

ANNÉE 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Léo Lambart

Présentée et soutenue publiquement le 16 avril 2021

**Prévention du risque d'incompatibilité
médicamenteuse : mise à disposition d'un outil
pratique.**

**Président : Mme Aurore Zalouk-Vergnoux, Maître de conférences (HDR) de chimie analytique
Faculté de pharmacie de Nantes**

**Directeur de thèse : Mme NAVAS-HOUSSAIS Dominique, Maître de conférences
Universitaire –Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique
Faculté de pharmacie de Nantes, CHU de Nantes**

Membre du jury : Mme Sylvie Jaccard, Pharmacien Praticien Hospitalier à la cellule de gestion des risques, CHU de Nantes

Remerciements

A mon président de Jury de thèse, Madame le Docteur Aurore Zalouk-Vergnoux,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ma soutenance de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.

A Madame le Docteur Sylvie Jaccard,

Je vous remercie de m'accorder l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de toute ma considération.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Dominique Navas- Houssais,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce travail. J'ai énormément apprécié de travailler avec vous. Un immense merci pour tout : votre gentillesse, disponibilité et rigueur m'ont permis d'aborder cette thèse sereinement.

Ma famille,

A mes parents,

Merci pour votre soutien infaillible, vos encouragements, vos conseils dans mes moments de doute et votre compréhension à chaque instant. Ces études n'étaient pas faciles pour vous non plus. Je vous aime.

A mon frère Benjamin,

Je ne serais pas là sans toi, tu m'as poussé à être meilleur avec ton humour de Lambart, nos rigolades et surtout ta bienveillance. Merci pour tout grand frère.

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines,

Merci pour votre soutien, les messages envoyés à chaque partiel, les moments partagés en famille, vous êtes géniaux.

A mes Grands-parents,

Merci pour votre soutien et je suis heureux de vous avoir.

A Gözde que j'aime énormément,

Merci pour ta présence, ta douceur et ton amour durant ces années ensemble. Tu m'as soutenu et encouragé que ce soit dans les bons et les mauvais moments. Que notre vie soit belle.

A mes amis,

Merci pour tous les moments qu'on a passés ensemble, de nos soirées pharma à la soirée geek.

Tout particulièrement Charles, Victor et James.

A mes amis pour cette année de master incroyable, Mélanie, les 2 Camille, Youssef, Calypso, Léa et Robin.

Table des matières

Table des figures	5
Abréviations	6
Introduction	7
I. Présentation de la problématique	8
1. La thérapie intraveineuse, son histoire jusqu'à nos jours.....	8
2. Place de la perfusion dans la thérapeutique.....	9
3. Les erreurs médicamenteuses.....	10
II. Les incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses et la stabilité	11
1. Définitions.....	11
A. Les incompatibilités médicamenteuses.....	11
B. Stabilité.....	12
2. Les types d'incompatibilités.....	13
A. Incompatibilité physique.....	13
B. Incompatibilité chimique.....	17
C. Facteurs favorisant les IPC.....	20
3. Conséquences cliniques des IPC.....	23
A. Obstruction de la ligne de perfusion/cathéter.....	23
B. Formation de dérivés toxiques et perte de l'efficacité.....	23
C. Syndrome inflammatoire de réponse systémique.....	24
D. Risques d'embolie.....	25
4. Prévention des risques d'IPC.....	26
A. Ouvrages et sites de références.....	26
B. Publications dans la littérature.....	28
5. Rôle du pharmacien dans la prévention des IPC.....	29
III. Travail réalisé	32

1. Objectifs	32
2. Matériel et Méthode	32
3. Elaboration d'un tableau synthétique	32
4. Notes spécifiques	34
IV. Discussion	54
Conclusion	56
Bibliographie	58
Annexes	62

Table des figures

Figure 1 : La prise en charge médicamenteuse	10
Figure 2 : Structure chimique du furosémide	13
Figure 3 : Hypothèse de formation du précipité de ceftriaxone de calcium.....	14
Figure 4 : Image de réaction d'adsorption et désorption.....	15
Figure 5 : Equation chimique entre l'acide citrique et le bicarbonate de sodium.....	16
Figure 6: Différents types d'instabilité des émulsions	16
Figure 7: Schéma Des différentes étapes d'oxydation de l'Adrénaline	18
Figure 8: Réaction d'hydrolyse sur le valaciclovir	19
Figure 9 Impact de Co solvant sur la solubilité d'une ampoule de diazépam de 5mg/L.....	22
Figure 10: Couverture de la 20 ⁱ ^{ème} édition du Handbook on injectable Drugs	27
Figure 11: Présentation du site stabilis.....	27

Abréviations

AHU	Année Hospitalo-Universitaire
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
EIG	Effet Indésirable Grave
HAS	Haute Autorité de Santé
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
ICH	International Conference of Harmonisation
IPC	Incompatibilités Physico-Chimiques
IV	Intraveineux
KT	Cathéter
PVC	Polychlorure de vinyle
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SIRS	Syndromes Inflammatoires de Réponse Systémique
USI	Unité de Soins Intensifs

Introduction

Chaque médicament a des propriétés physico-chimiques propres qui lui sont conférées, certes par les excipients, mais avant tout par la molécule principe actif. Pour les formes injectables, objets de ce travail, le pH, l'osmolarité, la solubilité ou encore la formulation sont autant de paramètres à prendre en compte.

Or, en milieu hospitalier, il n'est pas rare que plusieurs médicaments injectables soient mis en contact dans une même tubulure, voire dans un même contenant. Quel est, alors, le devenir d'un tel mélange du point de vue physico-chimique ? Et surtout, quels sont les risques pour le patient ?

Cette problématique est particulièrement pertinente lorsque les prescriptions comportent plusieurs spécialités avec des modes de perfusion plus ou moins spécifiques selon le médicament (nécessité de perfusion prolongée voire continue sur 24 heures, fréquence d'administration, ..., etc.). De plus, ces prescriptions peuvent évoluer tout au long de la journée, ce qui favorise le risque d'administration simultanée de deux ou plusieurs spécialités pharmaceutiques incompatibles.

C'est ce que j'ai pu constater lors de mon stage hospitalier de 5^{ème} année hospitalo-universitaire dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Nantes. Le risque d'incompatibilités médicamenteuses était fréquemment soulevé et posait de réels problèmes en pratique pour administrer tous les traitements nécessaires à la prise en charge des enfants polymédicamentés, hospitalisés dans cette unité de soins.

De ce constat est né mon souhait de travailler sur ce sujet afin de compléter les données existantes, en vue de sécuriser la prise en charge médicamenteuse de ces patients et de faciliter le travail des équipes médicales et soignantes.

I. Présentation de la problématique

1. La thérapie intraveineuse, son histoire jusqu'à nos jours

En milieu hospitalier, beaucoup de médicaments sont administrés par voie intraveineuse (IV). L'histoire de la thérapie intraveineuse est liée à celle de la transfusion, de l'anesthésie, du développement du matériel d'administration et se développe sur plus de 400 ans.

Au début du dix-septième siècle, les premières tentatives d'administration de sang et d'autres substances (alcool, ammoniac, bière, eau, huile d'olive, opium, vinaigre) apparaissent. Mais les méthodes de transfusions et les connaissances ne sont pas au rendez-vous, ce qui provoque des décès, à l'origine de l'interdiction de transfusion. Aucune autre tentative durant plus d'un siècle. Dans les années 1830, l'épidémie de choléra est traitée par perfusions d'eau et de solutés salins (Herman et Jaehnichen, 1830 ; Latta, 1831-1833). L'albumine, le sucre et le lait ont également été injectés pour la première fois au XIXème siècle. La transfusion sanguine est à nouveau autorisée en 1849.

Les solutés de perfusion sont d'abord préparés dans les pharmacies hospitalières. L'industrie pharmaceutique prend petit à petit le relais. Trois firmes pharmaceutiques, Braun (1930), Abbott (1932) et Baxter (1933) vont mettre sur le marché les premiers solutés de perfusion industriels. Les poches en plastique remplaceront les flacons en verre en 1952 pour les produits sanguins et en 1971 pour les solutions de perfusion. Par la suite, des poches en éthylvinylacétate seront utilisées pour stocker les émulsions lipidiques, suivie de celles en polyoléfines pour éliminer le PVC. L'industrie pharmaceutique va connaître ensuite le développement que l'on connaît de nos jours. (1,2)

2. Place de la perfusion dans la thérapeutique

La perfusion IV est un acte ayant une large place dans les pratiques actuelles. Elle est définie comme « un acte médical consistant à administrer par voie parentérale une préparation injectable (à l'exclusion du sang et de ses dérivés, on parle alors de transfusion) contenue dans un récipient, transférée à l'aide d'un dispositif approprié reliant ce récipient au système veineux. Elle peut contenir de l'eau, des électrolytes, des nutriments (glucidiques, azotés et lipidiques), des médicaments ou des solutés de remplissage ». (3,4)

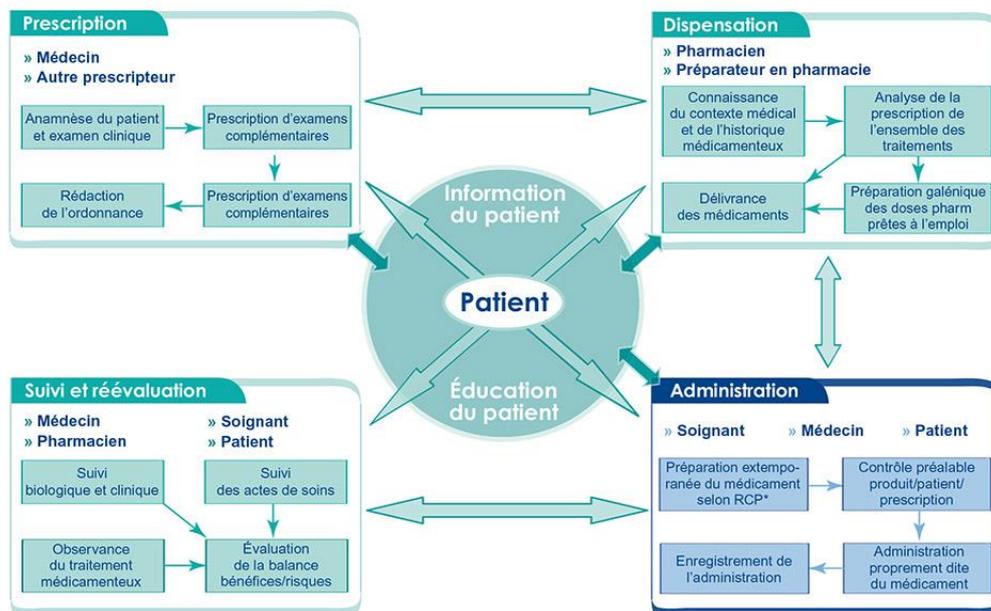
Lorsqu'il n'est plus possible ou difficile d'administrer des médicaments par voie orale, en fonction de l'état du patient, ou lorsqu'il n'y a pas de galénique adaptée à des situations spécifiques (notamment en pédiatrie et en néonatalogie), une perfusion intraveineuse peut être utilisée. De plus, cette voie d'administration permet d'obtenir une réponse rapide recherchée dans certaines situations cliniques.

La perfusion IV doit être surveillée en raison de sa complexité lors de l'administration simultanée de plusieurs médicaments (dose, débit de perfusion, interactions et incompatibilités médicamenteuses...) et des risques potentiels (sur/sous-dosage, infections ...). Le nombre d'accès veineux étant souvent limité, particulièrement aux âges extrêmes de la vie (population néonatale, pédiatrique et sujets âgés), cela va conduire à l'administration de plusieurs médicaments sur la même voie veineuse. On appelle ce procédé la multi-perfusion, définie comme l'administration concomitante de plusieurs médicaments injectables sur une unique voie veineuse. (4-6)

3. Les erreurs médicamenteuses

« L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ».(7)

Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à chaque étape de la prise en charge médicamenteuse allant de la prescription jusqu'au suivi thérapeutique. Le schéma ci-dessous représente les principales étapes constituant le circuit du médicament. Chaque étape est source d'erreurs médicamenteuses.



