

UNIVERSITE DE GENEVE & LAUSANNE

Section des sciences pharmaceutiques

Pharmacie hospitalière et clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

FACULTE DES SCIENCES

Prof. André Pannatier

Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève & Lausanne
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

VALIA HUMBERT-DELALOYE

de

Ardon (VS)

La Chaux / Cossonay (VD)

Thèse n° 4440

Centre d'Impression et de Reprographie du CHUV

Lausanne

2013

UNIVERSITE DE GENEVE & LAUSANNE

Section des sciences pharmaceutiques

Pharmacie hospitalière et clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

FACULTE DES SCIENCES

Prof. André Pannatier

Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève & Lausanne
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

VALIA HUMBERT-DELALOYE

de

Ardon (VS)

La Chaux / Cossonay (VD)

Thèse n° 4440

Centre d'Impression et de Reprographie du CHUV

Lausanne

2013



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences
Mention sciences pharmaceutiques**

Thèse de *Madame Valia HUMBERT-DELALOYE*

intitulée :

**" Administration des médicaments par voie intraveineuse aux
soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques
par la littérature et des essais en laboratoire "**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs A. PANNATIER, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques et Service de pharmacie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse), P. BONNABRY, professeur associé (Section des sciences pharmaceutiques et Service de pharmacie, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse), J. CALOP, professeur (Unité fonctionnelle de pharmacie clinique, Centre hospitalier universitaire de Grenoble, La Tronche, France) J. VIGNERON, docteur (Service de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Nancy, Vandoeuvre, France) et J.-P. REVELLY, docteur (Service de médecine intensive adulte, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 juin 2012

Thèse - 4440 -


Le Doyen, Jean-Marc TRISCONE

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

« Toute certitude est par essence contradictoire
avec la philosophie de la recherche. »

Pierre Joliot, La recherche passionnément

« Les plus courtes erreurs sont
toujours les meilleures. »

Pierre Charron. De la sagesse

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse est présenté comme l'œuvre d'une seule personne mais, telle une vaste réalisation du septième art, il n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et la collaboration de nombreux partenaires, que je tiens à remercier ici.

La réalisatrice que j'ai été durant cette thèse souhaite adresser en premier lieu ses remerciements sincères aux membres du jury, qui ont accepté la charge de devoir se prononcer sur ce travail. Bien que leur tâche soit moins lourde que celle du jury du Festival de Cannes, leur jugement aura tout autant de valeur, en tous cas à mes yeux.

Mes remerciements s'adressent ensuite au producteur exécutif, le Prof. André Pannatier, pharmacien-chef de la pharmacie du CHUV, sans qui rien n'aurait été possible. Parfait dans son rôle, il a mis en œuvre toutes les compétences et les ressources nécessaires pour que je puisse mener à bien ce travail. Pour pouvoir respecter certains délais, il n'a d'ailleurs pas hésité à glisser mon manuscrit et mes divers articles dans ses bagages, profitant d'une escale ou d'un trajet en train pour les relire. Un grand merci.

Mes remerciements s'adressent également au Dr Lina Berger, pharmacienne responsable du laboratoire de contrôle de qualité et au Dr Pierre Voirol, pharmacien responsable de l'assistance pharmaceutique aux soins intensifs adultes du CHUV, qui ont joué les producteurs associés. Ayant œuvré à la fois au laboratoire et dans le service de soins intensifs, j'ai pu profiter de leur expérience et de leurs aptitudes respectives chaque fois que j'en ai eu besoin.

Pour son rôle de régisseur, je tiens à remercier Laurent Gattlen, infirmier responsable de la coordination du matériel et des développements. C'est lui qui a initié ce travail et m'a fourni tout le matériel dont j'ai eu besoin pour les différents tests. Il m'a également renseignée sur les pratiques de soins et le matériel utilisé et a toujours pris le temps de répondre à mes questions techniques.

Un film ne serait rien sans scénario ni décors. Ceux-ci m'ont été fournis par le Service de Médecine Intensive Adulte du CHUV, dont je remercie ici tous les acteurs : les médecins-chefs, Prof. René Chiolero et Prof. Marie-Denise Schaller, qui ont accepté que cette étude soit menée dans leur service, les autres intensivistes, grâce à qui mon bagage de connaissances sur le traitement des patients aux soins intensifs s'est considérablement accru et les infirmier(ère)s, qui m'ont accueillie dans leur service, ont répondu avec bienveillance à toutes mes questions et n'ont pas hésité à me faire part des problèmes qu'ils/elles rencontraient dans leur pratique quotidienne. De plus, ce service ne serait rien sans ses acteurs principaux, les patients, et je me dois de remercier particulièrement Mme A. C., l'une des premières patientes que j'ai vues, qui m'a encouragée pour la suite du travail en approuvant de vive voix ma démarche.

Après un changement de décor, ma thèse s'est poursuivie au laboratoire de contrôle qualité de la pharmacie du CHUV. De nombreux techniciens, laborants et apprentis, y évoluent et c'est à eux que j'adresse également mes remerciements. Merci de m'avoir fait une petite place à chacune de mes visites (parfois surprises), d'avoir éteint ma machine à la fin des analyses, d'avoir parfois fait ma vaisselle (le train n'attend pas ...) ou de m'avoir téléphoné chaque fois qu'un message d'erreur s'affichait sur l'HPLC (et c'est arrivé souvent ...). Merci aussi à Gwendoline, qui a, dans le cadre

de son travail de diplôme de pharmacienne, commencé à développer une partie des méthodes analytiques que j'ai utilisées.

La critique (positive ou négative) du film et les encouragements ont été procurés par mes collègues de la pharmacie, particulièrement Catherine, Stéphanie L, Marie-Christine, Gregory, Stéphanie B, JC, Marie-Laure, Béatrice, Ermindo, Nancy, David. Ils ont tous, d'une façon ou d'une autre, apporté leur petite pierre à l'édifice et je les en remercie. J'adresse aussi une pensée particulière à Anne-Laure, compagne d'« infortune », avec qui nous avons partagé joies et soucis.

Le doublage en anglais a été assuré par le Prof. Bernard Testa. Toujours disponible, parfois même dans des délais très brefs (☺), il a scrupuleusement relu mes articles et y a apporté de nombreux commentaires très constructifs. Je l'en remercie infiniment.

Quant à l'allemand, la langue de Goethe n'ayant aucun secret pour lui, c'est le Dr Stefan Marty, pharmacien-chef de la pharmacie de l'Hôpital du Valais, qui s'en est chargé et m'a consacré de nombreux après-midis pour corriger mon article. Qu'il en soit sincèrement remercié.

Un grand MERCI encore à la secrétaire de production, Stéphanie P., qui s'est occupé de tous les détails administratifs et qui m'a rendu un nombre incalculable de services.

A sa façon, ma famille a également participé à ce travail. Mes beaux-frères, belle-sœur et neveux s'y sont trouvés impliqués malgré eux et ils m'ont toujours prêté une oreille attentive. Ma sœur Joane a joué les vérificatrices de script. Armée de ses dictionnaires et de son crayon, elle a relu très attentivement le présent document pour en dénicher la moindre faute d'orthographe et de grammaire. S'il en reste, elles sont de mon fait et non du sien. Mon frère Gaëtan, lui, a bien évidemment été mon technicien en informatique de référence. Plus d'une fois, il m'a dépannée lors des divers problèmes qui se posent inévitablement lorsqu'on utilise trop longtemps un ordinateur. Quant à l'intendance familiale, elle a été assurée par mes parents, Ginette et André, et ma belle-maman, Simone, qui me soutiennent depuis toujours dans mes projets et qui m'ont encouragée tout au long de ce travail. Ils n'ont pas compté leur temps pour me permettre d'aménager un emploi du temps compatible avec les impératifs d'une thèse. Je ne saurai assez les remercier pour tout.

Tous mes remerciements s'adressent aussi à mon mari, Marc qui, en tant que directeur photo, a immortalisé d'innombrables scènes de « maman qui fait sa thèse ». Plus sérieusement, outre un soutien inconditionnel et indéfectible, il m'a également aussi offert du temps, en diminuant son temps de travail pour s'occuper de nos enfants et me permettre ainsi de mettre un point final à ce travail. Je lui en suis infiniment reconnaissante.

Finalement, il reste les ingénieures du son, rôle joué à merveille par mes deux filles chéries, Mélia et Lisa, qui ont très bien su se faire entendre lorsque ma thèse commençait à prendre trop d'importance dans leur vie. Je les remercie sincèrement d'avoir, malgré leur jeune âge, supporté avec plus ou moins de bonne humeur les horaires capricieux et les absences répétées d'une maman thésarde. Et je dis encore un petit merci à la relève qui attend sagement son heure pour ne venir au monde que quand tout sera terminé et qu'il pourra profiter pleinement de sa maman.

RÉSUMÉ DU TRAVAIL

Les services de soins intensifs (SI) sont particulièrement exposés à la survenue d'erreurs médicamenteuses. La réduction de ces erreurs pouvant découler d'une collaboration entre les SI et la pharmacie du CHUV, cette dernière s'implique depuis longtemps dans le quotidien des SI de diverses façons : hotline, pharmacien-répondant, participation aux colloques interdisciplinaires, aux visites médicales ou encore à des groupes de travail, aide à la pharmacovigilance, élaboration de recommandations, formation, préparation de nutritions parentérales spécifiques, mise à disposition d'un tableau de compatibilités, ...

