coagulation en cas d'hémorragie plus grave ou de chirurgie.

La desmopressine n'agit **pas** chez les personnes qui souffrent d'hémophilie B (déficit en facteur IX).

L'**antifibrinolytique** appelé acide tranéxamique (Cyklokapron®) contribue à empêcher les enzymes naturelles de l'organisme de détruire les caillots. L'utilisation d'un antifibrinolytique réduit le risque de reprise du saignement. Les antifibrinolytiques sont particulièrement utiles pour les saignements de bouche, lors d'extractions dentaires ou de saignements de nez.

- Cyklokapron® est présenté sous forme de comprimés volumineux que l'on peut écraser et mélanger à des aliments ou à une boisson si votre enfant ne peut pas avaler facilement de comprimés.
- Cyklokapron® est également présenté sous forme liquide pour administration en perfusions intraveineuses (IV) qui peuvent être utilisées si votre enfant est hospitalisé en vue d'une chirurgie. Il peut également être administré sous forme de rinçage de bouche lors d'interventions dentaires.



Tout sur
l'hémophilie

Guide
à l'intention
des
familles

5

Traitement par facteurs de la coagulation

- Il existe un autre antifibrinolytique. Il s'agit de l'acide epsilon-aminocaproïque (Amicar®), mais ce produit n'est plus offert au Canada.

Les antifibrinolytiques sont souvent utilisés en association avec des concentrés de facteurs de la coagulation. Ils peuvent réduire le nombre de doses de concentré de facteur de la coagulation dont votre enfant aura besoin pour traiter un saignement.

Rappelez-vous les importants points suivants lorsque vous utilisez des antifibrinolytiques :

- Administrez les antifibrinolytiques pendant la durée entière du traitement recommandé par le médecin de votre enfant, même si les saignements ont cessé. En effet, les antifibrinolytiques agissent en empêchant le saignement de recommencer et permettent ainsi à la plaie de guérir.
- N'administrez pas d'antifibrinolytiques si votre enfant présente du sang dans son urine. De volumineux caillots risqueraient de se former dans ses reins ou sa vessie. Les caillots dans les reins ou la vessie peuvent avoir le même effet que les calculs (ou pierres) et provoquer de la douleur et/ou une obstruction au moment de franchir les uretères (conduits qui relient les reins à la vessie) et l'urètre (conduit par lequel l'urine est éliminée hors de l'organisme).
- N'administrez pas d'antifibrinolytiques à votre enfant s'il utilise FEIBA® VH ou des concentrés de facteur IX de faible pureté (aussi appelés concentrés de complexe prothrombique ou CCP). Des caillots indésirables pourraient se former dans sa circulation sanguine.
- Vérifiez toujours auprès du médecin de votre enfant avant de lui administrer des antifibrinolytiques.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

La **thrombine topique** actuellement offerte est dérivée de plasma bovin (de vache), mais une préparation humaine recombinante (Recothrom®) devrait être brevetée au Canada. On l'utilise pour enrayer les saignements cutanés ou buccaux. Il s'agit d'une poudre que l'on applique directement sur le saignement ou sur une gaze humide ou une éponge de gélatine au moyen desquelles on exerce ensuite une pression.

La **colle de fibrine** est vaporisée directement sur la plaie pour former un caillot et enrayer le saignement. Elle est constituée de deux éléments, le fibrinogène et la thrombine. Ces deux éléments renferment aussi une enzyme qui consolide le caillot et un antifibrinolytique qui l'empêche de se décomposer. Le produit est fabriqué à partir de plasma humain soumis à des tests de dépistage et à des procédés d'inactivation virale.

■ Comment range-t-on les concentrés de facteurs de la coagulation et les fournitures?

Les concentrés de facteurs de la coagulation sont très importants pour le traitement de votre enfant et ils sont très coûteux. Manipulez-les avec soin en observant cette marche à suivre :

- Lisez le dépliant de conditionnement. Chaque carton de concentré de facteur renferme un dépliant de conditionnement dans lequel on explique de quelle façon conserver et utiliser le produit.
 - Certains concentrés de facteurs de la coagulation doivent être conservés au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). S'ils ne sont pas rangés au réfrigérateur, ils perdront de leur puissance (activité ou efficacité du facteur de la coagulation).
 - D'autres concentrés de facteurs peuvent être gardés à la température ambiante (jusqu'à 25 °C ou 77 °F) pendant de brèves périodes. Cela peut aller de trois à six mois, selon le facteur de coagulation qu'utilise votre enfant. Après ce temps, le concentré de facteur commencera à perdre de sa puissance. Notez depuis



« Il est plus sage de toujours conserver vos concentrés de facteurs de la coagulation au réfrigérateur. »

5

Traitement par facteurs de la coagulation

combien de temps le produit n'est plus réfrigéré en écrivant sur la boîte l'heure et la date où le concentré de facteur a été retiré du réfrigérateur.

