



National Advisory Committee
on Blood and Blood Products

Comité consultatif national sur
le sang et les produits sanguins

**Recommandations concernant l'utilisation des concentrés de complexe
prothrombique au Canada**



RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION DES CONCENTRÉS DE COMPLEXE PROTHROMBIQUE AU CANADA

Président du CCN :	Alan Tinmouth, M.D., FRCPC, M. Sc.
Membres du sous-comité :	Andrew Shih M.D., Président Susan Nahirniak, M.D. Katerina Pavenski, M.D. Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D. Meer-Taher Shabani-Rad, M.D. Kathryn Webert, M.D. <i>(Se reporter aux annexes A et B pour la liste complète des membres du sous-comité)</i>
Représentant du ministère provincial :	Thomas Smith (Ontario)
Coordonnatrice du CCN :	Harleen Kahlon
Date de publication initiale :	16 septembre 2008
Date de la dernière révision :	16 mai 2014
Date de publication :	7 avril 2022



SOMMAIRE

LISTE DES SIGLES.....	3
SOMMAIRE DES RÉVISIONS.....	4
CONTEXTE.....	5
INDICATIONS.....	6
ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET RISQUES.....	10
POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE.....	11
BIBLIOGRAPHIE ET ARTICLES RELUS POUR LA RÉVISION DE 2022.....	15
BIBLIOGRAPHIE ET ARTICLES RELUS POUR LA VERSION INITIALE.....	17
ANNEXE A : MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL DU CCN SUR LES CCP POUR LA RÉVISION DE 2022	20
ANNEXE B : MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL ORIGINAL DU CCN SUR LES CCP.....	21



LISTE DES SIGLES

ASH	American Society of Hematology, Société américaine d'hématologie
AVK	Antagoniste de la vitamine K
CCN	Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins
CCP	Concentré de complexe prothrombique
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
IDT	Inhibiteur direct de la thrombine
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis, Société internationale sur la thrombose et l'hémostase
i.v.	(voie) intraveineuse
RIN	Rapport international normalisé
TIH	Thrombocytopénie induite par l'héparine
UI	Unité internationale



SOMMAIRE DES RÉVISIONS

Février 2022	Mise à jour visant à tenir compte de l'utilisation des CCP en remplacement de facteurs de coagulation chez des populations particulières en cas d'indisponibilité de plasma congelé ou de rapport risques-avantages défavorable du plasma congelé.
	Intégration de la Déclaration du Comité consultatif national sur la neutralisation des anticoagulants oraux directs (AOD) (dernière révision : octobre 2018) en plus d'autres révisions afin d'inclure les données probantes les plus récentes.
	Ajout du schéma posologique suggéré utilisant le poids et le rapport international normalisé (RIN) sur la base d'essais cliniques randomisés et de la posologie pédiatrique suggérée sur la base de données d'observation.
	Ajout de la nécessité de déclaration obligatoire des réactions indésirables aux CCP conformément à la <i>Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses</i> (Loi de Vanessa).
	Mise à jour de la bibliographie, ajout de liens vers la Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise, le cas échéant, et informations détaillées sur les risques associés aux CCP.
Mai 2014	Révision concernant les recommandations posologiques et l'utilisation des CCP dans un contexte ajournable.
	Éclaircissement de diverses recommandations.
Juin 2011	Ajout de Beriplex® comme produit autorisé.
	Inclusion de deux contrôles nationaux concernant Octaplex®, à l'origine de la révision des recommandations posologiques.



CONTEXTE

Le Comité consultatif national (CCN) sur le sang et les produits sanguins est un organe interprovincial ayant pour objet de conseiller les ministères provinciaux et territoriaux de la Santé et la Société canadienne du sang qui assure la fourniture de sang sur des questions d'ordre médical ou technique. Ayant un rôle directeur, il a pour mission de contribuer à définir, concevoir et déployer des initiatives rentables en matière de gestion de l'utilisation du sang dans le but d'optimiser les soins des patients au Canada.

Les concentrés de complexe prothrombique (CCP) contenant quatre facteurs de coagulation actuellement disponibles sur le marché sont des produits fabriqués à partir de plasma humain qui ont été soumis à un traitement par solvant-détergent ou à une nanofiltration pour inactiver ou éliminer les virus, bactéries et parasites. Ils contiennent non seulement les facteurs procoagulants dépendants de la vitamine K (II, VII, IX et X), mais aussi les facteurs anticoagulants naturels dépendants de la vitamine K suivants : la protéine C et la protéine S, fabriquées avec adjonction d'héparine. Les deux CCP actuellement disponibles (Beriplex[®], Octaplex[®]) sont considérés interchangeables dans la pratique.

En 2008, la Société canadienne du sang, les provinces et les territoires ont demandé au CCN d'émettre des recommandations concernant l'utilisation appropriée des CCP commercialisés au Canada, aboutissant ainsi à la rédaction de « Recommandations concernant l'utilisation des concentrés de complexe prothrombique au Canada », document du CCN révisé en 2011 et en 2014. Au vu de nouvelles données probantes et des changements opérés dans la pratique depuis la dernière révision, un groupe de travail s'est réuni en 2021 pour une nouvelle révision et mise à jour des recommandations. Dans ce contexte, le nouveau document a également intégré la Déclaration du CCN sur la neutralisation des anticoagulants oraux directs, publiée en 2018.

Le groupe de travail continue de préconiser que les CCP soient administrés sous la supervision des services de médecine transfusionnelle, en s'appuyant sur l'expertise de médecins spécialistes de la thrombose, de l'hémostase et de la médecine transfusionnelle, en tenant compte de l'évolution de la littérature scientifique et en ayant accès à des établissements diagnostiques et thérapeutiques appropriés pour détecter et prendre en charge d'éventuelles complications.

