

Administration des médicaments par voie parentérale : incompatibilités médicamenteuses physicochimiques

Marion NOUVEL¹, Alain LEPAPE²

¹Département de Pharmacie Clinique et Médicaments.

²Soins critiques. PAM Urgences Réanimation Anesthésie
CHU Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex

alain.lepape@chu-lyon.fr

Points essentiels

- Les incompatibilités médicamenteuses physico-chimiques sont un problème fréquent en réanimation du fait du nombre de médicaments perfusés par les cathéters centraux.
- les incompatibilités physiques se traduisent par des changements visibles (turbidité, précipitation, coloration).
- les incompatibilités chimiques aboutissent à la production de composés parfois toxiques ou inactifs.
- Plusieurs facteurs modifient le risque d'incompatibilités physico-chimiques : la concentration, le temps de contact, le pH, le type de solvant utilisé, la température, la lumière.
- Plusieurs outils pratiques ont été développés par les pharmacies hospitalières pour informer des risques d'incompatibilité. Le plus simple insiste sur l'incompatibilité des différents médicaments selon leur pH par des codes couleurs.
- L'exemple des anti-infectieux est important, car le risque d'inactivation des médicaments sur les micro-organismes est dangereux pour le patient. Ce risque est augmenté en cas de perfusion continue.
- Les antibiotiques les plus étudiés sont la ceftazidime et la vancomycine.
- La limitation aux médicaments essentiels et le passage IV – per os est parfois possible.
- Un certain nombre de mesures pratiques permettent de diminuer les risques, comme l'administration séquentielle des médicaments, l'emploi de tableau de compatibilités, l'utilisation de toutes les lumières des cathéters.
- La participation des pharmaciens à l'administration des médicaments est la meilleure réponse, mais encore peut pratiquée en France.

Introduction

1 – Importance du problème

En réanimation, la plupart des médicaments sont perfusés par voie IV pour des raisons multiples, dont la nécessité d'une action rapide et des difficultés d'accès à la voie digestive chez les malades intubés. Un fonctionnement parfois altéré du tube digestif et la présence fréquente d'une voie veineuse centrale conduit à une administration intraveineuse qui peut être de différent type : soit en IV direct, à la seringue, soit sur des durées plus longues à l'aide d'un dispositif comme les pompes à perfusion ou les seringues électriques. Au maximum, les produits injectés peuvent être administrés en continu 24h sur 24.

L'élément essentiel est le cathéter. En réanimation, les cathéters utilisés possèdent souvent plusieurs lumières allant du monolumière au cathéter avec 2, 3 voire 5 lumières. Les limites sont le calibre du cathéter et des différentes lumières. Il est très fréquent, vu le nombre limité de lumières, que plusieurs médicaments passent sur une même lumière. Ils sont amenés au cathéter par le biais d'un prolongateur reliant la lumière du cathéter au flacon de médicament souvent par le biais d'une rampe de perfusion. Tout ceci détermine le temps de passage du médicament du flacon au torrent circulatoire.

2 – Les incompatibilités médicamenteuses au cours des perfusions par cathéters veineux centraux : principales définitions.

Ce qui nous intéresse ici est de l'ordre des **incompatibilités physico-chimiques (IPC)** : dans tous les cas où deux médicaments doivent être mis en contact l'un avec l'autre, il faut s'assurer au préalable qu'ils sont compatibles entre eux.

La **stabilité** d'un mélange se définit la capacité à conserver au moins 90% de sa concentration initiale. On admet donc qu'un mélange est stable s'il subit une perte de moins de 10% en 24 heures.

On peut distinguer les **incompatibilités physiques** des **incompatibilités chimiques**.

Incompatibilité physique : résultat d'un phénomène physicochimique se traduisant visuellement par le changement d'un état physique (turbidité, précipitation, coloration...)

Dégradation : Résultat de réactions chimiques continues, irréversibles, aboutissant à la production d'entités chimiques distinctes, inactives et/ou potentiellement toxiques.

Les médicaments sont dits **compatibles** lorsque l'un n'entraîne pas une dégradation de l'autre de plus de 10% en termes de teneur, ni de précipité ou tout autre changement de l'aspect de la solution, son pH, son potentiel d'oxydoréduction.