* RCP : Résumé des caractéristiques du produit - © Société française de pharmacie clinique 2005

FIGURE 1 : LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE (7)

D'après la HAS, environ 40 pourcent des Evènements Indésirables Graves (EIG) sont liés aux médicaments et plus de la moitié sont évitables. Les erreurs médicamenteuses les plus fréquentes sont l'oubli, la confusion de médicament, l'erreur de dose, la prise au mauvais moment et aussi les incompatibilités médicamenteuses. De nombreux paramètres doivent être considérés : les éléments humains, organisationnels, environnementaux, l'évolution des pratiques. Les risques peuvent être différents en fonction des services, du fait de la diversité de pathologies, du degré d'urgence ou de la gravité de la situation. De plus l'information sur un risque qui peut provoquer une situation d'erreur n'est pas forcément disponible (c'est le cas des Incompatibilités Physico-Chimiques (IPC), pour lesquelles les données ne sont pas toujours connues). (7,8)

II. Les incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses et la stabilité

1. Définitions

A. Les incompatibilités médicamenteuses

Deux médicaments sont dits compatibles quand il n'y a pas de détérioration des principes actifs de plus de 10% (donc quand on a 90% ou plus de la substance active qui est encore disponible dans le mélange à la fin de la période d'observation). De plus, il ne doit survenir ni de précipitation ou un changement de l'aspect de la solution, de son pH, ou encore de son potentiel d'oxydo-réduction.

Généralement, une perte inférieure ou égale à 5% de la substance est préférable car cette perte peut correspondre à la formation de produits toxiques. (9,10)

Il ne faut pas confondre les interactions médicamenteuses et les incompatibilités physico-chimiques (IPC). Les interactions médicamenteuses sont des phénomènes ayant lieu *in vivo*, faisant intervenir des mécanismes pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. Quant aux incompatibilités, elles sont généralement observées avant d'atteindre le patient, la plupart du temps dans des systèmes de perfusion et sont dues à des processus physiques ou chimiques.

L'incompatibilité physique est principalement visible, comme l'observation de la turbidité / d'opalescence, des précipitations, des fuites de gaz, de la rupture de l'émulsion ou du changement de couleur.

Les incompatibilités chimiques sont dans le domaine de l'invisible et sont irréversibles, induisant une altération du médicament ou de son effet thérapeutique, voire la création de composants toxiques ou inactifs. Comme réaction chimique par exemple, il y a le changement de pH, la réaction d'oxydo-réduction ou la réaction d'hydrolyse.

Les incompatibilités physico-chimiques peuvent avoir lieu entre 2 principes actifs, mais aussi entre principe actif et excipient, solvant ou un ion ou même avec le matériel de perfusion (interaction contenant-contenu). (11)

B. Stabilité

Dans de nombreux articles, la stabilité est définie comme le maintien d'au moins 90% de la concentration initiale en solution. Cette définition est incomplète car elle ne tient pas compte des impuretés potentielles. (12)

On peut la décrire comme le temps pendant lequel le médicament va conserver ses vertus sur le plan qualitatif et quantitatif. De nombreux facteurs tels que la température, le pH et même la composition du solvant vont influencer la teneur en principe actif et il sera possible d'observer une diminution de la teneur ou l'apparition d'un produit de dégradation qui peut être toxique.

L'International Conference of Harmonisation (ICH) dans la *guideline ICH Q1(R2)* définit la stabilité ainsi :

« L'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité. » (13)

Un médicament est considéré instable dans les cas suivants:

- Une perte en principe actif supérieure à 5%.
- Des produits de dégradation supérieurs aux limites spécifiées.
- Un changement des caractères organoleptiques.
- Un changement du pH.
- Une altération de la qualité microbiologique.

Du fait de cette possible formation de produit toxique, l'ICH énonce qu'il était préférable de ne tolérer qu'une dégradation de principe actif de 5 pourcent, et non de 10 pourcent, qui est la valeur citée dans de nombreux ouvrages.

2. Les types d'incompatibilités

A. Incompatibilité physique

De loin les plus fréquentes et les plus étudiées dans les articles scientifiques, une incompatibilité physique est observable le plus souvent à l'œil nu. Lorsque les réactions d'ordre physique surviennent, elles sont observées par la formation d'un précipité, d'une coalescence, d'une coloration, etc... La plupart des cas d'incompatibilités est liée à un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base formant des substances non ionisées peu solubles ou des co-précipités d'ions.

Ces types de réactions sont généralement réversibles et des stratégies sont applicables en pratique pour éviter les mélanges incompatibles. De plus, une grande partie des incompatibilités dépend de la concentration des produits, comme par exemple la vancomycine avec la tazocilline, que nous reverrons ultérieurement. (8–10, 13,14)

a.1 Réactions acide-base

D'après Brönsted, un acide est une espèce chimique capable de céder au moins un proton alors qu'une base est une espèce chimique qui pourra capter au moins un proton. Les réactions acido-basiques sont donc des réactions dans lesquelles il y aura un transfert de proton entre un acide et une base.

En ce qui concerne les médicaments, les réactions acide-base vont apparaître majoritairement avec des médicaments à électrolytes faible et sous formes de sels. Il y aura la perte ou le gain d'un proton sous une forme ionisée (l'ion basique gagnera un proton tandis que l'ion acide en perdra), du fait d'un changement de pH et on observera des précipités, de suspensions troubles ou encore de complexes transparents.

Exemple : Le furosémide a un pH basique (pH=9) et est présent sous forme de sels dans les solutions. Il ne faut donc pas le mélanger avec des solutions acides (aminoglycosides, comme la gentamicine, milrinone, dopamine, dobutamine, noradrénaline) ou encore une solution glucosée à 5 pourcent. (8–10, 12, 13)

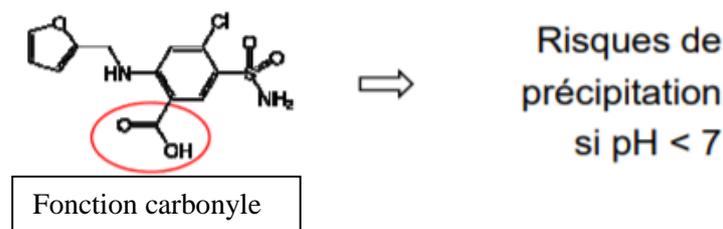


FIGURE 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DU FUROSEMIDE

a.2 Complexation

La complexation est la formation de chélats ou complexes insolubles. Elle se produit très souvent entre une fonction acide carboxylique et un cation divalent. Cela provoquera une diminution de la solubilité en phase aqueuse à cause du masquage de la fonction initialement ionisée.

Exemple: En 1996 puis 2002, des accidents graves voire létaux ont été rapportés chez des enfants et nourrissons avec la ceftriaxone, liés à la formation de complexe de ceftriaxone avec les solutions contenant du gluconate de calcium dans une tubulure et ou dans le parenchyme pulmonaire ou rénal, et ce malgré l'injection à des heures différentes et l'utilisation de différentes voies d'administration. (17) En réponse, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé (Afssaps) a contre-indiqué en 2006 l'injection de ceftriaxone simultanément à des apports de calcium chez les prématurés jusqu'à l'âge corrigé de 41 semaines et chez le nouveau-né. (2, 8, 9, 15,16)

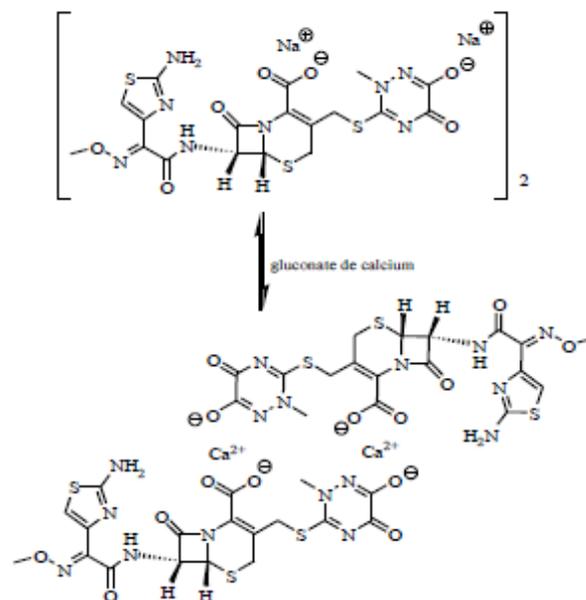


FIGURE 3 : HYPOTHESE DE FORMATION DU PRECIPITE DE CEFTRIAZONE DE CALCIUM

a.3 Adsorption et désorption

L'adsorption survient lorsque des molécules dissoutes ou libres d'un liquide s'attachent à une surface solide. Pour les médicaments, les surfaces sont celles des contenants comme les poches, seringues, tubulures, etc.

Au contraire, la désorption se produit lorsque les particules plastiques des surfaces sont libérées dans le contenu.

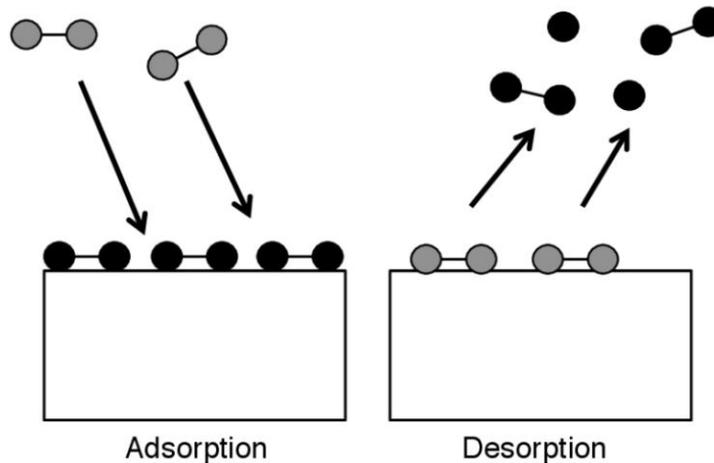


FIGURE 4 : IMAGE DE REACTION D'ADSORPTION ET DESORPTION

Afin d'éviter les phénomènes d'adsorption ou de désorption, des récipients en verre, en polypropylène et des tubulures en polyéthylène peuvent être utilisés.

Exemple : le Cremephor, qui est un solubilisant que l'on retrouve dans les ampoules de Taxol® (paclitaxel) a la capacité d'extraire le plastifiant des poches ou tubulures en chlorure de polyvinyle (PVC). (9–11,15)

a.4 Perte de solubilité

La solubilité est l'aptitude d'une substance à se dissoudre dans un solvant. Toutes les substances ont une solubilité différente pour un solvant donné. La concentration joue un rôle important car, si l'on dépasse la concentration maximale d'un composant pour un solvant, il y aura saturation et en conséquence risque de formation d'un précipité.

Exemple : Risque de précipitation si la concentration d'électrolytes (calcium ou magnésium) est trop élevée en solution. (9–11,15)

a.5 Dégagement gazeux

Le dégagement gazeux est une réaction lorsqu'une fonction carbonyle réagit avec un acide. Lors de cette réaction, il y aura largage de CO₂.

Le dégagement gazeux se produit par exemple lorsqu'un acide et le carbonate ou bicarbonate entreront en contact dans un milieu aqueux. Ils s'ioniseront pour réagir entre eux et former du CO₂.



FIGURE 5 : EQUATION CHIMIQUE ENTRE L'ACIDE CITRIQUE ET LE BICARBONATE DE SODIUM

a.6 Rupture d'émulsion

Une émulsion est une dispersion de deux liquides non miscibles, avec un produit finement dispersé dans l'autre à l'aide d'un élément tensioactif. On aura donc deux phases, une phase aqueuse puis une phase huileuse qui seront liées par un tensioactif.

La rupture d'émulsion peut être provoquée par un changement de pH, de concentration ou par la présence d'électrolytes.

Ces différents facteurs peuvent jouer sur la stabilité d'une émulsion et même provoquer une rupture des phases, qui vont se déstabiliser en provoquant la séparation ou coalescence des deux phases. Ce risque de rupture d'émulsion concerne principalement la nutrition parentérale.

Ci-dessous un schéma montrant les différents types de rupture d'émulsion (18) :

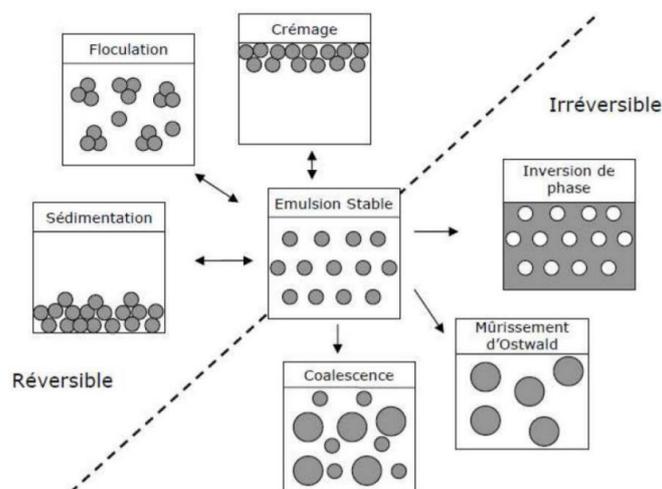


FIGURE 6 : DIFFERENTS TYPES D'INSTABILITE DES EMULSIONS

B. Incompatibilité chimique

Les incompatibilités chimiques peuvent être dues à un changement de pH, des réactions d'oxydo-réduction, des photo-réactions, une hydrolyse, etc. Elles sont irréversibles, visibles ou invisibles (elles sont donc plus difficiles à déceler) et provoquent une dégradation des substances amenant à une inactivation du principe actif voire une formation de produits de dégradation toxiques.

