

## COMED – INFO

### Bulletin d'information sur les médicaments

#### Dans ce numéro

##### Nouvelles brèves :

- Charte du fournisseur : rappel
- Effets indésirables cutanés
- Interactions médicamenteuses
- Décisions récentes des Commissions des médicaments

##### Article principal :

Harmonisation de l'utilisation de l'héparine non fractionnée aux HUG

#### Editorial

Ce troisième numéro de COMED-INFO présente un travail d'**harmonisation de l'utilisation de l'héparine non fractionnée**. C'est suite à plusieurs incidents critiques qu'un groupe de travail interdisciplinaire a été formé dans le but de sécuriser l'usage de ce médicament à haut risque. L'analyse de la situation a révélé des pratiques de prescription et d'administration hétérogènes au sein des HUG et des erreurs de préparation rendues possibles par la nécessité de préparer une dilution à partir de fioles à haute concentration. Les solutions mises en place préconisent logiquement une standardisation de l'utilisation de cet anticoagulant et la mise à disposition de solutions injectables prêtes à l'emploi. Un bel exemple de travail en commun, du problème à la solution, avec le soutien de la Commission des médicaments HUG, qui a approuvé les propositions du groupe de travail.

Comme de coutume, cet article principal est précédé de quelques nouvelles brèves. La rédaction souhaitant que COMED-INFO soit aussi un moyen d'échange d'opinions, **n'hésitez pas à réagir à nos articles**, par e-mail, auprès du secrétariat de la rédaction ([florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch)).

#### Charte du fournisseur : rappel

Voici déjà presque deux ans que le Comité de direction des HUG a publié la Charte des fournisseurs, dont l'objectif est de promouvoir des relations transparentes et exemptes de conflits d'intérêts avec les fournisseurs, dont ceux de médicaments. Il paraît utile de brièvement rappeler les grands principes de ce document qui est toujours d'actualité :

- Les délégués doivent être identifiés par un badge et l'accès aux lieux de soins leur est interdit ;
- Seuls les cadres peuvent recevoir individuellement des délégués, et ceci sur rendez-vous. Des rencontres en groupe peuvent être mises sur pied par un cadre des HUG qui en définit les modalités.
- Aucun échantillon de médicaments ou cadeau ne peut être remis par le fournisseur.

Merci à chacun, professionnel de la santé ou collaborateur de l'industrie pharmaceutique, de contribuer à faire respecter ces quelques règles.

Accès au document : [http://www.hcuge.ch/Pharmacie/homepage/charte\\_fournisseur\\_a4.pdf](http://www.hcuge.ch/Pharmacie/homepage/charte_fournisseur_a4.pdf)

## Notification des effets indésirables cutanés (toxidermies)

Les toxidermies sont définies comme étant des effets indésirables cutanés liés à l'administration de médicaments (1). Elles sont au premier rang des accidents iatrogènes allergiques ou idiosyncrasiques (2). Certains médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3 % des consommateurs. Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, prurits, photosensibilités...). Les formes sévères qui mettent en jeu le pronostic vital sont : l'anaphylaxie, certaines vasculites, la pustulose exanthématique aiguë généralisée-PEAG, le syndrome d'hypersensibilité (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-DRESS) et, surtout, les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Ces formes demeurent heureusement rares (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités pour chacun de ces effets) (1). Au vu de cette faible incidence des toxidermies graves, une détection lors des essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est quasiment impossible. Ces effets secondaires sévères devraient donc être notifiés plus systématiquement aux instances de Pharmacovigilance (Centres locaux de Pharmacovigilance, firmes pharmaceutiques) pour permettre une évaluation correcte du rapport bénéfices/risques après commercialisation.