Les erreurs de préparation et d'administration étant les plus courantes, c'est particulièrement sur la diminution de celles-ci qu'ont porté les efforts des SI durant ces dernières années, en collaboration avec le pharmacien-répondant (p. ex. standardisation des dilutions, étiquettes pré-imprimées ou tableau de compatibilités). Pour évaluer l'impact de ces diverses mesures sur la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients, il a été décidé de réaliser un état des lieux des pratiques, état des lieux qui a constitué la première partie de ce travail de thèse. Le but était d'évaluer les habitudes infirmières lors de la préparation et de l'administration de médicaments intraveineux (iv) aux SI adultes. L'adéquation des dilutions, durées d'utilisation et voies d'administration avec les recommandations a été évaluée pour chaque médicament injecté. De plus, lorsque plusieurs médicaments étaient administrés simultanément sur une même voie, leur compatibilité a été évaluée sur la base des données de la littérature ou de tests en laboratoire. Dans l'ensemble, seules 3.6% des préparations étaient diluées de façon inadéquate et 2.7% des préparations étaient échues lors des observations. Enfin, 86.2% des paires de médicaments observées étaient compatibles, 4.8% incompatibles et 9.0% ininterprétables par manque de données. Les divers moyens mis à disposition des soignants semblent donc utiles pour assurer une gestion de qualité des médicaments iv.

Certaines pratiques observées s'étant révélées problématiques, elles ont fait l'objet d'investigations plus poussées, qui ont constitué un deuxième volet de ce travail de thèse :

1. la présence d'un précipité dans les tubulures de plusieurs patients. Une recherche de littérature et divers tests de compatibilités entrepris au laboratoire ont permis d'expliquer la formation de ces précipités par la présence simultanée de furosémide et de phosphate de potassium sur la même voie veineuse. La solubilité pH-dépendante du furosémide était à la base des incompatibilités observées.

2. la préparation souvent inadéquate du Phenydan[®], spécialité pharmaceutique contenant de la phénytoïne injectable et nécessitant des précautions particulières lors de sa préparation. Les essais réalisés au laboratoire ont démontré que le mélange d'une ampoule de concentré pour perfusion avec trois ampoules de solution pour injection dans une même poche de perfusion de 500 ml (NaCl 0.9% ou Glucose 5%) est stable durant 24 heures à température ambiante. Ce résultat a permis de proposer aux soignants un nouveau mode de dilution, compatible à la fois avec la faible solubilité du produit et avec les exigences particulières des unités de SI.

Par ailleurs, l'état des lieux réalisé en préambule a aussi permis de constater que les compatibilités de certaines associations de médicaments cardio-actifs couramment utilisées dans nos SI n'étaient pas ou que peu documentées. De même, les données de compatibilités pour le sufentanil et le rémifentanil, deux analgésiques opioïdes d'usage courant aux SI, n'étaient pas très fournies. La troisième et dernière partie de ce travail de thèse a donc consisté en une étude de compatibilités plus approfondie (tests visuels ou simulations dynamiques avec dosages HPLC) sur ces divers médicaments.

Les mélanges associant dopamine et noradrénaline, dobutamine et noradrénaline, dobutamine et nitroprussiate de sodium (\pm thiosulfate de sodium), nitroprussiate de sodium et thiosulfate de sodium ou amiodarone, dobutamine et noradrénaline se sont avérés compatibles dans toutes les proportions testées.

Parmi les mélanges impliquant du rémifentanil ou du sufentanil et d'autres médicaments (insuline, midazolam, propofol, KCl, MgSO₄, furosémide, héparine, KH₂PO₄), seule l'association de rémifentanil avec du furosémide s'est avérée incompatible. Lors des simulations dynamiques conduites sur trois mélanges différents (rémifentanil – insuline – midazolam / rémifentanil – insuline – propofol / sufentanil – insuline – midazolam), les concentrations en principes actifs sont restées stables durant 24 heures à toutes les proportions.

L'ensemble de ce travail a donc permis, après avoir fait un état des lieux et constaté que les moyens à disposition étaient déjà utiles pour limiter les risques d'erreurs médicamenteuses, de fournir de nouvelles données pour résoudre quelques problèmes particuliers. Les connaissances sur les compatibilités des médicaments cardio-actifs, du rémifentanil et du sufentanil ont également pu être étendues.

CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES LIÉES À CE TRAVAIL DE THÈSE

Posters

Evaluation du respect des durées de stabilité des médicaments injectables après préparation dans les services de soins intensifs adultes d'un hôpital universitaire.

V. Delaloye, P. Voirol, L. Gattlen, R. Chiolero, A. Pannatier.
13^{èmes} JFSPH, Châlon-sur-Saone, 2006

Evaluation of intravenous drugs compatibilities in an adult ICU.

V. Humbert-Delaloye, P. Voirol, L. Gattlen, R. Chiolero, A. Pannatier
35^{ème} congrès ESCP, Vienne, 2006

Analgésie et sédation en médecine intensive adulte : état des lieux dans un hôpital universitaire.

A.-L. Blanc, P. Voirol, V. Humbert-Delaloye, L. Van Tulder, L. Gattlen, R. Chiolero, A. Pannatier
congrès GSASA, Bienne, 2006

Compatibilité du rémifentanil avec d'autres médicaments injectables : influence du soluté.

V. Humbert-Delaloye, M. Berger, P. Voirol, A. Pannatier
14^{ème} JFSPH / congrès GSASA, Lausanne, 2007

Administration parentérale de médicaments aux soins intensifs : mise en évidence d'une incompatibilité KH_2PO_4 – furosémide.

V. Humbert-Delaloye, M. Berger, P. Voirol, A. Pannatier
14^{ème} JFSPH / congrès GSASA, Lausanne, 2007

Care givers' assessment of the sedation drug use in an adult intensive care unit.

P. Voirol, A.-L. Blanc, V. Humbert-Delaloye, L. Van Tulder, L. Gattlen, R. Chiolero, A. Pannatier
36^{ème} congrès ESCP, Istanbul, 2007

Test de compatibilités en laboratoire : utilisation d'une méthode visuelle.

V. Humbert-Delaloye, M. Berger, A. Pannatier
congrès GSASA, Lucerne, 2008

Compatibilité entre amiodarone, catécholamines et/ou nitroprussiate de sodium, administrés en continu par voie veineuse aux soins intensifs adultes.

G. Imesch, V. Humbert-Delaloye, M. Berger, A. Pannatier
congrès GSASA, Lucerne, 2008

Concomitant administration of intravenous drugs in the ICU: evaluation of physicochemical compatibilities.

V. Humbert-Delaloye, P. Voirol, L. Gattlen, M. Berger, A. Pannatier
38^{ème} congrès ESCP, Genève, 2009

Laboratory stability testing to improve the safety of intravenous phenytoin use.

E. Bensimon, V. Humbert-Delaloye, M. Joris, V. Von Gunten, J. Beney
38^{ème} congrès ESCP, Genève, 2009

Evaluation of the stability of mixtures of Phenydan[®] concentrate for infusion with Phenydan[®] solution for injection.

V. Humbert-Delaloye, L. Berger, A. Pannatier
38^{ème} réunion annuelle de la Société Suisse de Médecine Intensive (SSMI), Lausanne, 2010

Compatibilités physico-chimiques entre catécholamines, amiodarone et/ou nitroprussiate de sodium intraveineux.

V. Humbert-Delaloye, M. Berger, A. Pannatier
16^{èmes} JFSPH, Sion, 2010

Compatibilité in vitro du rémifentanil et du sufentanil avec d'autres médicaments.

V. Humbert-Delaloye, M. Berger, P. Voirol, A. Pannatier
congrès GSASA-pharmaSuisse, Interlaken, 2011

Publications (articles de la thèse) :

Humbert-Delaloye Valia, Berger-Gryllaki Markoulina, Voirol Pierre, Gattlen Laurent, Pannatier André. *Intravenous drug handling in an adult intensive care unit – How to reduce the risk of medication errors*. Submitted to Acta Anaesthesiologica Scandinavica.

Humbert-Delaloye Valia, Berger-Gryllaki Markoulina, Voirol Pierre, Testa Bernard, Pannatier André. *Y-site intravenous drug administration in intensive care units: incompatibility of monobasic potassium phosphate and furosemide*. Accepted by the Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.

Humbert-Delaloye Valia, Marty Sefan, Berger-Gryllaki Markoulina, Pannatier André. *Mischung von Phenhydan® Infusionskonzentrat mit Phenhydan® Injektionslösung – Evaluierung der Haltbarkeit*. Krankenhauspharmazie 2012; 33: 68-72.

Humbert-Delaloye Valia, Berger-Gryllaki Markoulina, Voirol Pierre, Gattlen Laurent, Pannatier André. *Compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration*. European Journal of Hospital Pharmacy, 2013; 20: 110-116.

Humbert-Delaloye Valia, Berger Markoulina, Voirol Pierre, Pannatier André. *In vitro compatibility of remifentanil hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs*. European Journal of Hospital Pharmacy 2012; 19: 57–64.