Pour éviter ces risques potentiels, il faut bien connaître les caractéristiques des médicaments associés et se documenter avant l'administration au patient, même s'il n'y aucune réaction visible.

b.1 Changement de pH

Le pH joue un rôle très important dans la stabilité d'un médicament. Certains produits vont être instables en solution basique et d'autres en solution acide (un pH est considéré acide lorsqu'il est en dessous de sept et un pH basique lorsqu'il est au-dessus de sept). Pour stabiliser le pH d'un médicament, des solutions tampons sont employées. Mais malgré cela, l'ajout d'une substance très basique ou acide peut provoquer un changement de pH et entraîner la dégradation ou la transformation en composé toxique de la substance.

Pour la stabilité et la compatibilité, le pH est un paramètre très important. Sur le marché, il y a des médicaments très basiques et d'autres très acides. Comme expliqué dans les sections en amont, des changements de pH importants peuvent entraîner des réactions. Ainsi, il faut éviter le contact entre ces deux extrêmes sous peine d'observer une réaction type acide-base.(9,11,15)

Exemples de médicaments ayant un pH alcalin ou acide.(19)

Médicaments acides (pH inférieur à 7)	Médicaments alcalins (pH supérieur à 7)
<ul style="list-style-type: none">• Vancomycine• Adrénaline• Midazolam• Morphine	<ul style="list-style-type: none">• Cotrimoxazole• Aciclovir• Furosémide• Oméprazole

b.2 Réactions d'oxydo-réduction

L'oxydation est une réaction chimique caractérisée par la perte d'électron d'une substance. La réduction est une réaction chimique caractérisée par le gain d'électron d'une substance. L'oxydation-réduction est donc l'échange d'électrons entre 2 molécules, ce qui va modifier leurs charges et amener à une modification des propriétés physico-chimiques.

Au niveau médicamenteux, certaines substances possèdent des groupements fonctionnels sensibles à l'oxydation. L'oxydation peut être invisible ou être observée par un changement de couleur ou une précipitation. La prévention de ce risque se fait par l'ajout d'antioxydant. (10, 13, 15)

Exemple de l'adrénaline (15) :

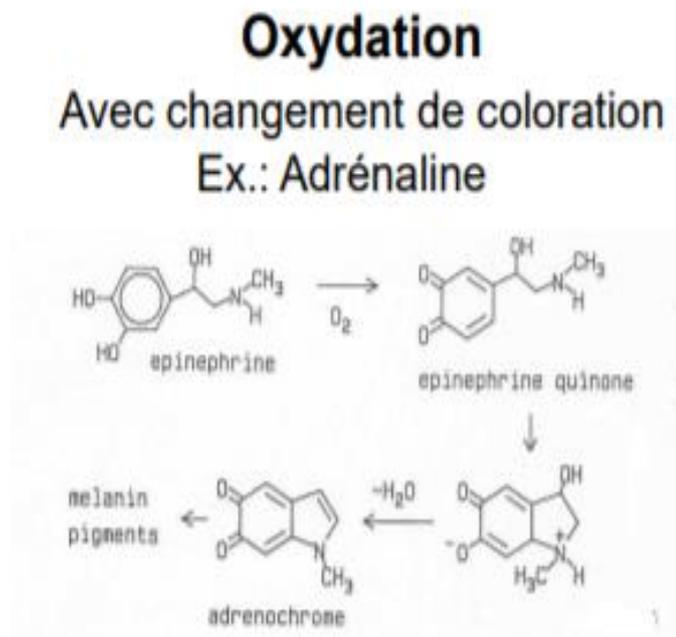


FIGURE 7 : SCHEMA DES DIFFERENTES ETAPES D'OXYDATION DE L'ADRENALINE

b.3 Hydrolyse

L'hydrolyse est la réaction chimique qui permet de rompre les liaisons chimiques fragiles du principe actif. Ce procédé peut activer une prodrogue ou inactiver un médicament. Exemple : Le valaciclovir (prodrogue) va être hydrolysé *in vivo* et se transformer en aciclovir (le produit antiviral actif) et de la valine. (11,20)

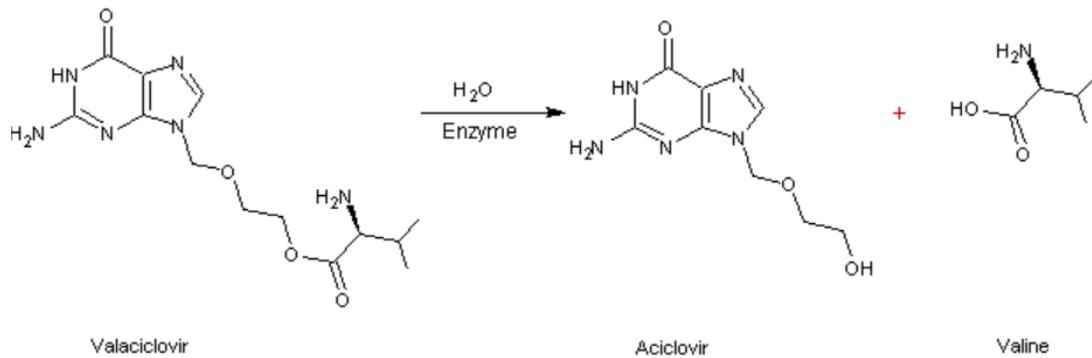


FIGURE 8 : REACTION D'HYDROLYSE SUR LE VALACICLOVIR

b.4 Photo-réactions

Les médicaments, lorsqu'ils sont exposés à la lumière, sont plus facilement dégradés par des réactions d'oxydation ou d'hydrolyse. La vitesse de dégradation des produits va bien sûr dépendre de l'intensité et de la durée d'exposition à la lumière.

Exemple : L'utilisation de produits de nutrition parentérale contenant des acides aminés et des lipides exposés à la lumière, particulièrement en mélange avec des vitamines et/ou des oligo-éléments, peut conduire à des effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés. Ceci est dû au fait que l'exposition de telles solutions à la lumière provoque la formation de peroxydes et d'autres produits de dégradation. (21)

Les nouveau-nés prématurés sont considérés à haut risque de stress oxydatif, du fait de l'existence de multiples facteurs de risque dans cette population, comme l'oxygénothérapie, la photothérapie, un système immunitaire immature, une réponse inflammatoire avec défense anti-oxydante réduite.

C. Facteurs favorisant les IPC

Les réactions d'IPC expliquées en amont sont complexes, et elles le sont d'autant plus car elles peuvent être influencées par de nombreux facteurs extérieurs et les caractéristiques des médicaments (pH, excipient, solvant, exposition à la lumière, etc...). Dans cette partie, nous décrirons les facteurs favorisant les incompatibilités physico-chimiques.

c.1 Temps de contact

Le temps de contact est le temps pendant lequel les médicaments sont mélangés, de la tubulure à l'entrée dans le torrent circulatoire.

Le temps de contact est un paramètre important dans les IPC, car les réactions peuvent survenir soit en quelques secondes, minutes voire quelques heures. Les risques de réaction sont donc d'autant plus importants que le temps de contact est long. En fonction du mélange, les réactions peuvent être soit immédiates soit plus longues (jusqu'à quelques heures).

Exemple : La formation de complexe insoluble de phosphate de calcium est quasi immédiate quant au contraire la formation de particules entre le midazolam et la ciprofloxacine prend quelques heures.

c.2 Concentration

La concentration est un élément à prendre en compte. De manière générale, plus un produit est concentré moins il est stable et plus l'équilibre d'une réaction chimique avec un autre médicament sera déstabilisé. Il est donc important de connaître les concentrations maximales des médicaments pour que l'on puisse les mélanger.

Exemple : La vancomycine et la tazocilline sont incompatibles lorsque ces deux médicaments sont mélangés à concentrations élevées égales, mais sont compatibles si la concentration de la tazocilline est basse. Le mélange de la vancomycine et de la tazocilline est donc possible en fonction des concentrations des médicaments. (10)

c.3 pH

A l'aide des équations de Henderson-Hasselbalch, on peut déduire que les acides faibles sont plus solubles dans une solution dont le pH se situe 2 unités au-dessus de leur pKa et les bases faibles dans une solution dont le pH se situe 2 unités en-dessous de leur pKa. Nous pouvons prévoir que des sels de calcium ou de sodium d'acides vont former des précipités si le pH de la solution est inférieur à leur [pKa + 2]. Les bases faibles vont se transformer en base libre insoluble (et ainsi précipiter) avec un pH supérieur à [pKa - 2]. (22)

Il est donc important d'identifier, pour une molécule médicamenteuse, ses groupements (acides ou basiques), ainsi que leur diagramme de prédominance en fonction du pH (formes ionisée ou non ionisée), pour prédire et prévenir toute incompatibilité médicamenteuse.

Equation Henderson-Hasselbach (23):

$$\text{pour les acides faibles : } pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

A⁻ = acide ionisé
HA = acide libre non ionisé

$$\text{pour les bases faibles : } pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

B = base libre non ionisée
BH⁺ = base ionisée

Le comportement en solution d'un principe actif ionisé est donc lié à son pKa, sa concentration, mais aussi au pH de la solution, la température et la nature du solvant.

c.4 Température

L'hydrolyse, l'oxydation et les autres réactions chimiques sont des phénomènes accélérés lorsque la température augmente. Une température de conservation trop haute pour une substance va accentuer sa formation de produit de dégradation.

c.5 Lumière

La lumière peut provoquer l'oxydation ou l'hydrolyse des principes actifs en solution. Ces réactions peuvent être retardées par l'utilisation d'emballages photo-protecteurs, comme par exemple du verre brun foncé, ou du plastique noir.

c.6 Solvant

La solubilité d'un médicament peut être modifiée par l'adjonction de co-solvants appropriés et/ou par ajustement du pH, pour éviter une sur-saturation potentielle.

Exemple du diazépam (14) :

Préparation d'une perfusion : Le Diazépam n'est pas soluble dans l'eau mais l'ajout de co-solvant miscible à l'eau va augmenter sa solubilité. La solubilité du diazépam en dilution aqueuse dépend donc de sa concentration finale. L'ampoule à 5mg/mL avec co-solvant (propylèneglycol, éthanol) est stable mais il y a précipitation si on la dilue au 1/10^{ème} dans une dilution aqueuse.

• Diazépam

	Stabilité
Ampoule 5mg/ml + co-solvants	stable
Dilution aqueuse 1:1 à 1:10	précipité
Dilution aqueuse 1:15	trouble
Dilution aqueuse 1:20	précipité après 6h
Dilution aqueuse > 1:40	stable > 24 h

FIGURE 9 : IMPACT DE CO-SOLVANT SUR LA SOLUBILITE D'UNE AMPOULE DE DIAZEPAM DE 5MG/L

Exemple du Mannitol :

Le mannitol, utilisé en tant que co-solvant de médicament (paracétamol injectable), est une solution dont la solubilité va dépendre de sa concentration et de la température ambiante. Ainsi, à T° < 15°C, la solution devient sur-saturée ce qui peut amener à une précipitation du produit.

3. Conséquences cliniques des IPC

A. Obstruction de la ligne de perfusion/cathéter

Des réactions d'incompatibilité physique avec la formation de précipités ou d'agrégats a pour conséquence un risque d'obstruction de la voie de perfusion voire du cathéter (KT) veineux central. Il est donc parfois nécessaire de procéder à la désobstruction du KT ou à son remplacement. Mais la possibilité de tels remplacements est souvent limitée chez les patients, particulièrement pour les patients immunodéprimés pour lesquels le changement de la voie obstruée va augmenter le risque infectieux. (24,25)

B. Formation de dérivés toxiques et perte de l'efficacité

Une réaction physico-chimique peut modifier le médicament et peut rendre la substance active inefficace voire dangereuse si le médicament subit une dégradation formant un ou des dérivés toxiques.