La pharmacovigilance suisse repose sur la notification des effets indésirables médicamenteux à Swissmedic (3). Suspectant une importante sous-notification des effets indésirables cutanés médicamenteux aux Hôpitaux Universitaires de Genève, nous avons instauré un réseau de pharmacovigilance permettant de notifier de manière active la survenue de ces réactions indésirables chez les patients vus à l'hôpital afin d'assurer une prise en charge adaptée. Ce projet de pharmacovigilance, né d'une collaboration entre le Service de pharmacologie et toxicologie cliniques et le Service de dermatologie, consiste à signaler les effets indésirables cutanés médicamenteux répondant aux critères suivants :

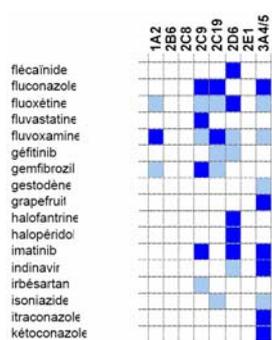
- toxidermie motivant une hospitalisation ou responsable d'une prolongation d'hospitalisation
- toxidermie sévère responsable d'un décès, d'un état critique ou d'un handicap permanent ou sérieux
- effet secondaire cutané survenu suite à la prise d'un médicament mis sur le marché il y a moins de 5 ans
- effet secondaire cutané qui n'est pas encore décrit dans la littérature

En cas d'effet indésirable correspondant aux critères précités, une consultation du Service de dermatologie (6857166) ainsi que du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques (6858036) est donc souhaitable afin de procéder à la notification de cet effet secondaire (pharmacovigilance). Nous invitons donc tous les collaborateurs à initier cette démarche afin d'assurer une prise en charge adaptée. Le recensement systématique à large échelle des toxidermies graves devrait en effet permettre de mieux cibler les médicaments les plus inducteurs d'un type donné de toxidermie (imputabilité extrinsèque). Ce critère est un argument fort de la démarche décisionnelle chez un patient prenant plusieurs médicaments tout en sachant qu'il ne s'agit que d'un argument de probabilité.

**Références** : 1. Roujeau J-C, Bonnetblanc J-M, Schmutz J-L, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:2S163-2S169. 2. Roujeau JC. Toxidermies médicamenteuses : quelques nouveautés. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:71-4. 3. <http://www.swissmedic.ch>

**Auteurs** : A-M. Thielen, N. Vogt- Ferrier, L. Toutous-Trellu

## Interactions médicamenteuses : un outil bien pratique



CYP1A2, CYP2D6 ou CYP3A4 ... des noms mystérieux pour ces cytochromes P450 qui sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Multiples isoenzymes, inhibition ou induction, les possibilités sont nombreuses pour que la prescription d'un médicament affecte significativement le métabolisme d'un autre. Pour aider le médecin dans sa prise de décision, le Service de pharmacologie et toxicologie cliniques a développé il y a plusieurs années déjà une carte bien pratique pour anticiper la survenue des interactions faisant intervenir les cytochromes P450. Disponible sur simple demande (Tel. 29932) et à utiliser quotidiennement !

## Décisions récentes des Commissions des médicaments

Changements entrés en vigueur d'octobre 2007 à février 2008.

DCI	ANCIEN	NOUVEAU
amoxicilline	CLAMOXYL cpr et susp	AMOXICILLINE cpr et susp
cefuroxime	ZINAT cpr et ZINACEF fiol	CEFUROXIME cpr et fiol
gabapentine	NEURONTIN cpr	GABAPENTINE cpr
produit composé	COLD CREAM crème	EXCIPIAL crème
12-13 mars 2008 (voir article principal de ce numéro pour plus d'informations)		
héparine sodique	LIQUEMINE fiol 25'000 UI/5ml	HEPARINE fiol 20'000 UI/48ml

## Harmonisation de l'utilisation de l'héparine non fractionnée aux HUG

Les héparines non fractionnées (HNF) utilisées par voie intra-veineuse sont souvent incriminées dans les problèmes iatrogènes aux HUG (comme dans d'autres hôpitaux). Ceux-ci sont principalement dus à des problèmes de prescription, de préparation, d'administration et de surveillance. Un groupe de travail a été formé pour harmoniser l'utilisation des HNF aux HUG et ses recommandations ont été adoptées par la Commission des médicaments HUG. Cet article a pour but de résumer les problèmes et de présenter les solutions choisies pour essayer de les résoudre.