- N'exposez pas le concentré de facteur au gel ou à des températures supérieures à 25 °C. Le gel peut endommager les flacons, ce qui compromet la stérilité du produit. S'il est exposé à la chaleur, le facteur de coagulation peut perdre de son efficacité.
- En voyage, il faut garder les concentrés de facteurs dans une glacière avec de la glace ou un bloc réfrigérant.
- Informez-vous auprès de l'équipe soignante de votre CTH si vous avez des questions. Si vous croyez que votre facteur de la coagulation n'a pas été conservé dans des conditions idéales, parlez-en au personnel de votre CTH. Ne prenez pas l'initiative de jeter vos concentrés de facteurs.
- Gardez les fournitures requises pour administrer les perfusions de concentré de facteur (seringues, aiguilles, etc.) dans un endroit propre et sécuritaire, hors de la portée des enfants.
- Jetez toutes les aiguilles et les fournitures qui ont été en contact avec le sang dans un contenant pour objets tranchants. Suivez les conseils de votre CTH pour ce qui est de l'entreposage et de la manipulation de vos fournitures.

■ Quel type et quelle dose de concentré de facteur faut-il utiliser pour votre enfant?

Si votre enfant est inscrit à un programme de perfusion à domicile, votre CTH vous donnera des instructions spécifiques sur :

- le traitement des saignements
 - le type de concentré de facteur à utiliser (comme prescrit)
 - et la dose
- la prévention des saignements (prophylaxie)
 - le type de concentré de facteur à utiliser (comme prescrit)
 - la dose
 - et la fréquence des perfusions

Ces instructions seront modifiées :

- selon la réponse de votre enfant à la dose et à la fréquence des perfusions administrées, et
- à mesure qu'il grandira

Il est important de toujours suivre les instructions de votre CTH et de poser vos questions si vous éprouvez le moindre problème.

Vous devez :

- administrer la perfusion de concentré de facteur comme prévu ou immédiatement après un saignement;
- remplir le carnet de suivi des saignements après chaque perfusion de concentré de facteur;
- toujours communiquer avec votre CTH ou vous présenter à l'hôpital si le saignement ne répond pas bien au premier traitement.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Carte *Facteur d'abord*

Pour plus de commodité et pour la sécurité de votre enfant, votre CTH vous remettra une carte *Facteur d'abord* qui renseignera les médecins de l'hôpital et de l'urgence sur :

- le concentré de facteur à utiliser, et
- la dose à administrer pour divers épisodes de saignement

La carte sera mise à jour périodiquement à mesure que votre enfant grandira ou que son état évoluera.

Vous devez avoir la carte *Facteur d'abord* sur vous en tout temps au cas où des soins d'urgence seraient requis.

■ Comment les médecins calculent-ils la dose de facteur de la coagulation?


En temps normal, votre médecin calcule la dose de facteur de la coagulation à administrer en fonction de cinq facteurs :

- **Poids corporel** – À mesure que votre enfant grandira, il aura besoin d'une dose plus forte de concentré de facteur pour traiter ses saignements.
- **Type de saignement** – Plus le saignement est grave, plus la quantité de concentré nécessaire est grande.



« Ce n'est pas difficile à comprendre. J'étais sous le choc lorsque je me suis rendu compte que mon fils n'avait pas été traité correctement à l'urgence après s'être frappé à la tête. J'ai décidé de me renseigner sur la quantité de facteur qu'il fallait lui administrer après cela et de vérifier l'exactitude des doses calculées. »

- **Rapidité du traitement** – Si un saignement dure plusieurs heures avant d'être traité, il faut habituellement une dose plus forte de concentré et parfois même, il faut en administrer plus d'une. **C'est pourquoi il est toujours important de traiter rapidement les saignements.**
- **Type d'hémophilie** – La dose est calculée différemment selon qu'il s'agit d'un déficit en facteur VIII ou en facteur IX.
- **Taux de récupération du facteur de la coagulation dans la circulation de l'enfant après la perfusion** – La *récupération* est la quantité de concentré de facteur que l'organisme d'un enfant peut utiliser pour enrayer le saignement, par rapport à la dose perfusée. À l'occasion, l'équipe de votre CTH peut vous demander d'amener l'enfant à la clinique pour qu'il subisse des analyses sanguines afin de déterminer si le facteur de la coagulation fonctionne bien. Cela se révèle particulièrement important si les saignements de votre enfant ne cessent pas comme on le voudrait ou si votre enfant utilise du facteur IX recombinant. Les médecins ont découvert que le taux de récupération du facteur IX peut varier d'un enfant à l'autre. Certains nourrissons peuvent avoir besoin d'une plus grande quantité de facteur de la coagulation par kilogramme que les garçons ou les adultes. Parfois, la dose de facteur de la coagulation doit être ajustée selon l'individu.