Exemples de toxicité:

-Ceftriaxone et calcium en IV :

En 2002, un nouveau cas de décès a été rapporté chez un nouveau-né, avec des voies et des heures d'injection différentes. Il s'agissait d'une réaction physique entre la ceftriaxone et le gluconate de calcium (une précipitation *in vivo*). Une enquête nationale de pharmacovigilance a été menée et l'analyse finale a confirmé, du fait du risque de précipitation avec les sels de calcium, que la ceftriaxone peut être à l'origine d'accidents graves voire fatals chez le nouveau-né et le prématuré, ainsi que de lithiases biliaires et rénales, notamment chez le nourrisson et l'enfant. Pour donner suite à ces événements, le RCP des médicaments injectables à base de ceftriaxone a été modifié. (17,26)

- Etude de Boehne *et al* :

Pour montrer le potentiel toxique des particules médicamenteuses, Boehne *et al* ont évalué dans une population pédiatrique l'influence de la filtration en ligne sur différents organes. Les deux groupes ont été comparés sur les différences de taux d'incidence de dysfonctionnement des différents organes. La différence en faveur du groupe filtre été statistiquement significative sur

le plan respiratoire, rénal et hématologique. Ces résultats ont mis en avant l'hypothèse de l'effet néfaste de particules sur la fonction des organes. (27)

- La perte d'efficacité thérapeutique d'un médicament du fait d'une dégradation du principe actif et/ou de la formation de dérivés secondaires toxiques est une des conséquences des incompatibilités chimiques médicamenteuses (hydrolyse, oxydoréduction). Même si le cathéter multi-lumières est un bon moyen de prévenir le contact entre médicaments incompatibles, le nombre de lumières étant bien souvent inférieur au nombre de produits injectés, il ne permet pas de prévenir totalement le risque d'IPC. (28)

Foinard et al. ont quantifié la perte de médicament lors d'une incompatibilité médicamenteuse en étudiant *in vitro* l'incompatibilité entre le furosémide et le midazolam. (29) Le furosémide a vu sa concentration diminuer de 10 à 15%, pouvant mener à un échec de traitement pour le patient.

C. Syndrome inflammatoire de réponse systémique

Avant les années 90, les praticiens avaient la possibilité d'utiliser des définitions différentes pour décrire l'état septique (sepsis, septicémie, bactériémie, les chocs septiques ou toxémiques). Puis lors de conférence consensus en 1991 l'état septique a fait l'objet d'une clarification, et cela a permis de mettre en place une stratégie de prise en charge des sepsis. (30)

La découverte des cytokines et des processus d'activation de l'inflammation a notamment permis de distinguer les syndromes inflammatoires de réponse systémique, communément appelés SIRS, des sepsis d'origine infectieuse. Ces deux syndromes sont liés, le sepsis correspondant au SIRS associé à une infection. (16,30–32)

Les incompatibilités ayant une origine médicamenteuse, comme la précipitation, peuvent mener à la contamination particulière du perfusât, et entraîner le développement de SIRS. Ces SIRS se traduisent par une réaction inflammatoire généralisée, résultant d'une libération massive de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines), ce qui induit une vasodilatation généralisée et des lésions endothéliales diffuses. Les origines des SIRS sont diverses : infection, traumatisme, chirurgie majeure, etc. et sont responsables d'altérations physiopathologiques importantes chez les patients, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité thérapeutique. Les SIRS constituent un véritable problème en unité de soins intensifs (USI). (15, 28, 29)

Les critères diagnostiques des différents états pathologiques figurent sur le tableau :

SIRS	Sepsis
Au moins deux signes parmi : Température > 38°C ou < 36°C Fréquence cardiaque > 90/min Polypnée > 20/min ou PaCO ₂ < 32 mm Hg Compte leucocytaire > 12 G/L ou < 4 G/L ou > 10% cellules immatures	SIRS + Infection présumée ou documentée

Une étude prospective, mono-centrique en 1990 a été menée dans le but est de mesurer l'effet de la filtration sur la réduction des complications (SIRS, sepsis, défaillances d'organes, etc...) chez les enfants en unité de soins intensifs pédiatrique. 807 patients ont été randomisés selon deux groupes, un groupe témoin (contrôle) et un groupe pour lequel un filtre en ligne était disposé dans le montage de perfusion. Cette étude a mis en évidence une diminution significative des complications dans le groupe « filtre ». (33)

D. Risques d'embolie

Les embolies dues à des incompatibilités médicamenteuses n'ont été rapportées que dans quelques rares cas dans la littérature, mais avec des conséquences parfois létales.

Exemple :

En 1994, la FDA a repéré des embolies pulmonaires chez 2 femmes, chez lesquelles il a été observé des traces de complexe de phosphate et de calcium. Il a été démontré que le mélange de produits à base de sel de calcium et de phosphate dans l'alimentation parentérale a favorisé des embolies pulmonaires, même à des doses normales. (34)

4. Prévention des risques d'IPC

Les données en matière d'incompatibilité physico-chimique sont peu nombreuses, et celles existantes sont principalement issues de cas graves de pharmacovigilance. Lorsque ces effets sont constatés, les laboratoires vont le mentionner dans les RCP des médicaments concernés, dans le paragraphe IPC qui est très peu développé la plupart du temps. Dans la majorité des RCP, il est très souvent indiqué de ne pas mélanger le médicament avec une autre spécialité ou de tester avant l'injection la compatibilité des différents traitements, ce qui est difficile à appliquer dans la pratique courante des équipes soignantes, particulièrement en unité de soins intensifs. Les données de la littérature, quand elles existent, sont dans ce cas particulièrement utiles.

Certains ouvrages, publications ou sites de référence, mentionnés ci-après, consacrés à l'étude de la stabilité et des IPC des médicaments sont alors précieux.

A. Ouvrages et sites de références

a.1 Handbook on injectable drugs (Trissel)

Le Handbook on injectable drugs, basé sur des milliers de références scientifiques, est construit en plusieurs monographies.

Chaque monographie inclut des détails sur les produits sur le marché avec leurs pH, osmolarité, des instructions sur leurs modalités d'administration, la stabilité de la molécule et sa compatibilité avec d'autres substances (en solution ou en injection en Y).

L'ouvrage précise aussi la concentration des médicaments mélangés en solution, ce qui permet de bien comprendre le comportement de la substance en solution et d'anticiper en pratique la survenue des incompatibilités lorsque plusieurs médicaments sont administrés de façon concomitante par voie IV.

Exemple d'informations retrouvées dans les monographies (10) :

- La compatibilité des médicaments dans différentes solutions de mélange (Dextrose 5% ou de chlorure sodium 0.9%),
- Est-ce que ce type de mélange peut être administré *via* un cathéter central ?
- Faut-il utiliser un filtre pour la prévention du risque d'incompatibilité ?

- Quelle température de conservation pour maintenir la stabilité du produit ?

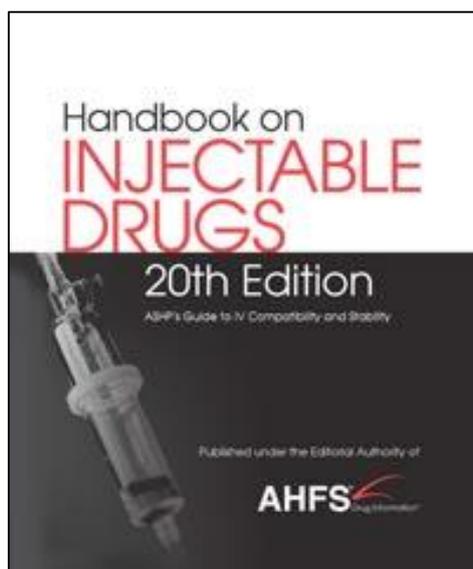


FIGURE 10 : COUVERTURE DE LA 20^{ÈME} EDITION DU HANDBOOK ON INJECTABLE DRUGS

a.2 Stabilis®

STABILIS
Dernière mise à jour : 31/01/2020

Rechercher

Stabilité et compatibilité des médicaments
Bienvenue dans Stabilis.
Si vous désirez recevoir la newsletter trimestrielle, indiquez votre adresse email.

Lettre d'actualité :
adresse@email.com

Pour toute question ou remarque, contactez : infostab@stabilis.org

Base de données

Références bibliographiques :	2380
Molécules :	796
Classes pharmacologiques :	46
Stabilités en solution :	6458
Stabilités en mélange :	1137
Incompatibilités :	3562
Noms commerciaux :	3916

Nouveautés - Molécules

	Polyhexaméthylène biguanide	09/06/2019
	Polyhexaméthylène biguanide	15/06/2019
	Finastéride	11/03/2019
	Naratriptan Hydrochloride	05/02/2019
	Isoniazid	09/12/2018
	Estriol	06/12/2018
	Acetylsalicylic Acid	03/12/2018
	Tranexamic acid	06/11/2018

Nouveautés - Références bibliographiques

		Date de saisie
4354	Compatibilité visuelle du Vyxeos lors d'administration en Y avec une sélection de médicaments injectables. GERPAC Congress 2019	05/11/2019
4355	Daunorubicine/cytarabine liposomale (Vyxeos®) - Summary of Product Characteristics Jazz Pharmaceuticals UK	05/11/2019
4350	Physicochemical stability of an admixture of lidocaine and ketamine in polypropylene syringe used in opioid-free anaesthesia. EJHP	24/10/2019
4348	Physicochemical Stability of Vancomycin at High Concentrations in Polypropylene Syringes. Can J Hosp Pharm	23/10/2019

FIGURE 11 : PRESENTATION DU SITE STABILIS (35)

Stabilis® est une base de données sur la stabilité et les compatibilités des médicaments injectables. La base de données, alimentée par des pharmaciens hospitaliers, est mise à jour très régulièrement et permet l'accès gratuit à des monographies de stabilité des médicaments avec les solvants, la lumière, la température, et d'incompatibilité avec d'autres médicaments.

Elle a été conçue dans un langage international à base de pictogrammes (les pictogrammes sont traduits dans 24 langues). La base de données contient :

Chaque monographie comporte les noms commerciaux dans différents pays, la stabilité en solution simple, la stabilité en mélange, les facteurs affectant la stabilité, les incompatibilités, voies d'administration et bibliographie de la molécule.

Des listes résumant, à l'aide d'une classification par voies d'administration, la stabilité dans différents contenants (EVA, élastomères, etc.) et les facteurs affectant la stabilité (contenant, température, lumière, etc.).

Les références proviennent :

- des publications originales sur la stabilité d'une ou plusieurs molécules (stabilité physique et chimique)
- des informations provenant des laboratoires
- de certains ouvrages (Martindale, Vidal®, etc.)

Ne sont pas sélectionnés :

- les informations traitant uniquement de la compatibilité physique
- les articles traitant de la stabilité d'un mélange quand tous les constituants ne sont pas dosés. (35,36)

a.3 King guide to parenteral admixtures

Ce guide, créé en 1971 par le Docteur King, fournit aux praticiens une référence exhaustive, faisant autorité sur la compatibilité et la stabilité des médicaments et adjuvants utilisables par voie parentérale. Cet ouvrage est mis à jour une fois par trimestre. Il est disponible en ligne (mais il est payant) ou en version papier. (37)

B. Publications dans la littérature

Il existe de nombreuses publications dans la littérature scientifique concernant les IPC d'un couple d'injectables. Mais les auteurs étudient dans la majorité des cas la compatibilité visuelle entre deux médicaments et à des concentrations bien définies. Parfois le pH de la solution résultante, ainsi que la concentration en principe actif, sont évalués. Il est souvent complexe d'étudier les IPC car les informations sont diverses et variées, parfois divergentes, et concernent au final peu de médicaments.

Certains médicaments ont été très peu étudiés alors que leur usage est très courant en pratique : le paracétamol ou l'amoxicilline sont de bons exemples.

Documents rédigés dans certains hôpitaux :

Les patients des USI reçoivent la plupart du temps leur traitement par voie parentérale. Mais la limite du nombre des voies utilisables est rapidement atteinte et conduit inévitablement au mélange de deux ou plusieurs médicaments dans une même tubulure, avec le risque d'incompatibilité physico-chimique précédemment évoqué.