### 1. Les héparines

Il existe actuellement trois catégories d'héparine :

- ❑ Les **héparines non fractionnées (HNF)** actuellement extraites de l'intestin de porc : ce sont de grandes molécules de taille très variable. Elles peuvent être utilisées en perfusion continue, en bolus ou en injection sous-cutanée. Le représentant principal disponible jusqu'à présent aux HUG est la Liquémine®.
- ❑ Les **héparines de bas poids moléculaire (HBPM)** : elles sont préparées à partir d'HNF par dépolymérisation. Elles sont utilisées par voie sous-cutanée. L'énoxaparine (Clexane®) est la molécule disponible aux HUG.
- ❑ Le **fondaparinux** (Arixtra®) : il s'agit d'un pentasaccharide synthétique qui est la plus petite partie active de l'héparine. Il est administré par voie sous-cutanée et est utilisé aux HUG en prophylaxie dans certaines interventions orthopédiques et dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

	Avantages	Inconvénients
<b>Héparines non fractionnées (HNF)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• leur courte demi-vie permettant d'interrompre rapidement le traitement le cas échéant</li><li>• la possibilité de les prescrire en cas d'insuffisance rénale</li><li>• la disponibilité d'un antidote efficace, la protamine (Protamine® Valeant)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• l'adaptation parfois difficile des doses</li><li>• une mauvaise biodisponibilité</li><li>• la nécessité d'effectuer des contrôles biologiques fréquents</li><li>• de nombreuses incompatibilités avec d'autres médicaments nécessitant qu'une voie veineuse soit réservée à l'administration des HNF</li><li>• le risque de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine</li></ul>
<b>Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• une excellente biodisponibilité</li><li>• l'adaptation des doses en fonction du poids</li><li>• une surveillance biologique limitée à quelques cas particuliers</li><li>• une diminution du risque de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• une demi-vie longue due à leur administration par voie sous-cutanée</li><li>• une élimination par voie rénale (contre-indication en cas d'insuffisance rénale)</li><li>• l'absence d'antidote efficace, la protamine n'ayant qu'une efficacité très modérée</li></ul>

### Message n° 1

En l'absence de contre-indication, les HBPM ou le fondaparinux doivent être préférées aux HNF.

## 2. Les solutions proposées pour résoudre certains problèmes avec les HNF

Les héparines ont été à l'origine de plusieurs incidents, dont les causes se situaient tant au niveau de la prescription, de la préparation que de l'administration. Pour réduire ces risques, les solutions suivantes ont été adoptées par la Commission des médicaments HUG, sur la base des recommandations du groupe de travail :

- ❑ Pour harmoniser la prescription dans les différents services des HUG et éviter les erreurs lors des changements de service, la prescription se fera dorénavant en **UI/24h** (et non plus en UI/12h).
- ❑ La perfusion intra-veineuse d'héparine doit se faire, dans la mesure du possible, par une voie veineuse réservée à cet effet (cf. feuille annexée pour les vitesses de perfusion). Lorsqu'une administration en Y avec d'autres médicaments s'avère inévitable, la Pharmacie des HUG peut être sollicitée pour évaluer la compatibilité des produits mélangés (Assistance pharmaceutique, bip 68 59 358).
- ❑ Afin d'éviter les problèmes de dilution et diminuer le nombre de manipulations, la pharmacie met à disposition des services une **solution prête à l'emploi** pour l'administration en seringue (flacon de 48 ml contenant 20'000 UI d'héparine sodique), sans majoration des coûts.
- ❑ L'administration à l'aide d'un **pousse-seringue** doit être privilégiée pour garantir une plus grande sécurité. En cas de non disponibilité d'un pousse-seringue, la solution à 20'000UI/48ml peut être diluée dans un flacon de Glucose 5% ou de NaCl 0,9% à 250 ml et administrée par une pompe volumétrique.

