

Protocole de gestion des saignements aigus

CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS AVEC DES MÉDICAMENTS ANTITHROMBOTIQUES

MISE À JOUR : 19 décembre 2018

Par : **Akram Nadir Bakhti, Jean-François Cabot, François Chalifour, David Duchesneau et Marc-André Lupien, étudiants en pharmacie**

Révisé par : **John Nguyen et Amine Bouziane, pharmaciens**
Annie Routhier, résidente en pharmacie
Normand Blais, hémato-oncologue
André Roussin, interniste

ÉVALUATION ET CLASSIFICATION DU SAIGNEMENT

Saignement mineur :

Ne nécessite pas une intervention médicale
(ex. : ecchymoses/lacérations mineures, épistaxis, saignement gingival, hémorroïdes, hémorragie subconjonctivale)

Saignement modéré :

Nécessite une intervention médicale
(ex. : saignement G-I hémodynamiquement stable, épistaxis postérieure continue)

Saignement sévère et/ou menaçant la vie du patient :

Saignement symptomatique dans un site ou un organe critique
(ex. : saignement intracrânien, intraspinal, intraoculaire, rétropéritonéal, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome des loges)

ou

Instabilité hémodynamique

ou

↓ Hb \geq 20 g/L ou administration de \geq 2 culots

- Évaluer le statut hémodynamique
- Investiguer l'origine du saignement
- Traitement symptomatique (compression mécanique)
- Selon la situation, envisager de consulter : Soins intensifs, hématologie, chirurgie et/ou pharmacie
- Repérer tout médicament pouvant affecter le saignement (anticoagulant, antiplaquettaire, AINS, ISRS/IRSN, etc.)
- FSC, coagulogramme et RNI STAT

Saignement mineur
(ex. : épistaxis, hémorroïdes)

- Suspendre warfarine si RNI supratherapeutique et risque thrombotique inférieur au risque de saignement
- **Si :**
 - RNI < 4,5 pas de vitamine K, omettre une dose de warfarine et ajuster la posologie
 - RNI 4,5-10 vitamine K 1 à 2,5 mg PO
 - RNI > 10 vitamine K 2,5 à 5 mg PO
- Effet complet de la vitamine K en 24 - 48 h

- RNI q 24 h
- Si une diminution rapide du RNI est nécessaire, voir conduite dans saignement sévère

Saignement modéré
(ex. : GI, hématurie)

- Suspendre warfarine jusqu'à évaluation
- ± réanimation liquidienne
- ± transfusion de culots globulaires si Hb < 70 g/L ou anémie symptomatique
- Considérer **vitamine K** (pour les doses, voir la conduite dans saignement mineur)

- RNI q 6-8 h x 24 h puis q 24 h si vitamine K donnée
- Sinon RNI q 24 h
- Si une diminution rapide du RNI est nécessaire, voir conduite dans saignement sévère

Saignement sévère ou menaçant la vie
(ex. : intracrânien)

- Suspendre warfarine
- ± réanimation liquidienne
- ± transfusion de culots globulaires si Hb < 70 g/L ou anémie symptomatique
- ± support hémodynamique
- **Beriplex® + vitamine K 10 mg IV**
Cible : RNI < 1,5
- Si Beriplex® non disponible, considérer plasma frais congelé (15 mL/kg)

- **RNI 15 à 30 minutes après Beriplex®**, puis q 6 à 8 heures x 24 à 48 heures, puis q 24 heures
- **Considérer redonner Beriplex®** si RNI > 1,5 30 minutes post Beriplex®
- Considérer redonner vitamine K si RNI > 1,5 après 12 heures
- Considérer autres causes de ↑ RNI et consultation spécialiste si échec des mesures entreprises