Turbidité : Grandeur mesurant le caractère plus ou moins trouble d'un liquide.

Données de la littérature

En 1994, une alerte de la FDA, fait mention de 2 décès et 2 détresses respiratoires attribuées à la combinaison inappropriée de sel de calcium et de phosphate dans l'alimentation parentérale (1). L'autopsie a révélé des embolies pulmonaires diffuses contenant du phosphate de calcium. Encore récemment en 2007, la FDA publiait une autre alerte concernant l'association ceftriaxone/calcium. Les autres complications retrouvées dans la littérature font mention d'occlusions et de dysfonctionnements de cathéters réduisant potentiellement l'efficacité du traitement, des réactions inflammatoires locales et systémiques et les risques associés à la nécessité du changement de voies veineuses : thromboses, sepsis, insuffisance veineuse

chronique, embolie pulmonaire...(2). Ces erreurs pourraient être prévenues, mais le manque de données dans la littérature et l'absence de guidelines standardisées compliquent la prise en charge (3).

Dans la littérature, on trouve de nombreux articles concernant la stabilité et/ou les compatibilités d'un principe actif particulier (4). Par contre, seuls quelques travaux ont évalué les problèmes de compatibilités physico-chimiques dans la pratique journalière des unités de soins. Parmi ceux-ci, on peut mentionner une étude britannique réalisée chez des patients adultes de soins intensifs (5) qui a mis en évidence que, sur 42 combinaisons de médicaments réalisées, aucune information de compatibilité n'était disponible dans 48% des cas. Il faut également noter que les compatibilités lors d'association de trois médicaments ou plus sont rarement documentées.

Une étude réalisée au Canada, dans 13 services de réanimation, met en évidence que 8.5% des patients avait des associations inappropriées (soit 40 associations médicamenteuses pour 37 patients) (1). Pour 25 patients sur 37, il était possible de réorganiser les administrations pour éviter ces associations. Parmi les associations inappropriées, la majorité (77,8%) ne disposait pas de données de stabilité dans la littérature. Une des limites de cette étude est la prise en compte uniquement des perfusions continues.

Une étude rétrospective allemande (6) a été réalisée sur les prescriptions de 100 patients. Sur 3617 associations, 7,2% des associations étaient incompatibles. Suite à cette constatation, des protocoles ont été mis en place, permettant la réduction de 58% des associations inappropriées un an après.

Types d'incompatibilités physico-chimiques (IPC) et ses conséquences

L'IPC peut avoir lieu entre :

- deux principes actifs
- un principe actif et un excipient, un solvant ou encore un ion.

Cette interaction entre deux spécialités pharmaceutiques est à bien différencier des interactions médicamenteuses (d'ordre pharmacologique et non pas physicochimique).

L'IPC peut se manifester par des changements visibles et/ou invisibles :

- Visible :
 - Trouble, opalescence
 - La formation d'un précipité ou de cristaux
 - Un changement de coloration
 - Un dégagement gazeux
 - Une rupture d'émulsion

- Invisible :
 - Changement de PH
 - Diminution de la concentration de principes actifs
 - Formation de produits toxiques

L'incompatibilité physique peut être réversible et dépend souvent de la concentration des produits.

- Réaction de type acide-base

- Réaction de complexation
- Formation de sels peu solubles

L'incompatibilité chimique : les changements sont invisibles et irréversibles :

- Réaction de type oxydoréduction
- Réaction d'addition
- Photoréaction

Les réactions mises en jeu peuvent être influencées par de nombreux facteurs :