Ces recommandations tiennent compte de la littérature existante, des données de contrôle et de l'opinion consensuelle du groupe de travail formé en 2021. La liste des situations de conflits d'intérêts potentiels divulguées par les membres du groupe de travail peut être consultée sur le site Web du CCN (www.nacblood.ca).



INDICATIONS

Indications recommandées :

- A. Neutralisation rapide d'antagonistes oraux de la vitamine K (AVK, p. ex. warfarine) ou correction d'un déficit de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K chez des patients présentant un saignement majeur**
- Un saignement majeur, tel qu'il est défini sur l'échelle des saignements de la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH), inclut les événements suivants : 1. saignement [potentiellement] fatal; 2. saignement symptomatique dans une région ou un organe critique, p. ex. hémorragie intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec un syndrome des loges; 3. saignement entraînant une chute de l'hémoglobine ≥ 20 g/l ou la transfusion d'au moins deux unités de culots globulaires.
 - Un saignement critique après une blessure ou une intervention chirurgicale constitue également un saignement majeur dans ce contexte.
- B. Neutralisation rapide d'AVK (p. ex. warfarine) ou correction d'un déficit de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K chez des patients nécessitant une intervention invasive ou chirurgicale urgente (dans les six heures suivantes) associée à un risque de saignement modéré à élevé**
- La demi-vie des CCP, mesurée par leur effet sur le rapport international normalisé (RIN), est d'environ six heures en raison de la courte demi-vie du facteur VII. La vitamine K administrée par voie intraveineuse (i.v.) commence à avoir un effet sur le RIN après environ six heures. Par conséquent, les CCP et la vitamine K doivent être administrés de manière concomitante. Voir la section ci-dessous « Administration de vitamine K pour la neutralisation d'AVK ».
 - Remarque : Étant donné leur délai d'action rapide, les CCP doivent être administrés juste avant une intervention chirurgicale ou un acte invasif afin d'éviter le gaspillage en cas de retard de l'intervention.

Contre-indications :

- A. Patients ayant des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH)**

Indications pour lesquelles les CCP ne sont généralement pas recommandés :

- A. Neutralisation du traitement anticoagulant oral par AVK avant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive planifiée (non urgente) ou avant un acte urgent associé à un faible risque de saignement**
- Pour les procédures planifiées (non urgentes) nécessitant l'interruption temporaire d'un traitement anticoagulant, il convient d'arrêter l'administration des anticoagulants dans un intervalle garantissant un traitement anticoagulant résiduel minimal au moment de l'intervention chirurgicale. La vitamine K peut éventuellement être utilisée chez des patients recevant des AVK afin d'assurer une hémostase adéquate avant l'intervention.



B. Traitement en cas de RIN élevé sans saignement ni nécessité d'intervention chirurgicale

- Les lignes directrices sur la pratique clinique concernant la gestion du traitement anticoagulant élaborées en 2018 par la Société américaine d'hématologie (ASH) suggèrent qu'il ne faut pas administrer de CCP pour traiter un RIN supérieur à la fourchette thérapeutique chez des patients ne présentant pas de saignement. La vitamine K peut être envisagée (les recommandations correspondantes dépassent la portée du présent document).

C. Neutralisation du dabigatran et d'autres inhibiteurs directs de la thrombine (IDT)

- L'idarucizumab (Praxbind™) est un agent de neutralisation du dabigatran spécifique et efficace qui doit être utilisé chez les patients traités par le dabigatran en cas de saignement majeur lorsqu'un effet anticoagulant résiduel lié au dabigatran cliniquement significatif est documenté par des niveaux spécifiques ou est suspecté en raison de tests routiniers de la coagulation, du moment de la dernière administration de dabigatran (s'il est connu) et de la clairance de la créatinine. Si l'idarucizumab n'est pas disponible, des CCP activés (FEIBA; généralement à raison de 50 UI/kg; 2 000 UI maximum) ou non (généralement à raison de 50 UI/kg; 3 000 UI maximum) peuvent être utilisés à titre de traitement hémostatique non spécifique pour contrer les saignements graves ou engageant le pronostic vital lié au dabigatran.
- Les CCP ne sont donc pas recommandés pour des saignements associés à des IDT autres que le dabigatran.

Populations particulières* :

**Le contexte clinique peut rendre nécessaire l'utilisation de CCP dans ces situations. Chaque cas doit alors être évalué par un médecin connaissant bien ce type de produits.*

A. Traitement de saignements chez des patients recevant un traitement anticoagulant par des inhibiteurs directs du facteur Xa – Les CCP doivent uniquement être envisagés chez des patients présentant un saignement grave ou engageant le pronostic vital.

- Des agents spécifiques de neutralisation des inhibiteurs directs du facteur Xa (y compris le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban), comme l'andexanet alfa, doivent être utilisés le cas échéant. Au moment de la rédaction du document, l'andexanet alfa n'est pas homologué par Santé Canada.
- Il n'y a pas non plus d'essais randomisés publiés évaluant l'efficacité et l'innocuité des CCP pour le traitement de saignements associés aux inhibiteurs directs du facteur Xa.
- La stratégie posologique optimale n'est pas clairement établie, 2 000 UI (dose fixe) ou 25-50 UI/kg (jusqu'à 3 000 UI maximum) étant la posologie la plus souvent recommandée.

Autres considérations pour le traitement :

- D'autres stratégies d'appoint incluent la suspension de l'administration de médicaments augmentant le risque de saignements (p. ex. agents antiplaquettaires), le contrôle de la source du saignement et l'utilisation d'acide



tranéxamique (même s'il n'a pas fait l'objet d'études en cas de saignements associés à un inhibiteur direct du facteur Xa).