Autres publications

Humbert-Delaloye V, Testa B, Voirol P, Pannatier A. *Evaluation of intravenous drug compatibilities in an adult Intensive Care Unit*. HPE 2006; 32: 55-56

Présentations orales

Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs : évaluation et validation des pratiques infirmières. Travail de diplôme DESS, février 2006

Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs. Présentation aux soignants des unités de soins intensifs du CHUV, mars 2006

Risques liés aux médicaments injectables. Congrès GSASA, Bienne, 2006

Compatibilité in vitro du rémifentanil et du sufentanil avec d'autres médicaments. Congrès GSASA-pharmaSuisse, Interlaken, 2011

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMDEC	analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
ANAES	agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ADE	adverse drug event
ADR	adverse drug reaction
AM	amiodarone
aPTT	activated partial thromboplastin time
BAF	bupivacaïne-adrénaline-fentanyl
BPCO	broncho-pneumopathie chronique obstructive
C18	[reversed phase] C18 (chaîne à 18 atomes de carbone)
CaHPO ₄	hydrogénophosphate de calcium
CARDIO	cardiologie
CB	centre des brûlés
CCV	chirurgie cardio-vasculaire
CDC	Center for Disease Control
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CHIR DIV	chirurgie divers
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CHV	chirurgie viscérale
CIS	clinical information system
CIVAS	centralized intravenous additive service
Cl ⁻	ion chlorure
CN ⁻	ion cyanure
CO ₂	dioxyde de carbone
CPOE	computerized physician order entry
D5W	solution de glucose à 5%
DA	dopamine
DAD	diode array detector
DU	dobutamine
DCI	dénomination commune internationale
DEHP	di(2-ethylhexyl) phtalate
DPS	dynamic pressure survey

DRP	drug-related problem
EC	électrophorèse capillaire
ECG	électrocardiogramme
EDTA	acide éthylène diamine tétra-acétique
EJHP	European Journal of Hospital Pharmacy
EVA	éthylène-vinyl acétate
FAMI	Fichier d'Administration des Médicaments Injectables
FDA	Food and Drug Administration
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GIK	glucose-insuline-potassium
GS	GlucoSaline (B.Braun)
HCl	acide chlorhydrique
HPCI	Hygiène, Prévention et Contrôle de l'Infection
HPLC	high pressure liquid chromatography
ICU	intensive care unit
J.-C.	Jésus-Christ
JCPT	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics
K ⁺	ion potassium
KCl	chlorure de potassium
KH ₂ PO ₄	dihydrogénophosphate de potassium
KIK	Kompatibilität im Katheter
KVO	keep vein open
LC	liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry
logP	coefficient de partition
MED DIV	médecine divers
Mg ²⁺	ion magnésium
MgSO ₄	sulfate de magnésium
MVP	modular volumetric pump
Na ⁺	ion sodium
NaCl	chlorure de sodium
NaH ₂ PO ₄	dihydrogénophosphate de sodium
NCH	neurochirurgie
NE	noradrénaline

NF	National Formulary
NH ₃	ammoniac
NI	nitroprussiate de sodium
NIH	National Institute of Health
NO	oxyde nitrique
NO ⁺	ion nitrosyl
NS	normal saline (chlorure de sodium à 0.9%)
OH ⁻	ion hydroxyde
ORL	oto-rhino-laryngologie
pH	potentiel hydrogène
pK _a ou pK _s	constante de dissociation acide
PO ₄ ³⁻	ion phosphate
pompe Na ⁺ /K ⁺ -2Cl ⁻	pompe échangeuse d'ions
PE	polyéthylène
PE-LD	polyéthylène basse densité (low density)
PFS	prefilled syringe
PM	poids moléculaire
PP	polypropylène
PVC	polyvinyl chloride
PVDF	polyvinylidène fluorure
RDF	reconstituted dosage form
récepteur α1	récepteur adrénergique post-synaptique
récepteur β1	récepteur adrénergique situé surtout sur le cœur et les reins
récepteur β2	récepteur adrénergique situé sur les fibres musculaires lisses du poumon, de l'utérus et des vaisseaux coronaires.
récepteur D1	récepteur dopaminergique
récepteur μ	récepteur aux opiacés
RLS	Ringer lactate Stocker
RP-8e	endcapped reversed phase C8 (chaîne à 8 atomes de carbone)
S ₂ O ₃ ²⁻	ion thiosulfate
SCN ⁻	ion thiocyanate
SI	soins intensifs
SIC	soins intensifs de chirurgie
SIMc	soins intensifs de médecine - coronaire
SIMr	soins intensifs de médecine - respiratoire

SIPHAROM	soins intensifs – pharmacie des hôpitaux romands
SMIA	service de médecine intensive adulte
SO ₄ ³⁻	ion sulfate
SPE	solid phase extraction
STD	standard
THIO	thiosulfate de sodium
TPN	total parenteral nutrition (nutrition parentérale totale)
USP	United States Pharmacopeia
UV	ultraviolet
VIP	venous infusion port

unités de mesure

g	gramme
h	heure
kg	kilogramme
µg	microgramme
mg	milligramme
ml	millilitre
mmol	millimole
min	minute
nm	nanomètre
U	unité
V/V	volume/volume

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 (p. 6) seringue de Roux
- Figure 2 (p. 7) injection intraveineuse (1942)
- Figure 3 (p. 10) seringue et canules du XIX^{ème} siècle
- Figure 4 (p. 13) appareil de Burlureaux
- Figure 5 (p. 13) appareil du Dr Maygrier
- Figure 6 (p. 14) ampoules contenant des solutés de perfusion
- Figure 7 (p. 35) cathéter veineux central à 3 voies
- Figure 8 (p. 36) cathéter veineux central placé sur le patient
- Figure 9 (p. 36) exemples de cathéters veineux centraux à 2 et 4 voies
- Figure 10 (p. 36) vue en coupe d'un cathéter à 3 lumières
- Figure 11 (p. 37) orifices de sortie d'un cathéter à 3 lumières
- Figure 12 (p. 37) cathéter de Swan-Ganz
- Figure 13 (p. 37) cathéter de Swan-Ganz en place
- Figure 14 (p. 38) détails d'un cathéter de Swan-Ganz
- Figure 15 (p. 39) cathéter veineux périphérique
- Figure 16 (p. 39) principe d'utilisation d'un cathéter de dialyse
- Figure 17 (p. 39) cathéter de dialyse à 3 voies
- Figure 18 (p. 40) Drum-Catheter
- Figure 19 (p. 40) Drum-Catheter placé sur le patient
- Figure 20 (p. 40) rampe à 5 voies
- Figure 21 (p. 40) rallonge à 4 voies
- Figure 22 (p. 41) tubulures pour écoulement par gravité
- Figure 23 (p. 42) exemples de pompes péristaltiques
- Figure 24 (p. 42) détail du fonctionnement d'une pompe péristaltique linéaire

- Figure 25 (p. 43) exemple de pompe volumétrique à cassette
- Figure 26 (p. 44) exemple de pousse-seringue
- Figure 27 (p. 45) station de perfusion Orchestra[®] de Fresenius-Kabi
- Figure 28 (p. 47) exemple d'étiquette pré-formatée
- Figure 29 (p. 61) relations entre erreurs médicamenteuses, complications médicamenteuses, effets indésirables et événements médicamenteux, potentiels ou évitables
- Figure 30 (p. 95) détail de la base de données : voies d'administration avec indication de l'emplacement ainsi que des dates de pose et de retrait
- Figure 31 (p. 96) détail de la base de données : détail de préparation et d'administration pour chaque médicament
- Figure 32 (p. 97) détail de la base de données : détail de chaque médicament observé
- Figure 33 (p. 98) détail de la base de données : combinaisons observées de plusieurs médicaments sur une même voie
- Figure 34 (p. 99) détail de la base de données : fiche regroupant deux par deux tous les médicaments associés sur une même voie
- Figure 35 (p. 100) répartition des pathologies des patients en six grandes catégories
- Figure 36 (p. 108) exemple de précipité observé dans la tubulure d'un patient de soins intensifs
- Figure 37 (p. 120) profil d'exactitude de la méthode de dosage du furosémide
- Figure 38 (p. 121) solubilité estimée du furosémide en fonction du pH
- Figure 39 (p. 124) Phenhydan[®] solution pour injection
- Figure 40 (p. 124) Phenhydan[®] concentré pour perfusion
- Figure 41 (p. 124) ampoules de Phenhydan[®] solution pour injection et de Phenhydan[®] concentré pour perfusion
- Figure 42 (p. 195) photo du montage utilisé pour les simulations dynamiques
- Figure 43 (p. 196) détail du montage

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 (p. 121) résultats des tests de compatibilités visuelles effectués sur les médicaments pour lesquels aucune donnée n'a été trouvée dans la littérature.
- Tableau 2 (p. 164) tests visuels de compatibilités effectués sur des paires de médicaments cardio-actifs
- Tableau 3 (p. 165) tests visuels de compatibilités effectués sur des associations de trois médicaments cardio-actifs
- Tableau 4 (p. 165) détail des incompatibilités observées durant les tests de compatibilités des médicaments cardio-actifs

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 (p. 230) : Tableau de stabilité des principaux médicaments des soins intensifs

Annexe 2 (p. 231) : Protocole de recherche

Annexe 3 (p. 239) : Feuille de récolte de données

Annexe 4 (p. 241) : Recommandations de dilution, volume, diluant et concentration finale des médicaments injectables observés durant l'étude

Annexe 5 (p. 245) : Fréquence d'utilisation de tous les médicaments injectables observés durant l'étude

Annexe 6 (p. 247) : Associations de deux ou plusieurs médicaments les plus fréquemment rencontrées

Annexe 7 (p. 249) : Composition des tampons utilisés pour évaluer la solubilité du furosémide en fonction du pH

Annexe 8 (p. 250) : Exemple de chromatogramme : dosage du furosémide

Annexe 9 (p. 251) : Exemple de chromatogramme : dosage de la phénytoïne

Annexe 10 (p. 252) : Exemple de chromatogramme : dosage des amines et de l'amiodarone

Annexe 11 (p. 253) : Exemple de chromatogramme : dosage du nitroprussiate de sodium