Les pharmaciens des hôpitaux de Lausanne et de Genève ont donc rédigé des documents accessibles à tous les professionnels de santé pour prévenir ce risque. Ce travail a été créé avec des références bibliographiques (fiches de recommandations où les concepts inhérents aux problèmes d'IPC sont rappelés ; tableaux type matrice de compatibilité adaptés aux types de service. (38–40)

5. Rôle du pharmacien dans la prévention des IPC

Les IPC entre les médicaments intraveineux conduisent à des effets indésirables potentiellement évitables. Ces incompatibilités peuvent avoir un impact profond sur l'efficacité et la sécurité du traitement médicamenteux. La prévention de leur survenue est d'après un article de l'International Journal of Clinical Pharmacy l'un des cinq domaines à privilégier pour éviter les erreurs d'administration de médicaments injectables. (41)

En pratique, différentes solutions parentérales ne doivent pas être mélangées. Cependant, pour certains patients qui doivent recevoir plusieurs perfusions continues de médicaments sur 24 heures et qui ont un nombre de voies veineuses limité, l'administration sur des voies différentes n'est pas toujours possible. Dans ce cas, les médicaments entreront inévitablement en contact, parfois après avoir été mélangés dans la même poche ou seringue, ou alors *via* deux lignes de perfusion qui se rencontrent par une connexion en Y dans une tubulure terminale. Le risque d'IPC dépend de la nature des médicaments injectés, de leurs concentrations et du temps de contact entre eux.

Grâce à leur expertise dans la compréhension des phénomènes physiques et chimiques liés à l'incompatibilité, les pharmaciens peuvent jouer un rôle important. En répondant aux questions posées par les équipes médicales et soignantes ou en créant un tableau des principales

incompatibilités médicamenteuses basé sur la littérature scientifique ou des résultats de tests *in vitro*, il aide les soignants à gérer différentes perfusions intraveineuses.

Face à une IPC aux conséquences potentielles graves, souvent sous-estimées, le principe de précaution doit être adopté. La possibilité d'ajout de lignes IV supplémentaires, mais aussi les risques associés, doivent être pris en compte. Dans certains cas, comme l'administration de médicaments à haute concentration ou avec la nutrition parentérale (la composition de chaque produit est différente), le manque de données peut poser des problèmes.

Bien que le risque d'incompatibilité représente en théorie une contre-indication à l'administration concomitante de médicaments dans la même poche ou en Y, l'absence de données (données inexistantes ou liées à des concentrations inférieures à celles prescrites) est problématique et une décision doit être prise en fonction du contexte. En analysant la situation réelle, les pharmaciens peuvent apporter une réelle valeur ajoutée :

- Le patient a-t-il d'autres accès veineux ?

- Est-il possible de poser une autre voie veineuse ?

- Certains médicaments peuvent-ils être administrés par une autre voie et/ou sous une autre forme galénique (sonde naso-gastrique, timbre transdermique, voie orale ou sous-cutanée par exemple) ?

- Les durées de perfusion de chacun des médicaments permettent-elles d'éviter les administrations concomitantes ?

Si un risque d'IPC est décrit entre deux médicaments, leur temps de contact doit être raccourci autant que possible par l'administration en Y au lieu de les mélanger dans la même poche. L'administration concomitante des médicaments ayant un pH similaire doit également être privilégiée.

Les pharmaciens peuvent également apporter des connaissances sur les dispositifs médicaux, dans le but d'éviter les IPC. En règle générale, l'utilisation de filtres en ligne peut offrir une sécurité supplémentaire en cas d'urgence médicamenteuse. Les filtres en ligne réduisent en outre la charge particulaire administrée, ce qui peut être bénéfique pour certaines populations de patients. Ensuite, des dispositifs innovants apparaissent sur le marché et permettent une séparation physique des fluides administrés de manière concomitante. (8,25,42,43)

Leur disponibilité n'est cependant pas effective dans les établissements de santé.

Exemple de dispositifs innovants :

- KT multi-lumières
- Dispositif de perfusion multilumières (rampes multi-voies, prolongateurs court ou long à faible volume résiduel)
- Filtration en ligne (membrane filtrante ; mais il peut survenir des interactions entre la membrane et le médicament (44)).

III. Travail réalisé

1. Objectifs

- Adapter et mettre à jour les documents synthétiques existants, en incluant les médicaments les plus souvent utilisés au CHU de Nantes, les plus problématiques en pratique.
- Sécuriser l'utilisation des médicaments injectables en Y, particulièrement dans un service à risque : l'oncologie pédiatrique.

2. Matériel et Méthode

Le travail a été réalisé en se basant sur :

- Les RCP des médicaments (Vidal®) en premier lieu.
- Le Handbook on injectable drugs de Trissel 20^{ème} édition.
- Le site Stabilis®
- Des articles sur le sujet des incompatibilités qui complètent les données.

Lorsque les données entre deux sources étaient contradictoires, des publications scientifiques ont été recherchées et des notes spécifiques ont été rédigées, comme détaillé plus loin.

3. Elaboration d'un tableau synthétique

Sur la base du document réalisé par les HUG, à l'aide des données de la littérature utilisées, une matrice qui permet de rapidement visualiser la compatibilité d'un couple donné de médicaments a été construite (logiciel Excel 2010©).

Le code couleur utilisé dans la matrice fonctionne comme suit :

- Case verte : dans l'ensemble de la littérature consultée, le couple de médicaments en question a été répertorié comme compatible pendant un intervalle de temps cohérent avec les durées d'administration usuelles ;
- Case rouge : les sources rapportent une incompatibilité physico-chimique entre les deux spécialités pharmaceutiques (dans les conditions testées il y a eu précipitation, ou changement de couleur de la solution, ou trouble, ou dégagement gazeux, ou

modification du pH, ou dégradation d'au moins 10% de l'un des deux principes actifs. Ceci de manière immédiate ou retardée);

- Case orange : deux médicaments sont compatibles en fonction de leurs concentrations ou alors les données sont contradictoires. Dans ce cas, des notes spécifiques ont été rédigées (cf paragraphe 4).
- Case blanche : absence d'information dans la littérature étudiée.

Le Tableau est présenté en annexe, présenté par DCI.

4. Notes spécifiques

Comme indiqué plus haut, lorsque la compatibilité entre deux médicaments dépend de leurs concentrations ou lorsque les données sont contradictoires, des notes spécifiques ont été rédigées.

Par mesure de précaution, le mélange de médicaments ne doit pas être fait, les notes ont été conçues dans le cas où il n'y a pas d'alternative pour le patient. Dans tous les cas, il faudra à *minima* vérifier visuellement que le mélange ne produise pas d'IPC préalablement à l'injection.

N°	Couple de médicaments	Raison d'analyse supplémentaire des Articles	Publication(s) de référence	Concentration des produits démontrant une incompatibilité	Concentration des produits démontrant une comptabilité	Commentaire
1	Aciclovir / Méropenem	Incompatible dans le Handbook on injectable Drugs, Trissel, donnée de compatibilité dans l'article cité en référence	Compatibility of meropenem with commonly used injectable drugs Piyush R. Patel, PH.D. American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 53, Issue 23, 1 December 1996, Pages 2853–2855,			Injecter séparément
2	Aciclovir / Métopropramide	Données contradictoires entre les sources du Handbook on injectable drugs et Stabilis	Même référence Stabilis et du Handbook on injectable Drugs, Trissel : Visual compatibility of i.v. medications routinely used in bone marrow transplant recipients David Canann, Pharm.D., Linda S. Tyler, Pharm.D., FASHP, Brian Barker, B.S.Pharm., Chad Condie, Pharm.D. Visual compatibility of acyclovir sodium with commonly used intravenous drugs simulated Y-site injection	Incompatible à concentration égale de 5mg/L des produits	Compatible: 0,2 mg/L de métopropramide et 5mg/L d'aciclovir	

			Juliet K. Forman, Jane R. Lachs, Paul F. Souney, M.S			
3	Aciclovir / <u>Cisatracurium</u>	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Même référence de Stabilis et du Handbook on injectable Drugs, Trissel : Compatibility of Cisatracurium besylate with selected drugs during simulated Y-site administration Lawrence A. Trissel, FASHP, Juan F. Martinez, Doward L. Gilbert, Jr., Pharmacy Technologist II	Incompatible pour 5mg/L de cisatracurium avec 7mg/L d'aciclovir.	Compatible pour une concentration de cisatracurium besylate de 0,1 ou 2 mg/L avec 7mg/ L d'Aciclovir;	
4	Adrenaline / Pantoprazole	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis Lors de la lecture de l'abstract de l'article du Handbook, ce n'est pas incompatible	Même référence du Handbook on injectable Drugs, Trissel et Stabilis : Montreal - Centre hospitalier Sainte Justine Auteurs : Pere H, Chasse V, Forest JM, Hildgen P. Titre : Compatibility of injectable pantoprazole in Y-site administration. Référence : Pharmactuel ; 37: 193-196. 2004			Compatible

5	Adrénaline / Propofol	Données contradictoire entre le Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis Lors de la lecture de la référence du Trissel il n'est pas possible de statuer sur une compatibilité.	Handbook on injectable Drugs, Trissel: Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration Lawrence A. Trissel, FASHP, Doward L. Gilbert, Juan F. Martinez Reference Stabilis: Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre: Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility. Référence: Ann Pharmacotherapy; 30: 228-232. 1996	Aucune concentration disponible	Concentration d'adrénaline de 2 mg/mL et 10 mg/ml de propofol	Vérifier en amont avec une préparation avec des doses des médicaments avec la même proportion
6	Amikacine / Ceftazidime et Céfipime	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Référence du Handbook on injectable Drugs, Trissel : Stability and Compatibility of Ceftazidime Administered by Continuous Infusion to Intensive Care Patients Hélène Servais, Paul M. Tulkens Source Stabilis : fabricant		Concentration de 120 mg/L de ceftazidime/céfepime et 15mg/L d'amikacine.	Vérifier en amont avec une préparation avec des doses des médicaments avec la même proportion.

7	Amikacine / Furosémide	Données contradictoires entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Même référence du Handbook on injectable Drugs, Trissel et Stabilis : Auteurs: Thompson DF, Allen LV, Desai SR, Rao PS. Titre: Compatibility of furosemide with aminoglycoside admixtures. Référence: Am J Hosp Pharm; 42: 116-119. 1985	Concentration d'amikacine de 2 mg/L et 0,16 mg/ml de furosémide	Concentration d'amikacine de 2 mg/mL et 10 mg/ml de furosémide.	Vérifier en amont avec une préparation avec des doses des médicaments avec la même proportion
8	Amiodarone / Céfazoline	Données contradictoires entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Même référence du Handbook on injectable Drugs, Trissel et Stabilis : Omaha - Creighton University, School of Pharmacy Auteurs : Benedict MK, Roche VF, Banakar UV, Hilleman DE. Titre : Visual compatibility of amiodarone hydrochloride with various antimicrobial agents during simulated Y-site injection. Référence : Am J Hosp Pharm ; 45: 1117-1118. 1988	Incompatible dans une solution de dextrose 5% Dose 20 mg/L de céfazolin et 4mg/l d'amiodarone	Compatible dans une solution de chlorure 0.9% Dose 20 mg/L de céfazolin et 4mg/l d'amiodarone	Vérifier le mélange en amont de l'injection

9	Amiodarone / Fentanyl ou Dobutamine ou Insuline ou KCL ou Noradrénaline	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	<p>Stabilis: Equipes de recherche : Genève - University Hospital of Geneva Auteurs : Marcoz N, Ing H, Sautter AM, Saadi JF, Roulin JF, Bonnabry P. Titre : Stabilité et compatibilité de solutions injectables d'amiodarone (Cordarone®) Référence : Hôpitaux Universitaires de Genève 2004 Handbook on injectable Drugs, Trissel: Visual Compatibility of Amiodarone Hydrochloride Injection With Various Intravenous Drugs J R Chalmers 1, M B Bobek, M A Militello Source Handbook on injectable Drugs, Trissel : Visual compatibility of amiodarone hydrochloride injection with various intravenous drugs <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2001; 58:504-6</p>	<p>Tableau 1: Compatibilités</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Médicaments</th> <th rowspan="2">Concentrat.</th> <th colspan="3">Concentrations d'amiodarone (mg/ml)</th> </tr> <tr> <th>0,6 - 9,75</th> <th>12,5</th> <th>25</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dobutamine</td> <td>10mg/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>IC</td> </tr> <tr> <td>fentanyl</td> <td>10 µg/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>IC</td> </tr> <tr> <td>insuline</td> <td>1U/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>IC</td> </tr> <tr> <td>KCl</td> <td>1 mmol/ml</td> <td>C</td> <td>IC</td> <td>IC</td> </tr> <tr> <td>midazolam</td> <td>10 mg/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>IC</td> </tr> <tr> <td>nitroglycérine</td> <td>1 mg/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>noradrénaline</td> <td>100 µg/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>IC</td> </tr> <tr> <td>noradrénaline</td> <td>200 µg/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>IC</td> </tr> <tr> <td>noradrénaline</td> <td>500 µg/ml</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>IC</td> </tr> </tbody> </table> <p>C: compatible , IC: incompatible</p>	Médicaments	Concentrat.	Concentrations d'amiodarone (mg/ml)			0,6 - 9,75	12,5	25	dobutamine	10mg/ml	C	C	IC	fentanyl	10 µg/ml	C	C	IC	insuline	1U/ml	C	C	IC	KCl	1 mmol/ml	C	IC	IC	midazolam	10 mg/ml	C	C	IC	nitroglycérine	1 mg/ml	C	C	C	noradrénaline	100 µg/ml	C	C	IC	noradrénaline	200 µg/ml	C	C	IC	noradrénaline	500 µg/ml	C	C	IC	Vérifier le mélange en amont de l'injection
Médicaments	Concentrat.	Concentrations d'amiodarone (mg/ml)																																																								
		0,6 - 9,75	12,5	25																																																						
dobutamine	10mg/ml	C	C	IC																																																						
fentanyl	10 µg/ml	C	C	IC																																																						
insuline	1U/ml	C	C	IC																																																						
KCl	1 mmol/ml	C	IC	IC																																																						
midazolam	10 mg/ml	C	C	IC																																																						
nitroglycérine	1 mg/ml	C	C	C																																																						
noradrénaline	100 µg/ml	C	C	IC																																																						
noradrénaline	200 µg/ml	C	C	IC																																																						
noradrénaline	500 µg/ml	C	C	IC																																																						

