

Livret des médicaments à risque



1^{ère} édition – Juin 2025

Dernière mise à jour : 2025

PREAMBULE

Ce livret est exclusivement destiné aux professionnels médicaux et paramédicaux intervenant au sein de l'hôpital de Libourne et de Sainte-Foy-la-Grande.

Il a pour objectif de regrouper les informations essentielles au bon usage des médicaments à risques, afin de contribuer à la sécurisation de leur utilisation.

Il a été élaboré dans une démarche pluridisciplinaire, en s'appuyant sur les résumés des caractéristiques des produits (RCP), l'expérience acquise sur le terrain, ainsi que les spécificités pratiques propres au Centre Hospitalier de Libourne.

Il est important de rappeler que ce livret **n'a pas valeur de prescription médicale**. Il constitue uniquement un **outil d'aide à la pratique thérapeutique**.

Ce document fait l'objet de mises à jour régulières. Toute suggestion de correction ou d'amélioration peut être transmise à la pharmacie, afin qu'elle soit prise en compte dans les meilleurs délais.

L'équipe de la pharmacie

Table des matières

Les AVK : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine.....	5
Les anticoagulants oraux directs : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban.....	8
Les anticoagulants :.....	12
- Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) : Enoxaparine, Tinzaparine, Héparine sodique	12
- Héparine Non Fractionnée (HNF) : Héparine calcique	12
Les anticoagulants : Fondaparinux.....	15
Clozapine.....	17
Colchicine	19
Cytotoxiques	22
Digoxine	24
Insuline	26
Lithium.....	28
Méthadone	30
Méthotrexate	32
Morphiniques	34
Potassium chlorure en IV	36

LISTE DES MEDICAMENTS A RISQUE

Anticoagulants (AVK) : Acenocoumarol, Fluindione, Warfarine

Anticoagulants (AOD) : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban

Anticoagulants (HBPM et HNF) : Enoxaparine, Héparine calcique, Héparine sodique, Tinzaparine

Anticoagulants : Fondaparinux

Clozapine

Colchicine

Cytotoxiques

Digoxine

Insulines

Lithium : Teralithe

Méthadone

Méthotrexate

Morphiniques à visée antalgique

Potassium chlorure IV

Les AVK : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine

INDICATION

- **Prévention** des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde compliqués.
- **Traitement** des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, ainsi que la prévention de leurs récides

MECANISME D'ACTION

Les AVK sont des anticoagulants oraux indirects, qui inhibent l'action de la vitamine K, inhibant ainsi la cascade de la coagulation et donc ralentir la coagulation sanguine.

Les antivitamines K sont des anticoagulants oraux d'action différée non adaptés à des situations d'urgence.

RISQUES

Le traitement par AVK doit être suivi avec une grande vigilance car il expose à deux risques principaux :

- **L'hémorragie** liée à un surdosage,
- **La thrombose** liée à un sous-dosage

✓ *L'effet anticoagulant est progressif et devient maximal au bout de 2 à 4 jours après le début du traitement.*

✓ *Cet effet anticoagulant diminuera progressivement en quelques jours après l'arrêt du traitement.*

✓ *L'INR est l'examen biologique qui permet d'évaluer l'activité du traitement antivitamine K.*

MESURES PREVENTIVES



Prescription

- Respecter les contre-indications (IH sévère, interactions médicamenteuses...)
- Prescription de l'INR : toutes les 48h jusqu'à équilibration, toutes les semaines le 1^{er} mois puis toutes les 2 semaines le 2^{ème} mois puis mensuel. Surveillance +++ si interaction médicamenteuse potentielle).



Dispensation

- Analyse pharmaceutique : suivi de l'INR et des possibles interactions médicamenteuses.



Administration

- Ne pas mettre les AVK dans les piluliers à l'avance

- Posologie des AVK variable (adaptation selon résultats biologiques) → se référer à la dernière prescription
- Ne pas recycler les ½ et ¼ de dose déconditionnées
- S'assurer de la prise en compte de tout résultat d'INR en dehors de la zone thérapeutique

Savoir reconnaître les symptômes de surdosage

Signes	Symptômes	CAT
Fréquents	- saignement de nez ou gencives - hématomes	Si saignement peu abondant : compression manuelle et signaler au médecin
Signes inquiétants	- sang dans les urines ou dans les selles - crachats sanglants - saignements persistants	Signaler au médecin rapidement → surveillance INR
Signes d'alarme	- hémorragie abondante - Accident - Signe d'un saignement interne (fatigue, pâleur, malaise, céphalées...)	Arrêter le saignement si possible et contacter le médecin en urgence

CAT EN CAS D'INCIDENT

L'antidote spécifique des AVK est la **vitamine K1**. Il est utilisable quel que soit l'AVK pris.

Les stratégies de prise en charge varient en fonction de plusieurs critères, dont l'INR, et peuvent nécessiter l'emploi d'autres traitements que la vitamine K1, comme les CCP aussi appelé PPSB.

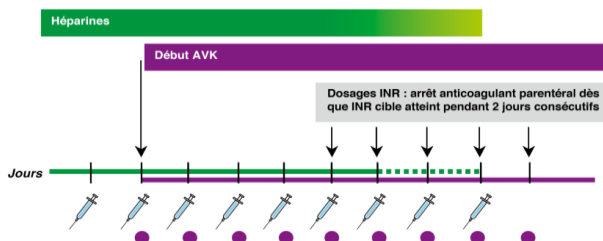
INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	- pas de saut de prise - pas d'apport de vitamine K	
4 ≤ INR < 6	- saut d'une prise - pas d'apport de vitamine K	- pas de saut de prise - pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	- arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	- saut d'une prise - un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	- arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Recommandations HAS - 2008

RELAIS : AVK → Autres anticoagulants

Héparine vers AVK

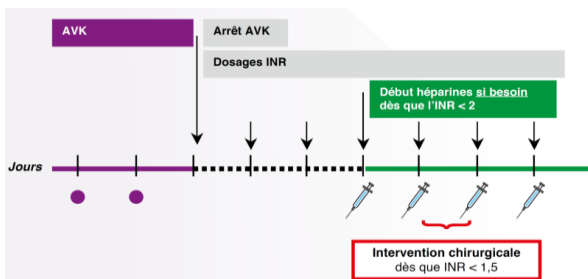
L'héparinothérapie doit être arrêtée dès que l'INR est dans la zone thérapeutique avec un contrôle dans les 24 à 48h.