Calcul de la dose – Les **Tableaux 2** et **3** montrent la quantité de facteur de la coagulation que votre médecin utilisera généralement pour différents types de saignement. La dose est représentée par un nombre d'*unités internationales* (UI) de concentré par kilogramme de masse corporelle.  Voir le **Tableau 2** pour la dose de facteur VIII et le **Tableau 3** pour la dose de facteur IX.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Tableau 2

Doses de facteur VIII suggérées pour la prévention ou l'arrêt des saignements selon différentes circonstances*

Type de saignement ou d'intervention	Taux souhaité de facteur VIII de la coagulation (% de la normale)	Dose initiale de facteur VIII recombinant ou dérivé du plasma (unités internationales par kilogramme de poids corporel)
Saignements mineurs <ul style="list-style-type: none"> • Début d'un saignement articulaire ou musculaire • Saignement de nez grave • Persistance de sang dans l'urine • Saignement buccal qui ne répond pas à Cyklokapron® 	20 – 30 %	10 – 15 UI/kg
Saignement majeur (dose forte) <ul style="list-style-type: none"> • Saignement articulaire ou musculaire avancé • Saignement au cou, à la langue ou à la gorge • Traitement prophylactique après un important traumatisme sans saignement 	40 – 50 %	20 – 25 UI/kg
Saignement gravissime <ul style="list-style-type: none"> • Blessure grave à la tête • Chirurgie (sauf dentaire) • Saignement après un traumatisme majeur • Saignement intra-abdominal 	70 – 100 %	35 – 50 UI/kg
Extraction dentaire **	40 – 50 %	20 – 25 UI/kg

*Adapté de *Clinical Practice Guidelines. Hemophilia and von Willebrand Disease: Diagnosis, Comprehensive Care and Assessment. (2^e édition, 2^e mise à jour [1999-07-01]). Association canadienne des directeurs des cliniques d'hémophilie.*

**Pour les extractions dentaires, il faut administrer Cyklokapron® pendant plusieurs jours en plus du facteur de la coagulation.

En règle générale, une UI de concentré de facteur VIII perfusée par kilogramme de poids corporel accroît de 2 % l'activité du facteur VIII. Par exemple, un enfant de 10 kilogrammes atteint d'hémophilie A grave a besoin de 250 UI pour que l'activité du facteur VIII passe de 0 % à 50 %.

« Il est toujours important de traiter les saignements rapidement. »

Tableau 3

Doses de facteur IX suggérées pour la prévention ou l'arrêt
des saignements selon différentes circonstances*

Type de saignement ou d'intervention	Taux souhaité de facteur IX de la coagulation (% de la normale)	Dose initiale de facteur IX recombinant BeneFIX® (unités internationales par kilogramme de poids corporel)
Saignements mineurs <ul style="list-style-type: none"> • Début d'un saignement articulaire ou musculaire • Saignement de nez grave • Persistance de sang dans l'urine • Saignement de la bouche qui ne répond pas à Cyklokapron® 	20 – 30 %	25 – 35 UI/kg
Saignement majeur (dose forte) <ul style="list-style-type: none"> • Saignement articulaire ou musculaire avancé • Saignement au cou, à la langue ou à la gorge • Traitement prophylactique après un important traumatisme sans saignement 	40 – 50 %	50 – 60 UI/kg
Saignement gravissime <ul style="list-style-type: none"> • Blessure grave à la tête • Chirurgie (sauf dentaire) • Saignement après un traumatisme majeur • Saignement intra-abdominal 	70 – 100 %	85 – 120 UI/kg
Extraction dentaire **	40 – 50 %	50 – 60 UI/kg

*Adapté de *Clinical Practice Guidelines. Hemophilia and von Willebrand Disease: Diagnosis, Comprehensive Care and Assessment. (2^e édition, 2^e mise à jour [1999-07-01])*. Association canadienne des directeurs des cliniques d'hémophilie.

**Pour les extractions dentaires, il faut administrer Cyklokapron® pendant plusieurs jours en plus du facteur de la coagulation.

En règle générale, une UI de concentré de facteur IX recombinant (BeneFIX®) perfusée par kilogramme de poids corporel accroît de 0,8 % l'activité du facteur IX. Par exemple, un enfant de 10 kilogrammes atteint d'hémophilie B grave a besoin de 600 UI de concentré de facteur IX recombinant pour que l'activité du facteur IX passe de 0 % à 50 %.

Saviez-vous...

que la maladie de Christmas, le nom d'abord donné au déficit en facteur IX, doit son nom à un Torontois nommé Stephen Christmas? Il a été la première personne au monde à recevoir ce diagnostic distinct de l'hémophilie. L'étude effectuée par Biggs et MacFarlane a été publiée dans le *British Medical Journal* à la veille de Noël, en 1952.

Tout sur
l'hémophilie

Guide
à l'intention
des
familles

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Note : Si du concentré de facteur IX dérivé du plasma (Immunine® VH) est utilisé, une UI de concentré de facteur perfusé pour chaque kilogramme de poids corporel accroît l'activité du facteur IX de 1,0 %. Par exemple, un enfant de 10 kilogrammes atteint d'hémophilie B grave a besoin de 500 UI de concentré de facteur IX dérivé du plasma pour que l'activité de son facteur IX passe de 0 % à 50 %.

Étant donné que la dose de facteur IX recombinant varie d'un enfant à l'autre et qu'elle peut changer à mesure que l'enfant grandit, il est recommandé de lui faire subir des analyses sanguines pour confirmer quelle est la bonne dose. Votre CTH peut prendre les arrangements nécessaires pour que votre enfant subisse ce test chaque année pendant sa croissance.



Pour calculer le poids de votre enfant en kilogrammes, mesurez son poids en livres et divisez par 2,2.

Exemple : si votre enfant pèse 20 livres, 20 livres divisées par 2,2, donnent 9,1 kilogrammes.



a.