10	Bivalirudin / Dobutamine	Données contradictoires entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis : Fabricant Handbook on injectable Drugs, Trissel: Visual Compatibility of Bivalirudin With Selected Drugs Christian A Hartman, Claudio E Faria, Kabeer Mago Compatibility Screening of Bivalirudin During Simulated Y-Site Administration With Other Drugs Lawrence A Trissel 1, Christopher A Saenz	Concentration de bivalirudin de 5 mg/mL et 12,5 mg/ml de dobutamine	Concentration de bivalirudin de 5 mg/mL et 4 mg/ml de dobutamine	Source du fabricant montre une incompatibilité mais il n'y a pas de concentration donnée Vérifier le mélange en amont de l'injection
11	Bivalirudin / Labetol	L'article indique une compatibilité mais les données du fabricant le contraire	Source Trissel : Compatibility Screening of Bivalirudin During Simulated Y-Site Administration With Other Drugs Lawrence A Trissel 1, Christopher A Saenz Source Stabilis : Fabricant		Concentration de bivalirudin de 5 mg/mL et 2 mg/ml de labetolol	Source du fabricant montre une incompatibilité mais il n'y a pas de concentration donnée Vérifier le mélange en amont de l'injection

12	Aztreonam / Vancomycine	“In 0.9% sodium chloride injection, the drugs in the low-concentration admixtures were stable for 7 days at 32 degrees C and for 31 days at 4 and 23 degrees.” Compatible a petite concentration.	Référence du Handbook on injectable Drugs, Trissel et Stabilis :Compatibility and Stability of Aztreonam and Vancomycin Hydrochloride L A Trissel 1, Q A Xu, J F Martinez	Concentration d'aztreonam de 200 mg/ml et concentration de vancomycin hydrochloride de 66.6 mg/ml. Concentration d'aztreonam de 40 mg/ml et concentration de vancomycin hydrochloride de 10 mg/ml.	Compatible dans du chlorure de sodium à 0,9% avec des petites concentrations mais aucune concentration n'est donnée.	Vérifier le mélange en amont de l'injection
13	Cotrimoxazole / Foscarnet	Compatibilité concentration dépendante	Visual compatibility of foscarnet with other injectable drugs during simulated Y-site administration Julie K. Baltz, Pharm.D. Paul Kennedy, James R. Minor, Pharm.D. James R. Gallelli, PH.D.		Concentration cotrimoxazole 0.53mg/ml et concentration foscarnet 24 mg/ml	Vérifier le mélange en amont de l'injection
14	Cisatracurium / Cotrimoxazole	Compatibilité concentration dépendante	Compatibility of cisatracurium besylate with selected drugs during simulated Y-site administration Lawrence A. Trissel, FASHP, Juan F. Martinez, Doward L. Gilbert, Jr., Pharmacy Technologist II		Concentration de cotrimoxazole 0.8mg/mL et concentration de cisatracurium 0.1mg/mL	Vérifier le mélange en amont de l'injection

15	Cisatracurium) / Bicarbonate	Compatibilité concentration dépendante	Compatibility of cisatracurium besylate with selected drugs during simulated Y-site administration Lawrence A. Trissel, FASHP, Juan F. Martinez, Doward L. Gilbert, Jr., Pharmacy Technologist II		Concentration de bicarbonate de sodium de 1 mEq/mL et concentration de cisatracurium 0.1mg/mL	Vérifier le mélange en amont de l'injection
16	Bicarbonate / Tieldem	Compatibilité concentration dépendante	Même référence du Handbook on injectable Drugs, Trissel et Stabilis : Gayed AA, Kheshary PR, Hinkle RL. Titre: Visual compatibility of diltiazem injection with various diluent and medications during simulated Y-site injection. Référence: Am J Health-Syst Pharm; 52: 516-520. 1995		Concentration de diltiazem de 1 mg/mL avec 1 mEq/mL de bicarbonate ou 5mg/mL de diltiazem avec 0.05mEq/mL de bicarbonate	Vérifier le mélange en amont de l'injection
17	Caféine citrate / Calcium gluconate	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Donnée fabricant (Stabilis)	Incompatible		Les données fabricant montre une incompatibilité , à injecter séparément
18	Calcium gluconate / Céfazoline	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Donnée fabricant (Stabilis)	Incompatible		Les données fabricant montrent une incompatibilité , à injecter séparément

19	Calcium gluconate/ Dobutamine	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Donnée fabricant (Stabilis)	Incompatible		Les données fabricant montrent une incompatibilité , à injecter séparément
20	Calcium gluconate / Héparine sodique	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Donnée fabricant (Stabilis)	Incompatible		Les données fabricant montrent une incompatibilité , à injecter séparément
21	Calcium gluconate / Méropénème	Compatibilité concentration dépendante	Donnée fabricant (Stabilis)	Incompatible		Les données fabricant montrent une incompatibilité , à injecter séparément
22	Cotrimoxazole / Héparine sodique	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis : Auteurs : D'Huart E, Vigneron J, Demor B. Titre : Physical Compatibility of Intravenous Drugs Commonly Used in Intensive Care Units: An Observational Study and Physical Compatibility Laboratory Tests on Anti-Infective Drugs Référence : Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy ;4,1:29-40 2019	Etude Stabilis plus récente et claire : Incompatible		Vérifier le mélange en amont de l'injection

23	Propofol/ Cisplatine	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs : Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm</i> 1997		Concentration de cisplatine de 1 mg/mL et concentration de propofol 10 mg/mL	D'après les données du trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatement selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection
24	Propofol / Ticarcilline-Clavulanate	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs : Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm</i> 1997		Concentration de ticarcilline-clavulanate de 30 mg/mL et concentration de propofol 10 mg/mL	D'après les données trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatement selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection

25	Propofol / Cyclophosphamide	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs : Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm1997</i>		Concentration de cyclophosphamide de 10 mg/mL et de propofol 10 mg/mL	D'après les données trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatement selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection
26	Propofol / Ephedrine	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs : Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm1997</i>		Concentration d'ephedrine de 5 mg/mL et de propofol 10 mg/mL	D'après les données trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatement selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection

27	Propofol / Heparin	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs : Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm1997</i>		Concentration d'héparine de 100 U/mL et concentration de propofol 10 mg/mL	D'après les données trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatement selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection
28	Propofol / Hydrocortisone	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs : Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm1997</i>		Concentration d'hydrocortisone de 1 mg/mL et concentration de propofol 10 mg/mL	D'après les données trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatement selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection

29	Propofol / Morphine sulfate	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs : Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm1997</i>		Concentration de morphine de 1 mg/mL et concentration de propofol 10 mg/mL	D'après les données trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatmen selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection
30	Propofol / Noradrénaline	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche: Columbus - The Ohio State University Hospitals, Department of Pharmacy Auteurs: Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Titre : Propofol compatibility with other intravenous drug products - Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y- site administration <i>Am J-health syst Pharm1997</i>		Concentration de noradrénaline de 0,016 mg/mL et concentration de propofol 10 mg/mL	D'après les données Trissel compatible seulement pendant 1h. Incompatible Immédiatemen t selon Stabilis. Vérifier le mélange en amont de l'injection

31	Diazepam / Dobutamine	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis : Equipes de recherche : Ann Arbor - Saint Joseph Mercy Hospital, Pharmacy Department Auteurs : Hasegawa GR, Eder JF. Titre : Visual compatibility of dobutamine hydrochloride with other injectable drugs. Référence : Am J Hosp Pharm ; 41: 949-951. 1984 Handbook on injectable drugs, Trissel: Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short term compatibility of intravenous critical care drugs 1988 AM J HOSP PHARM	Concentration de diazépam de 2.5 mg/mL et concentration de dobutamine hydrochloride de 2mg/mL	Concentration de diazepam de 4,0mg/mL et concentration de dobutamine 0,2mg/mL	Vérifier le mélange en amont de l'injection
32	Dobutamine / Insuline	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis :Equipes de recherche : Ann Arbor - Saint Joseph Mercy Hospital, Pharmacy Department Auteurs : Hasegawa GR, Eder JF. Titre : Visual compatibility of dobutamine hydrochloride with other injectable drugs. Référence : Am J Hosp Pharm ; 41: 949-951. 1984 Handbook on injectable drugs, Trissel: Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short term compatibility of intravenous critical care drugs 1988 AM J HOSP PHARM	Concentration d'Insulin de 50 UI/ml et concentration de dobutamine de 2 mg/ml	Concentration d'insuline de 1 UI/ml et concentration de dobutamine de 4 mg/ml	Vérifier le mélange en amont de l'injection

33	Dobutamine / Verapamil	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherche : Piscataway - State University of New Jersey, College of Pharmacy Auteurs : Cutie MR. Titre : Compatibility of verapamil hydrochloride injection with commonly used additives. Référence : Am J Hosp Pharm ; 40: 1205-1207. 1983 Handbook on injectable drugs ,Trissel : Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short term compatibility of intravenous critical care drugs 1988 AM J HOSP PHARM	Concentration de vérapamil de 80 mg/mL et concentration de dobutamine de 0,5 mg/mL	Trissel compatible : (concentration vérapamil = 0,2 mg/mL et concentration dobutamine = 4mg/ml)	Vérifier le mélange en amont de l'injection
34	Dobutamine / Potassium chloride	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis : Equipes de recherche : Brooklyn - Long Island University, Arnold and Marie Schwarz College of Pharmacy Auteurs : Kirschenbaum HL, Aronoff W, Piltz GW, Perentesis GP, Cutie AJ. Titre : Compatibility and stability of dobutamine hydrochloride with large-volume parenterals and selected additives. Référence : Am J Hosp Pharm ; 40: 1690-1691. 1983 Handbook on injectable drugs ,Trissel : Comparison of visual		Concentration de potassium 0,06 mEq/mL et concentration de dobutamine de 4mg/mL	Vérifier le mélange en amont de l'injection

			and turbidimetric methods for determining short term compatibility of intravenous critical care drugs 1988 AM J HOSP PHARM			
35	Dobutamine / Magnésium Sulfate	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	<p>Stabilis : Equipes de recherche : Brooklyn - Long Island University, Arnold and Marie Schwarz College of Pharmacy</p> <p>Auteurs : Kirschenbaum HL, Aronoff W, Piltz GW, Perentesis GP, Cutie AJ.</p> <p>Titre : Compatibility and stability of dobutamine hydrochloride with large-volume parenterals and selected additives.</p> <p>Référence : Am J Hosp Pharm ; 40: 1690-1691. 1983</p> <p>Handbook on injectable drugs ,Trissel : Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short term compatibility of intravenous critical care drugs 1988 AM J HOSP PHARM</p>	Concentration de Magnésium sulfate de 2 mg/mL et concentration de dobutamine de 1 mg/mL	Concentration de magnésium sulfate de 40mg/mL et concentration de dobutamine de 4mg/mL	Vérifier le mélange en amont de l'injection

