

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N°40, mai 2006

Bips : Pharmacie : 68 59358
Gérontopharmacologie: 68 56560

ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS PAR VOIE PARENTERALE ET INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES

I. INTRODUCTION

En milieu hospitalier, les traitements sont de plus en plus complexes et nécessitent parfois l'administration simultanée par voie parentérale de plusieurs médicaments. Le nombre de voies d'accès veineux est souvent limité, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Ces deux facteurs peuvent conduire à l'administration de plusieurs médicaments sur la même voie.

La stabilité des mélanges de produits pharmaceutiques et leurs compatibilités est un domaine vaste et les données de la littérature sont rares et parfois contradictoires ⁽¹⁾.

De nombreuses études ont néanmoins montré que des médicaments étaient régulièrement administrés ensemble dans les unités de soins alors qu'ils étaient incompatibles ou qu'aucune donnée sur leur compatibilité n'était disponible ⁽²⁻³⁾.

Une incompatibilité physico-chimique peut avoir de graves conséquences et être à l'origine de nombreuses complications comme l'obstruction de cathéters, la perte d'efficacité d'un médicament, la formation de dérivés toxiques ou la survenue d'embolies. La littérature rapporte des accidents parfois mortels dus à des incompatibilités médicamenteuses ⁽⁴⁻⁵⁾.

Certains hôpitaux ont mis en place des stratégies pour faciliter le travail des soignants et éviter les mélanges de produits incompatibles. Les médicaments peuvent par exemple, être étiquetés avec un code couleur spécifique en fonction de leur pH ⁽⁶⁾. Des tableaux à double entrée, listant les produits couramment utilisés dans un service et indiquant s'ils sont compatibles entre eux à des concentrations données peuvent être réalisés sur demande ⁽⁷⁾. Néanmoins il ne faut pas utiliser ce type de tableau s'il n'a pas été conçu pour le service concerné car des changements de solvants, de concentrations, de température ou de pratiques, peuvent engendrer des données différentes. Des bases de données spécifiques peuvent également être créées et mises à disposition des services afin de contrôler les compatibilités physico-chimiques des produits utilisés ⁽⁸⁻⁹⁾.

Une évaluation des différents outils disponibles est d'ailleurs en cours dans le cadre d'une thèse de doctorat à la Pharmacie des HUG.

Nous présenterons ici quelques notions théoriques sur les incompatibilités physico-chimiques et quelques principes simples permettant une première approche des questions d'incompatibilités et de stabilité des mélanges de produits pharmaceutiques pour administration parentérale.

II. INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES : ASPECTS THEORIQUES

Définition :

- Stabilité :
La stabilité est définie par la capacité d'une molécule à conserver au moins 90% de sa concentration initiale.
- Incompatibilité :
En l'absence de précipitation ou de formation d'un composé toxique, un mélange est dit compatible lorsque 90% de la substance active est encore disponible dans le mélange à la fin de la période d'observation ⁽¹⁰⁾.
Les réactions d'incompatibilité physico-chimiques peuvent se produire entre deux médicaments mais aussi entre un médicament et un solvant, un adjuvant (conservateur, tampon, stabilisateur...), un récipient ou un dispositif médical.
→ Ne pas confondre une incompatibilité avec une interaction médicamenteuse qui elle, résulte de la modification de l'effet pharmacologique d'un produit suite à l'administration d'un autre médicament.

Types d'incompatibilités :

Les incompatibilités physico-chimiques peuvent être de deux types :

- Physiques (visibles) : Il peut s'agir de la formation d'un précipité, de l'apparition d'une coalescence ou d'une coloration, d'un dégagement gazeux etc. La plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base.
- Chimiques (visibles ou invisibles) : Il s'agit par exemple de réactions d'oxydo-réductions, de changement de pH, de photoréactions, d'hydrolyse etc. Ce type d'incompatibilité peut entraîner la dégradation d'un produit caractérisée par une inactivation d'un principe actif ou la formation d'un composé toxique. Ces changements peuvent être visibles ou non.

A. Incompatibilités physiques :

1. Réactions acide-base :
Il s'agit de la précipitation de la forme acide ou basique (ion) d'un sel, consécutive à un changement de pH.
*Exemple : - Furosémide (Lasix[®]) dans G5% (furosémide sodique : pH=9 / G5% : pH=4.5-6)
- Furosémide (Lasix[®]) + vérapamil (Isoptin[®]) (furosémide sodique : pH=9/ vérapamil HCl : pH=5)*



Fig : Cristaux de furosémide dans G5%

2. Solubilité :

Chaque substance a une de solubilité spécifique pour chaque solvant donné. Cette solubilité dépend de nombreux paramètres (pH, concentration, température...) qui peuvent être modifiés par l'ajout d'une autre substance chimique.