AVK vers héparine

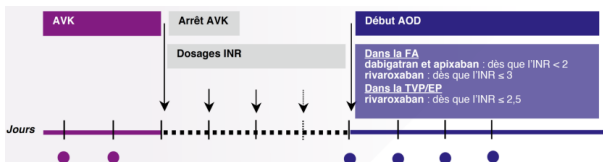
✓ Pas de chevauchement.

Exemple du relais pré-op avant chirurgie programmée



AVK vers AOD

Début de l'AOD lorsque l'INR est en-dessous d'une valeur selon : l'AOD et l'indication



Les anticoagulants oraux directs : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban

INDICATION

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un/des facteur(s) de risque
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence

MECANISME D'ACTION

Apixaban et Rivaroxaban sont des inhibiteurs directs du facteur Xa. Cela permet d'interrompre les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus.

Le Dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur II) inhibant ainsi la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation.

RISQUES

Le traitement par AOD doit être suivi avec une grande vigilance car il expose à deux risques principaux :

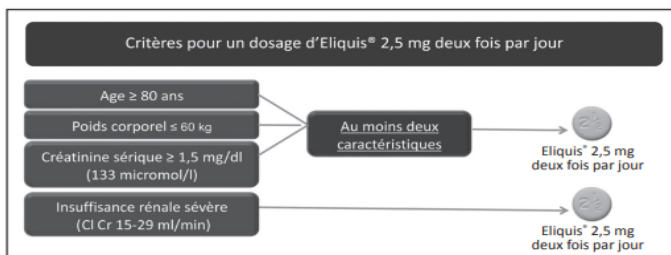
- **L'hémorragie** liée à un surdosage,
- **La thrombose** liée à un sous-dosage/oubli

POSOLOGIE

Apixaban (Eliquis®)

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV associée à des facteurs de risque

⇒ **Posologie à 5 mg matin et soir**



Prévention des ETEV post chirurgies programmées pour PTH ou de PTG

Posologie	Adaptation posologique selon les situations à risque
2.5mg x 2 /J - 12 à 24h après l'intervention chirurgicale → <i>PTH : 32 à 38 jours</i> → <i>PTG : 10 à 14 jours</i>	Insuffisance rénale sévère, utilisation de l'apixaban avec précaution

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence

DOSE	☀ MATIN	☾ SOIR	DOSE MAXIMALE QUOTIDIENNE
Traitement de la TVP aiguë ou de l'EP (au moins 3 mois)			
Jour 1-7 : 10 mg deux fois par jour -->	 Eliquis® 5 mg Eliquis® 5 mg	 Eliquis® 5 mg Eliquis® 5 mg	20 mg
À partir du jour 8 : 5 mg deux fois par jour -->	 Eliquis® 5 mg	 Eliquis® 5 mg	10 mg
Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement anticoagulant			
2,5 mg deux fois par jour -->	 Eliquis® 2,5 mg	 Eliquis® 2,5 mg	5 mg

Si IR sévère, l'apixaban sera à utiliser avec précaution

Rivaroxaban (Xarelto®)

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV associée à un ou des facteur(s) de risque

Posologie	Adaptation posologique selon les situations à risque
20 mg x 1 / J	IR modérée à sévère (Clcr : 15-49ml/min) → 15mg x 1/J

Prévention des ETEV post chirurgies programmées pour PTH ou de PTG

Posologie	Adaptation posologique selon les situations à risque
10mg x 1/J – 6 à 10h après l'intervention chirurgicale <i>PTG : 2 semaines / PTH : 5 semaines</i>	Entre 15 et 29 mL/min de clairance : PRUDENCE

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence

Posologie	Adaptation posologique selon les situations à risque
Phase aiguë : 15mg x 2/J J1 à J21. Puis 20mg/J	Risque de saignement : - Phase aiguë : 15mg x 2/J J1 à J21 - Puis 15mg x1/J en fonction des facteurs de risques hémorragiques et thrombotiques IR sévère (Clcr entre 15 et 29ml/min) : PRUDENCE

Dabigatran (Pradaxa®)

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV associée à des facteurs de risque

Posologie	Adaptation posologique selon les situations à risque
150mg x2/J <i>Si ATCD de gastrite, œsophagite, ou RGO : évaluer la nécessité d'une réduction de dose à 110 mg x2/J</i>	- Age > 80ans - Risque hémorragique élevé - Administration concomitante de Vérapamil

Prévention des ETEV post chirurgies programmées pour PTH ou de PTG

Posologie	Adaptation posologique selon les situations à risque
110mg 1 à 4h après l'intervention puis 220mg x 1/J → PTG : 10 jours → PTH : 20 à 35 jours	Age > 75 ans IR modérée (Clcr 30 à 49 ml/min) Traitement par Amiodarone, quinidine, Vérapamil → 75mg 1 à 4h après intervention puis 150mg 1/J Patient IR modérée et traités par Vérapamil → 75mg x 1/J

MESURES PREVENTIVES



Prescription

- Respecter les **contre-indications** (lésion ou affection si considérée comme un facteur de risque significatif, clairance de la créatinine...)
- Surveillance des saignements, dosage de l'AOD possible si surdosage.