Après la perfusion :
100 % du taux normal
d'activité du facteur VIII

b.



Après 12 heures : il reste
50 % du taux normal
d'activité du facteur VIII

c.



Après 24 heures : il reste
25 % du taux normal
d'activité du facteur VIII

d.



Après 36 heures : il reste
12,5 % du taux normal
d'activité du facteur VIII

■ Quelle est la durée de vie du facteur de la coagulation après la perfusion?

Le médecin de votre enfant vous parlera peut-être de la *demi-vie* du facteur de la coagulation. La demi-vie correspond au temps requis pour que la moitié de l'activité du facteur perfusé disparaisse de la circulation sanguine de votre enfant. En connaissant la demi-vie, vous pouvez mieux déterminer combien de temps après une première dose de concentré de facteur de la coagulation, il faut en administrer une seconde, le cas échéant. Cela revêt une importance particulière dans les cas de saignements graves ou après une chirurgie.

Une série d'analyses sanguines sont effectuées au cours d'une période de 24 à 48 heures ou plus afin de vérifier quelle est la demi-vie du concentré de facteur de la coagulation selon chaque personne. Cette série de tests est appelée *dosage de la durée de vie*. Le médecin de votre enfant pourrait vous suggérer d'y recourir si les saignements ne cessent pas comme prévu.

En temps normal, la demi-vie du facteur VIII est d'environ 8 à 12 heures. En d'autres termes, après 8 à 12 heures, la moitié du facteur VIII perfusé est éliminée de la circulation sanguine. Dans le cas du facteur IX, la demi-vie est d'environ 18 à 24 heures.

Les verres illustrent le principe de la demi-vie. Dans cet exemple, la demi-vie du facteur de coagulation de l'enfant est de 12 heures. La perfusion a fait augmenter son taux de facteur VIII à 100 % de la normale.

Trois éléments pourraient contribuer à abrégier la demi-vie du concentré de facteur chez votre enfant :

- des particularités individuelles
- la présence d'un saignement actif
- la présence d'un inhibiteur.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

■ À quel point les concentrés de facteurs de la coagulation sont-ils sécuritaires?

Bref historique des concentrés de facteurs dérivés du plasma et des infections hématogènes

Au cours des années 1970 et 1980, on s'est rendu compte que les infections hématogènes (transmises par le sang) constituaient une grave complication du traitement de l'hémophilie au moyen des concentrés de facteurs. De nombreuses personnes atteintes d'hémophilie de par le monde ont contracté le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C au cours de cette période. Ces virus avaient contaminé le sang et les produits sanguins provenant de donneurs de sang eux-mêmes infectés. Des personnes atteintes d'hémophilie recevaient alors du plasma, des cryoprécipités, des concentrés de facteurs dérivés du plasma qui leur étaient prescrits pour maîtriser leurs saignements.

Au Canada...

- Environ 35 pour cent des personnes atteintes d'hémophilie ont été infectées par le VIH, dont environ 90 pour cent des individus atteints d'hémophilie A grave et 40 pour cent des individus atteints d'hémophilie B grave. Le VIH affaiblit le système immunitaire de l'organisme qui n'arrive plus à combattre la maladie. On parle alors de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).
- En 2000, environ 400 de ces personnes, soit plus de la moitié de celles qui avaient contracté le VIH, étaient décédées du sida.
- Environ 70 pour cent des personnes atteintes d'hémophilie ont contracté le virus de l'hépatite C, y compris toutes celles qui utilisaient des produits sanguins régulièrement avant 1988. Le virus de l'hépatite C endommage le foie et la maladie évolue habituellement pendant de nombreuses années. Dans environ 20 pour cent des cas, l'atteinte entraîne une cirrhose du foie qui peut être fatale. L'hépatite C est encore plus dangereuse pour les personnes infectées par le VIH parce que leur système immunitaire est déjà affaibli et qu'elles ont peu de résistance contre le virus.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Ces événements ont été une catastrophe sans pareil pour les patients, les familles et la communauté médicale. Suite à la tragédie, on a toutefois très rapidement apporté des changements aux procédés de fabrication des produits sanguins, dès 1984. Ainsi, les concentrés de facteurs de la coagulation actuellement offerts au Canada sont devenus sécuritaires et les médecins n'ont eu à déplorer aucun autre cas d'infection hématogène par le VIH ou le virus de l'hépatite C depuis 1987 et 1988, respectivement.

Concentrés de facteurs de la coagulation dérivés du plasma offerts aujourd'hui

Les concentrés de facteurs de la coagulation dérivés du plasma sont désormais sécuritaires parce que des améliorations ont été apportées au système de *sélection des donneurs de sang* et aux *tests de dépistage appliqués aux dons de sang*, en plus des techniques modernes de *purification des concentrés de facteurs* et d'*inactivation virale*.

Sélection des donneurs de sang et analyse des dons de sang

Le Canada s'est doté de directives strictes pour la sélection des donneurs, à l'instar de bien d'autres pays dans le monde. Chaque donneur de sang est interrogé chaque fois qu'il vient donner du sang. Grâce à cette sélection, seuls les donneurs en bonne santé ne présentant ni facteurs de risque ni symptômes d'infection virale peuvent donner du sang et du plasma.