- En revanche, il ne faut pas envisager les stratégies suivantes pour le traitement de saignements associés à un inhibiteur direct du facteur Xa : administration de plasma congelé, traitement par vitamine K (sauf en cas de déficit concomitant en vitamine K ou d'administration concomitante d'antagoniste de la vitamine K) et facteur VIIa recombinant.
- Chez des patients sous traitement anticoagulant par des inhibiteurs directs du facteur Xa qui doivent subir une intervention chirurgicale ou un acte invasif en urgence et qui présentent un effet anticoagulant significatif sur le plan clinique est suspecté ou démontré, il convient d'arrêter les anticoagulants dans un intervalle approprié pour garantir une anticoagulation résiduelle minimale s'il est cliniquement approprié de reporter l'intervention chirurgicale ou la procédure.
 - Si l'intervention chirurgicale ne peut être reportée, il est vivement recommandé de consulter un spécialiste en matière de thrombose, d'hémostase ou de médecine transfusionnelle pour guider les analyses biologiques à effectuer avant l'intervention (y compris le taux d'inhibiteur du facteur Xa, le cas échéant, notamment s'il n'y a pas eu de suspension du traitement dans le délai approprié) et la prise en charge des saignements.
 - Bien qu'un RIN élevé suggère la présence d'inhibiteurs directs du facteur Xa, cette valeur ne peut être utilisée comme mesure quantitative du degré d'anticoagulation, ni guider à elle seule l'administration de CCP pour un acte chirurgical ou invasif. Le RIN peut également être normal chez des patients sous effet maximal d'un traitement anticoagulant.
 - Au moment de la rédaction, on ne dispose que de données limitées concernant l'efficacité et l'innocuité des CCP pour la prise en charge de patients traités par des inhibiteurs du facteur Xa qui nécessitent une intervention chirurgicale urgente.
- Le CCN recommande l'élaboration et la mise en œuvre de protocoles hospitaliers ou régionaux, y compris des analyses de laboratoire pertinentes et une gestion de l'hémostase.

B. Utilisation chez des patients présentant des saignements ou hémorragies massives, lorsque le plasma n'est pas disponible — Certains services de soins de santé isolés ou de petite taille peuvent connaître des difficultés pour fournir du plasma à des patients souffrant de saignements, étant donné le manque de dispositifs de décongélation ou l'absence de stocks du fait d'une utilisation rare.

- Du fait du manque de plasma du groupe AB (donneur universel pour le plasma), ce produit peut faire défaut pour les réanimations.
- Des données limitées montrent des résultats comparables entre les CCP ou les concentrés de fibrinogène et le plasma en cas de réanimation traumatologique guidée par des tests viscoélastiques au point de service, suggérant ainsi qu'on peut substituer ces produits au plasma lorsque celui-ci n'est pas facilement disponible.
 - Les stratégies posologiques sont peu concluantes : on propose une dose



standard de 2 000 UI (ou 25 UI/kg arrondi vers le haut pour les patients pédiatriques).

- Les produits de remplacement du fibrinogène doivent être administrés de manière concomitante aux CCP. Les recommandations en la matière figurent dans la [Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise](#).

C. Prise en charge de coagulopathies dans des contextes cliniques où le profil

risques-avantages d'une transfusion de plasma est jugé défavorable — Cela inclut principalement l'utilisation de CCP lorsqu'une transfusion de plasma ne serait pas tolérée en raison d'une surcharge volémique. Il convient d'envisager une évaluation concomitante du taux de fibrinogène. Les recommandations en la matière figurent dans la [Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise](#).

D. Coagulopathie associée à un trouble hépatique – Les CCP peuvent être utilisés à la place du plasma dans ce contexte pour prévenir la surcharge volémique, même si les données probantes concernant l'efficacité et l'innocuité sont limitées pour appuyer cette pratique.

- Le RIN est un marqueur inadéquat pour les troubles de la coagulation en cas de maladie hépatique et n'est pas clairement corrélé à la présence de saignements.
- Plusieurs lignes directrices préconisent de ne pas corriger le RIN avant des procédures à faible risque.
 - Ainsi, les lignes directrices de la Société de radiologie interventionnelle (Society for Interventional Radiology), révisées en 2019, suggèrent de procéder comme suit pour les patients présentant une maladie hépatique chronique : pour les procédures présentant un faible risque de saignement, il n'est pas recommandé de tester le RIN de manière routinière; pour les procédures à fort risque de saignement, le RIN doit être corrigé afin d'être inférieur à 2,5.
- L'utilisation de CCP dans ce contexte peut être associée à la fois à des cas de thrombose et à des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

E. Patients pédiatriques – Des études rétrospectives sur l'utilisation de CCP chez des patients pédiatriques n'ont mis en évidence aucun signe de préjudice. Cependant, on dispose uniquement des publications de données d'observation pour émettre une recommandation sur la posologie ou l'utilisation de ces produits chez l'enfant.

F. Femmes enceintes – Les données publiées sont insuffisantes pour permettre une recommandation sur l'utilisation ou la posologie des CCP dans cette population. La prudence s'impose donc si des CCP doivent être administrés pendant la grossesse, particulièrement au cours de la période périnatale ou au début de la période postpartum, étant donné l'augmentation du risque de thrombose.