Dispensation

Analyse pharmaceutique : adaptation posologique selon créatinine, âge, poids, et interactions possibles (inhibiteur, inducteur enzymatique, ISRS, IRSNA...)



Administration

✓ Xarelto® doit être pris pendant un repas

✓ Ne pas ouvrir les gélules de Pradaxa®

Savoir reconnaître les symptômes de surdosage

Signes	Symptômes	CAT
Fréquents	- saignement de nez ou gencives - hématomes	Si saignement peu abondant : compression manuelle et signaler au médecin
Signes inquiétants	- sang dans les urines ou dans les selles - crachats sanglants - saignements persistants	Signaler au médecin rapidement → surveillance fonction rénale
Signes d'alarme	- hémorragie abondante - Accident - Signe d'un saignement interne (fatigue, pâleur, malaise, céphalées...)	Arrêter le saignement si possible et contacter le médecin en urgence

CAT EN CAS D'INCIDENT

Saignements mineurs

- Valider l'heure de la prise
- Evaluer la fonction rénale
- Evaluer la médication concomitante avec des AAP

Saignements majeurs

Mesures de support: compression mécanique, réplétion liquidienne pour éviter l'IRA, Transfusion sanguine, considérer concentré plaquettaire si prise AAP

Saignements menaçant le pronostic vital

Pour le Pradaxa®: considérer l'adm de l'antidote spécifique **Praxbind®**

Pour le Xarelto® et l'Eliquis®: considérer l'administration de **PPSB 50UI/kg**

RELAIS

AOD et Héparines

✓ Pas de période de recouvrement

✓ Débuter le nouvel anticoagulant à l'heure prévue de l'administration du précédent anticoagulant.

⇒ AOD → Héparine

⇒ Héparine → AOD

⇒ AOD → AOD



Les anticoagulants :

- Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) : Enoxaparine, Tinzaparine, Héparine sodique
- Héparine Non Fractionnée (HNF) : Héparine calcique

INDICATION

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) :

- En chirurgie à risque modéré ou élevé.
- Chez les patients médicalement alités présentant une réduction de la mobilité.

Traitement de la MTEV :

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), sauf en cas de nécessité de thrombolyse ou de chirurgie.
- Traitement prolongé et prévention des récurrences de TVP et EP chez les patients atteints de cancer actif.

Prévention en contexte technique :

- Prévention de la formation de thrombus dans les circuits de circulation extracorporelle (dialyse, circulation extracorporelle).

Traitement des pathologies coronariennes :

- Angor instable.
- Infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST (NSTEMI, STEMI).

Traitement et prévention des événements artériels

- Embolies artérielles extra-cérébrales.
- Prévention des accidents thromboemboliques artériels dans :
 - ✓ Les cardiopathies emboligènes,
 - ✓ Les procédures endovasculaires,
 - ✓ La chirurgie vasculaire artérielle.

MECANISME D'ACTION

Fixation sur l'antithrombine endogène pour multiplier par 1000 son activité → inhibition principalement de la thrombine (facteur II) et du facteur X ainsi que les facteurs Xa, IXa et XIa → il en résulte une puissante activité anticoagulante.

RISQUES

Le traitement par héparine doit être suivi avec une grande vigilance car il expose à 2 risques principaux :

- **L'hémorragie** liée à un surdosage,
- **La thrombose** liée à un sous-dosage/oubli

Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH) = Complication iatrogène de l'héparinothérapie potentiellement grave

- Type 1 : fréquent, précoce (< 4j), bénin sans complication, régressif à l'arrêt de l'héparine
- Type 2 : rare, retardée (5 à 21j), avec complications thrombotiques sévères, mécanisme immunitaire

MESURES PREVENTIVES



Prescription

- Respecter les contre-indications (situations à risque hémorragique, antécédent de TIH)
- Surveillance de l'activité anti-Xa et du temps de céphaline activé (TCA)



Dispensation

- Analyse pharmaceutique : taux de plaquette, polymédication à risque hémorragique
- Antécédent de TIH nul



Administration

- Voie sous-cutanée profonde dans la paroi abdominale. Alternier les côtés

Ne pas administrer en intramusculaire

Adaptation des doses prophylactiques chez le patient maigre et en surpoids.

En cas d'insuffisance rénale avec une **clairance de la créatinine < 30mL/min**, il est **recommandé d'utiliser l'héparine calcique (HNF)**

Savoir reconnaître les effets indésirables

Signes	Symptômes	CAT
Fréquents	- Saignement de nez ou gencives - Hématomes	Si saignement peu abondant : compression manuelle et signaler au médecin
Signes inquiétants	- Sang dans les urines ou dans les selles - Crachats sanglants - Saignements persistants	Signaler au médecin rapidement → surveillance fonction rénale

Signes d'alarme	- Hémorragie abondante - Accident - Signe d'un saignement interne (fatigue, pâleur, malaise, céphalées...)	Arrêter le saignement si possible et contacter le médecin en urgence
-----------------	--	--

CAT EN CAS D'INCIDENT

En cas de surdosage, neutralisation par **sulfate de protamine** en urgence (PROTAMINE 10 000 uah/10 mL). **Neutralisation possible pour des HBPM mais incomplète.**

Prise en charge de l'hémorragie en parallèle.

En cas de TIH type 2 : **arrêt immédiat** de l'Héparine, **contre-indication à vie**.

Puis relais par un médicament antithrombotique selon le profil du patient :

- **Danaparoïde, ORGARAN® 750 iu antiXa/0.6 mL** (CI si DFG < 30ml/min)
- **Argatroban, ARGANOVA® 50 mg/50 mL**

Les anticoagulants : Fondaparinux

INDICATION

Prévention des événements thromboemboliques veineux :

- En chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur chez l'adulte.
- En chirurgie abdominale chez les patients à haut risque thromboembolique.
- Chez les patients alités pour une affection médicale aiguë avec mobilité réduite.