Annexe 12 (p. 254) : Exemple de chromatogramme : dosage de rémifentanil-insuline-midazolam

Annexe 13 (p. 255) : Exemple de chromatogramme : dosage de rémifentanil-insuline-propofol

Annexe 14 (p. 256) : Exemple de chromatogramme : dosage de sufentanil-insuline-midazolam

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	V
Résumé du travail.....	VII
Contributions scientifiques liées à ce travail de thèse.....	IX
Liste des abréviations	XIII
Liste des figures	XVII
Liste des tableaux.....	XIX
Liste des annexes.....	XX
Table des matières	XXI

PARTIE THEORIQUE 1

PROBLEMATIQUE DE L'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS PAR VOIE INTRAVEINEUSE CHEZ LES PATIENTS DE SOINS INTENSIFS.....	2
1. Survol historique.....	4
2. Médicaments intraveineux fréquemment utilisés aux soins intensifs adultes	15
2.1 sédation et analgésie	15
2.2 maintien de l'homéostasie.....	21
2.3 médicaments hémodynamiques et cardio-actifs	27
2.4 varia	33
3. Dispositifs et appareils utilisés pour l'administration de médicaments injectables ..	35
3.1 dispositifs utilisés pour faciliter l'accès veineux.....	35
3.1.1 le cathéter veineux central.....	35
3.1.2 le cathéter de Swan-Ganz	37
3.1.3 le cathéter veineux périphérique.....	39
3.1.4 le cathéter de dialyse.....	39
3.1.5 le Drum-Catheter	40
3.1.6 les rampes et rallonges.....	40
3.2 dispositifs utilisés pour l'administration de médicaments en perfusion.....	41
3.2.1 les dispositifs à écoulement par gravité	41
3.2.2 les pompes volumétriques	42
3.2.3 les pousse-seringues.....	44
3.2.4 les stations de perfusion.....	45
4. Préparation et conservation des médicaments injectables	46
4.1 préparation des médicaments injectables	46
4.2 stabilité et conservation des médicaments injectables.....	48
5. Problèmes de compatibilités entre médicaments.....	50
5.1 incompatibilités.....	50
5.2 instabilités	52
5.3 facteurs pouvant influencer la compatibilité entre médicaments	53
5.4 outils de prévention des incompatibilités entre médicaments.....	55
6. Effets des particules injectées dans le corps humain	57
7. Erreurs médicamenteuses.....	61
7.1 définitions et classifications	61
7.2 causes des erreurs médicamenteuses.....	63
7.3 fréquence de survenue des erreurs médicamenteuses	64
7.4 stratégies permettant la diminution des erreurs médicamenteuses	65
7.5 zoom sur les erreurs d'administration	66
7.6 erreurs aux soins intensifs	66

PARTIE PRATIQUE	69
ETAT DES LIEUX ET BUTS DU TRAVAIL.....	70
1. État des lieux.....	70
2. Buts du travail.....	71
GESTION DES MEDICAMENTS INTRAVEINEUX DANS UN SERVICE DE SOINS INTENSIFS ADULTES	Erreur ! Signet non défini.
1. Introduction.....	76
2. Données soumises à publication	76
2.1 résumé de l'étude.....	76
2.2 article soumis à publication	78
3. Données non soumises à publication	94
3.1 récolte des données.....	94
3.2 traitement des données.....	95
3.3 résultats	100
3.3.1 pathologies des patients.....	100
3.3.2 voies d'administration	101
3.3.3 médicaments utilisés	101
3.3.4 dilutions	102
3.3.5 conservation des préparations.....	103
3.3.6 mode d'administration.....	104
3.3.7 associations.....	104
3.3.8 compatibilités.....	105
3.4 tests au laboratoire.....	106
ADMINISTRATION EN Y DE MEDICAMENTS INTRAVEINEUX DANS LES UNITES DE SOINS INTENSIFS : INCOMPATIBILITE DU KH ₂ PO ₄ ET DU FUROSEMIDE...	108
1. Introduction.....	108
2. Données acceptées pour publication.....	109
2.1 résumé de l'étude.....	109
2.2 article accepté pour publication.....	110
3. Données non soumises à publication	119
3.1 commentaires sur la méthode de dosage du furosémide.....	119
3.2 estimation de la solubilité du furosémide en fonction du pH	121
3.3 détails des résultats des tests de compatibilités.....	121
MELANGE DE PHENHYDAN [®] CONCENTRE POUR PERFUSION ET PHENHYDAN [®] SOLUTION POUR INJECTION – EVALUATION DE LA STABILITE	124
1. Introduction.....	124
2. Données publiées.....	125
2.1 résumé de l'étude.....	125
2.2 article publié.....	126
COMPATIBILITE <i>IN VITRO</i> DE DIVERS MEDICAMENTS CARDIO-ACTIFS LORS D'ADMINISTRATIONS EN Y SIMULEES.....	140
1. Introduction.....	140
2. Données publiées.....	140
2.1 résumé de l'étude.....	140
2.2 article publié.....	142
3. Données non soumises à publication	164
3.1 montage pour les tests dynamiques.....	164
3.2 autres tests visuels.....	164
3.3 comportement du thiosulfate de sodium	166
3.4 remarques sur la méthode dynamique.....	167

COMPATIBILITE <i>IN VITRO</i> DU REMIFENTANIL CHLORHYDRATE ET DU SUFENTANIL CITRATE AVEC UNE SELECTION D'AUTRES MEDICAMENTS	170
1. Introduction	170
2. Données publiées	170
2.1 résumé de l'étude.....	170
2.2 article publié	172
3. Données non soumises à publication	195
3.1 montage pour les tests dynamiques.....	195
3.2 commentaires sur les méthodes de dosage.....	196
3.3 commentaires sur les méthodes de simulation des administrations en Y	197
DISCUSSION	199
1. Préparation et dilution des médicaments intraveineux : étiquetage.....	199
2. Conservation des médicaments intraveineux après préparation	202
2.1 stabilité	202
2.2 protection de la lumière	203
3. Voie d'administration des médicaments intraveineux	204
4. Compatibilités entre médicaments intraveineux	205
4.1 source d'information : littérature	205
4.2 sources d'information : tests en laboratoire	205
4.3 transmission de l'information aux équipes soignantes.....	207
5. Généralisation de la méthode visuelle au détriment des tests par dosage	209
6. Rôle(s) du pharmacien	209
7. Limites de l'étude.....	210
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	211
1. Conclusions	211
2. Perspectives	211
2.1 préparation de médicaments prêts à l'emploi.....	211
2.2 analyse de l'impact de l'environnement sur les erreurs de préparation/administration.....	212
2.3 contrôle des médicaments préparés dans l'unité de soins	213
2.4 choix de la méthode pour les tests de compatibilités	213
2.5 poursuite des tests de compatibilités	214
REFERENCES	215
REFERENCES	216
ANNEXES	229
Annexe 1	230
Annexe 2	231
Annexe 3	239
Annexe 4	241
Annexe 5	245
Annexe 6	247
Annexe 7	249
Annexe 8	250
Annexe 9	251
Annexe 10	252
Annexe 11	253
Annexe 12	254
Annexe 13	255
Annexe 14	256

PARTIE

THEORIQUE

PROBLEMATIQUE DE L'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS PAR VOIE INTRAVEINEUSE CHEZ LES PATIENTS DE SOINS INTENSIFS [1]

Des gouttes auriculaires à l'ionophorèse transcutanée en passant par l'injection intrathécale intraventriculaire, l'implant sous-cutané ou l'inhalateur à poudre, les moyens d'administration des médicaments sont nombreux et variés. Mais l'administration intraveineuse reste, à côté de la voie orale, l'une des deux voies les plus couramment utilisées chez les patients hospitalisés. Dans les services de soins intensifs, les malades étant fréquemment intubés et/ou sous sédation, la voie veineuse reste souvent la seule disponible. Celle-ci est d'ailleurs d'autant plus utilisée que les patients présentent des pathologies sévères nécessitant une action rapide de leurs traitements.

Pour éviter de devoir piquer les patients lors de chaque injection, on les équipe de cathéters, petits tubes introduits dans une ou plusieurs veine(s) et permettant de maintenir un accès permanent aux veines. Les médicaments peuvent y être injectés rapidement à l'aide d'une seringue ou alors perfusés sur une plus longue durée, pouvant s'étendre sur plusieurs jours. Les solutions à perfuser sont administrées par simple gravité ou par l'action mécanique de pompes ou de pousse-seringues qui permettent d'assurer un débit plus constant.

Les médicaments injectables se présentent sous forme soit de solutions prêtes à l'emploi, soit de poudres à dissoudre ou de solutions concentrées à diluer avant l'utilisation. L'administration de traitements par voie intraveineuse implique donc la maîtrise et le contrôle de paramètres physico-chimiques tels que la compatibilité avec les différents diluants et la stabilité du produit après dilution. Le choix de la voie d'administration peut parfois également être influencé par la concentration finale des solutions administrées, certains médicaments hautement concentrés pouvant s'avérer délétères sur les veines périphériques de plus petit diamètre.