- G. Patients ayant un déficit congénital en facteur II ou X** – La décision d'utiliser ou non des CCP et la détermination de la posologie reviennent à la clinique locale spécialisée en matière d'hémophilie ou de troubles héréditaires de la coagulation.
- H. Remplacement de facteurs de coagulation en cas de refus de transfusion de plasma pour des motifs religieux ou autres, lorsque les patients acceptent les produits de protéines dérivés du plasma humain** – Le consentement éclairé et les préférences en matière de produits sanguins doivent être établis pour tous les patients (témoins de Jéhovah ou autres) qui peuvent avoir des croyances personnelles quant au caractère acceptable des produits sanguins. Le cas échéant, il convient d'envisager une évaluation concomitante du taux de fibrinogène. Les recommandations en la matière figurent dans la [Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise](#).
- I. Traitement de troubles de la coagulation ou de saignements pendant une chirurgie cardiaque** – Le CCN a besoin de données plus solides et de meilleure qualité pour être en mesure de recommander l'utilisation des CCP dans ce contexte en tant que norme de soins.
- Au vu de la pratique actuelle, les stratégies posologiques pour les CCP sont variables dans ce contexte, une dose de 25-50 UI/kg étant le plus souvent administrée. La dose la plus faible possible permettant d'atteindre l'hémostase doit être utilisée.
 - Il convient d'envisager une évaluation concomitante du taux de fibrinogène. Les recommandations en la matière figurent dans la [Déclaration du CCN sur l'utilisation de concentré de fibrinogène dans le traitement de l'hypofibrinogénémie acquise](#).
 - Les CCP activés (y compris FEIBA) ne sont pas recommandés en tant que traitement d'appoint hémostatique; ils sont uniquement administrés aux patients hémophiles avec inhibiteurs, conformément à la monographie du produit (contrôle d'épisodes de saignement spontané, interventions chirurgicales ou prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes de saignements chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans).

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET RISQUES

- Les CCP peuvent être associés à un risque accru de thrombose et doivent donc être utilisés avec prudence chez des patients ayant des antécédents récents d'événements thrombotiques (thrombo-embolie veineuse, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, embolie systémique) et de CIVD.
 - Le risque de thrombose signalé avec les CCP utilisés pour neutraliser les AVK se situe entre 1,4 % et 4,2 % dans les différentes études faisant l'objet d'analyses systématiques.
 - Le risque de thrombose après neutralisation des AVK par des CCP n'a pas été démontré comme étant supérieur à celui observé après neutralisation des AVK par du plasma.
 - Si l'on décide d'utiliser ces produits hors indication approuvée chez des patients



présentant des troubles hépatiques ou une CIVD, il convient de consulter la monographie du produit pour obtenir des recommandations détaillées (p. ex. nécessité de mesurer les taux d'antithrombine ou besoin de produits de remplacement).

- Les CCP contiennent également de l'héparine, ce qui peut entraîner ou exacerber une TIH.
- Les monographies des produits font état des autres réactions rapportées, entre autres formation d'anticorps aux inhibiteurs pour un ou plusieurs facteurs et réactions anaphylactiques.
- La *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses* (Loi de Vanessa) introduit des modifications à la *Loi sur les aliments et drogues* et impose la déclaration de réactions indésirables graves. Entrée en vigueur le 16 décembre 2019, cette loi s'applique aux produits de protéines plasmatiques purifiées et inclut la déclaration par les hôpitaux des cas de saignements graves liés à un anticoagulant.
 - Les réactions indésirables graves sont notamment celles qui nécessitent d'hospitaliser le patient ou de prolonger son hospitalisation, entraînent une invalidité ou une incapacité persistante ou significative, engagent le pronostic vital ou sont d'issue fatale.
 - Les règlements relatifs à la déclaration obligatoire des réactions indésirables graves aux médicaments s'appliquent à tous les établissements hospitaliers. Tout patient ou membre du personnel peut soumettre une déclaration de réaction indésirable grave à un médicament. Les politiques hospitalières ou régionales doivent être consultées pour garantir que la déclaration a lieu conformément au protocole local, dans la mesure où cela ne relève pas explicitement des compétences des services de médecine transfusionnelle. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter Santé Canada.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE

La posologie des CCP est fortement variable au Canada et dans la littérature.

- Le groupe de travail a estimé qu'il y avait trop peu de données probantes publiées pour préconiser une posologie plutôt qu'une autre pour neutraliser les AVK et recommande de suivre les normes locales et de surveiller l'efficacité.
 - La variabilité dans la pratique et la littérature s'explique en partie par les RIN cibles différents pour les diverses indications cliniques et par l'importance accordée ou non par les groupes cliniques locaux à la détermination de la dose à partir du poids ou du RIN.
- Les experts s'accordent pour recommander un RIN local cible de 1,5 ou moins pour la neutralisation d'AVK.
 - Cette préconisation se base sur le fait qu'un RIN de 1,5 ou moins est devenu la norme dans la pratique au Canada. Cependant, aucune donnée ne vient étayer de façon claire un lien entre le résultat substitutif de l'abaissement du RIN et la réduction des saignements dans ce contexte.
 - Une hémostasie normale ne nécessite pas des taux de facteurs de 100 %. Bien que les monographies des produits recommandent un retour à la normale des taux de



facteurs, un RIN de 1,5 est probablement équivalent à des taux de facteurs dépendants à la vitamine K d'au moins 30 à 50 %, soit un niveau adéquat pour l'hémostase.