Les co-solvants sont des additifs permettant d'augmenter la solubilité d'un principe actif (ex : polysorbate (Tween) dans la Cordarone[®], propylenglycol et éthanol dans le Valium[®])

Exemple : **Mannitol 10%** : solution non saturée stable, n'ayant pas dépassé la solubilité maximale du produit

Mannitol 20% : solution saturée avec risque de précipitation si $T < 15^{\circ}\text{C}$, il faut donc utiliser un filtre en ligne

→ La solubilité dépend du pH, de la température et de la concentration

3. Dégagement gazeux

Il s'agit de réactions chimiques libérant du CO_2 (=gaz carbonique)

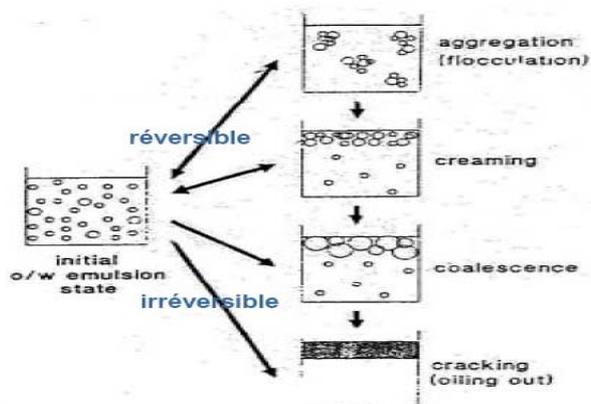
Exemple : lorsque le **bicarbonate de sodium** (pH 7-8,5) est en contact avec un médicament acide

Attention certains médicaments contiennent des carbonates (Fortam[®], Tienam[®]...)

4. Rupture d'émulsion :

Une émulsion est un système dispersé composé de 2 liquides non miscibles, dont l'un est finement dispersé dans l'autre à l'aide d'un émulateur (= tensioactif). Une émulsion est donc composée de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse, liées par un émulateur. Exemples d'émulsion : Nutriflex Lipid Special[®], Lipovenös[®], Vitalipid[®], Propofol[®]...

Certains facteurs, comme un changement de pH, de concentration ou la présence d'électrolytes, peuvent influencer la stabilité d'une émulsion et même provoquer une séparation irréversible des 2 phases :



5. Adsorption et desorption :

Certains principes actifs ou composants de médicaments peuvent adhérer et être adsorbés par la surface des contenants (tubulures, seringues, flexs etc.) ou au contraire ce sont les composants plastiques de ces dispositifs qui peuvent être relargués (désorbés) dans la solution médicamenteuse.

Les récipients en verre ou en polypropylène (PP) et les tubulures en polyéthylène (PE) permettent d'éviter ces problèmes. Aux HUG, tous les récipients sont en PP depuis 1997.

Exemple : -la **nitroglycérine** (Perlinganit[®]) peut être adsorbée sur du matériel (poches et tubulures) en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyuréthane (PU).

-le Cremophor EL, agent solubilisant contenu dans les ampoules de Taxol[®] peut extraire le plastifiant des poches et tubulures en PVC. Le Taxol[®] doit être administré avec du matériel exempt de PVC.

6. Complexation :

Formation de chélats ou complexes insolubles.

*Exemple : **ceftriaxone (Rocéphine®) + sels de calcium ou de magnésium**
tétracycline + sels de calcium, aluminium, fer, magnésium*

B. Incompatibilités chimiques :

1. Changement de pH :

De nombreuses substances sont instables à des pH basiques (au-dessus de 7) ou acides (au-dessous de 7). Des solutions tampons sont d'ailleurs souvent utilisées pour stabiliser le pH d'un médicament. Or, l'ajout d'une substance à caractère acide ou basique peut provoquer un changement de pH d'une solution et entraîner la dégradation d'un produit.