Dans les services de soins intensifs, cette problématique se complique par l'administration d'un nombre souvent important de substances différentes, compte tenu de la gravité des pathologies des patients. Ces médicaments sont, pour une grande part, perfusés en continu sur 24 heures afin de permettre une adaptation rapide des traitements à tout moment, d'assurer des taux sériques stables et de faciliter leur gestion par le personnel

soignant. Cependant, comme le nombre de cathéters par malade est limité, il est fréquent que plusieurs médicaments coulent en même temps sur la même voie. Dès lors, la notion de compatibilités physico-chimiques entre substances s'avère importante, afin de pouvoir éviter une administration simultanée de produits incompatibles. Une telle administration pourrait en effet provoquer l'apparition d'un précipité ou l'inactivation de l'un ou l'autre des principes actifs considérés. La formation d'un précipité peut obstruer la voie et entraver le passage des médicaments vers le patient ; par ailleurs, si le précipité pénètre dans la circulation sanguine sans y être resolubilisé, il peut boucher les vaisseaux sanguins et entraîner divers problèmes à plus ou moins long terme. Quant à l'inactivation d'un produit par un autre, elle peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique du(des) médicament(s) en présence. De plus, il n'est pas impossible qu'une telle décomposition soit accompagnée par la formation de produits potentiellement toxiques pour l'être humain.

Afin de mieux comprendre le contexte dans lequel évoluent les soignants, particulièrement dans les services de soins intensifs, les divers sujets évoqués ci-dessus vont être détaillés dans les pages suivantes, après un aperçu historique de l'origine de ces pratiques.

1. Survol historique ^[2-9]

De l'origine des administrations parentérales

Selon le dictionnaire Larousse ^[10], l'adjectif parentéral « *se dit de l'administration d'un médicament qui se fait par une voie autre que digestive* ». La Pharmacopée Européenne 7.0 ^[11] réduit l'étendue de cette définition en indiquant que « *les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal* ». Parmi elles, les *préparations injectables*, les *préparations pour perfusion*, les *préparations à diluer pour injection ou pour perfusion* ou encore les *poudres pour injection ou pour perfusion* sont plus particulièrement destinées à l'administration intraveineuse.

Mais quelles sont les origines de ce mode d'administration ?

Les premières tentatives d'administration parentérale de médicaments remontent au XVII^{ème} siècle après J.-C., suite à la découverte de la circulation du sang par un médecin anglais, William Harvey en 1628. C'est le scientifique anglais Sir Christopher Wren (1632-1723) qui fut l'un des premiers à avoir utilisé la voie veineuse dans un but thérapeutique. Vers 1660, il soigna un chien en lui injectant une solution d'opium dissous dans du vin de Xérès. Quelques années plus tard, en 1664, un médecin allemand, Johann Daniel Major, songea à injecter une liqueur médicamenteuse dans les veines d'êtres humains dans le but « *d'obtenir un remède puissant et facile à assimiler* ». Major publia le résultat de ses recherches en 1667 dans un ouvrage intitulé *Chirurgia infusoria*. Deux ans auparavant, l'un de ses confrères et compatriotes, Johann Sigismund Elsholtz, avait injecté des substances médicamenteuses à treize soldats et faisait part de ses observations dans *Clysmatica Nova*. En 1668 enfin, un autre médecin allemand, Michael Etmüller, rédigea *Dissertatio de chirurgica infusoria*, dans lequel il décrivait des « *infusions de liqueurs* » administrées à l'aide de seringues munies de canules introduites dans le vaisseau incisé. Le but de ces injections était de « *mêler promptement avec le sang et de porter au cœur le remède sans diminution de ses forces pour le distribuer de là dans toute la machine du corps et rendre son effet plus prompt et plus puissant* ». Les indications aux traitements intraveineux (impossibilité d'avaler, affection coéliqua, mal désespéré), leurs contre-indications, les médicaments utilisés et les techniques d'administration figuraient également dans ce document. Ces divers ouvrages ont marqué le début de la thérapie par voie parentérale. Les substances injectées, très diverses, allaient du lait à la bière, en passant par le bouillon, le sucre, l'ammoniaque ou, plus tard, le chloral, qui permit la

première anesthésie intraveineuse par le chirurgien bordelais Pierre-Cyprien Oré en février 1874.

C'est à la fin du XVII^{ème} siècle également que plusieurs scientifiques s'intéressèrent aux transfusions de sang. En 1667, le Français Jean-Baptiste Denis pratiqua la première transfusion sanguine chez un être humain, à partir de sang de mouton. Il pensait en effet que le sang animal pourrait soigner les hommes, car il n'était pas corrompu par les passions, vices et autres travers humains. Cependant, suite au décès, à la fin de cette même année, d'un malade ainsi transfusé, le Châtelet de Paris (l'autorité judiciaire française de l'époque) décréta par sentence que les transfusions sanguines seraient désormais interdites. Il faudra donc attendre 1834 et le médecin britannique James Blundell pour voir apparaître les premières transfusions de sang humain. Cet obstétricien réussit à sauver quelques-unes de ses patientes souffrant d'hémorragie post-partum en leur transfusant du sang provenant de ses assistants.

Les injections et autres perfusions perdirent également de leur attrait suite au décret du Châtelet de Paris, d'autant plus qu'elles commençaient à être discréditées par certains suite à divers problèmes liés aux administrations intraveineuses (infections, introduction d'air, présence de substances toxiques).

Ce n'est qu'un siècle et demi plus tard que cette technique recommença à se développer. En 1809, le physiologiste français Julien César Legallois entrevit la possibilité de réanimer des patients par l'injection intraveineuse de sang et de liquides susceptibles de le remplacer. En 1831, lors d'une épidémie de choléra en Grande-Bretagne, le docteur William Brooke O'Shaughnessy se rendit compte que les victimes de la maladie perdaient une grande quantité d'eau et de sels. Il en déduisit que, pour soigner ces personnes, il fallait restaurer la gravité spécifique naturelle du sang en injectant « *de l'eau tiède avec les sels normaux du sang dans le flux sanguin* ». Il publia ces conclusions dans le *Lancet*^[12]. Un an plus tard, un des ses confrères, le docteur Thomas Latta, fut le premier à mettre en pratique les recommandations de O'Shaughnessy. Il perfusa à ses patients cholériques de grandes quantités de liquide à l'aide d'une plume d'oie ou d'une seringue constituée d'un tube d'argent relié à une canule très flexible et à un récipient-réservoir. En injectant une solution de 3 litres d'eau additionnée de chlorure de muriate et de sous-carbonate de soude, il réussit à sauver 8 des 25 patients dont il avait la charge. Il mit en garde contre les injections d'air accidentelles et recommanda de traiter les veines avec beaucoup de délicatesse.

Malgré ces résultats prometteurs, cette méthode eut de la peine à se généraliser, même durant deux autres résurgences de l'épidémie de choléra, en 1852 et 1863, car la majorité des médecins avaient l'impression que l'injection intraveineuse de solutions de réhydratation précipitait le décès. En effet, ces solutions étaient surtout utilisées chez les patients agonisants pour lesquels aucun traitement n'eût de toute façon été efficace. De plus, les solutions injectables étaient hypotoniques ainsi que chimiquement et bactériologiquement impures. Elles pouvaient donc être à l'origine d'hémolyses, de bactériémies ou de réactions pyrogènes, toutes situations qui rendaient les traitements intraveineux peu prisés.

A la fin du XIX^{ème} siècle, le Dr Curt Schimmelbusch répertoria de nombreux cas d'infections dues à des solutions non stériles ou à des injections pratiquées de façon non aseptique. On comprit alors la nécessité de stériliser les produits. La commission de la Pharmacopée Française publia dans son supplément de 1895 une méthode de stérilisation à la chaleur humide : maintien d'une température d'ébullition à 100°C pendant 15 minutes. Mais ce procédé ne permettait pas d'éliminer les spores et était donc imparfait. Dès 1908, l'utilisation de l'autoclave permit d'améliorer la technique de stérilisation : chauffage à 110°C pendant 10 minutes.

Suite au développement des techniques d'asepsie et de stérilisation, ainsi que grâce à l'apparition de nouveaux matériaux, les transfusions et les injections connurent alors un regain d'intérêt. Dès lors, l'administration parentérale de liquides s'implanta petit à petit dans la prise en charge des patients en post-opératoire. Mais la procédure d'administration était encore contraignante : préparation de la solution par le pharmacien, stérilisation, refroidissement à 35-40°C, remplissage d'un flacon de verre ouvert recouvert avec de la gaze puis perfusion. Les complications étaient fréquentes, la plus dangereuse étant le « choc pyrogénique », particulièrement lors des injections intraveineuses : élévation de la température, frissons, lombalgies, céphalées et vomissements. Pour éviter ce choc, les perfusions s'effectuaient alors par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue de Roux (figure 1) reliée à une longue aiguille par un raccord en caoutchouc. La procédure requérait la surveillance par un médecin ou une infirmière au chevet du malade pendant une heure, ce qui limitait passablement le nombre de perfusions effectuées.



Figure 1 : seringue de Roux

En 1923, la biochimiste américaine Florence Seibert identifia la cause des chocs pyrogéniques : les substances pyrogènes, ce terme décrivant des substances issues de bactéries Gram négatif qui résistent à la chaleur, ne sont pas retenues par tous les filtres stérilisants et sont capables de provoquer de la fièvre. La stérilisation ne les fait pas disparaître et elles ne sont pas décelables lors d'un examen bactériologique standard. Seibert inventa un appareil de distillation qui permettait de prévenir la contamination des solutions par des pyrogènes. Elle publia ses recherches dans l'*American Journal of Physiology*^[13-17]. Peu de temps après, la *Food and Drug Administration* (FDA), le *National Institute of Health* (NIH) et plusieurs firmes pharmaceutiques adoptèrent ses méthodes pour la production et le test de solutions exemptes de pyrogènes.