- **La concentration.** D'une manière générale, plus une solution est concentrée, moins elle est stable.
- **Le temps de contact.** Certaines réactions à l'origine d'incompatibilités sont immédiates (telle la formation d'un complexe insoluble de phosphate de calcium), d'autres sont plus longues à se faire et peuvent nécessiter plusieurs heures (le mélange du midazolam à 5 mg/mL avec la ciprofloxacine à 2 mg/mL résulte en la formation de particules en 8h). Le temps de contact est alors le temps que met le médicament pour effectuer le parcours entre l'arrivée dans la tubulure commune et le torrent circulatoire.
- **Le pH.** Le pH est un paramètre critique pour la stabilité et la compatibilité lors de l'administration. Certaines solutions sont très basiques et d'autres très acides (**tableau 1**). Ainsi, il faut éviter le contact entre ces deux extrêmes sous peine d'observer une réaction type acide-base.
- **Le solvant.** La spécialité injectable est reconstituée et/ou diluée dans un solvant compatible. Cependant, certains principes actifs, pour des raisons de pH notamment, sont incompatibles avec tel ou tel solvant. Le furosémide, par exemple, est compatible avec le NaCl 0,9%, mais pas avec le G5% qui peut entraîner sa cristallisation.
- **Mais aussi la température, la lumière, la nature du contenant....**

Tableau I : exemples de pH extrêmes de certains médicaments

Médicaments à pH acide (<7)		Médicaments à pH basique (>7)	
Adrénaline	pH = 3	Aciclovir	pH = 11
Morphine	pH = 3.5	Furosémide	pH = 9
Vancomycine	pH = 3	Co-trimoxazole	pH = 10
Midazolam	pH = 4	Ganciclovir	pH = 9

Ces différents facteurs seront plus ou moins important en fonction des modalités de mélange : dans une même poche de perfusion (dilué), dans une même seringue (concentré) et en Y (le plus fréquent) (**tableau 2**).

	Temps de contact	Concentration
Même perfusion	+++	+
Même seringue	+ / ++	+++
Perfusion en Y	+	+ / +++

De tous ces phénomènes découlent une inactivation du principe actif ayant réagi, voire la formation de dérivé(s) plus ou moins toxique(s). La conséquence directe est une réduction de l'efficacité du traitement par une diminution de la quantité de principe actif disponible.

De plus, ceci peut être accompagné de la précipitation des produits de la réaction. Le risque est alors l'obstruction de la lumière du cathéter ou, pire, l'injection au patient où ces précipités ou cristaux pourront provoquer des thromboses et/ou s'accumuler dans les organes (reins et poumons notamment). Les conséquences des IPC sont donc critiques.

Référentiels

Dans la littérature, on retrouve plusieurs outils pour prendre en charge ces problématiques :

1 Ouvrages de référence et bases de données

- Handbook on Injectable Drugs (Trissel) avec une forme électronique. Il regroupe en monographies, par principe actif, les informations issues des publications. On retrouve un grand nombre d'informations : pH après reconstitution, l'osmolarité de la solution obtenue, la photosensibilité éventuelle, le comportement en fonction de la température, ou bien encore la compatibilité avec tel ou tel type de matériau sont autant de paramètres répertoriés.
Les données sont regroupées dans des tableaux si en mélange dans une poche ou mélange lors de l'administration en Y.
- Base de données **Micromedex® 2.0** par Thomson Healthcare.
Elle regroupe aussi les données en monographies par principe actif, ainsi que des recommandations à propos de son administration. Les monographies sont plus courtes, ce qui en fait une référence plus facilement utilisable en pratique que le Handbook.
- *King Guide to parenteral admixtures*, payant, existe sous forme papier, mais aussi accessible par Internet sous une forme utilisable sur ordinateur, tablette ou smartphone.
- Base de données gratuite Stabilis 4.0., en Français. La base de données est mise à jour très régulièrement et d'accès gratuit. Mais il est nécessaire de se familiariser avec les logos.

Ce sont des ouvrages réalisés à partir de l'ensemble des publications sur le sujet. Mais ce sont souvent avec des références américaines et compliqués à utiliser en routine. Ils sont destinés aux professionnels de la pharmacie.

Il existe de nombreuses publications dans la littérature scientifique concernant les IPC d'un couple d'injectables. Bien que ces articles soient nombreux, certains médicaments restent peu étudiés, bien que leur usage soit pourtant très courant : le paracétamol ou le phloroglucinol (Spasfon®) en sont de bons exemples.