*Exemple : **Esomeprazole (Nexium®)** est détruit en milieu acide, c'est pourquoi les comprimés de Nexium® sont formés de microbilles gastrorésistantes qui protègent le principe actif du suc gastrique et lui permettent d'atteindre intact l'intestin, son site d'absorption.*

2. Réactions d'oxydo-réduction :

Il s'agit de réactions d'échanges d'électrons entre deux molécules entraînant une modification de la charge et aboutissant à un changement des propriétés physico-chimiques.

*Exemple : L'**adrénaline** est sensible à l'oxydation, c'est pourquoi le produit contient un antioxydant, le disulfite.*

3. Photoréactions :

La lumière peut favoriser des réactions d'oxydation ou d'hydrolyse de certaines substances. La vitesse de dégradation dépend de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition.

*Exemple :- **isoprénaline** : conditionnée en seringue opaque – utiliser une tubulure opaque
- **nifédipine** (Adalat® pro-Infusione, Aprical® gtte) : seringue noire et tubulure noire fournies par le fabricant ou flacon noir
- **nitroprussiate** (Nipruss®) : utiliser seringue et tubulure opaques
- **amphotéricine B** (Ambisome®, Fungizone®), **furosémide** (Lasix®),
vercuronium (Norcuron®) : à conserver dans l'emballage original, ne pas déconditionner*



Fig : Tubulure noire



Fig : Seringue opaque

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter le Capp-Info no 38 sur <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo/cappinfo38.pdf>

4. Hydrolyse :

Il s'agit d'une attaque par l'eau des liaisons chimiques fragiles, entraînant une décomposition et une inactivation du produit.

Exemple : - valaciclovir (Valtrex®) est rapidement et presque entièrement transformé en aciclovir et valine. C'est l'aciclovir qui est le produit antiviral actif.

C. Facteurs pouvant favoriser les incompatibilités :

- Temps de contact (plus le temps de contact est long, plus le risque de réaction augmente)
- Concentration (les réactions sont généralement favorisées avec des concentrations extrêmes)
- pH (des changements de pH importants peuvent entraîner des réactions)
- Température (une élévation de la température peut favoriser les réactions chimiques)
- Lumière (une forte lumière peut favoriser les réactions de dégradation)

III. QUELLE DEMARCHE POUR RESOUDRE UNE QUESTION D'INCOMPATIBILITE ?

Lorsqu'une question de compatibilité d'un mélange de médicament est posée à la Pharmacie, différents points sont analysés :

❖ Autre voie d'administration possible

L'un des médicaments peut-il être administré par une autre voie (per os, sc etc.) ou par un autre cathéter?

❖ Données de littérature

Existe-t-il dans la littérature ou les bases de données spécialisées, des données de compatibilité concernant les médicaments concernés, aux concentrations utilisées?

Il existe en effet des bases de données et des livres (ex : King ⁽¹¹⁾, Trissel ⁽¹²⁻¹³⁾, base de données internes ⁽¹⁴⁾ etc.) qui contiennent des informations de compatibilité de solutions pour perfusions dans la même poche ou seringue, ou encore en administration en Y. Il s'agit de recueils de tests effectués dans différents laboratoires. Malheureusement, ces tests rendent compte de la réaction engendrée par le mélange de seulement 2 médicaments à la fois et à des concentrations bien précises. Les résultats trouvés dans la littérature ne sont donc valables que dans les conditions d'expérience, qui ne correspondent pas toujours à la pratique clinique.

➔ L'information trouvée doit donc être interprétée avec prudence avant d'être appliquée à chaque situation.

❖ Expérience pratique

Avons-nous déjà une expérience pratique de ce type de mélange?

Même lorsqu'un mélange de médicaments est fréquemment réalisé dans un service sans avoir posé de problème, il est nécessaire d'être prudent. Certaines réactions d'incompatibilité ne sont pas visibles à l'œil nu et les conditions peuvent changer d'une fois à l'autre (différence de concentration, de solvant, de temps de contact etc.)

Des tests peuvent être effectués au Laboratoire de contrôle de qualité de la Pharmacie dans certaines situations. Ces tests reposent sur l'évolution de l'aspect du mélange au cours du temps. Ils mettent en évidence des changements visuels (opalescence, trouble, précipité, coloration, dégagement gazeux, changements de la taille des gouttelettes des émulsions ...). Ils ne permettent pas d'identifier les modifications chimiques n'ayant pas de répercussion visible, ni de prédire les modifications de l'activité des principes actifs mis en présence.

❖ Données du fabricant

Les fabricants des produits ont-ils des données de compatibilités spécifiques pour ces produits ?