A la suite de travaux ultérieurs démontrant les difficultés à éliminer ces pyrogènes, la fabrication des solutés sera effectuée avec de l'eau distillée fraîchement préparée ; d'autre part, une recherche de pyrogènes sera réalisée sur les produits finis au moyen d'une méthode développée chez le lapin et inscrite à la Pharmacopée américaine en 1942. Elle sera officialisée en France avec le Codex 1949 et est toujours pratiquée aujourd'hui, associée à d'autres techniques.

Durant la deuxième guerre mondiale, l'administration des médicaments par voie parentérale devint plus courante, mais elle était réservée aux cas très graves car elle restait soumise à de nombreuses contraintes : température des solutions entre 35 et 40°C, aiguille adaptée à un tube en caoutchouc fixé à un récipient contenant la solution à injecter. Ce récipient était un flacon à double tubulure fonctionnant comme un siphon (figure 2). De l'air était soufflé dans le récipient pour augmenter la pression et faciliter la pénétration du liquide chez le patient. Mais, lors du soufflement, le contact de l'air avec le liquide favorisait la dispersion aérienne de particules ou de microorganismes dans le liquide.

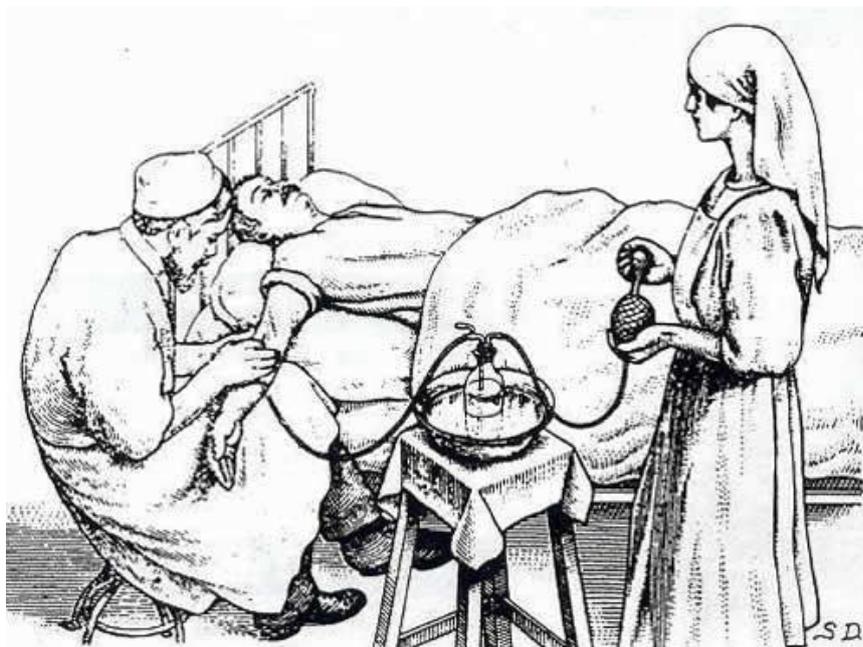


Figure 2 : injection intraveineuse selon J. Maissonnet, *Petite chirurgie*, 1942

Mode d'administration auparavant réservé aux disciples d'Hippocrate, il fut, dès 1940, transféré à des infirmières spécialement formées. Les solutions devinrent plus faciles à injecter ou perfuser, notamment grâce au Dr Donald Baxter, médecin militaire durant la 1^{ère} guerre, qui commercialisa les premières perfusions garanties sans réaction thermique, solutions intraveineuses fournies dans des bouteilles sous vide, ce qui éliminait toute possibilité de croissance bactérienne et présence de pyrogènes. Elles furent utilisées par l'armée américaine dès 1941 et importées en Europe seulement à la fin de la guerre.

L'évolution des solutions de perfusion se fit lentement. En 1876, Sidney Ringer développa une solution physiologique injectable, contenant des sels de sodium, potassium, chlorure et calcium, qui devint la solution de Ringer. D'autres solutions suivirent : NaCl 0.5% (Joliet et Laffon, 1878), solutions de sucre (Moutard-Martin et Richet, 1879), solution de Hayem (NaCl 5 gr, sulfate de soude 10 gr, eau distillée 1000 gr ; Hayem, 1884) ou solutés de bicarbonate (Salin et Sicard, 1937). Les ajouts d'ions dans les solutés de base juste avant la pose de la perfusion se généralisèrent dans les années 1950, pour adapter l'apport électrolytique à l'état du patient. Puis se développa la fabrication de mélanges tout prêts, réduisant les risques de contamination tandis que des solutés polyioniques standards comme les solutés injectables de Ringer ou de Ringer lactate étaient commercialisés. C'est également vers 1950 que le sérum gélatineux, premier soluté de remplissage utilisé, fut remplacé par des solutés de dextran, pour limiter les infections et/ou réactions allergiques liées à la gélatine.

En France, la solution de morphine fut la première solution médicamenteuse destinée à l'injection à figurer dans la Pharmacopée Française ou *Codex Medicamentarius Gallicus* (édition IV, 1884), suivie un an plus tard de solutions de caféine, de cocaïne ou encore de quinine. Quant à la « voie injectable », elle n'y fit son apparition que dans la V^{ème} édition, en 1908, en même temps que la solution de Hayem, la solution de chlorure de sodium à 0.5% ou encore celle de gélatine. Il faudra attendre le supplément de 1926 pour que soient mentionnés les solutés de glucose (isotonique à 5%, hypertonique à 30%) et la nouvelle édition de 1937 pour les solutés de bicarbonate à 1.25% [18]. Dans cette même édition sont exigées, pour les solutés injectables, la stérilité et, si possible, la même pression osmotique que les liquides de l'organisme. Une méthode de contrôle de la stérilité est également fournie pour la première fois. Le Codex de 1937 et les suivants s'attacheront encore à définir une qualité du verre, afin d'éviter une altération des

conditionnements des solutés lors de la stérilisation à haute température. La solution de chlorure de sodium ne devint isotonique (donc à 0.9%) que dans le Codex de 1949.

En Suisse, c'est dans la Pharmacopée Helvétique IV (1907) que fut mentionnée pour la première fois la solution physiologique de chlorure de sodium (*Solutio Natrii chlorati physiologica*). En parallèle, diverses méthodes de stérilisation des solutions injectables y étaient également décrites. La monographie des *Iniectabilia*, quant à elle, apparut dans la Pharmacopée Helvétique V, éditée en 1934. On y précisait que « *les médicaments injectables sont des solutions ou des suspensions de médicaments dans l'eau, dans l'alcool, dans l'éther ou dans l'huile. Ils doivent être stérilisés complètement ou à peu près stérilisés, lorsque la nature du médicament ne permet pas une stérilisation absolue [...]. Les médicaments injectables doivent être préparés dans des flacons conformes aux prescriptions concernant le verre de faible alcalinité. [Et il faut employer] exclusivement de l'eau distillée, stérilisée immédiatement après la distillation, et conservée à l'état stérile dans des flacons de verre de faible alcalinité.* » Cet ouvrage comportait également plusieurs nouvelles monographies de solutions injectables : soluté arsénieux, éther camphré, huile camphrée, digitale, opial, opium ou encore ergot de seigle et solution de glucose isotonique.

Les complications liées à l'administration intraveineuse

Trois types de complications peuvent survenir lors de l'administration de médicaments par voie intraveineuse :

1. Les complications mécaniques : embolie gazeuse (dont le mécanisme est déjà décrit en 1839 par le Dr Jean Zelema Amussat, chirurgien de l'armée de Napoléon), blessure de la veine ou perfusion extravasculaire sont autant de complications mécaniques pouvant être liées à l'administration de médicaments par voie intraveineuse.
2. Les complications infectieuses : en 1778, le Dr Regnaudot, à la Guadeloupe, observa que les injections pouvaient être à l'origine de frissons et d'élévations de la température. Longtemps, ce phénomène restera inexpliqué, jusqu'aux travaux de Louis Pasteur sur les microorganismes et la contamination microbienne. Ses recommandations concernant la stérilisation des instruments (1877), ainsi que celles du Dr Ignace-Philippe Semmelweis sur le lavage des mains (1846), contribuèrent à diminuer fortement ce type de complications.

3. Les complications thrombotiques : ces complications furent peu prises en compte jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle. Leur reconnaissance, un traitement par héparine et l'emploi de matériaux moins thrombogènes les firent ensuite fortement diminuer.

De l'origine des seringues

Le mot *seringue* tire son origine du grec *συριγξ* (*syrinx*), qui signifie « roseau taillé et creusé » et, par extension, « objet ou conduit long et étroit ». L'une des premières définitions de cet instrument figure dans l'*Encyclopédie ou Dictionnaire Raisonné des sciences, des arts et des métiers* de Diderot et d'Alembert (1779), selon laquelle il s'agissait d'un « cylindre creux avec un piston garni à sa tête de filasse, de feutre ou de castor, bien uni & graissé, pour en remplir exactement la capacité, glisser facilement dedans, & pousser quelque liqueur dans une cavité, ou en pomper les matières purulentes ».

Les seringues existaient en différentes tailles, en fonction de leur emploi. « Leurs siphons ou canules qui s'adaptent à l'extrémité antérieure du cylindre, sont plus ou moins longs, gros ou menus, droits ou recourbés, suivant le besoin [...]. Les petites seringues n'ont pour siphon qu'un petit tuyau pyramidal, soudé ou monté à vis au milieu de l'extrémité antérieure du cylindre. Le piston de toutes les seringues, excepté de celles à lavement, est terminé postérieurement par un anneau dans lequel on passe le pouce pour appuyer dessus, & faire sortir la liqueur, pendant qu'on tient le corps de la seringue avec les autres doigts. » (figure 3). Les seringues étaient alors en argent, en cuivre ou en étain, et servaient à administrer des lavements ou des rinçages. On les employait aussi pour injecter les points lacrymaux, l'oreille par la trompe d'Eustache ou les vaisseaux dans les préparations anatomiques.