Traitement des pathologies cardiovasculaires aiguës :

- Angor instable.
- Infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST (NSTEMI, STEMI).

Thrombose veineuse superficielle :

- Prise en charge de la thrombose veineuse superficielle aiguë symptomatique des membres inférieurs chez l'adulte, en l'absence de TVP associée

MECANISME D'ACTION

Inhibiteur indirect sélectif du facteur Xa.

L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, **inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus.**

RISQUES

Le traitement par héparine doit être suivi avec une grande vigilance car il expose à 2 risques principaux :

- **L'hémorragie** liée à un surdosage,
- **La thrombose** liée à un sous-dosage/oubli

MESURES PREVENTIVES



Prescription

- Respecter les contre-indications (situations à risque hémorragique, insuffisance rénale sévère, endocardite bactérienne aiguë)



Dispensation

- Validation pharmaceutique : taux de plaquette, polymédication à risque hémorragique



Administration

- Voie sous-cutanée profonde dans la paroi abdominale. Alternier les côtés.

Ne pas administrer en intramusculaire

Savoir reconnaître les effets indésirables

Signes	Symptômes	CAT
Fréquents	- Saignement de nez ou gencives - Hématomes	Si saignement peu abondant : compression manuelle et signaler au médecin sans urgent
Signes inquiétants	- Sang dans les urines ou dans les selles - Crachats sanglants - Saignements persistants	Signaler au médecin rapidement → surveillance fonction rénale
Signes d'alarme	- Hémorragie abondante - Accident - Signe d'un saignement interne (fatigue, pâleur, malaise, céphalées...)	Arrêter le saignement si possible et contacter le médecin en urgence

CAT EN CAS D'INCIDENT

Pas de traitement spécifique en cas de surdosage.

Prise en charge de l'hémorragie aiguë.

Clozapine

INDICATION

- Schizophrénie résistante aux traitements
- Traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson

MECANISME D'ACTION

Antipsychotique atypique de 2^{ème} génération

Antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D2 et D4++) et des récepteurs sérotoninergiques.

RISQUES

Leucopénie : peut apparaître précocement en cours de traitement. Evolution possible vers une agranulocytose, exposant le patient à un risque infectieux majeur.

Autres effets indésirables graves :

- **Atteintes cardiaques** : possibilité de myocardite, potentiellement grave,
- **Effets anticholinergiques** : tels que la constipation sévère, pouvant aller jusqu'au syndrome occlusif
- **Pneumopathie d'inhalation** : favorisée par une sédation importante ou des troubles de la déglutition, avec un risque de pneumonie grave.

MESURES PREVENTIVES



Prescription

Surveillance stricte de la formule sanguine (globules blancs et polynucléaires neutrophiles) : **NFS hebdomadaire les 18 premières semaines de traitement puis mensuelles.**

En cas de première prise ou de réintroduction : titration progressive. La dose journalière doit être augmentée lentement, par paliers de 25 tous les 3 jours.

En raison de la courte demi-vie de la clozapine, il est recommandé de l'administrer en minimum **2 prises journalières**, avec une **dose plus importante le soir pour limiter la sédation diurne**. Toutefois, une fois la titration terminée, si la dose efficace est égale ou inférieure à 200 mg/j, une prise unique au coucher peut-être envisagée

Dispensation

Carnet de suivi obligatoire pour chaque dispensation

- Contrôle du taux de leucocytes et neutrophiles sur une NFS récente avant chaque dispensation
- Dispensation nominative

Administration

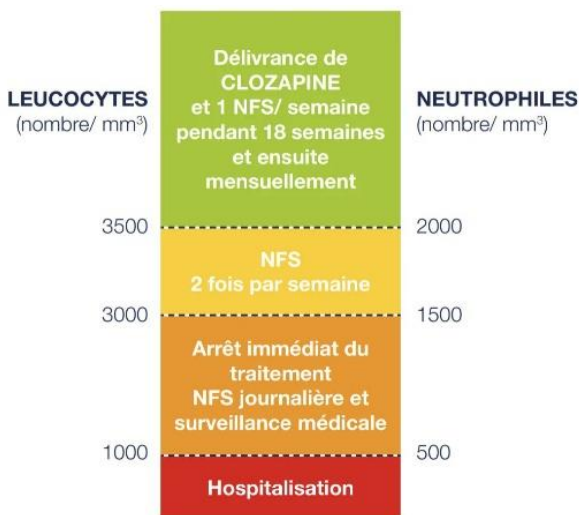
Rangement de la clozapine au nom du patient.

Surveillance des effets indésirables :

- Symptômes pseudo-grippaux ou autres symptômes évocateurs d'une infection
- Effets anticholinergiques : surveillance du transit
- Tachycardie persistante au repos, et/ou des palpitations, arythmies, douleurs thoraciques ...

CAT EN CAS D'INCIDENT

Alerter le médecin devant l'apparition de symptômes pseudo-grippaux ou autres symptômes évocateurs d'une infection ainsi que de signes cardiaques pouvant faire penser à une myocardite



Colchicine

INDICATION

- Traitement et prévention des accès aigus de goutte
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite
- Maladie périodique,
- Maladie de Behçet,
- Traitement de la péricardite aiguë idiopathique

MECANISME D'ACTION

La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, bloque la division cellulaire et inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le départ de la goutte).

RISQUES

La colchicine est un médicament à **marge thérapeutique étroite** → risque de toxicité.