Chaque don de sang est soumis à une batterie de tests qui permet de vérifier la présence du VIH, des virus de l'hépatite B et C ou d'autres virus. Si on découvre la moindre trace de ces agents pathogènes dans un don de sang, ce dernier est éliminé et le donneur ne peut plus donner de sang.

5


Traitement par facteurs de la coagulation

Purification du concentré de facteur et inactivation virale

Avant la transformation en concentrés de facteur, on procède à d'autres analyses sur le plasma pour y déceler le moindre signe de la présence d'un virus. Le cas échéant, il est éliminé.

Au cours de leur fabrication, tous les concentrés de facteurs de la coagulation franchissent une série d'étapes visant à en éliminer les impuretés et à tuer ou détruire les virus qui pourraient s'y trouver. Ce procédé d'inactivation/élimination virale auquel les concentrés de facteurs sont soumis repose sur différents traitements : chaleur, solvants-détergents ou nanofiltration. Ces méthodes permettent de détruire ou d'éliminer très efficacement une grande variété de virus, dont celui de l'hépatite B, de l'hépatite C et le VIH.

Une fois le produit final prêt, on le soumet de nouveau à des tests pour vérifier s'il est sécuritaire et s'il répond à toutes les normes de fabrication, y compris aux normes de puissance (activité ou efficacité du facteur de la coagulation).

On conseille à toutes les personnes atteintes d'hémophilie de se faire vacciner contre l'hépatite A et l'hépatite B, si elles ne sont pas déjà immunisées. C'est une étape de plus que l'on peut prendre pour se protéger contre ces maladies.  *Pour plus de renseignements sur l'immunisation, voir Chapitre 10, Grandir avec l'hémophilie.*



5

Traitement par facteurs de la coagulation

En raison des circonstances ayant entouré la transmission du VIH, de l'hépatite B et de l'hépatite C, les autorités responsables du traitement de l'hémophilie et de l'approvisionnement en sang restent à l'affût de tout nouveau danger. À la fin des années 1990, on s'est inquiété de la maladie de Creutzfeldt-Jakob classique (MCJc). Il s'agit d'une maladie fatale rare que l'on croit causée par une protéine difforme appelée prion qui s'attaque au cerveau. Dans de rares cas, elle aurait été transmise d'une personne à une autre. Dans chacun de ces cas, il y avait eu un contact entre le tissu cérébral de deux personnes. Par exemple, certains malades ont été infectés par des instruments chirurgicaux contaminés lors d'une intervention de neurochirurgie.

On a craint également que le prion puisse se transmettre par le sang. Or, des études menées un peu partout dans le monde n'ont fait état d'aucun cas de MCJc transmise par le biais de sang contaminé, que ce soit à des personnes atteintes d'hémophilie ou à d'autres malades traités au moyen de transfusions sanguines. La MCJc est désormais classée parmi les « risques théoriques » uniquement chez les personnes qui reçoivent du sang ou des produits sanguins. Les concentrés de facteurs recombinants sont considérés extrêmement sûrs en ce qui concerne la MCJc.

Une variante de la MCJ (vMCJ) a fait son apparition au Royaume-Uni au cours des années 1990. Cette maladie, tout aussi fatale, serait causée par la consommation de viande bovine provenant d'animaux ayant contracté l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), aussi appelée « maladie de la vache folle ». Des cas de vMCJ chez l'être humain sont apparus dans plusieurs pays d'Europe, notamment au Royaume-Uni.

Les autorités craignent que la vMCJ soit plus infectieuse que la forme de la MCJ plus ancienne et mieux connue. Cette inquiétude vient du fait que la vMCJ a franchi la barrière des espèces pour passer du bovin à l'humain. C'est le seul type d'encéphalopathie spongiforme à avoir effectué un tel saut. À titre de précaution, les autorités nord-américaines ont interdit aux personnes ayant fait de longs séjours dans certains pays d'Europe de donner du sang. Les concentrés de facteur VIII ou de facteur IX distribués aux patients canadiens ont toujours été fabriqués à partir de plasma recueilli en Amérique du Nord, et non pas au Royaume-Uni ou ailleurs en Europe. La vMCJ constitue un énorme problème de santé publique en Europe en

5

Traitement par facteurs de la coagulation

raison du nombre considérable d'individus qui ont consommé de la viande de bœuf contaminée. Les autorités de santé publique suivent de très près l'évolution de cette maladie. Elles se sont aussi dotées d'un programme de surveillance épidémiologique pour les patients atteints d'hémophilie au Royaume-Uni.

En 2008, au Royaume-Uni, un patient atteint d'hémophilie A âgé de 72 ans qui avait reçu du concentré de facteur VIII fabriqué à partir de plasma provenant du Royaume-Uni avant 1998, mais décédé d'une autre cause, s'est révélé porteur de l'agent infectieux responsable de la vMCJ au niveau de la rate lors d'une autopsie de contrôle. Le patient ne présentait aucun symptôme de vMCJ. Certaines preuves solides donnent à penser que ce patient aurait contracté l'infection par le biais du concentré de facteur de la coagulation, et non suite à la consommation de viande de boeuf. En date de 2010, il s'agit du seul cas de transmission de la vMCJ à un patient hémophile par un concentré de facteur.