- Les doses uniques ne doivent pas dépasser 3 000 UI.
- Certains contextes cliniques peuvent justifier des ajustements posologiques, p. ex. un poids extrême pour lequel il est recommandé de calculer la dose en fonction du poids corporel maigre.
- Outre des mesures de soutien optimal et la mise en place d'interventions, il peut être envisagé d'administrer des doses répétées de CCP pour des patients présentant un saignement continu et soumis à un effet anticoagulant persistant avéré ou suspecté.
 - Pour les AVK, il convient de s'appuyer sur les valeurs de RIN répétées et la nécessité de traiter le saignement continu. Le RIN peut être calculé et évalué immédiatement après l'administration du produit.
 - Pour le traitement de saignements chez des patients recevant un traitement anticoagulant par inhibiteur direct du facteur Xa, le contexte clinique doit être pris en considération. D'autres analyses de laboratoire, y compris des tests de concentrations de médicaments particuliers et des tests hémostatiques viscoélastiques, peuvent s'avérer utiles, mais devraient être réalisées en consultation avec des spécialistes de la thrombose, de l'hémostase et de la médecine transfusionnelle. Notre groupe d'experts suggère également que les politiques locales devraient définir un maximum pour la dose totale administrée, p. ex. 50 UI/kg ou 4 000 UI dans un intervalle de 24 heures.
- L'équipe clinique chargée du traitement doit veiller à ce que les produits soient administrés en temps opportun aux patients présentant des saignements, lorsque la prise en charge établie dans les protocoles de soins améliore les résultats en matière de neutralisation des AVK.

EXEMPLE de schéma posologique chez l'adulte pour la neutralisation des AVK (en l'absence de politique locale appropriée déjà établie) :

- Le groupe a souligné qu'il n'y a pas eu d'approche consensuelle claire concernant la posologie au sein des précédents groupes de travail mis sur pied pour créer et réviser ce document.
 - Globalement, les études observationnelles ont montré que des stratégies posologiques différentes entraînaient des résultats comparables, même si les données probantes sont limitées par la taille restreinte des échantillons et le manque de rigueur méthodologique.
- Santé Canada a approuvé des schémas posologiques dans la monographie qui sont néanmoins rarement utilisés dans la pratique clinique. Par conséquent, le groupe d'experts propose les recommandations ci-dessous sur la base de la pratique observée au Canada et des données d'essais cliniques disponibles.
- **Selon les pratiques exemplaires actuelles définies dans les lignes directrices, il n'est pas judicieux de procéder à une transfusion de plasma pour neutraliser les AVK (sauf chez des patients ayant des antécédents de TIH).**



Exemple de posologie — option n° 1 : dose unique normalisée

- La littérature fait état de doses uniques normalisées de 25 à 40 UI/kg.
- Un seul essai clinique français, randomisé et multicentrique, comparant 25 UI/kg avec 40 UI/kg a mis en évidence que les deux doses administrées en perfusion rapide permettaient d'obtenir un RIN de 1,5 ou moins chez tous les patients adultes.

Exemple de posologie — option n° 2 : détermination de la dose basée sur le RIN

- Le groupe de travail recommande l'administration d'une dose de 2 000 UI (80 ml) de CCP si le RIN est inconnu, si l'on suspecte l'utilisation d'anticoagulants oraux et s'il existe un saignement majeur.
- À titre d'exemple, le tableau ci-dessous établit comment déterminer la dose à partir du RIN.

	Dose de CCP si RIN entre 1,5 et 3	Dose de CCP si RIN entre 3 et 5	Dose de CCP si RIN > 5
Dose	1 000 UI (40 ml)	2 000 UI (80 ml)	3 000 UI (120 ml)

Option n° 3 : détermination de la dose basée à la fois sur le poids et sur le RIN

- Des essais cliniques randomisés portant sur l'utilisation de CCP pour neutraliser la warfarine ont utilisé la stratégie posologique ci-dessous. Les doses uniques ne doivent pas dépasser 3 000 UI.

	Dose de CCP si RIN entre 2 et 4	Dose de CCP si RIN entre 4 et 6	Dose de CCP si RIN > 6
Dose	25 UI/kg	35 UI/kg	50 UI/kg

EXEMPLE de schéma posologique chez l'enfant pour la neutralisation des AVK (en l'absence d'une politique locale appropriée déjà établie) :

Dose en fonction du poids (kg)	Dose de CCP si RIN < 3	Dose de CCP si RIN > 3
< 10	250 UI (10 ml)	500 UI (20 ml)
10-25	500 UI (20 ml)	750 UI (30 ml)
25-50	750 UI (30 ml)	1 000 UI (40 ml)

Administration :

- Administration par voie intraveineuse. Il ne faut pas ajouter de médicaments directement à un ensemble pour perfusion contenant un composant sanguin ou un autre produit.
- Administration en perfusion i.v. lente (par exemple : 1 000 UI pendant 5 minutes) ou conformément à la monographie du produit.
 - Santé Canada a approuvé des recommandations relatives au débit de perfusion chez l'adulte basées sur la monographie du produit, même si la littérature relative aux données d'observation et l'expérience acquise dans les hôpitaux canadiens suggèrent l'innocuité de débits de perfusion plus rapides (p. ex. 1 000 UI en 5 minutes).
- De préférence, la perfusion doit avoir lieu via un accès i.v. périphérique. La prudence est de



mise en cas de perfusion par une voie centrale et il convient alors de suivre les débits de perfusion recommandés dans la monographie.

Vitamine K pour la neutralisation d'AVK :

- Le groupe de travail composé d'experts recommande l'administration intraveineuse de vitamine K pour la neutralisation d'AVK. Lorsque la vitamine K est utilisée à titre d'alternative, la formulation injectable qui peut être administrée par voie orale ou intraveineuse est privilégiée. La vitamine K orale a un délai d'action plus lent que la vitamine K administrée par voie i.v. Les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée ne sont pas recommandées pour la vitamine K.
- Les médecins cliniciens ne devraient pas hésiter à prescrire de la vitamine K par voie i.v. car cela n'empêche pas la reprise d'une anticoagulation orale (résistance à la warfarine) dans le cadre d'une administration à des doses appropriées. De plus, pour les rares cas de résistance à la warfarine, d'autres anticoagulants peuvent être utilisés.
- Pour les patients recevant des AVK avec un RIN entre 4,5 et 10 sans saignement cliniquement significatif, les lignes directrices de l'ASH relatives à la prise en charge de la thrombo-embolie veineuse préconisent uniquement de suspendre temporairement les AVK, sans administrer de vitamine K.