Dose de Beriplex® si RNI inconnu : 2000 UI (80 mL) — Dose de Beriplex® en fonction du RNI si poids inconnu

| | RNI < 3 | RNI : 3-5 | RNI > 5 |
|---|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| Dose | 1000 UI (40 mL) | 2000 UI (80 mL) | 3000 UI (120 mL) |
| Dose de Beriplex® en fonction du RNI et du poids | | | |
| Dose Poids (kg) | RNI : 2-2,9 20 UI/kg | RNI : 3-6 30 UI/kg | RNI > 6 40 UI/kg |
| 35-37 | 500 UI (20 mL) | 1000 UI (40 mL) | 1500 UI (60 mL) |
| 38-41 | 1000 UI (40 mL) | 1000 UI (40 mL) | 1500 UI (60 mL) |
| 42-43 | 1000 UI (40 mL) | 1500 UI (60 mL) | 1500 UI (60 mL) |
| 44-56 | 1000 UI (40 mL) | 1500 UI (60 mL) | 2000 UI (80 mL) |
| 57-58 | 1000 UI (40 mL) | 1500 UI (60 mL) | 2500 UI (100 mL) |
| 59-62 | 1000 UI (40 mL) | 2000 UI (80 mL) | 2500 UI (100 mL) |
| 63-68 | 1500 UI (60 mL) | 2000 UI (80 mL) | 2500 UI (100 mL) |
| 69-75 | 1500 UI (60 mL) | 2000 UI (80 mL) | 3000 UI (120 mL) |
| 76-87 | 1500 UI (60 mL) | 2500 UI (100 mL) | 3000 UI (120 mL) |
| 88-91 | 2000 UI (80 mL) | 2500 UI (100 mL) | 3000 UI (120 mL) |
| 92-112 | 2000 UI (80 mL) | 3000 UI (120 mL) | 3000 UI (120 mL) |
| 113-136 | 2500 UI (100 mL) | 3000 UI (120 mL) | 3000 UI (120 mL) |
| > 137 | 3000 UI (120 mL) | 3000 UI (120 mL) | 3000 UI (120 mL) |

Fioles disponibles : 500 UI/20 mL et 1000 UI/40 mL.

Si RNI entre 1,5 et 2,0 : certains auteurs suggèrent d'utiliser la dose la plus faible sur le marché (20 UI/kg), mais une dose de 10 UI/kg semblerait raisonnable.

Administration : Perfuser à 1 ml/min, puis ↑ de 2 mL q 5 min, jusqu'à un maximum de 8 mL/min

Contre-indication : hypersensibilité au Beriplex® ou à ses ingrédients non médicinaux, antécédent récent (dans les derniers 3 mois) de thrombopénie induite par l'héparine (Beriplex® contient de l'héparine), prudence si coagulation intravasculaire disséminée

*** NE PAS OUBLIER DE DONNER DE LA VITAMINE K ***



- Évaluer le statut hémodynamique
- Noter le moment et la dose de la dernière prise
- Investiguer l'origine du saignement
- Traitement symptomatique (compression mécanique)
- Selon la situation, envisager de consulter : Soins intensifs, hématologie, chirurgie et/ou pharmacie
- Repérer tout médicament pouvant affecter le saignement (anticoagulant, antiplaquettaire, AINS, ISRS/IRSN, etc.)
- FSC, coagulogramme et créatinine STAT