Les concentrés de facteurs de la coagulation recombinants

Les concentrés de facteurs de la coagulation recombinants sont considérés extrêmement sécuritaires.

Plusieurs concentrés de facteur VIII recombinants (Advate[®], Xyntha[®]) et le concentré de facteur IX (BeneFIX[®]) n'utilisent aucune protéine humaine, ni dans les cultures cellulaires qui servent à fabriquer les protéines de facteur de la coagulation, ni dans le produit final. Certains incorporent des anticorps murins lors du procédé de purification. Le procédé de fabrication des concentrés de facteur VIII recombinants (Kogenate[®] FS, Helixate[®] FS) requièrent des protéines de plasma humain pour nourrir les lignées cellulaires responsables de fabriquer les protéines de facteur de la coagulation, mais ces protéines sont éliminées à l'étape de la purification. Durant le processus, les concentrés de facteurs recombinants subissent toutes les étapes d'inactivation virale et de purification décrites précédemment. Les produits recombinants sont les concentrés de facteurs de la coagulation les plus sécuritaires et sont couramment utilisés au Canada. Aucune transmission virale n'est survenue avec ces concentrés de facteurs recombinants.

 **Voir Comment fabrique-t-on les concentrés de facteurs de la coagulation?** au début de ce chapitre.

« Les concentrés de facteur utilisés au Canada de nos jours, qu'ils soient dérivés du plasma ou qu'ils soient recombinants, ne sont à l'origine d'aucun cas de maladie transmissible comme le sida, l'hépatite B ou l'hépatite C. »


Autres questions d'innocuité

Réactions allergiques



Les concentrés de facteurs de la coagulation peuvent provoquer des réactions allergiques. Elles sont par contre très rares. Elles peuvent être bénignes, et se manifester par de l'urticaire ou de l'érythème, ou graves, et prendre la forme de sibilances ou d'une réaction d'anaphylaxie, une réaction allergique déclenchée par la prise d'aliments ou de médicaments et caractérisée entre autres par une gêne respiratoire, des nausées et des vomissements.

Les réactions graves nécessitent un traitement d'urgence

L'équipe soignante de votre CTH vous expliquera quoi faire si votre enfant présente une réaction allergique. Si vous croyez que votre enfant a manifesté une réaction allergique au concentré de facteur de la coagulation, vous devez en informer votre CTH immédiatement pour qu'il puisse le confirmer et mettre en place un plan pour empêcher que cela se reproduise. Des réactions allergiques peuvent également survenir si le concentré de facteur de la coagulation est administré trop rapidement ou s'il est trop froid. Votre CTH vous fournira une formation et des directives sur la façon d'administrer le concentré de facteur et les mesures à prendre en cas de réactions allergiques, avant que votre enfant ne commence un programme de perfusion à domicile.  Pour plus de renseignements, voir **Chapitre 7, Perfusion à domicile.**

■ Les concentrés de facteurs modernes peuvent-ils transmettre des maladies?

Les concentrés de facteurs utilisés au Canada de nos jours, qu'ils soient dérivés du plasma ou obtenus par génie génétique, ne sont à l'origine d'aucun cas connu de maladie transmissible, comme le sida, l'hépatite B ou l'hépatite C.

Par contre, il reste des virus, comme le *parvovirus B19* et le *virus de l'hépatite A*, qui sont résistants à certaines méthodes d'inactivation virale et peuvent être transmis par des concentrés de facteurs dérivés du plasma.

- Le *parvovirus B19* est un virus auquel la majeure partie de la population générale a été exposée et contre lequel elle est immunisée. Il provoque une infection infantile courante appelée « cinquième maladie » qui est généralement de courte durée et rentre spontanément dans l'ordre. Chez les femmes enceintes ou les personnes dont le système immunitaire est affaibli, le *parvovirus B19* peut cependant provoquer de graves problèmes.
- L'hépatite A cause une inflammation du foie et la jaunisse, qui durent en général quelques semaines. Ce virus n'entraîne pas de maladie hépatique chronique. L'hépatite A se transmet par la consommation d'eau impropre ou d'aliments contaminés en raison d'une piètre hygiène. Toutefois, en Europe au cours des années 1990, plusieurs lots de concentrés de facteurs dérivés du plasma ont transmis l'hépatite A mais aucun autre cas n'a été déclaré depuis. Il existe des vaccins efficaces contre l'hépatite A (souvent combinés à un vaccin contre l'hépatite B). Par conséquent, à titre préventif, on recommande à toutes les personnes atteintes d'hémophilie de se faire vacciner contre l'hépatite A.
- L'hépatite B peut causer une maladie chronique du foie. Étant donné les mesures actuelles de dépistage auprès des donneurs de sang et les techniques d'inactivation virale, on n'a eu à déplorer aucun cas de transmission de l'infection par le biais des concentrés de facteurs modernes. Néanmoins, l'hépatite B continue de poser un risque pour la population générale. Elle peut être transmise lors de rapports sexuels ou par le biais d'aiguilles contaminées. Plusieurs provinces ont instauré des programmes de vaccination universelle contre l'hépatite B pour les enfants. Étant donné qu'il s'agit d'une sage précaution sur le plan de la santé et aussi parce que les personnes atteintes d'hémophilie risquent davantage de devoir recevoir une transfusion sanguine au cours de leur vie, il leur est recommandé de se faire vacciner dès le plus jeune âge.