Surveillance post-administration en cas de neutralisation d'AVK :

Comme la dose-effet ne constitue pas un paramètre universellement applicable, l'efficacité de la dose pour la neutralisation d'AVK doit être mesurée à l'aide d'un marqueur substitut : le RIN mesuré après l'administration de CCP.

- Si le RIN n'a pas été corrigé pour être inférieur à 1,5 et que l'on ne peut attendre que la vitamine K exerce son action, une dose subséquente de CCP définie sur la base du RIN post-administration pourrait être nécessaire si les saignements persistent.



BIBLIOGRAPHIE ET ARTICLES RELUS POUR LA RÉVISION DE 2022

- Brekelmans, M. P. A., Ginkel, K. V., Daams, J. G., Hutten, B. A., Middeldorp, S., & Coppens, M. (2017). Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*, 44(1), 118-129. doi:10.1007/s11239-017-1506-0
- Callum, J. L., Yeh, C. H., Petrosioniak, A., McVey, M. J., Cope, S., Thompson, T., . . . Pavenski, K. (2019). A regional massive hemorrhage protocol developed through a modified Delphi technique. *CMAJ Open*, 7(3), E546-E561. doi:10.9778/cmajo.20190042
- Chai-Adisaksopha, C., Hillis, C., Siegal, D. M., Movilla, R., Heddle, N., Iorio, A., & Crowther, M. (2016). Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 116(5), 879-890. doi:10.1160/TH16-04-0266
- Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Lawrence, J. H., . . . Investigators, A.-. (2019). Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 380(14), 1326-1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051
- Denas, G., Marzot, F., Offelli, P., Stendardo, A., Cucchini, U., Russo, R., . . . Pengo, V. (2009). Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases. *J Thromb Thrombolysis*, 27(3), 340-347. doi:10.1007/s11239-008-0211-4
- Dentali, F., Marchesi, C., Giorgi Pierfranceschi, M., Crowther, M., Garcia, D., Hylek, E., . . . Ageno, W. (2011). Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost*, 106(3), 429-438. doi:10.1160/TH11-01-0052
- Dietrich, S. K., Rowe, S., Cocchio, C. A., Harmon, A. J., Nerenberg, S. F., & Blankenship, P. S. (2021). Comparison of 3 Different Prothrombin Complex Concentrate Regimens for Emergent Warfarin Reversal: PCCWaR Study. *Ann Pharmacother*, 55(8), 980-987. doi:10.1177/1060028020978568
- Endres, K., St Bernard, R., Chin-Yee, I., Hsia, C., & Lazo-Langner, A. (2020). Efficacy and safety of four-factor prothrombin complex concentrate fixed, weight-based dosing for reversal of warfarin anticoagulation. *Hematology*, 25(1), 489-493. doi:10.1080/16078454.2020.1855745
- Erdoes, G., Koster, A., Ortmann, E., Meesters, M. I., Bolliger, D., Baryshnikova, E., . . . Ravn, H. B. (2021). A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia*, 76(3), 381-392. doi:10.1111/anae.15181
- Fitzgerald, J., Lenihan, M., Callum, J., McCluskey, S. A., Srinivas, C., van Rensburg, A., & Karkouti, K. (2018). Use of prothrombin complex concentrate for management of coagulopathy after cardiac surgery: a propensity score matched comparison to plasma. *Br J Anaesth*, 120(5), 928-934. doi:10.1016/j.bja.2018.02.017
- Goldstein, J. N., Refaai, M. A., Milling, T. J., Jr., Lewis, B., Goldberg-Alberts, R., Hug, B. A., & Sarode, R. (2015). Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 385(9982), 2077-2087. doi:10.1016/S0140-6736(14)61685-8
- Gulati, G., Hevelow, M., George, M., Behling, E., & Siegel, J. (2011). International normalized ratio versus plasma levels of coagulation factors in patients on vitamin K antagonist therapy. *Arch Pathol Lab Med*, 135(4), 490-494. doi:10.1043/2009-0474-OA.1
10.5858/2009-0474-OA.1
- Innerhofer, P., Fries, D., Mittermayr, M., Innerhofer, N., von Langen, D., Hell, T., . . . Oswald, E. (2017). Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*, 4(6), e258-e271. doi:10.1016/S2352-3026(17)30077-7
- Keeling, D., Baglin, T., Tait, C., Watson, H., Perry, D., Baglin, C., . . . British Committee for Standards in, H. (2011). Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*, 154(3), 311-324. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x



