

PROTAMINE (Protamine^{md})

La consultation de la monographie du Guide canadien des antidotes en toxicologie d'urgence est suggérée pour l'utilisation de ce médicament à titre d'antidote, comme complément d'information. Elle est disponible sur le site Web suivant : <https://www.ciuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/protamine>

Le Guide canadien des antidotes est également disponible sous forme d'application mobile.

Classification : Antagoniste (antidote) de l'héparine

Mécanisme d'action :

La protamine se combine à l'héparine pour former un complexe stable dépourvu d'activité anticoagulante, neutralisant ainsi les effets anticoagulants de l'héparine.

Profil d'action : Début : 5 minutes
Durée : ~ 2 heures

Indications :

Pour neutraliser l'activité anticoagulante de l'héparine :

- lors d'un surdosage à l'héparine en présence d'hémorragie ou d'un risque augmenté d'hémorragie
- durant la circulation extracorporelle
- durant les procédures de dialyse

Posologie :

Héparine standard

- **1 mg de protamine neutralise environ 100 unités d'héparine standard**
- Considérant que l'héparine disparaît rapidement de la circulation (demi-vie ~ 1 heure), la dose nécessaire de protamine décroît elle aussi rapidement en fonction du temps suite à l'injection de l'héparine
- **Il ne faut jamais administrer plus de 50 mg de protamine par dose.**

A. Règle générale, on peut utiliser le calcul suivant pour **déterminer la quantité d'héparine standard à neutraliser :**

Dose complète d'héparine reçue au cours de la dernière heure + la moitié de la dose reçue 2 heures avant + le 1/4 de la dose reçue 3 heures avant + le 1/8 de la dose reçue 4 heures avant.

Note : La dose reçue implique tant le(s) bolus que la perfusion continue

Exemple 1 :

Patient ayant débuté l'héparine à 1 h 00 avec un bolus de 5000 U I.V. puis une perfusion à 1000 U/h. Patient présente un saignement vers 4h00 et la perfusion est cessée. Quelle quantité d'héparine à neutraliser?

Calcul :

- de 3 h à 4 h : 1000 U (100 % de 1000 U/h)
- de 2 h à 3 h : 500 U (50 % de 1000 U/h)
- de 1 h à 2 h : 1500 U (25 % de 5000 U bolus + 25 % de 1000 U/h)

Donc 3000 U d'héparine standard à neutraliser, ce qui nécessite 30 mg de protamine.

Exemple 2 :

Bolus d'héparine 5000 U injecté il y a 60 minutes et pas de perfusion continue. Quelle dose de protamine donner ?

Étant donné la demi-vie de 1 heure de l'héparine, 50 % de la dose est éliminée après 1 heure. Donc neutraliser 2500 U d'héparine standard, ce qui nécessite 25 mg de protamine.

- B. Pour les bolus, on peut aussi utiliser la posologie suivante pour déterminer la quantité d'héparine standard à neutraliser :

Temps écoulé depuis l'injection d'héparine	Dose de protamine pour neutraliser 100 U d'héparine standard
Quelques minutes	1 - 1,5 mg
30 à 60 minutes	0,5 - 0,75 mg
> 2 heures	0,25 - 0,375 mg

Posologie :

Héparine de faible poids moléculaire (HFPM)

- Usage non reconnu officiellement. La protamine ne neutralise jamais complètement l'activité anti-Xa de l'HFPM. Elle peut être utilisée en plus du traitement symptomatique habituel (plasma frais congelé, transfusions...)
- **1 mg de protamine neutralise environ 100 U d'HFPM (ou 1 mg d'énoxaparine)**
- La dose de protamine est déterminée en fonction du temps écoulé depuis la dernière dose d'HFPM en se basant sur la **demi-vie des HFPM qui est d'environ 4 heures.**
- La cinétique de résorption de l'HFPM peut rendre la neutralisation transitoire et il peut donc être nécessaire de **fractionner la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4) réparties sur 24 heures.**
- **Il ne faut jamais administrer plus de 50 mg de protamine par dose.**

Exemple :

Patient présentant un saignement et ayant reçu une dose de Fragmin^{md} 14 000 U.