### Message n° 2

Les principaux changements proposés sont :

- La prescription en UI/24h ;
- La mise à disposition d'une solution prête à l'emploi pour l'administration en seringue (flacon de 48 ml contenant 20'000 UI d'héparine sodique) ;
- L'administration à l'aide d'un pousse-seringue (dans la mesure du possible).

## 3. Les nouvelles préparations d'HNF aux HUG

La solution prête à l'emploi est conditionnée en fiole de 48 ml contenant 20'000 UI d'héparine sodique (produit HUG sous-traité à la firme Bichsel). Des ampoules à 5'000 UI / 1 ml (également firme Bichsel) sont également mises à disposition pour les bolus et les cas particuliers (ex. Pédiatrie).

### Message n° 3

Il existera trois solutions d'HNF aux HUG :

- L'héparine sodique (firme Bichsel) : fioles contenant une solution prête à l'emploi à 20'000 UI / 48 ml (1x10, code article 142721).
- L'héparine sodique (firme Bichsel) : ampoules à 5'000 UI / 1 ml pour les bolus (1x10, code article 406148).
- La Liquémine® (firme Drossapharm) : seringues à 5'000 UI / 0,5 ml pour les injections sous-cutanées (1x25, code article 404461).

## 4. Les doses

En cas de prescription d'HNF par voie intra-veineuse à doses thérapeutiques et en l'absence de risque hémorragique important, les doses doivent être adaptées au poids. Les doses recommandées sont les suivantes :

- Si nécessaire, **bolus** de 80 UI/kg (généralement 2'500 UI ou 5'000 UI selon le poids du patient ; ne pas dépasser 5'000 UI en bolus).
- **Perfusion intra-veineuse continue** avec une dose de départ de 18 UI/kg/h soit 432 UI/kg/24h (les doses efficaces sont habituellement comprises entre 400 et 600 UI/kg/24h). La dose initiale proposée, en fonction du poids, est la suivante :

Poids	UI/24h (doses thérapeutiques)
40-49 kg	20'000 UI/24h
50-59 kg	25'000 UI/24h
60-69 kg	30'000 UI/24h
70-84kg	35'000 UI/24h
85-99 kg	40'000 UI/24h
> 100 kg	45'000 UI/24h

Des tables de conversion dose-débit de l'héparine sodique pour l'utilisation en pousse-seringue ou pompe volumétrique sont disponibles en annexe à ce document et sur le site intranet des HUG ([www.hcuge.ch/Pharmacie](http://www.hcuge.ch/Pharmacie) > Informations sur les médicaments > Recommandations d'utilisation). Une aide à la prescription sera aussi intégrée dans PRESCO.

### Message n° 4

Les doses thérapeutiques d'HNF doivent être adaptées au poids. Pour l'administration, des tables de conversion dose-débit sont mises à disposition.

## 5. La surveillance et l'adaptation des doses d'HNF

- ❑ La surveillance se fait par le dosage du PTT (valeur visée aux HUG : 1,5 à 2,5x le PTT de départ) et éventuellement de l'activité anti-Xa HNF, notamment lorsque le PTT de départ n'est pas disponible ou en dehors de l'intervalle de référence (intervalle thérapeutique pour l'activité anti-Xa HNF : 0,3 à 0,6 UI/ml).
- ❑ Les contrôles doivent être effectués 4-6 heures après l'introduction du traitement. Par la suite, les contrôles doivent se faire 4-6 heures après chaque changement de dose puis toutes les 24 heures, même en l'absence de changement de doses.
- ❑ Les prélèvements sanguins doivent se faire du côté contro-latéral à la perfusion, de préférence par ponction veineuse directe. Ils ne doivent pas être effectués par une voie qui reçoit des rinçages avec de l'héparine (cathéter de dialyse, cathéter artériel, cathéter veineux implantable, etc.).
- ❑ En cas de traitement par héparine intraveineuse, les plaquettes doivent être contrôlées avant l'introduction du traitement puis 2 à 3 fois par semaine pendant les 4 premières semaines de traitement (en raison du risque de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine).