Dans les pays où l'on ne disposait pas de seringues, on utilisait des vessies d'animaux reliées à des canules, et on en faisait sortir le liquide par pression, manière d'injecter qu'Hippocrate lui-même avait déjà décrite au V^{ème} siècle avant J.-C.

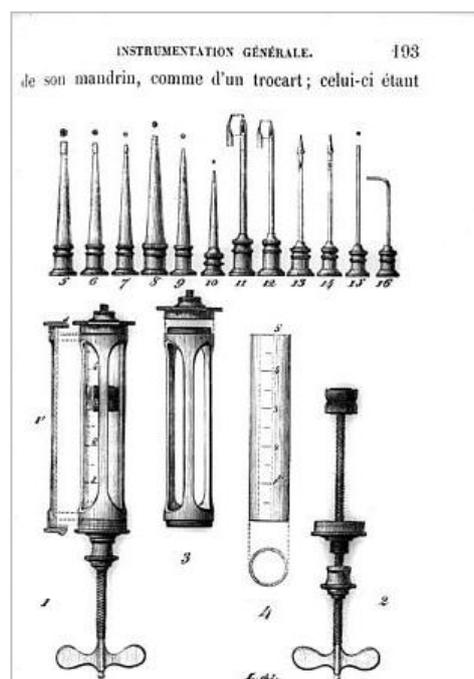


Figure 3 : représentation d'une seringue et de diverses canules (XIX^{ème} siècle)

Les seringues elles-mêmes existent aussi depuis très longtemps, puisque de tels dispositifs, à piston, ont été retrouvés dans les ruines de Pompéi, ville disparue en 79 après J.-C. Mais c'est au XVII^{ème} siècle, après la découverte de la circulation sanguine par Harvey, qu'on commença véritablement à utiliser des seringues pour essayer d'injecter les médicaments directement dans les veines. Wren, Major, Elsholtz ou Etmüller furent parmi les premiers à s'en servir pour l'administration parentérale de principes actifs.

Au début du XVIII^{ème} siècle, le chirurgien français Dominique Anel fit construire en série la première seringue qui ne soit pas destinée à des lavements ; il s'agissait d'une petite seringue en argent, à piston coulissant, dont le corps se terminait par un embout à base carrée sur lequel pouvaient se visser différentes canules, sondes ou aiguilles. Elle servait surtout pour le nettoyage des plaies et leur irrigation. En 1841, un autre médecin français, Charles-Gabriel Pravaz, améliora la seringue d'Anel pour l'adapter aux administrations parentérales (seringue hypodermique). Il fit réaliser à un artisan une seringue en argent, avec un pas de vis pour le couvercle du corps et un autre pas de vis à l'extrémité inférieure pour y fixer une aiguille ; le piston y progressait en se vissant, permettant ainsi un contrôle précis de la quantité de liquide injecté.

Plus tard, les seringues furent fabriquées en verre, dont la transparence permettait de vérifier le contenu ; elles étaient stérilisables et à usage multiple. Le matériau du piston évolua également : cuir, moelle de sureau, amiante, caoutchouc, cristal. Le piston vissé fut remplacé par un piston à course libre. On réalisa ensuite des seringues avec corps et piston dans le même matériau, verre ou cristal, pour aboutir finalement, vers 1970, aux seringues en plastique et aiguilles jetables, encore utilisées à l'heure actuelle.

De l'origine des aiguilles

Les aiguilles ont été décrites pour la première fois en 1663, par Gaspar Schott, jésuite et scientifique allemand, dans *Mirabilia miscellanea*, où il détaillait le matériel nécessaire pour effectuer une injection intraveineuse de vin à un chien. C'étaient alors des fémurs d'alouette perforés. Deux ans plus tard, J. S. Elsholtz utilisait, dans *Clysmatica nova*, une plume d'oiseau pour injecter du laudanum dans la veine d'un patient. En 1831, Latta se servit d'une canule d'argent pour perfuser ses liquides de remplissage. Enfin, en 1849, Pravaz adapta une aiguille creuse à vis en métal à la seringue qu'il avait développée.

De l'origine des cathéters

C'est à cette même époque qu'apparurent les premiers cathéters. Auparavant, du fait des difficultés engendrées par ce mode d'administration, les seuls traitements intraveineux se faisaient sous forme d'injections uniques, de courte durée et espacées dans le temps. Mais, dès le milieu du XIX^{ème} siècle, on commença à administrer les médicaments de façon prolongée ou répétée. Trois méthodes étaient utilisées : 1) ponction directe de la veine à chaque injection ; 2) dénudation de la veine (en cas de trop petit calibre), mais la veine était ligaturée et, dès lors, définitivement détruite; 3) perfusion via une aiguille, ou plus tard une canule en métal, qui restait sur le patient. Cette dernière méthode est à l'origine des cathéters. C'est à partir de la fin de la deuxième guerre mondiale (1945) que l'utilisation de cathéters veineux périphériques en polymère se généralisa. Quelques années plus tard, les cathéters seront également placés sur des veines centrales : jugulaire externe dès 1949, sous-clavière dès 1952, fémorale dès 1958 et jugulaire interne dès 1966.

En parallèle à l'administration des médicaments, on chercha à contrôler l'hémodynamique des patients ; Claude Bernard, un physiologiste français, décrivit le cathétérisme cardiaque chez le chien au XIX^{ème} siècle déjà. Mais c'est au milieu du XX^{ème} siècle, avec l'apparition des cathéters veineux centraux, qu'on commença à utiliser les voies centrales à but diagnostique chez l'être humain.

En 1973 a été développé le premier cathéter central destiné à une utilisation à long terme, d'abord à une seule voie, puis à 2, 3 ou même 4 lumières. Il pouvait servir à la mesure de la pression veineuse centrale ainsi qu'à l'administration de nutrition parentérale ou de médicaments irritants. Il était très utile chez les patients avec peu d'accès veineux et chez ceux qui devaient être traités à long terme.

Avant les années 1970, les cathéters intraveineux, une fois posés, n'étaient plus changés (à moins d'un problème) et le sepsis lié à l'administration intraveineuse était une complication majeure lors de l'utilisation des voies centrales.

Au début des années 1970, suite à un rappel massif par la FDA (*Food and Drug Administration*) de solutions de perfusion contaminées, le CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) édicta des recommandations de bonne pratique des thérapies intraveineuses qui améliorèrent considérablement la prise en charge des patients avec cathéter veineux central.

C'est en 1970 également que le docteur Jeremy Swan, de Los Angeles, eut l'idée, en observant des voiliers dans la baie de Santa Monica, d'ajouter un ballonnet à l'extrémité

du cathéter, ballonnet qui serait porté par le courant sanguin et permettrait de placer le cathéter à la bonne place. Le docteur William Ganz y ajouta une thermistance. Le cathéter de Swan-Ganz était né.

De l'origine des flacons pour injectable

Les flacons contenant les solutions à injecter étaient au départ des seringues ou des récipients en communication avec l'air ambiant, réutilisables et multidoses, d'abord en métal, puis en verre. La transparence de ce dernier permettait un contrôle facile de l'aspect du soluté, de la présence de particules insolubles ou de bulles d'air. Les polymères de synthèse (PVC, puis EVA, PP, multicouches) remplacèrent petit à petit le verre dès le début des années 1970.

Les récipients destinés à contenir les solutés de perfusion ont également beaucoup évolué depuis les premières injections de Latta en 1831. Il avait choisi des seringues d'un grand volume pour pouvoir administrer à ses patients les deux à trois litres de solution nécessaires à les soigner. Différents systèmes multidoses furent ensuite commercialisés. Bien que peu précis, ces divers systèmes permettaient de mettre la transfusion et les injections à la portée de tous les services de soins : appareil de Burlureaux (figure 4), appareil de Maygrier (figure 5), gravitateur de Blumdel, appareil de Georges Hayem, appareil de Grimbart, ...

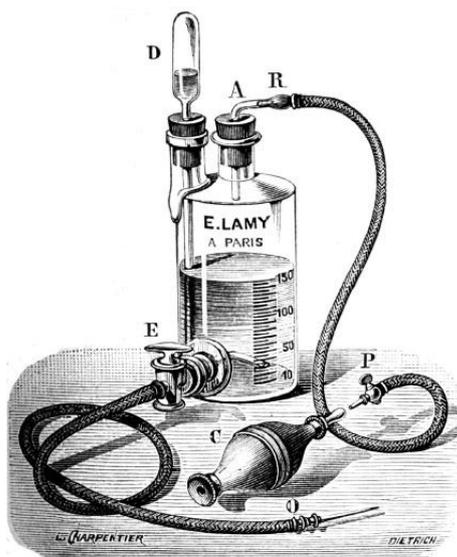


Figure 4 : appareil de Burlureaux

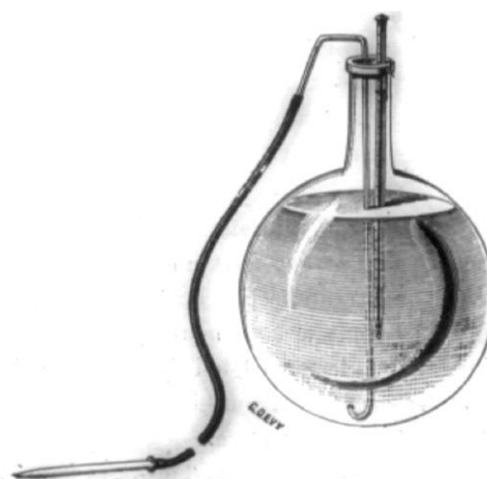


Figure 5 : appareil du Dr Maygrier

Les découvertes de Pasteur sur la contamination et l'asepsie favorisèrent plus tard le développement de contenants unidoses, prêts à l'emploi et à usage unique sous la forme de grosses ampoules, d'une contenance pouvant atteindre 1000 ml (figure 6). Les



Figure 6 :
ampoules contenant des
solutions de perfusion

solutions pour injection pouvaient ainsi être stérilisées puis maintenues stériles jusqu'à leur utilisation. Lorsque l'on en avait besoin, l'ampoule était accrochée en hauteur grâce à sa pointe-crochet. On cassait l'autre pointe, sur laquelle était fixé un tube qui reliait l'ampoule à l'aiguille placée dans la veine du patient. Il suffisait ensuite de casser l'extrémité de la pointe-crochet (qui contenait un filtre à air en coton) pour que le liquide s'écoule par gravité. Ces systèmes se maintinrent jusqu'à l'arrivée de poches de perfusion en polymère, juste après la deuxième guerre mondiale.