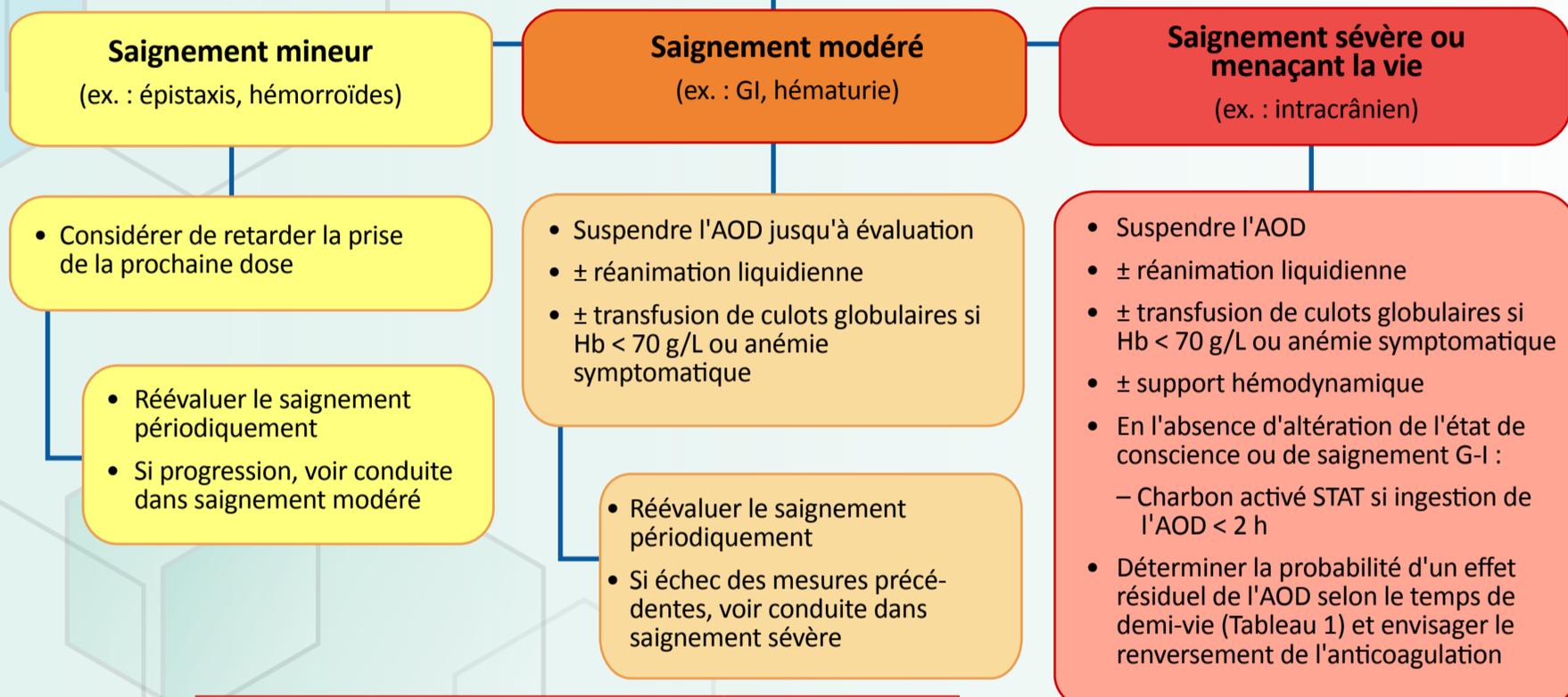


TABLEAU 1 : Temps de demi-vie des AODs en fonction de la clairance rénale

| | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban | Dabigatran |
|------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| ClCr > 50mL/min | 8 à 12 heures | 10 à 14 heures | 7 à 11 heures | 7 à 11 heures |
| ClCr 30-49mL/min | 8 à 12 heures | ≈ 9,4 heures | 7 à 11 heures | 17 à 20 heures |
| ClCr < 30mL/min | 12 à 17 heures | ≈ 16,9 heures | 7 à 11 heures | 21 à 35 heures |

TABLEAU 2 : Renversement dabigatran : idarucizumab (Praxbind®)

1^{er} choix renversement dabigatran (inefficace sur les autres AOD).
Renversement complet immédiat.

| Administration | Contre-indication | Effets indésirables |
|--|--|---------------------|
| 2,5 g IV en 5-10 minutes x 2 doses consécutives (total de 5 g) | Hypersensibilité au Praxbind ou à ses ingrédients non médicinaux | Risque de thrombose |

TABLEAU 3 : Renversement rivaroxaban, apixaban ou edoxaban : Beriplex®

(utiliser également pour dabigatran si jamais Praxbind® n'est pas disponible)

| Administration | Contre-indication | Effets indésirables |
|---|---|----------------------------------|
| 50 UI/kg x 1 dose (ré administrer une dose de 25 UI/kg si besoin). Perfuser à 1 ml/min, puis ↑ de 2 mL q 5 min, jusqu'à un maximum de 8 mL/min Max 5000 unités par dose | Hypersensibilité au Beriplex® ou à ses ingrédients non médicinaux, antécédent récent (dans les derniers 3 mois) de thrombopénie induite par l'héparine (Beriplex® contient de l'héparine), prudence si coagulation intravasculaire disséminée | Anaphylaxie, risque de thrombose |