- Khorsand, N., Kooistra, H. A., van Hest, R. M., Veeger, N. J., & Meijer, K. (2015). A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy. *Thromb Res*, 135(1), 9-19. doi:10.1016/j.thromres.2014.11.019
- Majeed, A., Agren, A., Holmstrom, M., Bruzelius, M., Chaireti, R., Odeberg, J., . . . Schulman, S. (2017). Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*, 130(15), 1706-1712. doi:10.1182/blood-2017-05-782060
- Majeed, A., Meijer, K., Larrazabal, R., Arnberg, F., Luijckx, G. J., Roberts, R. S., & Schulman, S. (2014). Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Haemost*, 111(2), 233-239. doi:10.1160/TH13-07-0536
- Noga, T., Bruce, A. A., Blain, H., & Nahirniak, S. (2016). Four-factor prothrombin complex concentrates in paediatric patients - a retrospective case series. *Vox Sang*, 110(3), 253-257. doi:10.1111/vox.12353
- Parry-Jones, A. (2015). Cutting delays in reversing anticoagulation after intracerebral haemorrhage: three key changes at a UK comprehensive stroke centre. *BMJ Qual Improv Rep*, 4(1). doi:10.1136/bmjquality.u208763.w3521
- Patel, I. J., Rahim, S., Davidson, J. C., Hanks, S. E., Tam, A. L., Walker, T. G., . . . Weinberg, I. (2019). Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol*, 30(8), 1168-1184 e1161. doi:10.1016/j.jvir.2019.04.017
- Piran, S., Khatib, R., Schulman, S., Majeed, A., Holbrook, A., Witt, D. M., . . . Nieuwlaat, R. (2019). Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv*, 3(2), 158-167. doi:10.1182/bloodadvances.2018024133
- Roman, M., Biancari, F., Ahmed, A. B., Agarwal, S., Hadjinikolaou, L., Al-Sarraf, A., . . . Mariscalco, G. (2019). Prothrombin Complex Concentrate in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*, 107(4), 1275-1283. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.10.013
- Sarode, R., Milling, T. J., Jr., Refaai, M. A., Mangione, A., Schneider, A., Durn, B. L., & Goldstein, J. N. (2013). Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*, 128(11), 1234-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283
- Schochl, H., Nienaber, U., Hofer, G., Voelckel, W., Jambor, C., Scharbert, G., . . . Solomon, C. (2010). Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*, 14(2), R55. doi:10.1186/cc8948
- Schochl, H., Nienaber, U., Maegele, M., Hochleitner, G., Primavesi, F., Steitz, B., . . . Solomon, C. (2011). Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*, 15(2), R83. doi:10.1186/cc10078
- Shih, A. W., & Crowther, M. A. (2016). Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016(1), 612-619. doi:10.1182/asheducation-2016.1.612
- Sisti, D. J., Williams, G. D., Ding, V., Long, J., Maeda, K., Chen, S., & Navaratnam, M. (2020). The use of prothrombin complex concentrate as a warfarin reversal agent in pediatric patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Paediatr Anaesth*, 30(5), 564-570. doi:10.1111/pan.13839
- Steiner, T., Poli, S., Griebel, M., Husing, J., Hajda, J., Freiburger, A., . . . Veltkamp, R. (2016). Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*, 15(6), 566-573. doi:10.1016/S1474-4422(16)00110-1
- Tai, C., Wu, H., San, C., & Chua, D. (2017). Management of Supratherapeutic International Normalized Ratio without Bleeding after Warfarin Use: An Evaluation of Vitamin K Administration (SUPRA-WAR-K Study). *Can J Hosp Pharm*, 70(3), 207-214. doi:10.4212/cjhp.v70i3.1660
- Thrombosis Canada. (2020). NOACs/DOACs: Management of Bleeding. Retrieved from <https://thrombosiscanada.ca/wp-uploads/uploads/2021/01/23.-NOACs-DOACs-Management->



Bleeding_01August2020.pdf

Velik-Salchner, C., Tauber, H., Rastner, V., Pajk, W., Mittermayr, M., Wally, D., . . . Streif, W. (2021). Administration of fibrinogen concentrate combined with prothrombin complex maintains hemostasis in children undergoing congenital heart repair (a long-term propensity score-matched study). *Acta Anaesthesiol Scand*. doi:10.1111/aas.13945

Vitt, J. R., Do, L. V., Shah, N. H., Fong, G., Nguyen, N. Y., & Kim, A. S. (2018). Before-After Study of an Electronic Order Set for Reversal of Vitamin K Antagonist-Associated Intracerebral Hemorrhage. *Neurohospitalist*, 8(1), 18-23. doi:10.1177/1941874417714706

Witt, D. M., Nieuwlaat, R., Clark, N. P., Ansell, J., Holbrook, A., Skov, J., . . . Guyatt, G. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*, 2(22), 3257-3291. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893

BIBLIOGRAPHIE ET ARTICLES RELUS POUR LA VERSION INITIALE

Monographie d'octaplex® et de Beriplex® P/N.

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun; 133 (6 Suppl): 160S-198S.

Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin)- 3rd edition. British Committee for Standards in Hematology. *Brit Journal of Haematol* 2006; 132: 277-85

Benzon HT, Avram MJ, Benzon HA, Kirby-Nolan M, Nader A. Factor VII Levels and International Normalized Ratios in the early phase of warfarin therapy. *Anesthesiology* 2010; 112: 298-304.

Colomina MJ, Díez Lobo A, Garutti I, Gómez-Luque A, et al. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anesthesiol* .2012; 78: 358-68.

Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systemic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1853-63.

Desmettre T, Dehours E, Samama CM, Jhundoo S, Pujreau F, Guillaudin C, Hecquart C, Clerson P, Crave JC, Jaussaud R. Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Octiplex) assessing the use of Prothrombin complex Concentrate in current clinical practice. *Crit Care* 2012 Oct 4; 16(5): R185 epub (<http://ccforum.com/content/16/5/R185>)

Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shyumway NM, O'Malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): A meta analysis. *Arch Intern Med* 2006 ; 166: 391-7.

Dowlatsahi D, Wasserman JK, Butcher KS, Bernbaum ML, Cwinn AA, Giulivi A, Lang E, Poon MC, Tomchishen-Pope J, Sharma M, Coutts SB. Stroke Prenotification Is Associated with Shorter Treatment Times for Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:383-387

Fuentes-García D, Hernández-Palazón J, Sansano-Sánchez T, Acosta-Villegas F. Prothrombin Complex Concentrate in the treatment of multitransfusion dilutional coagulopathy in a paediatric patient. *Br. J. Anaesth.* (2011) 106 (6):912-913.

Gatt A, Ridell A, van Veen JJ, Kitchen S, Tuddenham EG, Makris M. Optimizing warfarin reversal – an ex vivo study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1123-27.