Manifestations cliniques et biologiques de toxicité

- Latence : 1 à 8h (en moyenne 3h)
- **Troubles digestifs** : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées parfois sanglantes = **1^{er} signes de surdosage**
- **Troubles hématologiques** : hyperleucocytose, puis leucopénie et thrombopénie, CIVD
- Polypnée fréquente
- **Toxicité rénale aiguë** avec oligurie et hématurie
- **Evolution imprévisible : mort**, en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydroélectrolytique, **choc septique ou arrêt respiratoire** (paralysie ascendante) ou **collapsus cardiovasculaire**

MESURES PREVENTIVES



Prescription

RISQUES LIES AU PATIENT :

Age – insuffisance rénale – insuffisance hépatique

Cl : insuffisance rénale (DFG <30ml/min) et/ou hépatique sévère

RISQUES LIES AU MEDICAMENT :

Nombreuses interactions médicamenteuses liées au **cytochrome CYP3A4 et/ou de la P-gp** :

Accès aigu de goutte (nouveau schéma posologique)

ACCES AIGU DE GOUTTE		
Jour 1 : Initier la colchicine le plus rapidement possible Dose de charge 1 mg Suivie d'une heure plus tard de 0,5 mg		A partir du jour 2 : 0,5 mg 2 à 3 fois par jour*
* en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.		
PROPHYLAXIE DES ACCES AIGUS DE GOUTTE CHEZ LE GOUTTEUX CHRONIQUE NOTAMMENT LORS DE L'INSTAURATION DU TRAITEMENT HYPO-URICEMANT :		
<u>Patients sans insuffisance rénale et/ou hépatique</u> 0,5 mg à 1 mg par jour*	<u>Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée</u> Commencer à 0,5 mg par jour	<u>En cas d'effet indésirable et d'insuffisance rénale modérée :</u> Réduire la posologie à 0,5 mg 1 jour sur 2

* en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

Prophylaxie des accès aigus microcristallins / Maladie de Behcet

1 mg par jour

✓ Réduire à 0,5 mg si diarrhées

✓ Personne âgée, ou fdr de toxicité : Débuter à 0,5 mg par jour et adapter la posologie selon clinique

Maladie périodique

Adulte : 1 à 2 mg par jour.

✓ Augmentation posologie par palier de 0,5 mg max 2 mg par jour selon clinique et biologie.

Personne âgée, ou fdr de toxicité : Débuter à 0,5 mg par jour et adapter la posologie selon clinique

Enfant : posologie selon âge.

- < 5ans : 0,5 mg par jour

- 5-10 ans : 1 mg par jour

- 10 ans : 1,5 mg par jour.

Augmentation posologie par palier de 0,5 mg max 2 mg par jour selon clinique et biologie.

Péricardite aiguë idiopathique

- < 70 kg : 0,5 mg par jour

- ≥ 70 kg : 0,5 mg deux fois par jour

Dispensation

Analyse pharmaceutique :

- Risques liés au patient : âge, fonction rénale et hépatique, poids
- Interactions médicamenteuses
- Posologies en fonction des indications et facteurs de risque



Administration

Médicament sécable et écrasable (mauvais goût). Eviter le jus de pamplemousse.

Surveillance des diarrhées, nausées, vomissements (=1^{er} signe de surdosage)

CAT EN CAS D'INCIDENT

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Le traitement de l'intoxication est essentiellement **symptomatique** :

- Lors d'une intoxication aiguë récente, élimination du toxique par charbon activé ou lavage gastrique selon le contexte.
- Remplissage vasculaire massif pour limiter l'hypovolémie et l'IRA
- Correction du choc, troubles hématologiques et de la coagulation

Cytotoxiques

CIRCUIT DES CYTOTOXIQUES INJECTABLES

Etapes	Risques principaux	Recommandations
Prescription	Erreur de molécule, posologie, protocole	Validation médicale + vérification pharmaceutique
Dispensation	Contamination, erreur patient	Préparation sécurisée, traçabilité, conditionnement adapté
Transport	Fuite, bris	Conteneurs adaptés, systèmes clos
Réception IDE	Erreur patient ou produit	Contrôle rigoureux de la prescription et du produit reçu
Administration	Exposition soignant, effets indésirables patient	EPI, branchement sécurisé, surveillance active
Surveillance	Réaction allergique, extravasation	Observation clinique continue, gestion des incidents
Élimination	Risque chimique et biologique	DASRI, désinfection

MESURES PREVENTIVES

Forme injectables

- Vérification identité, molécule, dose, date péremption.
- Gants nitrile obligatoires – pas de déconnexion des tubulures.
- Rinçage systématique entre médicaments et à la fin de la cure.
- Surveillance active : extravasation, allergie, effets spécifiques.
- Traçabilité via logiciel CHIMIO® – incidents documentés.

Forme per os

- Ne jamais casser ou ouvrir une gélule/capsule cytotoxique sans l'accord d'un pharmacien
- Ne jamais écraser un comprimé sans l'accord d'un pharmacien
- Manipulation uniquement avec gants adaptés.

Risques	Exemples	Prévention
Exposition cutanée	Rupture de poche, contact direct	Gants nitrile, blouse, manipulation prudente
Aérosols	Brumisation, ouverture flacon	Centralisation de la production des chimiothérapies et utilisation d'un isolateur
Contamination croisée	Matériel souillé	Désinfection systématique, élimination DASRI

Pour toute information complémentaire sur les médicaments cytotoxiques, une procédure dédiée encadre leur bon usage:

DOC-1197 – Bonnes pratiques d'administration des préparations injectables de chimiothérapies cytotoxiques.

Par ailleurs, un livret d'information spécifique est disponible sur demande auprès de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). Ce livret regroupe les principales recommandations de manipulation, d'administration et de prévention des risques liés à ces traitements.

Digoxine

INDICATION

Troubles du rythme supra-ventriculaire (fibrillation auriculaire) et insuffisance cardiaque (pas en 1^{ère} intention).

MECANISME D'ACTION

Effet inotrope positif : inhibiteur sélectif du transport transmembranaire actif Na^+/K^+ ATPase qui aboutit, *in fine*, à une augmentation de la contractilité myocardique.