### Message n° 5

La surveillance des HNF se fait par la mesure du PTT (intervalle thérapeutique : 1,5-2,5x le PTT de départ) et éventuellement par l'activité anti-Xa HNF (intervalle thérapeutique : 0,3-0,6 UI/ml). Les plaquettes doivent être contrôlées avant l'introduction du traitement puis 2-3x/semaine durant le premier mois.

### En cas de questions :

Service d'angiologie et d'hémostase, unité d'hémostase, bip 68 58 020.

Pharmacie, assistance pharmaceutique, bip 68 59 358.

### Références

*The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy* : Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular weight heparin. Chest 2004;126:188S-203S. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:401S-428S.

**Remerciements** : Ce document a été rédigé par le groupe de travail sur l'utilisation des héparines aux HUG :

Dr Françoise Boehlen, médecin adjointe, unité d'hémostase, Prof. Pascal Bonnabry, chef de service, pharmacie, Dr Pierre Chopard, médecin adjoint, direction médicale, Dr Claudia Paula Heidegger, médecin adjointe, soins intensifs, Dr Anne Iten, médecin adjointe, SMIG, Mme Sylviane Cante, IRUS, SMIG, Mr Marc Diby, infirmier spécialiste clinique, DS, Mme Josette Simon, infirmière spécialiste clinique, DS

**Rédacteur responsable** : Prof. Pierre DAYER, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

**Comité de rédaction** (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Prof. P. Bonnabry (Pharmacie); Dr. P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Prof. P. Dayer, Président (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. De Ziegler (Gynécologie-obstétrique); Dr. J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Prof C. Gabay (Médecine interne); Dr. Z. Gamulin (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs); Dr. E. Girardin (Pédiatrie); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr. O. Huber (Chirurgie); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Dr. A. Pechère-Bertschi (Médecine communautaire et premier recours); Mme E. Pessati (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr. P. Schulz (Psychiatrie); Mme N. Vernaz (Pharmacie); Dr. N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie)

**Secrétariat de rédaction** : Mme Florence Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, . Tél. (38) 29 932 – Fax (38) 29 940 – E-mail : [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch)

<b>Tables de conversion dose-débit de l'héparine sodique intra-veineuse</b>
---

<b>Sur pousse-seringue</b>
----------------------------

Utilisation de la fiole HUG/Bichsel héparine sodique 20'000 UI / 48 ml à mettre dans une seringue de 50 ml (1 ml = 417 UI ; 1 UI = 0,0024 ml). Volume total = 48 ml.

Dose en UI sur 24h	Débit en ml/h
5'000	0,5
10'000	1
15'000	1,5
20'000	2
25'000	2,5
30'000	3
35'000	3,5
40'000	4
45'000	4,5
50'000	5
55'000	5,5
60'000	6

<b>Sur pompe volumétrique</b>
-------------------------------

Utilisation de la fiole HUG/Bichsel héparine sodique 20'000 UI / 48 ml à ajouter à un flex de 250 ml de Glucose 5% ou de NaCl 0,9% (1 ml = 67,1 UI ; 1 UI = 0,0149 ml). Volume total = 298 ml.

Dose en UI sur 24h	Débit en ml/h
5'000	3
10'000	6
15'000	9
20'000	12
25'000	16
30'000	19
35'000	22
40'000	25
45'000	28
50'000	31
55'000	34
60'000	37