Les fabricants récoltent parfois les données des utilisateurs et peuvent nous renseigner sur la compatibilité de leur produit avec d'autres substances couramment utilisées en association.

Ils peuvent aussi avoir réalisé des tests d'incompatibilités entre leur produit et les médicaments ou solvants les plus souvent utilisés en même temps. Tous les mélanges pouvant survenir dans la pratique hospitalière n'ont toutefois pas été testés.

❖ Propriétés physico-chimiques des produits

Les produits sont-ils stables, ont-ils un caractère plutôt acide ou basique ?

Les analogues chimiques ou famille de médicaments réagissent souvent de façon similaire et leurs caractéristiques chimiques permettent de se faire une idée du type de réaction attendue.

D'une manière générale, il ne faut pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant un pH très différent (risque de précipitation).

MÉDICAMENTS ACIDES pH < 7		MÉDICAMENTS ACIDES pH < 7	
DCI / SPECIALITE	pH	DCI / SPECIALITE	pH
Amiodarone HCl (Cordarone ®)	4,1	Droperidol (Droperidol ®)	3,0 – 3,8
Atracurium bésylate (Tracrium ®)	3,2 – 3,6	Gentamycine sulfate (Garamycine ®)	3 – 5,5
Atropine sulfate (Atropine HUG)	3 – 6,5	Halopéridol lactate (Haldol ®)	3 – 3,6
Buprénorphine HCl (Temgesic ®)	3,5 - 5,5	Midazolam HCl (Dormicum ®)	3
Adrénaline (Adrénaline ®)	3	Morphine HCl (Morphine HUG)	3,5
Clonazepam (Rivotril ®)	3,5	Norépinéphrine bitartate (Arterenol ®)	3 – 4,5
Dobutamine HCl (Dobutamin ®)	2,5 – 5,5	Ondansétron HCl (Zofran ®)	3,3 – 4
Dopamine HCl (Dopamine ®)	2,5 – 4,5	TPN (Nutriflex Lipid Spécial ®)	5,0 – 6,0
Doxorubicine HCl (Adriblastine ®)	2,5–4	Succinoline HCl (Succinolin ®)	3,0 – 4,5
Doxycycline hyclate (Vibramycine ®)	1,8 –3,3	Vancomycine HCl (Vancocin ®)	2,5 – 4,5

MÉDICAMENTS ALCALINS pH > 7		MÉDICAMENTS ALCALINS pH > 7	
DCI / SPECIALITE	pH	DCI / SPECIALITE	pH
Acétazolamide sodique (Diamox ®)	9,2 – 9,6	Furosémide sodique (Lasix ®)	8,0 – 9,3
Aciclovir sodique (Zovirax ®)	10,5 – 11,6	Ganciclovir sodique (Cymevene ®)	11
Allopurinol sodique (Zyloric ®)	11,1 – 11,8	Phénobarbital sodique (Gardenal ®)	8,5 – 10,5
Azathioprine sodique (Imurek ®)	9,6	Phénytoïne sodique (Phenhydan ®)	12,0 – 12,5
Co-trimoxazole (Bactrim ®)	10	Thiopental sodique (Pentothal ®)	10,2 – 11,2
5-Fluorouracil (Fluorouracil ®)	8,6 – 9,4		

❖ Solvants utilisés :

Les 2 solutions les plus couramment utilisées, ont des pH différents

Glucose 5% ou 10%	pH 4,5 – 5,0		NaCl 0,9%	pH 7,0 – 7,5
--------------------------	---------------------	--	------------------	---------------------

Exemples :

Incompatibilités avec NaCl 0.9% : amphotéricine B, amiodarone, nitroprussiate de sodium, filgrastim

Incompatibilités avec G5% ou G10% : phénytoïne, furosémide, aciclovir (haute concentration)

❖ Favoriser la prudence :

Il faut savoir que pour un mélange de médicaments, il n'y a pas toujours de réponse concernant sa compatibilité physico-chimique. Il faut alors toujours favoriser la prudence et recommander autant que possible de passer les produits séparément.

❖ Surveiller l'administration et le suivi du patient :

Avant toute administration, il faut contrôler visuellement la solution à injecter.

Il est également important de surveiller les signes cliniques du patient et de penser à une éventuelle incompatibilité physico-chimique lors de diminution ou d'absence d'effet d'un médicament.