Après 4 heures, soit une demi-vie, il reste environ la moitié de la dose administrée initialement, soit 7000 U. La dose de protamine à administrer serait donc de 70 mg, fractionnée en au moins 2 injections.

Après 8 heures, soit 2 demi-vies, il reste environ le quart de la dose administrée initialement, soit 3500 U. La dose de protamine à administrer serait donc de 35 mg.

Administration :

- **Administration I.V. directe à une vitesse d'administration de 5 mg/min**
- **Il ne faut jamais administrer plus de 50 mg de protamine en 10 minutes.**
- La dose peut être répétée à des intervalles de 15 minutes ou plus en n'excédant jamais 50 mg par dose.

Présentation :

- Fliale de 50 mg/5 mL (10 mg/mL)
- Fliale de 250 mg/25 mL (10 mg/mL)

Note : Les fioles ne contiennent pas d'agent de conservation.

Stabilité et compatibilité :

Les compatibilités présentées sont une interprétation des données publiées en fonction des concentrations des médicaments étudiées et peuvent ne pas correspondre aux concentrations utilisées dans un établissement. Vérifier avec le pharmacien au besoin. La liste n'est pas exhaustive.

- Compatible lorsque dilué dans NaCl 0,9 % ou D5%.
- Compatible en dérivation avec : amikacine, aminophylline, atropine, calcium (chlorure et gluconate), clindamycine, cyclosporine, digoxine, diphenhydramine, dobutamine, dopamine, énalapril, éphédrine, épinéphrine, érythromycine, esmolol, famotidine, fentanyl, fluconazole, ganciclovir, gentamicine, glycopyrrolate, hydroxyzine, imipénem-cilastatine, isoprotérénol, labétalol, lidocaïne, magnésium (sulfate de), mannitol, mépéridine, métoclopramide, métoprolol, midazolam, morphine, multivitamines intraveineuses, naloxone, nitroglycérine, nitroprussiate de sodium, norépinéphrine, ondansétron, phentolamine, phényléphrine, phytonadione, potassium chlorure, procainamide, propranolol, ranitidine, sodium (bicarbonate de), succinylcholine, sufentanil, thiamine, tobramycine, vancomycine, vasopressine et vérapamil.

- Incompatible avec : ampicilline, céfazoline, céfotaxime, céfoxitine, ceftazidime, ceftriaxone, céfuroxime, dantrolène, dexaméthasone, diazépam, furosémide, héparine, hydrocortisone, insuline régulière, kétorolac, méthylprednisolone, pénicilline G (sodium et potassium), pentamidine, phénobarbital, phénytoïne, ticarcilline-clavulanate et triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Surveillance :

- Mesure de la **TA** et **FC** aux 5 min. x 2 puis aux 15 min. x 1 heure puis aux 30 min. x 1 heure après chaque bolus.

Précautions :

- Un effet rebond de l'héparine (« heparin rebound ») accompagné de saignements peut survenir lorsque la protamine est utilisée pour la circulation extracorporelle et peut nécessiter des doses additionnelles de protamine.
- Peut causer une baisse subite de la TA, bradycardie, dyspnée et bouffées vasomotrices transitoires. Incidence diminuée si vitesse d'administration lente.
- **L'administration de doses supérieures à celles requises pour neutraliser l'héparine peut produire des hémorragies**, la protamine étant elle-même un faible anticoagulant.
- Peut causer **des réactions d'hypersensibilité** chez les patients avec une histoire d'allergie au poisson, chez ceux ayant déjà **été exposé à la protamine (incluant l'exposition aux insulines** qui contiennent de la protamine) et chez **les hommes infertiles ou vasectomisés** (car ils peuvent avoir développé des anticorps anti-protamine).