2 Outils pratiques

Plusieurs outils sont utilisables dans les services hospitaliers. Parmi ceux-ci, le plus connu est celui réalisé par la Pharmacie du CHU de Genève. Ce tableau est accessible par Internet (http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/medicaments/pha_phatab_compatibilitessip.pdf).

D'autres tableaux plus simples insistent sur la non-compatibilité des médicaments avec des pH très différents. Une autre solution proposée est l'utilisation de codes couleurs (7) : étiquetage avec des couleurs des différents pH sur les étiquettes de rangement des médicaments :

- Groupe **rouge**: médicament IV avec pH acide ou avec incompatibilité fréquente avec groupe bleu
- Groupe **jaune**: médicament IV avec pH neutre ou avec compatibilité fréquente à l'intérieur du groupe
- Groupe **bleu**: médicament IV avec pH basique ou avec incompatibilité fréquente avec groupe rouge
- Groupe **noir**: médicament devant être administré seul

L'exemple des anti-infectieux

Cette classe médicamenteuse a été étudiée du fait de l'importance de l'inactivation du produit. En effet pour d'autres médicaments, la baisse de l'activité peut être compensée par une augmentation de la vitesse du pousse-seringue (par exemple diminution de l'activité des médicaments de la sédation), car l'effet recherché est immédiatement évaluable. L'effet des anti-infectieux est plus indirect, l'efficacité est attendue sur la destruction des micro-organismes responsables d'une infection. L'importance du phénomène est augmenté du fait de la tendance actuelle à perfuser les antibiotiques sur une durée plus longue (par exemple, les perfusions prolongées de pipéracilline-tazobactam ou de carbapénèmes), voire en continu (comme c'est le cas pour la vancomycine et la ceftazidime). Ces perfusions prolongées sont justifiées par un intérêt sur le plan de l'efficacité sur la destruction des bactéries.

On peut citer comme exemple de travaux mettant en garde

- les aminosides (dont la gentamicine largement utilisée) peuvent être inactivés par la carbénicilline (8) ou précipité par l'héparine (9).
- la ceftazidime a été montrée incompatible avec la vancomycine, la nicardipine, le midazolam et le propofol sur une simulation de perfusion reproduisant les conditions de perfusion en clinique (10).
- la vancomycine a largement été étudiée, du fait de la popularité de son utilisation en perfusion continue. Les principales incompatibilités ont été notées avec de nombreuses β -lactamines (témocilline, pipéracilline/tazobactam, ceftazidime, imipénème, céfépime, flucloxacilline) et la moxifloxacinine ainsi qu'avec le propofol, l'acide valproïque, la phénytoïne, la méthylprednisolone et le furosémide (11).

Conclusion

Les incompatibilités médicamenteuses peuvent être prévenues de différentes manières :

- Limitation aux médicaments essentiels
- Passage IV - PO
- Emploi de tableaux de compatibilités
- Utiliser toutes les voies d'accès disponibles (périphérique, centrale)
- Utiliser des cathéters à plusieurs lumières
- Séquencer les administrations (rinçage du cathéter entre chacune)
- Utiliser un filtre en ligne en cas de risque de précipitation

Mais le problème reste complexe et difficile à gérer. La participation des pharmaciens dans les services de réanimation, encore peu pratiquée en France, est une réponse possible

Références

1. Kanji S, Lam J, Goddard RD, Johanson C, Singh A, Petrin L, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother.* 2013 ; 47:637-43.
2. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr.* 2013 ; 13:21.
3. De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010 ; 32:520-9.
4. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med.* 2010;38:1890-8.
5. Dean, B, Poolman, R. Are incompatibilities a problem? *Pharm Pract.* 1996;6: 371-2.
6. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2008 ; 65:1834-40.
7. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple « colour code system »]. *Anaesthesist.* 2003 ; 52:409-12.
8. Henderson JL, Polk RE, Kline BJ. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. *Am J Hosp Pharm.* 1981 : 38:1167-70.
9. Tyler LS, Rehder TL, Davis RB. Effect of gentamicin on heparin activity. *Am J Hosp Pharm.* 1981 ; 38:537-40.

10. Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ; 45:2643-7.
11. Raverdy V, Ampe E, Hecq J-D, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2013 ; 68:1179-82.