36	Dopamine / Pantoprazole	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis : Equipes de recherche : Montreal - Centre hospitalier Sainte Justine Auteurs : Pere H, Chasse V, Forest JM, Hildgen P. Titre : Compatibility of injectable pantoprazole in Y-site administration. Référence : Pharmactuel ; 37: 193-196. 2004 Handbook on injectable drugs ,Trissel : Physical compatibility of pantoprazole with selected medications during simulated Y- site administration <i>Can J Hosp Pharm</i>			Aucune donnée précise de concentration dans les 2 sources
37	Héparine / Morphine sulfate	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Fabricant (Wockhardt 2014) Morphine SULFATE 10mg/L Handbook on injectable drugs ,Trissel : Compatibility of various admixture at y injections sites of intravenous administration <i>Am J Hosp 1981</i> Comparison of visual and turbemetric methods for determining for determining short term compatibility of intravenous critical care drug <i>Am J Hosp 1988</i> Visual compatibility of narcotic analgesic with seleted intravenous admixxture <i>Am J Hosp 1990</i>	Aucune concentration disponible	Concentration de morphine de 15mg/mL avec 1000 U/L d'Insuline; Concentration de Morphine 0,2mg/mL avec 50U/mL d'Insuline; Concentration de morphine 1mg/mL avec 60U/mL d'Insuline; Concentration de morphine 2mg/mL avec 100U/mL d'Insuline;	Vérifier le mélange en amont de l'injection

			Visual compatibility of injectable rugs used in the intensive care unit <i>Int J Pharla Compund 1997</i>			
38	Héparine / Ondansétron	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Plaas S, Heck C, Kbrich M. Titre : Mischbarkeit von serotonin-antagonisten mit dexamethason und heparin. Référence : Krankenhauspharmazie ; 21: 107-109. 2000 Handbook on injectable drugs ,Trissel : Visual Compatibility of odansetron hydrochloride with othter selected drugs during simulated Y site injection Am J Hosp Pharm 1991	Concentraion d'ondansetron de 1,6 mg/mL et concentration d'héparine de 200U/mL	Concentration d'ondansetron de 1,0 mg/mL et concentration d'héparin de 40 U/mL	Vérifier le mélange en amont de l'injection

39	Capsfungine / Aciclovir	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Equipes de recherché: Salt Lake City - University of Utah Health Care, Department of Pharmacy Services Auteurs: Condie C.K, Tyler L.S, Barker B, Canann D.M. Titre : Visual compatibility of caspofungin acetate with commonly used drugs during simulated Y-site delivery Référence : Am J Health-Syst Pharm ; 65, 5: 454-457. 2008 Handbook on injectable drugs, Trissel : Compatibility of caspofungine acetate with other drugs during simulated Y site coadminstration	Concentration de capsfungine de 5mg/mL et concentration d'aciclovir 0,5mg/mL aciclovir	Concentration de capsfungine de 7 mg/mL et concentration d'aciclovir 0,7 mg/mL d'aciclovir	Vérifier le mélange en amont de l'injection
40	Vancomycine / Pipéracillin-Tazobactam	Données contradictoire entre les sources du Handbook on injectable drugs Trissel et Stabilis	Stabilis: Chicago - Memorial Hospital Auteurs: Nicholas O Donnell J, Venkatesan N, Manek M, Rhodes N.J, Scheetz M.H. Titre: Visual and absorbance analyses of admixtures containing vancomycin and piperacillin-tazobactam at commonly used concentrations. Référence: Am J Health-Syst Pharm; 73:241-246 2016 Handbook on injectable drugs, Trissel: Concentration dependency of vancomycin	Concentration de Vancomycin de 10 mg/mL et concentration de pipéracillin tazobactam de 40 mg/mL Concentration de Vancomycin de 20 mg/mL et concentration de pipéracillin tazobactam de 200 mg/mL	Concentration de Vancomycin de 20 mg/mL et concentration de pipéracillin tazobactam de 1 mg/mL Concentration de Vancomycin de 2 mg/mL et concentration de pipéracillin tazobactam de 1 ou	

			hydrochloride compatibility with beta-lactam antibiotics during simulated Y-site administration. Hosp Pharm. 1998; 33:1515-22	Concentration de Vancomycin de 20 mg/mL et concentration de pipéracillin tazobactam de 10 mg/mL	10 ou 50 ou 200 mg/mL Concentration de Vancomycin de 4 mg/mL et concentration de pipéracillin tazobactam de 30 mg/mL	
--	--	--	---	---	---	--

IV. Discussion

Le travail réalisé dans cette thèse (tableau Excel en escalier) n'est pas innovant en tant que tel, puisqu'il s'est appuyé sur le document des Hôpitaux Universitaires de Genève, dont la dernière version date de 2014. Néanmoins, ce document a été actualisé et de nouveaux médicaments, très utilisés dans la pratique courante en France et au CHU de Nantes, ont été ajoutés.

L'objectif premier de cette thèse est de répondre au besoin des équipes soignantes afin de disposer d'un outil fiable, complet et facile à utiliser. De plus, des notes spécifiques ont été créées lorsque les références existantes donnent des informations contradictoires. Effectivement le mélange de médicaments peut être possible dans certains cas, en modulant les concentrations.

La principale limite de ce document réside dans le fait que la compatibilité ou l'incompatibilité des médicaments n'est donnée que par couple, car les tests de mélange de plus de deux produits ne sont pas étudiés dans la littérature. Il n'y a par ailleurs pas toujours d'informations trouvées pour un couple donné. De plus, si le travail de mise à jour est fait, il sera tout de même indispensable d'en réaliser une actualisation régulière, avec une veille scientifique rigoureuse, particulièrement lorsque de nouveaux médicaments seront mis sur le marché.

Les IPC constituent une réelle problématique dans la pratique courante car les soignants manquent d'informations, y compris sur les molécules les plus utilisées. La problématique de la maîtrise des IPC constitue un axe majeur de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients dans un établissement de santé.

Nombreux sont les acteurs participant à cette thématique :

- Les pharmaciens, internes et externes en Pharmacie, par la mise à disposition de documents d'information, tels que celui présenté dans cette thèse, sur lesquels les soignants peuvent se baser en pratique clinique.
- Les infirmières/infirmiers préparent et administrent les médicaments. Ils peuvent constater des possibles incompatibilités entre médicaments, et doivent faire remonter le problème rencontré au pharmacien/ préparateur en pharmacie de leur service.

Lorsque le document ne donne pas assez d'informations, le pharmacien et l'interne en pharmacie, à la demande d'un service, peuvent mettre en place des tests d'IPC pour un mélange donné ou faire des recherches bibliographiques.

L'externe en pharmacie peut faire des recherches bibliographiques régulières pour compléter le tableau IPC.

Conclusion

Les risques liés aux incompatibilités physico-chimiques (IPC) des médicaments administrés par voie intraveineuse sont nombreux : apparition de précipités, avec une possible accumulation dans les organes (reins et poumons notamment), parfois mortelle ; diminution de l'efficacité du traitement voire développement d'une toxicité (aigue et chronique).

La problématique de la maîtrise des IPC constitue un axe majeur de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients dans un établissement de santé. Tous les acteurs sont impliqués : les médecins qui prescrivent les médicaments, les pharmaciens qui analysent les prescriptions médicales, les infirmiers qui préparent, administrent les médicaments et surveillent les patients.

Le sujet de cette thèse, né des observations que j'ai faites tout au long de mes cinq années d'étude en Pharmacie et plus particulièrement lors de mon stage en oncologie pédiatrique au cours de ma cinquième année hospitalo-universitaire, était de mettre à jour et de compléter un document à destination des soignants pour limiter le risque d'IPC.

Ainsi, deux outils ont été créés :

- Un tableau résumant les IPC des médicaments et la conduite à tenir. Ce tableau est plutôt destiné aux infirmières.
- Des notes spécifiques qui colligent des informations sur les mélanges pour lesquels les données de la littérature peuvent être contradictoires, et qui pourront aider le pharmacien à répondre aux interrogations des soignants.

Plus largement, ce document pourra être utilisé dans d'autres secteurs de l'hôpital, qui accueillent des patients critiques, polypathologiques et polymédicamentés par voie intraveineuse (en réanimation par exemple).

Pendant mon stage d'externat en cinquième année, j'ai réellement pris conscience de ce que les pharmaciens peuvent apporter dans un service de soins.

Le pharmacien, de par sa formation poussée en Physique, en Chimie et en Pharmacologie, a un rôle majeur dans la maîtrise du risque d'IPC et doit constituer le maillon central pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients à risque.

Bibliographie

1. Hecq J-D. Une brève histoire de la thérapie intraveineuse. *Journal de pharmacie de Belgique*. 6 déc 2018;100:38-50.
2. MacGillivray N. Dr Thomas Latta: the father of intravenous infusion therapy. 2009;
3. Plessis C. État des lieux des pratiques de perfusion et nouvelle technique d'obturation du cathéter veineux périphérique au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. 2017;138.
4. D Thiveau. Le point sur les dispositifs médicaux à l'hôpital: perfusion par gravité et nécessaire à perfusion. *Rev ADPHSO*. 1995(Tome 20:9-18.).
5. V Billard, G Weil, JB Cazalaà, L Meunier. *Bonnes pratiques médicales de la perfusion*. Brézins: Fresenius Vial, 2005.
6. Code de la santé publique - Article R4311-7 [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-sante-publique/article-r4311-7>
7. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante
8. ANSM. L'erreur médicamenteuse. 2019.
9. Zahir Berkane. Évaluation d'un programme de réduction des incompatibilités physico-chimiques en réanimation médicale au CHU de Grenoble. *Sciences pharmaceutiques*. 2016.
10. TRISSEL A., *Handbook on Injectable Drugs*. 20e édition, American Society of Health System Pharmacists).
11. Administration des médicaments par voie parentérale [Internet]. studylibfr.com. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/2684066/administration-des-medicaments-par-voie-parenterale>
12. Lider P. Évolution de la base de données Stabilis®: création d'un système de cotation des publications relatives aux études de stabilité de médicaments anticancéreux. :168.
13. Q1A(R2) Guideline.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
14. Bonnabry P. Administration des médicaments par voie parentérale: problèmes des incompatibilités.

15. CAPP-INFO Bulletin d'information du CAPP N°40, mai 2006 ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS PAR VOIE PARENTERALE ET INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/cappinfo/cappinfo40.pdf>
16. Perez M. Evaluation de différentes stratégies de prévention des incompatibilités médicamenteuses dans le contexte de la perfusion continue.
17. Ceftriaxone et incompatibilités physico-chimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium - Modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ceftriaxone-et-incompatibilites-physico-chimiques-particulierement-avec-les-solutions-contenant-des-sels-de-calcium-Modifications-des-Resumes-des-Characteristiques-du-Produit>
18. pharm3an_galenique23-emulsions_djebbar.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_galenique23-emulsions_djebbar.pdf
19. pha_presentation_edip_incomp_sia.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_presentation_edip_incomp_sia.pdf
20. BOUACHA Mohamed Adnan, SARI Mohammed Nadjib. Analyse des incompatibilités physico-chimiques de la nomenclature des médicaments du service de Chirurgie Générale « A ». 2017.
21. Nutrition parentérale : les produits doivent être protégés de la lumière pour réduire les risques d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nutrition-parenterale-les-produits-doivent-etre-proteges-de-la-lumiere-pour-reduire-les-risques-d-effets-indesirables-graves-chez-les-nouveau-nes-prematures-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
22. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 févr 2009;66(4):348-57.
23. VALIA HUMBERT-DELALOYE; Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire; Faculté des Sciences de l'Université de Genève & Lausanne; 2013 [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_these_vhd.pdf
24. Masson E. Nutrition parentérale et médicaments : modalités d'une administration concomitante [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/853453/nutrition-parenterale-et-medicaments-modalites-d->

25. Guignard B, Gschwind L, Fonzo-Christe C. Les incompatibilités médicamenteuses en 2015 : encore une mission du pharmacien d'établissement de santé? *Pharmactuel* [Internet]. 11 sept 2015 [cité 11 nov 2020];48(3). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1081>
26. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0263188.htm>
27. 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 Pediatrics*. 6 févr 2013;13(1):21.
28. Malik Benlabeled; Évaluation de l'exposition du patient adulte aux particules issues des incompatibilités entre médicaments injectables utilisés en anesthésie et réanimation;
29. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care*. 13 juill 2012;2(1):28.
30. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
31. Neveu N. Administrations parentérales en unité d'hématologie soins intensifs: incompatibilités physico-chimiques et optimisations. :189.
32. Repaire TD. Comment prévenir les problématiques de stabilité et d'incompatibilité physico-chimique des chimiothérapies injectables lors de la mise en place d'essais cliniques : développement de l'outil RECITal au sein du groupe hospitalier Timone. 19 oct 2018;62.
33. Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. juin 2012;38(6):1008-16.
34. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. avr 1996;11(2):59-65.
35. Aide - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Help.php>
36. Stabilis [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/sourcesPDF/Fichier.10095.2.pdf>
37. King Guide Publications Home Page [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.kingguide.com/index.html>
38. A.Sautter. ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS PAR VOIE PARENTERALE: INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES. 9 févr 2006;38.