- **Renversement dabigatran :**
 - idarucizumab (Praxbind®)
 - Doser concentration initiale de dabigatran si possible (temps de thrombine dilué/Hemoclot®) : renversement ne serait pas requis si résultat < 30-50 ng/mL
- **Renversement rivaroxaban, apixaban ou edoxaban :**
 - Beriplex® (Tableau 2)
 - Doser anti-Xa initial si possible: renversement ne serait pas requis si résultat < 30-50 ng/mL

Réévaluer le saignement périodiquement et s'assurer de la présence d'un spécialiste



- Évaluer le statut hémodynamique
- Investiguer l'origine du saignement
- Traitement symptomatique (compression mécanique)
- Selon la situation, envisager de consulter : Soins intensifs, hématologie, chirurgie et/ou pharmacie
- Repérer tout médicament pouvant affecter le saignement (anticoagulant, antiplaquettaire, AINS, ISRS/IRSN, etc.)
- FSC, aPTT si héparine non fractionnée et coagulogramme STAT

Saignement mineur
(ex. : épistaxis, hémorroïdes)

Envisager de suspendre l'anticoagulant si plaquettes < 50 x 10⁹/L

- Réévaluer le saignement périodiquement
- Si échec des mesures précédentes, voir conduite dans saignement sévère

Saignement modéré
(ex. : GI, hématurie)

- Suspendre l'anticoagulation jusqu'à évaluation
- ± réanimation liquidienne
- ± transfusion de culots globulaires si Hb < 70 g/L ou anémie symptomatique

- Réévaluer le saignement périodiquement
- Si échec des mesures précédentes, voir conduite dans saignement sévère

Saignement sévère ou menaçant la vie
(ex. : intracrânien)

- Suspendre l'anticoagulant
- ± réanimation liquidienne
- ± transfusion de culots globulaires si Hb < 70 g/L ou anémie symptomatique
- ± support hémodynamique
- **Considérer la protamine** (sauf pour le fondaparinux) Voir tableaux pour la dose
- Si jugé nécessaire, doser anti-Xa (si HBPM ou fondaparinux)

- Si échec des mesures précédentes, consultation d'un spécialiste
- Répéter tests de laboratoire 2-4 heures post-administration de la protamine

TABLEAU 1 : pour neutraliser l'héparine non fractionnée en perfusion IV en fonction du temps écoulé depuis l'arrêt de la perfusion

| Heures écoulées depuis l'arrêt de la perfusion d'héparine IV | Dose de protamine à donner en fonction du débit de perfusion de l'héparine IV | | |
|--|---|-------------------|-----------|
| | 10-15 mL/h | > 15 et ≤ 20 mL/h | > 20 mL/h |
| Moins d'une heure | 30 mg | 40 mg | 50 mg |
| 1 à 1,9 heure | 15 mg | 20 mg | 25 mg |
| 2 à 2,9 heures | 8 mg | 10 mg | 14 mg |
| 3 à 4 heures | 4 mg | 5 mg | 8 mg |
| > 4 heures | Négligeable | | |

Applicable uniquement au CHUM, avec une concentration d'héparine non fractionnée de 100 UI/mL. Si l'héparine a été débutée il y a moins de 3 heures ou débit de perfusion < 10 mL/h, CONTACTER LA PHARMACIE (pour la dose exacte de protamine et éviter un effet anticoagulant paradoxal)

TABLEAU 2 : Dose de protamine IV pour neutraliser l'héparine non fractionnée en bolus IV en fonction du temps écoulé depuis la dernière dose

| Heures écoulées depuis l'administration du bolus d'héparine IV | Dose de protamine pour neutraliser un bolus d'héparine IV de 5000 UI |
|--|--|
| Moins d'une heure | 50 mg |
| 1 à 1,9 heure | 25 mg |
| 2 à 2,9 heures | 14 mg |
| 3 à 3,9 heures | 8 mg |
| 4 à 5 heures | 4 mg |
| > 5 heures | Négligeable |

TABLEAU 3 : Dose de protamine pour neutraliser les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en fonction du délai depuis la dernière dose prise

| Délai depuis la dernière dose d'HBPM : | Dose de protamine pour neutraliser 1 mg d'énoxaparine | Dose de protamine pour neutraliser 100 UI de tinzaparine ou de daltéparine |
|--|---|--|
| Moins de 8 heures | 1 mg | 1 mg |
| 8 heures ou plus | 0,5 mg | 0,5 mg |

Concentration de protamine : 10 mg/mL

Administration : perfusion IV max de 20 mg/min et max de 50 mg/10 min. Dose habituellement donnée directement sans dilution préalable.