En théorie, un nouvel agent pathogène encore inconnu pourrait peut-être contaminer un jour l'approvisionnement sanguin. C'est pourquoi il est préférable de privilégier les concentrés de facteurs recombinants dont l'exposition aux protéines humaines est minime, voire nulle.

Vérifiez vos connaissances

Votre fils souffre d'hémophilie A grave (déficit en facteur VIII) et il reçoit un traitement au besoin. Il présente les signes avant-coureurs d'un saignement articulaire. Il pèse 40 kg. Combien d'unités de facteur VIII doit-on lui administrer par perfusion?

Pour vous aider à calculer la posologie, voir la page 18 de ce chapitre.

(La réponse se trouve à la page 17-17.)

■ Quelle est la différence entre rappel, retrait et mise en quarantaine, lorsqu'il s'agit des concentrés de facteurs de la coagulation?**Rappel**

Vous pourriez un jour recevoir de votre CTH un avis selon lequel un concentré de facteur de la coagulation a été rappelé. Cela signifie que le produit n'est peut-être pas totalement sécuritaire. De tels rappels sont très rares. Ils sont émis par le fabricant d'un produit. Le fabricant informe Santé Canada du problème potentiel et des mesures qui ont été prises pour corriger la situation. Si Santé Canada n'est pas satisfait des correctifs apportés par le fabricant, il peut également agir de son côté.

Dans le cas des concentrés de facteurs, au Canada, une chaîne de communication a été établie. Le fabricant informe Santé Canada du problème. Il informe également les distributeurs du produit, la Société canadienne du sang et/ou Héma-Québec (dans la province de Québec). Santé Canada informe également les distributeurs. En retour, ces derniers communiquent avec l'hôpital ou le CTH où le produit a été envoyé. Finalement, les patients sont avisés par leur médecin ou leur infirmière. Cela se fait souvent par téléphone, surtout si la situation est urgente. Le personnel travaillera jusqu'à ce que tout le monde ait été avisé.

Lorsque votre CTH reçoit un avis de rappel, le personnel prend la chose très au sérieux.

- Une fois avisé, il vérifie le produit et les numéros de lots qui sont touchés.
- Il vérifie les dossiers pour déterminer qui a reçu ces produits.
- Il avise les patients concernés par ce rappel dans les plus brefs délais.
- L'équipe de votre CTH vous expliquera la nature du problème et vous indiquera la marche à suivre.
- Si le rappel concerne le traitement de votre enfant, on pourrait vous demander de rapporter les flacons restants.
- Votre enfant pourrait devoir subir un prélèvement sanguin ou d'autres formes de suivi.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

Parfois, des séances d'information sont organisées pour renseigner davantage les personnes concernées et répondre à leurs questions. Tout rappel génère habituellement une certaine anxiété et il est important que vous posiez vos questions et que vous receviez des réponses satisfaisantes. Si ce que rapportent les médias ou les gens vous inquiète, communiquez avec votre CTH; on vous donnera l'heure juste.

En cas de rappel, il est important que les carnets où sont notés les détails concernant les perfusions de concentrés de facteurs soient facilement accessibles, c'est-à-dire, date, nom du produit et numéro de lot. Lorsque votre enfant reçoit un traitement au CTH ou à l'hôpital, l'infirmière qui administre la perfusion consigne tous ces renseignements. **S'il est inscrit à un programme de perfusion à domicile, il faut absolument que vous notiez toutes les perfusions dans le carnet que vous a remis votre CTH, et que vous soumettiez cette information sur une base régulière.**

L'Association des entreprises des médicaments dérivés du sang et analogues (AMDSA) a mis sur pied un système de notification des patients, qui alerte rapidement les patients et les professionnels de la santé inscrits des rappels ou des retraits de produits recombinants et dérivés du plasma (www.patientnotificationsystem.org). L'AMDSA est une organisation mondiale qui réunit les principales sociétés chargées de recueillir le plasma d'origine et les fabricants de produits dérivés du plasma et recombinants.

Vérifiez vos connaissances...

.....

Votre fils reçoit un traitement prophylactique. On lui administre 500 unités de facteur VIII tous les trois jours. Il pèse 25 kg. Cela signifie qu'il reçoit 20 UI/kg. Étant donné que 1 UI par kg fait augmenter son taux de facteur de 2%, donc, 20 UI/kg fait augmenter son degré de facteur VIII de 40%. Votre médecin vous a dit que la demi-vie du facteur VIII chez votre fils est de 12 heures. Quel pourcentage du facteur VIII trouvera-t-on dans sa circulation sanguine après trois jours ?

Pour vous aider à découvrir la réponse à cette question, voir l'illustration à la page 21 de ce chapitre.

(La réponse se trouve à la page 17-18.)

