



**Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le
traitement de l'hypofibrinogénémie acquise**



**SOUS-COMITÉ DU CCN SUR LA MISE À JOUR
CONCERNANT L'UTILISATION DU CONCENTRÉ DE FIBRINOGENÈ**

Présidente du CCN : Oksana Prokopchuk Gauk, M.D.

Membres du sous-comité : Katerina Pavenski, M.D., présidente
Taher Rad, M.D.
Susan Nahirniak, M.D.

Représentante du ministère provincial : Corinne Rowswell (Î.-P.-É.)

Coordonnateur du CCN : Rony Skaff

Date de diffusion initiale : 15 décembre 2014

Date de la dernière révision : 26 janvier 2021

Date de publication : 10 mars 2021



TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
SOMMAIRE DES RÉVISIONS.....	5
SECTION 1.0 : PRODUITS DE REMPLACEMENT DU FIBRINOGENÈ AU CANADA.....	6
SECTION 2.0 : CALCUL DE LA DOSE REQUISE DE CONCENTRÉ DE FIBRINOGENÈ.....	7
RÉFÉRENCES	8



LISTE DES ABRÉVIATIONS

CCN Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins



SOMMAIRE DES RÉVISIONS

Date de révision	Détails
Janvier 2021	Révision du document <i>Déclaration du comité sur l'utilisation du concentré de fibrinogène</i> qui devient <i>Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise</i>
	Mise à jour de la teneur en fibrinogène dans le cryoprécipité et le plasma, et ajout de références
	Ajout d'une clarification selon laquelle on ne doit pas recourir au plasma pour simplement remplacer le fibrinogène
	Ajout de termes : approbation de FIBRYGA pour le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise
	Ajout d'un intervalle proposé pour la réévaluation du fibrinogène après l'administration d'un traitement de remplacement
Février 2020	Ajout d'une discussion sur RiaSTAP et FIBRYGA étant donné que deux marques de concentré de fibrinogène sont maintenant offertes par la Société canadienne du sang
	Ajout d'une référence relative à l'étude FIBRES
	Ajout d'un énoncé sur le profil d'innocuité favorable du concentré de fibrinogène par rapport au cryoprécipité ou au plasma congelé utilisé à des fins de remplacement du fibrinogène
Juillet 2018	Ajout de recommandations posologiques pour les patients pédiatriques
	Clarification du seuil de remplacement du fibrinogène suggéré dans le traitement des hémorragies obstétricales



SECTION 1.0 : PRODUITS DE REMPLACEMENT DU FIBRINOGENÈ AU CANADA

Le remplacement du fibrinogène chez les patients atteints d'hypofibrinogénémie acquise joue un rôle important dans la prise en charge notamment des hémorragies obstétricales, des hémorragies massives suivant une chirurgie cardiaque et des traumatismes. Cependant, on manque de données pour guider le choix du meilleur produit à utiliser, et une incertitude demeure quant au taux de fibrinogène à atteindre ou à la dose optimale à administrer. Pour traiter l'hypofibrinogénémie acquise, on utilise présentement le concentré de fibrinogène, le plasma (frais ou frais congelé) ou le cryoprécipité.

Deux produits de concentré de fibrinogène sont offerts au Canada : RiaSTAP (CSL Behring) et FIBRYGA (Octapharma) (1, 2). Ils sont tous deux approuvés pour le traitement de saignements aigus et en prophylaxie chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'afibrinogénémie et d'hypofibrinogénémie congénitale. FIBRYGA est également approuvé à titre de traitement complémentaire pour la prise en charge de saignements graves et incontrôlés chez les patients atteints d'hypofibrinogénémie acquise pendant une intervention chirurgicale (2). Le recours aux concentrés de fibrinogène en présence d'hypofibrinogénémie acquise est appuyé par des études, notamment un essai randomisé de grande qualité auprès de patients hémorragiques ayant subi une intervention cardiovasculaire (3).

Selon les données fournies par les fabricants, les concentrés de fibrinogène contiennent, outre le fibrinogène, des traces d'autres substances, comme le facteur XIII et la fibronectine. Ces substances ne font pas partie des ingrédients actifs dans la monographie de produit, et leur concentration dans le produit final peut varier. Pour cette raison, leur pertinence clinique, le cas échéant, est inconnue. De plus, les deux concentrés de fibrinogène semblent avoir une efficacité similaire dans l'amélioration de la fermeté du caillot selon un modèle *in vitro* d'hypofibrinogénémie de dilution (4).

La principale différence entre ces produits réside dans leur entreposage : FIBRYGA peut être entreposé à la température ambiante jusqu'à 36 mois, tandis que RiaSTAP doit être conservé au réfrigérateur, et sa durée de conservation est de 60 mois (1, 2).

Le plasma est indiqué pour le remplacement de plusieurs facteurs de coagulation, et il ne doit pas être utilisé pour remplacer uniquement le fibrinogène. Le plasma frais et le plasma frais congelé sont jugés équivalents pour ce qui est de l'efficacité clinique. Les risques supplémentaires associés à la transfusion de plasma incluent la surcharge volémique liée à la transfusion (TACO), le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel et les réactions allergiques.