Action électrophysiologique : diminution de l'automaticité (effet chronotrope négatif) et ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif) aux concentrations thérapeutiques MAIS augmentation de l'excitabilité ventriculaire aux concentrations supra-thérapeutiques.

Effet de régulation du tonus sympathique.

RISQUES

Médicament à marge thérapeutique étroite → risque de surdosage, en particulier chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal (*élimination urinaire essentiellement sous forme non métabolisée*).

Signes de surdosage :

- ✓ **Troubles digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées) : premiers symptômes d'une intoxication,
- ✓ **Dyschromatopsies** : doit faire suspecter un surdosage,
- ✓ **Troubles psychiatriques** (convulsion, délire, psychose, hallucinations) : doit faire suspecter un surdosage (en particulier chez le sujet âgé).

MESURES PREVENTIVES



Prescription

Suivi/surveillance digoxinémie :

- A réaliser annuellement (surveillance au long cours) ET devant toute modification de la fonction rénale ou en cas de prescription de médicaments néphrotoxiques.
- Équilibre obtenu **dès le 6^{ème} jour** : dosage à effectuer après ce délai lors de l'introduction du traitement,
- Prélèvement : en cas de surveillance thérapeutique, **prélèvement entre la 8^{ème} et 24^{ème} heure après la prise** ; en règle générale, le matin, juste avant une nouvelle prise (concentration résiduelle) MAIS en cas de suspicion

de surdosage, prélèvement lorsque les signes cliniques apparaissent.

➤ Valeurs cibles :

- Adulte : 0,8 – 2 ng/mL (toxicité si > 3 ng/mL),
- Enfant : 0,5 – 3,5 ng/mL (toxicité si > 5 ng/mL).

Contre-indications : **calcium IV** (*risque de troubles du rythme graves voire mortels*) et inducteurs enzymatiques puissants (ex : millepertuis)

✓ NB : à l'ECG, l'aspect en cupule du segment ST traduit une imprégnation digitale et nullement un surdosage.



Dispensation

Analyse pharmaceutique : suivi de la digoxinémie (*si dosée sur l'hôpital*), de la fonction rénale et des potentielles interactions médicamenteuses.

✓ Les effets indésirables sont majorés en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.



Administration

Administration à horaire régulier.

Surveillance des signes de surdosage

CAT EN CAS D'INCIDENT

Devant l'apparition de signes d'alerte évoquant une intoxication/surdosage en digoxine, prévenir le médecin du service.

Antidote disponible : **fragments Fab d'anticorps anti-digitaliques (DIGIFAB 40mg®)** : avis possible à prendre auprès du centre antipoison (intoxication aigue ou chronique ? poids du patient ? quantité ingérée ? dosage plasmatique ?)

Insuline

INDICATION

Diabète de type 1 insulino-dépendant et diabète type 2 insulino-résistant

MECANISME D'ACTION

Hormone hypoglycémisante

RISQUES

Marge thérapeutique étroite → risque de surdosage

Surdosage = signes d'**hypoglycémie** ($<0.6g/l$):

- Signes psychiatriques (agitation, confusion) et/ou neurologiques (déficit sensitivo-moteur)
- Hyperadrénargie (sueurs, palpitations, tachycardie, céphalées, pâleur)

MESURES PREVENTIVES



Prescription

- La prescription doit être complète : nom, forme (stylo, flacon, cartouche), posologie en UI, horaire
- Vigilance lors de la prescription informatique du protocole
- Respecter la durée d'action des insulines



Dispensation

Analyse pharmaceutique : vérifier l'identité, le type d'insuline, la cohérence (voie, glycémie, doses habituelles)

Apposer une pastille médicament à risque sur chaque unité



Administration

Règle des 5B

S'assurer qu'il s'agit du **bon stylo** (bonne catégorie : lente ou rapide), pour le **bon patient** (étiquette patient sur le corps du stylo), de la **bonne dose** et **du bon moment** pour l'administration ou pour le contrôle glycémique.

✓ *Se référer systématiquement à la prescription ou au plan de soin*

- Si utilisation de seringue : seringues à insuline obligatoirement (graduées en unité), à différencier des autres seringues de petit volume (graduées en mL)
- Pompe à insuline externe avec ligne d'administration : risque d'hyperglycémie

→ Surveiller les points de ponction (cathéter bouché, plié, déconnecté, dysfonction de l'alarme de la pompe).

Règle de stockage

Avant utilisation : au réfrigérateur

Après la 1^{ère} utilisation : à température ambiante (sauf température extrême), à l'abri de la lumière, jamais de stockage dans la chambre du patient, **maximum 1 mois**

Le lecteur de glycémie doit être contrôlé régulièrement

Le flacon de bandelettes doit toujours être refermé et utilisé dans les 6 mois

CAT EN CAS D'INCIDENT

Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par **administration orale de glucose** ou d'**aliments sucrés**.

Antidote en cas d'épisodes d'hypoglycémie sévère
Administration par voie IM, SC ou nasale de glucagon.

Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie IV.

Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

Lithium

INDICATION

Régulateur de l'humeur (thymorégulateur) utilisé dans la prise en charge des troubles bipolaires, des troubles schizo-affectifs et de certains troubles dépressifs.

MECANISME D'ACTION

Action sur le fonctionnement neuronal et la plasticité cérébrale. Effets neuroprotecteurs.

RISQUES

Marge thérapeutique étroite → risque de surdosage

1ers signes : Diarrhées, vomissements, grande fatigue, somnolence, faiblesse musculaire, vertiges, trouble de l'équilibre et de la coordination et tremblements accentués, syndrome polyuro-polydipsique

Surdosage majeur : Confusion et désorientation, Spasmes / rigidité musculaire, vision floue, bourdonnements d'oreille, baisse de la tension.