Tout sur
l'hémophilie

Guide
à l'intention
des
familles

« Les rappels, retraits et mises en quarantaine sont des interventions très différentes. Mais du point de vue du consommateur, leurs distinctions sont assez subtiles. Voilà pourquoi il est important de communiquer avec le personnel du CTH. Il saura vous aider à faire la différence. »

Retrait

Le retrait d'un produit survient lorsque le fabricant décide de retirer le produit du marché. Bien que Santé Canada et le fabricant jugent que le produit est sécuritaire, le fabricant estime qu'il ne répond plus à ses normes.

Santé Canada ne met pas le retrait sur le même pied que le rappel. Cela est dû au fait que la sécurité du produit n'est pas en cause. Néanmoins, le personnel de votre CTH observera la même marche à suivre que dans le cas d'un rappel. On vous contactera et on vous demandera de rapporter les flacons de produits qui vous restent.

Mise en quarantaine

La mise en quarantaine survient lorsqu'on retient un produit et qu'on en empêche l'utilisation pendant une brève période en raison d'un problème de qualité potentiel. Pendant ce temps, le fabricant et Santé Canada procèdent à des analyses. Si le problème est fondé, le produit est rappelé ou retiré. S'il n'est pas fondé, le produit est remis en circulation.

Lorsqu'il est question de traitement de l'hémophilie, les personnes gardent le concentré de facteur de la coagulation à la maison. Par conséquent, ils doivent être avisés de la mise en quarantaine pour ne pas utiliser ces produits. Le personnel du CTH vous avisera de rapporter ces produits à la clinique et vous donnera en échange d'autres concentrés. Habituellement, d'autres produits sont utilisés jusqu'à ce que la sécurité du produit mis en quarantaine ait été confirmée.

5

Traitement par facteurs de la coagulation

■ Qui est responsable du système d'approvisionnement sanguin au Canada?

Les groupes suivants jouent un rôle très important au sein du système d'approvisionnement sanguin canadien :

- Héma-Québec (pour la province de Québec) et la Société canadienne du sang (SCS) recueillent le sang et fabriquent les produits sanguins frais, comme les culots globulaires, les plaquettes, le plasma frais congelé pour tous les Canadiens. Ils reçoivent également une part de leur financement des gouvernements provinciaux pour l'achat et la distribution de produits sanguins fractionnés, ce qui comprend tous les concentrés de facteurs de la coagulation. Les concentrés de facteurs de la coagulation sont fabriqués par de grandes sociétés pharmaceutiques multinationales.
- La Direction des produits biologiques et génétiques de Santé Canada est chargée de l'attribution des brevets d'utilisation et de la vérification de l'innocuité du sang et des produits sanguins pour tous les Canadiens.
- Le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI) de Santé Canada veille à la sécurité des produits sanguins en surveillant étroitement d'anciennes et de nouvelles maladies qui pourraient contaminer le sang et les produits sanguins.
- L'Association canadienne des directeurs des cliniques d'hémophilie regroupe les directeurs des centres de traitement de l'hémophilie de tout le Canada. L'ACDCH formule ses recommandations à propos des concentrés de facteurs de la coagulation qui devraient être offerts pour le traitement de l'hémophilie au Canada. Ce groupe surveille l'utilisation et l'innocuité des concentrés de facteurs de la coagulation.
- L'Association canadienne des infirmières et infirmiers en hémophilie (ACIHH) est un groupe qui réunit des infirmières et infirmiers des quatre coins du Canada qui se spécialisent dans les soins aux personnes atteintes de troubles de la coagulation.



5

Traitement par facteurs de la coagulation



Société canadienne de l'hémophilie

« Les concentrés de facteurs sont une ressource inestimable que les Canadiens atteints d'hémophilie doivent utiliser de façon responsable. »

- La Société canadienne de l'hémophilie (SCH) est un groupe de défense des intérêts des consommateurs. Elle représente les gens atteints de troubles de la coagulation. Elle milite en faveur de l'accès à des concentrés de facteurs de la coagulation toujours plus sécuritaires et à des programmes de traitement complet de la meilleure qualité qui soit pour les personnes atteintes d'hémophilie. Elle travaille en outre à promouvoir la sécurité de l'approvisionnement sanguin pour tous les Canadiens..

L'ACDCH, la SCH et l'ACIIH travaillent en étroite collaboration avec les agences gouvernementales et les personnes atteintes d'hémophilie pour faire en sorte que les concentrés de facteurs de la coagulation destinés aux Canadiens soient sécuritaires, efficaces et facilement accessibles et, qu'en outre ils soient utilisés de façon responsable.

Les concentrés de facteurs de la coagulation sont des médicaments très précieux et très coûteux. Les Canadiens atteints d'hémophilie sont chanceux d'avoir un accès universel à des concentrés de facteurs de la meilleure qualité qui soit. Des centaines de dollars sont gaspillés chaque fois qu'un enfant reçoit une forte dose de concentré alors qu'elle n'était pas nécessaire. Des milliers de dollars peuvent aussi s'envoler en fumée quand un flacon se brise, quand on ne respecte pas les directives pour la conservation des concentrés ou si leur date de péremption passe sans qu'ils n'aient été utilisés. Il est important de vous renseigner le plus possible sur cette précieuse ressource et de l'utiliser avec circonspection.



Un jeune garçon atteint d'hémophilie et son père militent ici en faveur des produits recombinants, au nom de la SCH.
La colline parlementaire à Ottawa, 1992