IV. EN PRATIQUE :

En pratique, pour le personnel soignant, voici quelques règles à respecter concernant l'administration de médicaments par voie parentérale :

- ❖ Avant d'administrer des médicaments en Y ou de mélanger deux produits, toujours se demander s'ils sont compatibles
- ❖ Ne pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant une grande différence de pH (réaction acide-base ⇨ risque de précipitation)
- ❖ Etre prudents avec certains médicaments qui posent souvent des problèmes d'incompatibilités physico-chimiques comme les TPN, les émulsions etc.
- ❖ Toujours bien rincer les tubulures entre deux administrations de médicaments
- ❖ Lorsqu'on utilise une connection en Y, toujours la placer la plus proche du patient afin de diminuer au maximum le temps de contact des produits
- ❖ Toujours contrôler visuellement une solution avant de l'administrer
- ❖ Le sang et ses dérivés doivent toujours passer seuls
- ❖ Téléphoner à la Pharmacie pour s'assurer qu'un mélange est compatible (Assistance Pharmaceutique : bip : 6859358)

V. QUE RETENIR

- ▶ **Toujours se poser des questions avant l'administration de plusieurs médicaments en Y ou sous forme de mélange**
- ▶ **Ne pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant une grande différence de pH (réaction acide-base ⇒risque de précipitation)**
- ▶ **Toujours contrôler visuellement une solution avant de l'administrer**
- ▶ **Placer la connection en Y la plus proche possible du patient**
- ▶ **Toujours rincer les tubulures entre deux administrations**
- ▶ **Le sang et ses dérivés doivent toujours passer seuls. Etre prudent avec les TPN**
- ▶ **Téléphoner à la Pharmacie pour s'assurer qu'un mélange est compatible (Assistance Pharmaceutique : bip : 6859358)**

VI. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Haslinger-Matzenauer M et al. *Infusion mixtures-study of clinical practice in Austria*. Infusiontherapie, 1991; 18:114-20
- (2) Schneider MP et al. *Evaluation of nurses ? errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit*. Pharm World Sci, 1998; 20:178-82
- (3) Gikic M et al. *Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit*. Phar World Sci, 2000; 22:88-91
- (4) Anonyme, *Accidents mortels sous ceftriaxone*, Prescrire 1997 ; 17 :5065
- (5) Hill SE et al, *Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution*. Journal of parenteral and enteral nutrition, 1996; 20:81-7
- (6) Vogel Kahlmann I et al. *Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple colour code system*. Anaesthetist, 2003, 52 :409-12
- (7) Zeller FP et al. *Compatibility of intravenous drugs in a coronary intensive care unit*. Drug Intell Clin Pharm, 1986, 20:349-52
- (8) Schroder F, *Compatibility problems in intensive care medicine*, Infusionsther Transfusionsmed, 1994; 21:52-8
- (9) Shulman R et al (Eds). *UCL Hospitals: Injectable Drug Administration Guide*, London: Blackwell Science, 2000
- (10) Newton DW, *Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures*. Am J Hosp Pharm, 1978, 35:1213-22
- (11) Catania PN (Ed). King, Guide to parenteral admixtures, version CD-Rom, Folio, Update 2005
- (12) L.A.Trissel. *Handbook on Injectable Drugs* , 12^{ème} éd. American Society of Health System Pharmacy, Bethesda 2003
- (13) L.A.Trissel, N.C. Leissing, *Trissel's Tables of Physical Compatibility*, Multimatrix, Lake Forest, 1996
- (14) Base de données Questions-Réponses de la Pharmacie HUG (depuis 1993)
- (15) Sautter AM, *Administration de médicaments par voie parentérale: incompatibilités physico-chimiques*, http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/ens/conferences/cours_hug06_incompatibilites.pdf , 2006

Correspondance : Laure.Z.Kaestli@hcuge.ch **Responsables de rédaction** : Mme Laure-Zoé Kaestli, pharmacienne et Dr. Nicole Vogt-Ferrier. **Pour toute question ou renseignement complémentaire** : Assistance Pharmaceutique bip 68 59 358 ou Gérontopharmacologie clinique bip 68 56 560

Remerciements :

La rédaction remercie pharmDr Anna-Maria Sautter de sa collaboration à ce numéro.

Nous remercions également les infirmier(e)s et les médecins du Département de gériatrie, ainsi que les pharmaciennes de l'unité d'assistance pharmaceutique de la Pharmacie des HUG, pour leur participation au processus de consultation qui a précédé la publication du document original