MESURES PREVENTIVES



Prescription

Le carbonate de lithium existe sous deux formes pharmaceutiques :

- Teralithe 250 mg : comprimés à libération immédiate
 - Téralithe 400 mg : comprimés à libération prolongée
- **Bilan pré-thérapeutique** (bilan thyroïdien, fonction rénale et protéinurie, ECG, ionogramme sanguin et recherche d'une éventuelle grossesse)
- **Surveillance de la lithiémie :**



Dosage le matin, 12h après la dernière prise et à partir de 5 à 7 jours après l'instauration.

Valeurs cibles : entre **0.5 et 0.8 mEq/l** pour le TERALITHE 250mg, **0,8 et 1,2 mEq/l** pour le TERALITHE LP 400mg



Dispensation

Analyse pharmaceutique : suivi de la TSH, fonction rénale et des possibles interactions. Suivi de la lithiémie



Administration

- Administration à heure régulière
- Surveillance des signes de surdosage
- Vigilance en cas de régime désodé ou lors d'une perte accrue de Na⁺ (déshydratation, diurétique, vomissement, diarrhée, alcool)
- Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni croqués pour le TERALITHE LP 400mg

CAT EN CAS D'INCIDENT

Les signes de surdosage sont:

- Des signes cardio-vasculaires avec des troubles de la conduction cardiaque
- Des signes neurologiques avec possibilité de syndrome cérébelleux, troubles de la vigilance, coma

L'apparition de ces signes nécessite :

- ✓ **L'arrêt immédiat du traitement,**
- ✓ **Le contrôle en urgence de la lithiémie,**
- ✓ **L'augmentation de l'excrétion du lithium** en maintenant la diurèse en fonction du contexte clinique

Dans certains cas de surdosage avec insuffisance rénale, une épuration extrarénale pourra être nécessaire

Méthadone

INDICATION

Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes

MECANISME D'ACTION

Agoniste complet des récepteurs opiacés de type μ

RISQUES

Effet dépresseur respiratoire et sédatif (respiration lente, trouble de la conscience, nausées et vomissements, transpiration, hypoglycémie, somnolence)

✓ *+ important pendant la période d'initiation du traitement et lors de la reprise du traitement après une période de sevrage (perte de tolérance).*

Risque de syndrome de sevrage

Risque de syndrome sérotoninergique

Risque de trouble du rythme cardiaque et allongement QT

✓ *Ces effets peuvent se manifester jusqu'à quatre heures plus tard*

MESURES PREVENTIVES



Prescription

Vérifier l'absence de contre-indication et les interactions médicamenteuses (morphiniques, torsadogènes, BZD, prégabaline, ...)

Prescription nominative sur bon d'extra-dotation de stupéfiant (feuillet rose)



La dose mortelle de méthadone est 1mg/kg

(pour une personne qui n'en a jamais pris).



Dispensation

Analyse pharmaceutique : surveillance des interactions médicamenteuses (**substrat 2B6 et 3A4**)

Dispensation fractionnée pour 7 jours maximum



Administration

Strict respect des conditions de stockage (**tiroir fermé** des stupéfiants)

Administration en **une prise quotidienne**

Surveillance des signes cliniques de sevrage et de surdosage (dépression respiratoire, nausées, vomissements, hypoglycémie, sédation, myosis, hypotension artérielle, bradycardie, bradypnée sévère, oedème pulmonaire, somnolence)

CAT EN CAS D'INCIDENT

Identique aux surdosages en morphiniques

Surveillance des effets indésirables :

- Somnolence et vertiges
- Digestifs : constipation, nausées et vomissements
- Sècheresse buccale
- **Dépression respiratoire : EI GRAVE** → Calcul de la fréquence respiratoire

FR < 10/min

- 1- Appeler le médecin
- 2- Discuter la suspension de la PCA
- 3- Stimuler le patient
Surveillance de la FR
Surveiller la saturation
Eliminer un globe urinaire

FR ≤ 6/ min ou pauses respiratoires > 10 sec

- 1- Arrêter la PCA
- 2- Appeler médecin
- 3- Stimuler le patient
Mettre O2 à 6L/min
Surveiller la saturation
Eliminer un globe urinaire

Antidote spécifique aux opioïdes si surdosage sévère:
Naloxone (stupéfiant)

***Attention** : le NALOXONE provoque une réactivation brutale des douleurs et retrouver un nouvel équilibre des antalgiques peut être difficile.*

Méthotrexate

Hors méthotrexate haute dose cf livret des cytotoxiques

INDICATION

Maladies **auto-immunes inflammatoires** de la peau ou des articulations telles que :

- Psoriasis de l'adulte
- Polyarthrite rhumatoïde active
- Arthropathie idiopathique juvénile sévère et active
- Rhumatisme psoriasique
- Certaines maladies cancéreuses

MECANISME D'ACTION

Antagoniste de la voie du folate en inhibant la dihydrofolate réductase → entraînant une diminution de la prolifération cellulaire.

RISQUES

Toxicité hématologique dose-dépendante

Néphrotoxicité (insuffisance rénale aiguë)

Signes de surdosage : troubles digestifs, fièvre, ulcérations buccales, anomalie NFS, cytolysé hépatique, troubles respiratoires

✓ *Si toux, dyspnée et fièvre : penser à une pneumopathie d'hypersensibilité au MTX*

MESURES PREVENTIVES

Méthotrexate par voie orale ou SC = 1 prise unique par semaine !