Effets indésirables : hypotension, anaphylaxie (si administration trop rapide), hypertension pulmonaire

- Évaluer le statut hémodynamique
- Investiguer l'origine du saignement
- Traitement symptomatique (compression mécanique)
- Selon la situation, envisager de consulter : Soins intensifs, hématologie, chirurgie et/ou pharmacie
- Repérer tout médicament pouvant affecter le saignement (anticoagulant, antiplaquettaire, AINS, ISRS/IRSN, etc.)
- FSC, aPTT et coagulogramme STAT

Saignement mineur
(ex. : épistaxis, hémorroïdes)

- Réévaluer l'indication de l'antiplaquettaire et considérer le report de la prochaine dose

- Suivi des signes et symptômes de saignement q 24 h
- Si progression, voir conduite dans saignement modéré

Saignement modéré
(ex. : GI, hématurie)

- Suspendre l'antiplaquettaire jusqu'à évaluation
- ± réanimation liquidienne
- ± transfusion de culots globulaires si Hb < 70 g/L ou anémie symptomatique
- Envisager, en accord avec un spécialiste :
 - **Desmopressine (DDAVP)** : 0,3-0,4 mcg/kg IV sur 15 à 30 minutes, maximum de 20 mcg. Possibilité de répéter la dose dans 6 h si efficace

- Suivi des signes et symptômes de saignement q 24 h + PRN
- Si échec des mesures précédentes, voir conduite dans saignement sévère

Saignement sévère ou menaçant la vie
(ex. : intracrânien)

- Suspendre antiplaquettaire
- ± réanimation liquidienne
- ± transfusion de culots globulaires si Hb < 70 g/L ou anémie symptomatique
- ± support hémodynamique
- En l'absence d'altération de l'état de conscience ou de saignement G-I, considérer le **charbon activé si le temps écoulé depuis la dernière prise le justifie** :
 - Clopidogrel : moins de 6 h
 - Prasugrel : moins de 4 h
 - Ticagrelor : moins de 2 h

- **Transfusion de plaquettes***
 - **Desmopressine (DDAVP)*** 0,3-0,4 mcg/kg IV sur 15 à 30 minutes, maximum de 20 mcg. Possibilité de répéter la dose dans 6h si efficace
- * Il est possible de combiner la transfusion de plaquettes et le DDAVP.

Réévaluer le saignement périodiquement et suivre tests de laboratoire q 4 h

1

Préparer les flacons

- Enlever les capsules protectrices des flacons.
- Désinfecter les bouchons avec un tampon alcoolisé.



3

Retirer l'emballage

Poser les flacons sur une surface propre et plane

- Retirer délicatement l'emballage du Mix2Vial® en tenant par les rebords (vérifier que le dispositif reste en place).



5

Dévisser le dispositif

Poser les flacons sur une surface propre et plane

- Tenir d'une main le flacon de solvant et la partie bleue du Mix2Vial® de l'autre main le flacon de poudre et la partie transparente du Mix2Vial®.
- Dévisser la partie bleue de la partie transparente du Mix2Vial®.



2

Bleu comme l'eau

Poser les flacons sur une surface propre et plane

- Ouvrir l'emballage du Mix2Vial® en retirant l'opercule protecteur.
- Enfoncer la partie bleue du Mix2Vial® droit dans le flacon de solvant.



4

Retourner le flacon de solvant

Poser les flacons sur une surface propre et plane

- Retourner le flacon assemblé au Mix2Vial® et enfoncer la partie transparente droit dans le flacon de poudre. Le solvant s'écoule automatiquement dans le flacon de poudre.



6

Agiter délicatement

Poser les flacons sur une surface propre et plane

- Agiter délicatement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.
- Ne pas secouer.



7

Remplir la seringue

Poser les flacons sur une surface propre et plane

- Remplir d'air une seringue stérile.
- Connecter la seringue à la partie blanche du Mix2Vial®.
- Injecter l'air dans le flacon



CSL Behring **Mix2Vial®**
Biotherapies for Life™ Dispositif de transfert sans
aiguille apparente