39. Pharmacie des HUG (Suisse). Tableau d'Incompatibilité en Y [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_phatab_compatibilitessip.pdf
40. Pharmacie des HUG (Suisse). Guide d'administration des médicaments injectables chez l'adulte. Genève: Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf
41. Bertsche T, Niemann D, Mayer Y, Ingram K, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE. Prioritising the prevention of medication handling errors. *Pharm World Sci*. 1 déc 2008;30(6):907-15.
42. 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*. 1 août 2010;32(4):520-9.
43. Perez M, Décaudin B, Foinard A, Barthélémy C, Debaene B, Lebuffe G, et al. Compatibility of medications during multi-infusion therapy: A controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesth Crit Care Pain Med*. avr 2015;34(2):83-8.
44. Ennis CE, Merritt RJ, Neff DN. In vitro study of in line filtration of medications commonly administered to pediatric cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. avr 1983;7(2):156-8.

Tableau d'incompatibilité médicamenteuse partie 1

Medicament	Acetazolamide	Acetylcysteine	Acide acetylsalicylique	Adrenaline	Amikacine	Ambodaron	Amibryptill	Amoxicilline	Amoxicilline-acide clavulonique	Amphotéricine B	Atenolol	Atreoronam	Baclofene	Besilato de cisatracurium	Bathametasone	Bicarbonate de sodium	Bivalirudin	CaCl2	Caféine citrate	Calcium gluconate	Caspofungine	Cefazoline	Cefepime	Cefotaxime	Cefoxitine	
Acetazolamide																										
Acetylcysteine																										
Acidul																										
Acide acetylsalicylique																										
Adrenaline																										
Ambodaron																										
Amibryptill																										
Amoxicilline																										
Amoxicilline-acide clavulonique																										
Amphotéricine B																										
Atenolol																										
Atreoronam																										
Baclofene																										
Besilato de cisatracurium																										
Bathametasone																										
Bicarbonate de sodium																										
Bivalirudin																										
CaCl2																										
Caféine citrate																										
Calcium gluconate																										
Caspofungine																										
Cefazoline																										
Cefepime																										
Cefotaxime																										
Cefoxitine																										
Ciprofloxacine																										
Clozapine																										
Cloxaciline																										
Cloxaciline + clavulonique																										
Colchicine																										
Colistiméthate																										
Cyclophosphamide																										
Dapsone																										
Dexaméthasone (phosphate)																										
Diazepam																										
Digoxine																										
Diltiazem																										
Dopamine																										
Doxipramine																										
Doxipramine + chlorhydrate																										
Echoline																										
Etoposide																										
Erythromycine																										
Estimote																										
Etomidate																										
Fluonazole																										
Flutamide																										
Fluorure de calcium																										
Furazolidone																										
Furosemide																										
Ganciclovir																										
Gentamicine																										
Glimepiride																										
Glucosamine																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										
Hydrochlorure de chlorhydrate																										

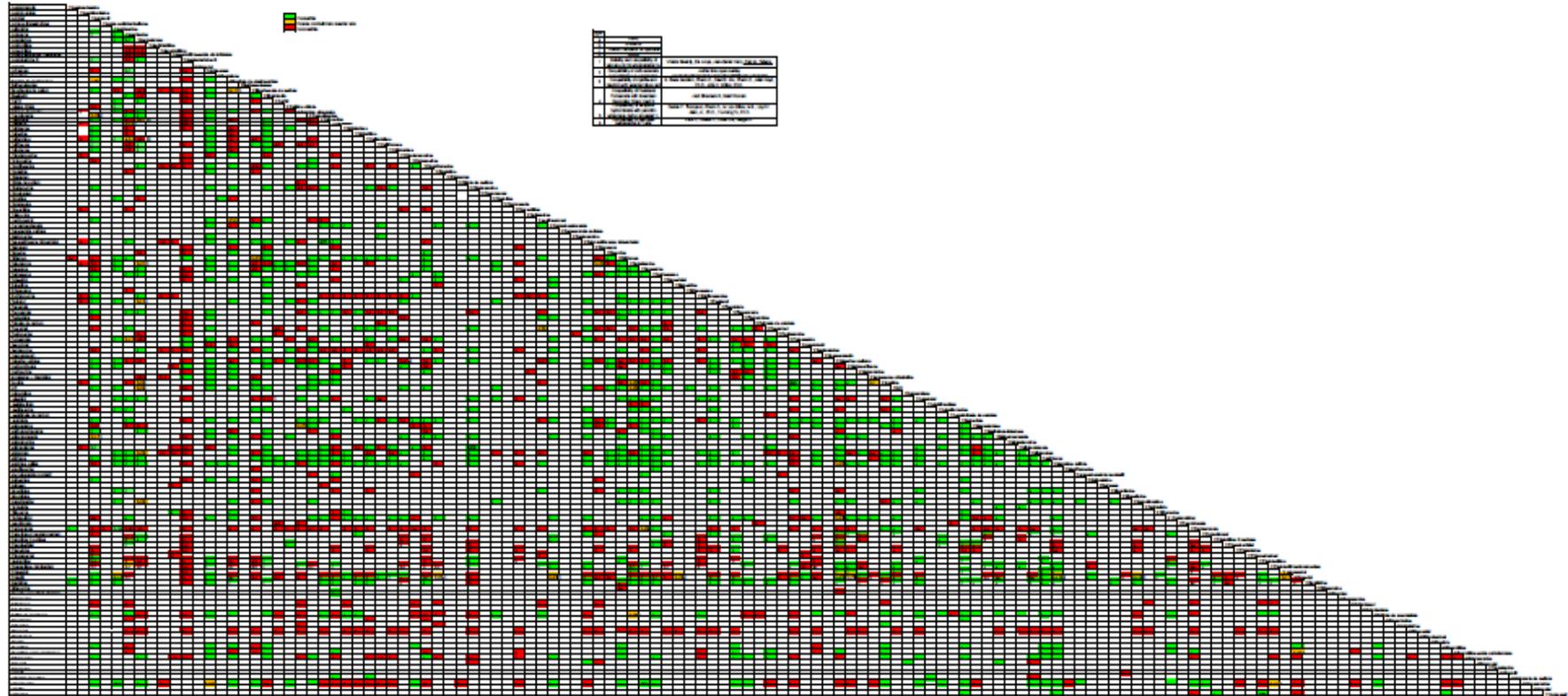
Tableau d'incompatibilité médicamenteuse en DCI Partie 2

	▼ Cefazidime	▼ Ceftriaxone	▼ Céfuroxime	▼ Chlorpromazine	▼ Ciclespimine	▼ Ciprofloxacine	▼ Cisplatine	▼ Citalopram	▼ Citrate de sodium	▼ Clindamycine	▼ Clonazepam	▼ Clonidine	▼ Clorzépatate	▼ Cloxacilline	▼ Colimycine	▼ co-trimoxazol	▼ Cyclophosphamide	▼ Danaparotide sodique	▼ Daptomycine	▼ Déxaméthasone (phosphate)
Cefazidime																				
Ceftriaxone																				
Céfuroxime																				
Chlorpromazine																				
Ciclespimine																				
Ciprofloxacine																				
Cisplatine																				
Citalopram																				
Citrate de sodium																				
Clindamycine																				
Clonazepam																				
Clonidine																				
Clorzépatate																				
Cloxacilline																				
Colimycine																				
co-trimoxazol																				
Cyclophosphamide																				
Danaparotide sodique																				
Daptomycine																				
Déxaméthasone (phosphate)																				
Diazepam																				
Digoxine																				
Diltiazem																				
Dobutamine																				
Dopamine																				
Doripenem																				
Droperidol																				
Ephedrine																				
Etiopirone																				
Erythromycine																				
Entanil																				
Flécaïmide																				
Fluconazole																				
Fludarabine																				
Polinate de calcium																				
Foscarnet																				
Fosfomycine																				
Furosémide																				
Sandoclole																				
Santamiche																				
Haemopressin																				
Héparine sodique																				
Hydrocortisone																				
Hydroxyzine																				
Impidénème + cilastatine																				
Inaline																				
KCl																				
Kétoprofène																				
Labetolol																				
Lévétiracétam																				
Livofloxacine																				
Levofolinate de calcium																				
Linézolide																				
Méropénème																				
Méthylprednisolone																				
Métoclopramide																				
Métoprolamine																				
Métronidazole																				
Mézazolam																				
Mirinone																				
Morphine sulfate																				
Moxifloxacine																				
Mycophénolate mophetil																				
Nalbuphine																				
Nelopam																				
Nicardipine																				
Nimodipine																				
Noradrénaline																				
Ocrotétole																				
Ofloxacine																				
Ondansétron																				
Osamidonate																				
Pantoprazole																				
Paracétamol (acétaminophen)																				
Pénicilline G sodique																				
Phénobarbital																				
Phénytoïne																				
Phloroglucinol																				
Pipéracilline																				
Pipéracilline+ tazobactam																				
Propranolol																				
Propofol																				
Ranitidine																				
Rifampicine																				
Risédron (bisphosphonate)																				
Roxamycine																				
Salbutamol																				
Soludactone																				
Sulfate de magnésium																				
Téocapiline																				
Terbutaline																				
Thiopental																				
Thiophenicol																				
Thiaprée																				
Ticarcilline																				
Ticarcilline-acide clavulanique																				
Tobramycine																				
Tramadol																				
Tropatepine																				
Urapidil																				
Valproate de sodium																				
Vancomycine																				
Verofel																				
Verapamil																				

Légende du tableau d'incompatibilité médicamenteuse

a	Vidal	
b	Stabilis	
c	Trissel handbook on injectable drugs	
d	Article	
1	Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion	Violeta Raverdy, Els Ampe, Jean-Daniel Hecq, Paul M. Tulkens
2	Compatibility of corticosteroids and antibiotics in combination	KajMahlbergMD1 KariKrootilaMD2 RistoUusitaloMD3
3	Compatibility of ciprofloxacin injection with selected drugs and solutions	S. Diane Goodwin, Pharm.D., David E. Nix, Pharm.D., Allen Heyd, Ph.D., John H. Wilton, Ph.D.
4	Compatibility of Parenteral Furosemide with Seventeen Secondary Drugs Used in Standard Concentrations	Jasti Bhaskara R, Saraf Poonam
5	Compatibility of verapamil hydrochloride with penicillin admixtures during simulated Y-site injection	Dennis F. Thompson, Pharm.D., M. Lou Stiles, M.S., Loyd V. Allen, Jr., Ph.D., Yu-Hsing Tu, Ph.D.
6	Compatibility of injectable pantoprazole in Y-site administration	Pere H, Chasse V, Forest JM, Hildgen P.

Vue d'ensemble du tableau d'incompatibilité médicamenteuse



Lambart- Léo :

Prévention du risque d'incompatibilité médicamenteuse : mise à disposition d'un outil pratique.

Résumé de la thèse :

En milieu hospitalier, il n'est pas rare que plusieurs médicaments injectables soient mis en contact dans une même tubulure, ce qui peut être à l'origine de problèmes de compatibilité physico-chimique. Ces incompatibilités peuvent être d'ordres physique (Réaction acide-base, complexation, dégagement gazeux,...), chimique (Réaction d'oxydo-réduction, hydrolyse, changement de pH,...) et différents facteurs les favorisent (temps de contact prolongé, concentration, lumière,...). Les incompatibilités physico-chimiques peuvent être un danger pour le patient (injection de particules médicamenteuses, obstruction de la ligne de perfusion, risque d'embolie,...). Dans l'objectif de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients, et pour faciliter le travail des soignants, une revue de la littérature et des données disponibles a été réalisée. Une matrice destinée aux équipes soignantes, permettant de rapidement visualiser la compatibilité d'un couple donné de médicaments, a ensuite été élaborée.

MOTS CLÉS : Incompatibilité physico-chimique médicamenteuse, sécurisation, pharmacien

JURY

PRÉSIDENT : Président : Mme Aurore Zalouk-Vergnoux, Maître de conférences (HDR) de chimie analytique - Faculté de pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : Mme NAVAS-HOUSSAIS Dominique Maître de conférences universitaire –Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique - Faculté de pharmacie de Nantes/ CHU de Nantes

Membre du Jury : Mme Sylvie Jaccard, Pharmacien Praticien Hospitalier à la cellule de gestion des risques – CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 12 rue de la maine, Maisdon-sur-sèvre, 44690