Prescription

- Exprimer la posologie en **mg/semaine**, indiquer le **jour de prise**
 - Co-prescrire de l'**acide folique** et préciser le jour de prise (à distance du jour du MTX)
 - **Surveillance de la NFS**
 - Attention aux associations contre-indiquées : triméthoprime, salicylés (si dose > à 20mg/semaine)...
- ✓ *Instauration du traitement de façon progressive sans dépasser 25mg par semaine*

Dispensation

Vérification de la prescription hebdomadaire avant dispensation

Surveillance des interactions médicamenteuses

Apposer une pastille médicament à risque sur chaque unité



Administration

- Rangement dans un casier au nom du patient
- Vérifier systématiquement le jour de la dernière prise
- Ne pas écraser les comprimés et **porter des gants lors de la manipulation**

CAT EN CAS D'INCIDENT

Arrêt temporaire ou définitif du méthotrexate (selon l'effet indésirable)

- Avis spécialisé
- **Dosage de la méthotrexatémie**
- **ANTIDOTE = ACIDE FOLINIQUE IV** (folinate de calcium)
- Hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide.
- *Hémodialyse haut débit et hémoperfusion* à envisager

Morphiniques

INDICATION

Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques

MECANISME D'ACTION

Agoniste complet des récepteurs opiacés.

✓ *Action analgésique dose-dépendante*

RISQUES

Risque principal est celui du **surdosage** :

- **Constipation, nausées et vomissements** : inconfort + augmentation des douleurs,
- **Sédation et dépression respiratoire** : dose-dépendants + responsable de la gravité du surdosage,
- **Autres symptômes** : myosis, hypotension, coma avec hypothermie.

Facteurs de risque : âge, syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale, hypovolémie et association à des médicaments sédatifs.

MESURES PREVENTIVES

La **relation dose-efficacité-tolérance est variable** d'un patient à l'autre, il est donc important d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient avec surveillance des effets indésirables



Prescription

Utilisation de protocoles de prescription validés par l'équipe médicale.

Autorisation de prescription avec contrôle des signatures.

✓ *La constipation est un effet indésirable connu des morphiniques et doit être traitée de manière préventive.*



Dispensation

Analyse pharmaceutique : médicaments co-prescrits, suivi de la fonction rénale et des potentielles interactions médicamenteuses.

Règlementation : morphiniques classés comme stupéfiants → règles strictes en matière de détention, de prescription et de Dispensation.



Administration

Utilisation de protocoles de préparation validés par l'équipe médicale.

CAT EN CAS D'INCIDENT

Surveillance des effets indésirables :

- Somnolence et vertiges
- Digestifs : constipation, nausées et vomissements
- Sècheresse buccale
- **Dépression respiratoire : EI GRAVE** → Calcul de la fréquence respiratoire

FR < 10/min

- 1- Appeler le médecin
- 2- Discuter la suspension de la PCA
- 3- Stimuler le patient
Surveillance de la FR
Surveiller la saturation
Éliminer un globe urinaire

FR ≤ 6/ min ou pauses respiratoires > 10 sec

- 1- Arrêter la PCA
- 2- Appeler médecin
- 3- Stimuler le patient
Mettre O2 à 6L/min
Surveiller la saturation
Éliminer un globe urinaire

Antidote spécifique aux opioïdes si surdosage sévère:
Naloxone (stupéfiant)

Attention : le NALOXONE provoque une réactivation brutale des douleurs et retrouver un nouvel équilibre des antalgiques peut être difficile.



Potassium chlorure en IV

INDICATION

Traitement des **hypokaliémies**

MECANISME D'ACTION

L'ion potassium est le principal cation du secteur hydrique intracellulaire. Il intervient sur la transmission de l'influx nerveux et sur la contraction musculaire.

Il participe à la correction de l'alcalose métabolique souvent associée à l'hypokaliémie.

RISQUES

L'administration par voie IV de KCL expose à des accidents graves voire mortels par **arrêt cardiaque** en cas de doses trop fortes ou trop rapidement administrées

MESURES PREVENTIVES



Prescription

Toujours privilégier la **voie ORALE** et réserver la **voie IV uniquement pour les hypokaliémies sévères** ($K^+ < 3$ mmol/L) ou en cas de **voie orale impossible**.

Veillez à ne **jamais dépasser la concentration maximale** de KCl après dilution : 1 g de KCl / 250 ml ou 13,4 mmol de KCl / 250 ml

Préciser la posologie en gramme de KCL, la voie, le volume total de diluant, le débit de perfusion, les instructions d'administration

Prendre en compte les **interactions médicamenteuses** : médicaments hyperkaliémisants ou hypokaliémisants et les quantités de K^+ déjà présentes dans les solutions de remplissage, solutions d'électrolytiques (ex : polyionique)



Dispensation

Analyse pharmaceutique :

- Vérifier la concentration, débit de diffusion, présence du diluant et de son volume
- Les potentielles interactions médicamenteuses

Apposer une pastille médicament à risque sur chaque unité



Administration

JAMAIS d'IV directe, ni SC, ni IM

LIRE TOUTES les MENTIONS de L'ETIQUETAGE

Uniquement après dilution, **perfuser lentement : 1 g/h**

Quantité de KCl en gramme	Quantité totale de KCl en mmol	Volume final minimal après dilution	Durée minimale de perfusion
1g	13,4 mmol	250 mL	1H
2g	26,8 mmol	500 mL	2H
3g	40,2 mmol	1000 mL	3H
4g	53,6 mmol	1000 mL	4H

Surveiller régulièrement la perfusion et les paramètres cliniques et biologiques (cardiovasculaire +++)

Règle de stockage

Ranger à distance des autres électrolytes : lieu de rangement identifié avec une étiquette "médicament à risque"

CAT EN CAS D'INCIDENT

En cas de surdosage

Risque d'arrêt cardiaque : Arrêt immédiat du traitement par chlorure de potassium

- En cas de manifestations cliniques ou électriques : Administrer d'emblée du **chlorure de calcium**, puis **perfusion de sérum bicarbonaté**, ou d'une **solution comprenant du sérum glucosé concentré et de l'insuline**
- En l'absence de signe clinique : Administration par voie orale ou voie rectale de **Kayexalate®**

En présence d'une insuffisance rénale : épuration extra-rénale à envisager