Gulati G, Hevelow M, George M, Behling E, Siegel J. International Normalized Ratio Versus Plasma Levels of Coagulation Factors in Patients on Vitamin K Antagonist Therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(April): 490-494.

Hickey M, Gatién M, Taljaard, Aujnarain A, Giulivi A, Perry JJ. Outcomes of Urgent Warfarin Reversal Using Fresh Frozen Plasma versus Prothrombin Concentrate in the Emergency Department. *Circ* 2013 June epub (<http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/06/14/CIRCULATIONAHA.113.001875>).

Kerebel D, Joly LM, Honnart D, Schmidt J, Galanaud D, Negrier C, Kursten F, Coriat P and LEX 206 investigator group. A French multicenter randomized trial comparing two dose regimens of Prothrombin Complex Concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care* 2013 Jan 10;17(1):R4 (epub <http://ccforum.com/content/17/1/R4>).

Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, Ypma PF, Heidt J, Meijer K. An observational prospective two cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica* 2012 Oct 97(10):1501-6

Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, Overdiek JW, Huisman W, van Hest RM, Meijer K. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med* 2011 Apr; 21(2): 116-23.

Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus* 2009; 7: 325-34.

Lubetsky A, Hoffman r, Zimlichman, R, Eldor, A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. Efficacy and Safety of a prothrombin complex concentrate (octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004; 113: 371-8.

Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations. *Thromb Res* 2010; 126: e167-74.

Pindur G, Morsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb Res* 1999; 95:s57-261.

Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 2009; 13(6): R191.

Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675-83.

Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates – evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011; 15: 201

Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH). An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *MJA*; 2013; 198(4): 1-7. doi: 10.5694/mja12.10614

Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006; 118: 313-20.



van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-62

Warkentin TE, Schulman S, Crowther M. Department of Medicine, Hematology and Thromboembolism. McMaster University. Clinical Protocols (and Reversals): Prothrombin Complex Concentrates.
http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/anticoag_octoplex.htm

Wozniak M, Kruit A, Padmore R, Giulivi A, Bormanis J. Prothrombin complex concentrate for the urgent reversal of warfarin. Assessment of a standard dosing protocol. *TransfAph Sci*. 2012; 46(3):309-14.

Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005; 115: 455-9.



ANNEXE A :

Membres du groupe de travail du CCN sur les CCP pour la révision de 2022	
Membre	Titre
Membres du CCN	
Susan Nahirniak	Représentante de l'Alberta auprès du CCN
Katerina Pavenski	Représentante de l'Ontario auprès du CCN
Oksana Prokopchuk-Gauk	Ancienne présidente du CCN (2019-2021), représentante de la Saskatchewan
Meer-Taher Shabani-Rad	Représentant de l'Alberta auprès du CCN
Andrew Shih	Président du groupe de travail du CCN sur les CCP pour la révision de 2022, vice-président du CCN, représentant de la Colombie-Britannique
Alan Tinmouth	Président du CCN, représentant de l'Ontario
Kathryn Webert	Société canadienne du sang
Représentants d'associations médicales	
Andrew Beckett	Représentant de l'Association canadienne de traumatologie
Emilie Belley-Cote	Représentante de la Société canadienne de cardiologie
Dariusz Dowlathshahi	Représentant de la Fédération des sciences neurologiques du Canada
Rita Selby	Représentante de Thrombose Canada
Ashkan Shoamanesh	Représentant de la Fédération des sciences neurologiques du Canada
Deborah Siegal	Représentante de Thrombose Canada
Summer Syed	Représentante de la Société canadienne des anesthésiologistes
Spécialistes externes	
Mark Belletrutti	Hématologue
Jeannie Callum	Hématologue
Mark Crowther	Hématologue
Jennifer Duncan	Hématopathologiste
David Evans	Chirurgien traumatologique
Keyvan Karkouti	Anesthésiologiste
Blaine Kent	Anesthésiologiste
Yulia Lin	Hématologue
Brian Muirhead	Anesthésiologiste
Man-Chiu Poon	Hématologue
Matthew Yan	Société canadienne du sang
Remerciements particuliers	
Naima Kotadia	Anesthésiologiste (a aidé dans les recherches sur la littérature actualisée sur la warfarine)
Rony Skaff	Coordonnateur du CCN (mandat de l'Î.-P.-É., 2019-2021)



ANNEXE B :

Membres du groupe de travail original du CCN sur les CCP	
D ^{re} Susan Nahirniak	Directive des initiatives du CCN / Présidente du groupe de travail
D ^r Nalin Ahluwalia	Association canadienne des médecins d'urgence
D ^r Brian Berry	Pathologiste clinicien
D ^r Mark Crowther	Hématologue
D ^{re} Dana Devine	Société canadienne du sang
D ^r Dariush Dolwatshahi	Neurologue
D ^r Antonio Giulivi	Hématologue
D ^r Michael Hill	Fédération des sciences neurologiques du Canada
D ^r Vincent Laroche	Représentant du Québec auprès du CCN
D ^{re} Yulia Lin	Hématologue / Médecine transfusionnelle
D ^{re} Katerina Pavenski	Représentante de l'Ontario auprès du CCN
D ^r Man-Chiu Poon	Hématologue clinicien / Hémophilie
D ^r Lakshmi Rajappannair	Président du CCN
D ^r Bruce Ritchie	Hématologue clinicien / Hémophilie
D ^{re} Irene Sadek	Représentante de la Nouvelle-Écosse auprès du CCN
Rosemary Tanzini	Pharmacienne
Rick Trifunov	Société canadienne du sang
D ^{re} Kathryn Webert	Société canadienne du sang
D ^{re} Lucinda Whitman	Représentante de Terre-Neuve-et-Labrador auprès du CCN / Ancienne présidente du CCN