Le cryoprécipité est préparé à partir de plasma congelé décongelé lentement et est indiqué pour le remplacement du fibrinogène chez les patients présentant une hypofibrinogénémie congénitale ou acquise (quantitative ou qualitative) dans les situations d'hémorragie et celles où il y a un risque accru de saignement (p. ex. intervention chirurgicale importante imminente).

À l'heure actuelle, les données ne permettent pas d'établir la supériorité d'une source de fibrinogène de remplacement par rapport aux autres pour ce qui est de l'efficacité clinique. Toutefois, le concentré de fibrinogène est soumis à un procédé d'inactivation des pathogènes et présente un meilleur profil d'innocuité que le plasma congelé et le cryoprécipité en ce qui concerne le risque de transmission de maladies infectieuses. Le concentré de fibrinogène offre également de nombreux avantages sur le plan de la logistique : dosage plus précis, préparation plus simple (aucune décongélation nécessaire et possibilité de préparer la solution au chevet du patient) et administration efficace.



SECTION 2.0 : CALCUL DE LA DOSE REQUISE DE CONCENTRÉ DE FIBRINOGENÈ

Contenu en fibrinogène des produits mentionnés (1, 2, 5-7) :

- Concentré de fibrinogène = 0,9 – 1,3 g par fiole
- Plasma frais congelé (décongelé) = 2,79 +/- 0,50 g/l
- Plasma frais (décongelé) = 2,94 +/- 0,63 g/l
- Cryoprécipité = 0,366 +/- 0,115 g par unité

Le dosage optimal pour ces produits est influencé par :

- la variabilité du taux de fibrinogène des donneurs et donc des composants et produits sanguins;
- le tableau clinique du patient, notamment l'étendue, le volume et le taux du saignement, le taux de fibrinogène initial, la fonction synthétique du foie et le diagnostic sous-jacent.

En situation d'hémorragie obstétrique chez une patiente atteinte d'hypofibrinogénémie acquise, le remplacement du fibrinogène est indiqué lorsque le taux est inférieur à 2 g/l (8, 9). Chez un patient qui saigne abondamment ou en contexte périopératoire chez le patient atteint d'hypofibrinogénémie acquise, le remplacement du fibrinogène est indiqué lorsque le taux est inférieur à 1,5 g/l (10-12).

Les produits de remplacement du fibrinogène qui peuvent être utilisés chez l'adulte atteint d'hypofibrinogénémie acquise sont les suivants :

- Concentré de fibrinogène : 2-4 g
- Cryoprécipité : 10 unités (1 unité/10 kg)
- Plasma frais ou plasma frais congelé : 3-4 unités (10-15 ml/kg)

Pour les nouveau-nés et les patients pédiatriques, il est recommandé de consulter la monographie des produits de même qu'un spécialiste de la prise en charge des coagulopathies chez ces patients avant d'administrer du concentré de fibrinogène. Dans des études publiées (13-14) sur l'hypofibrinogénémie acquise dans ces populations, les doses de concentré de fibrinogène étaient de l'ordre de 30 à 60 mg/kg.

Après l'administration d'un traitement de remplacement du fibrinogène, il faut répéter les analyses sanguines dans les 60 minutes qui suivent afin de mesurer l'accroissement du fibrinogène.

L'augmentation attendue est d'environ 0,5-1,0 g/l (3, 7, 14).



RÉFÉRENCES

1. CSL Behring. RiaSTAP® Fibrinogen Concentrate (Human) product monograph, Approved May 27 2020, control number 237751. <https://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/RiaSTAP/EN/RiaSTAPProduct-Monograph.pdf>. Consulté le 5 janvier 2021.
2. Octapharma. FIBRYGA® Fibrinogen Concentrate (Human) Product Monograph. Approved July 16 2020, control number 230407. https://fibrygaresources.ca/wp-content/uploads/2020/08/Fibryga_ProductMonograph_EN.pdf. Consulté le 15 octobre 2020.
3. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et coll. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. JAMA. Publication en ligne le 21 octobre 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17312>.
4. Haas T, Cushing MM, Asmis LM. Comparison of the efficacy of two human fibrinogen concentrates to treat dilutional coagulopathy in vitro. *Scand J Clin Lab Invest*. Mai 2018;78(3):230-235.
5. Sheffield WP et coll. Stability of thawed apheresis fresh-frozen plasma stored up to 120 hours at 1C to 6C. *J Blood Transfus*. 2016;6260792. doi: 10.1155/2016/6260792. Publication Epub le 24 novembre 2016.
6. Sheffield WP et coll. Quality of frozen transfusable plasma prepared from whole blood donations in Canada: An update. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;49(3):440-446.
7. Circulaire d'information sur l'utilisation des composants sanguins humains — Composants plasmatiques. Mise à jour en janvier 2021. https://www.blood.ca/sites/default/files/1000105044_2021-01-25.pdf. Consulté le 26 janvier 2021.
8. Collins RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015;70(Suppl. 1):78-86.
9. Lier H, von Heymann C, Korte W, et coll. Peripartum Haemorrhage: Haemostatic Aspects of the New German PPH Guideline. *Transfus Med Hemother*. 2018;45(2):127-135.
10. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et coll. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013;11:761-7.
11. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*. 2014;54:1389-405.
12. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 25 février 2015;125(9):1387-93.
13. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Oswald E, Innerhofer P. Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(3):725-731.
14. Galas FRBG, de Almeida JP, Fukushima JT, et coll. Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148:1647-55.