Parallèlement se développèrent les flacons de verre gradués stérilisables unidoses. Moins fragiles que les ampoules, ils nécessitaient également la force de la gravité et étaient réutilisables.

Après la deuxième guerre, ce sont les flacons en verre à usage unique qui se généraliseront pour l'administration des médicaments intraveineux.

L'emploi des polymères de synthèse soulèvera, à côté des problèmes liés à la destruction des conditionnements usagés, des questions de compatibilités contenant-contenu. Ces phénomènes ainsi que la perméabilité aux gaz deviendront l'objet d'études préalables à la commercialisation et inciteront les fabricants à développer des récipients en plastiques autres que le PVC ou constitués de plusieurs couches de polymères différents (p. ex. polymère à trois couches des Ecobag[®] de B.Braun).

2. Médicaments intraveineux fréquemment utilisés aux soins intensifs adultes ^[19-27]

Les patients des soins intensifs étant généralement sous sédation et, de plus, fréquemment intubés, ils ne peuvent avaler aucun traitement par voie orale. Le nombre de médicaments qui leur sont administrés par voie intraveineuse peut donc être très élevé. Les plus fréquemment utilisés permettent la sédation et l'analgésie des patients, assurent le maintien de l'homéostasie, améliorent l'hémodynamique ou encore régulent les fonctions cardiaques.

2.1 sédation et analgésie

Les médicaments sédatifs et analgésiques visent plusieurs buts :

- contrôler les douleurs
- permettre d'endurer les désagréments des traitements intensifs (p. ex. ventilation mécanique, bruit, lumière, ...)
- faciliter les soins pour le personnel médical et infirmier
- réduire les effets physiologiques négatifs dus au stress et à l'agitation
- permettre une certaine amnésie (pour limiter les souvenirs désagréables liés à un séjour aux soins intensifs)
- promouvoir l'homéostasie cérébrale

La sédation provoque de nombreux effets systémiques : diminution de la pression sanguine artérielle, de la fréquence respiratoire, de l'activité sympathique, de la demande en oxygène et de la motilité gastro-intestinale. Elle permet de diminuer l'état de conscience, les réponses et l'activité motrice.

La sédation et l'analgésie doivent être choisies en tenant compte des caractéristiques propres au patient ainsi que de ses organes défaillants. Si c'est le cœur qui est principalement atteint, il faudra veiller à préserver la fonction cardiaque et la circulation ; s'il s'agit du cerveau, le maintien d'une bonne circulation et de l'homéostasie cérébrale seront importants. Si le foie ou les reins sont défaillants, les voies d'élimination des différents produits devront être considérées pour choisir le médicament adéquat. D'autre part, on évitera des sédations trop profondes et continues chez le patient âgé car il présente une sensibilité accrue à l'égard des médicaments agissant sur le système nerveux central.

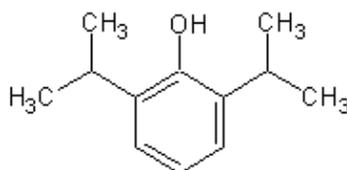
a. propofol :

(2,6-diisopropylphénol)

PM = 178.28

pKa = 11.1

logP ≈ 4.0



Effet : le propofol est l'un des agents de sédation les plus utilisés aux soins intensifs. Anesthésique général administré par voie intraveineuse, son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Le propofol fait baisser la pression artérielle systémique de 30% environ, effet dû plutôt à une vasodilatation périphérique qu'à une diminution du débit cardiaque. Il diminue le métabolisme et le débit sanguin cérébraux, ainsi que la pression intracrânienne. Cette molécule déprime également le centre respiratoire.

Pharmacocinétique : son action est rapide (survenue de l'état d'inconscience en moins d'une minute) et courte (3-10 minutes après une dose unique), quelle que soit la durée du traitement ; le réveil se fait en général entre 30 et 60 minutes après l'arrêt d'une perfusion.

Utilisation : on l'utilise pour la sédation continue chez les patients intubés et ventilés, dans le réveil post-chirurgical et dans la réanimation cérébrale. Le dosage dépend du degré de sédation voulu, et peut varier de 0.3 à 4 mg/kg/h.

Effets secondaires et contre-indications : ce médicament est contre-indiqué en cas de choc et de défaillance circulatoire grave, pouvant lui-même aggraver ces problèmes. Une hypotension sévère ainsi qu'une coloration verdâtre des urines lors d'un traitement prolongé font partie de ses effets indésirables les plus fréquents. Une sédation profonde au propofol peut être à l'origine d'un « *propofol infusion syndrome* », qui associe une acidose métabolique sévère, avec ou sans lactatémie, à une rhabdomyolyse ; des arythmies cardiaques, une insuffisance cardiaque, une vasoplégie et même une défaillance multiple d'organes peuvent s'ensuivre. C'est pourquoi la dose maximale recommandée de 4 mg/kg/h ne doit pas être dépassée lors de perfusions prolongées de propofol.

Galénique : ce principe actif se présente sous la forme d'un liquide huileux à température ambiante, c'est pourquoi il est fourni sur le marché sous forme d'émulsion lipidique. Lors de la première étude de ce travail de thèse, les soins intensifs du CHUV disposaient de fioles de 50 ml de Propofol® Fresenius à 1% ainsi que de Disoprivan® (AstraZeneca) à 2% en seringues de 50 ml prêtes à l'emploi ; le pH de ces solutions se situe entre 7.0 et 8.5. Du fait de leur excipient lipidique, leur

stabilité microbiologique est réduite après ouverture du flacon (stabilité de 8 heures en Suisse, de 12 heures dans d'autres pays) ^[28-30]. De plus, il faut tenir compte de l'apport de corps gras (0.1 g par ml de solution) lors du calcul des quantités de nutriments nécessaires au patient.

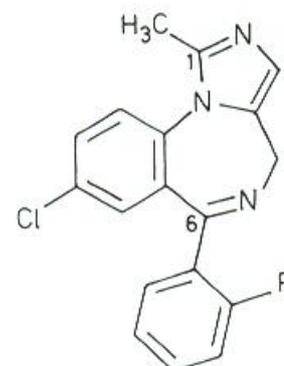
b. midazolam chlorhydrate :

(8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine)

PM = 325.8

pKa = 6.2

logP ≈ 3.9



Effet : dérivé des imidazo-benzodiazépines, le midazolam potentialise la liaison du neurotransmetteur GABA sur ses récepteurs situés sur les canaux au chlore neuronaux. Il augmente ainsi l'hyperpolarisation des neurones et renforce de ce fait l'effet inhibiteur du système GABAergique. Il a donc des effets hypnotiques, amnésiques et anxiolytiques.

Pharmacocinétique : le début de son effet a lieu rapidement (2 minutes) et sa durée d'action est courte, mais elle peut augmenter avec la durée de la perfusion, surtout chez les personnes âgées. Le réveil se passe dans les 1-6 heures après une perfusion courte et peut se prolonger jusqu'à 48 heures après la fin d'une perfusion de longue durée. C'est pourquoi une interruption de l'administration et un réveil quotidiens sont indispensables avec cette substance.

Utilisation : il est utilisé aux soins intensifs pour la sédation de base ainsi qu'en cas de ventilation artificielle. Il est particulièrement employé comme alternative au propofol chez des patients avec maladie coronarienne ou fonction cardiaque instable. Puisque son action est courte, il est administré en perfusion continue ; la vitesse d'administration dépend du niveau de sédation désiré. Les doses habituelles sont de 0.03 à 0.2 mg/kg/h.

Effets secondaires et contre-indications : une amnésie antérograde de courte durée peut se manifester après l'administration intraveineuse. Par ailleurs, si les doses hypnotiques sont sans effet sur la fonction respiratoire des sujets sains, elles peuvent aggraver des troubles respiratoires chez des patients déjà atteints de BPCO par exemple.

Galénique : le midazolam base est une substance lipophile totalement insoluble dans l'eau. Cependant, grâce à son azote basique, il peut être solubilisé dans un

milieu aqueux acide par la formation d'un sel chlorhydrate hydrosoluble. Il est utilisé au CHUV sous le nom de Dormicum® (Roche) dans des ampoules de 1, 3 et 10 ml contenant une solution à 5 mg / ml. Le pH de cette solution est de 3.3.

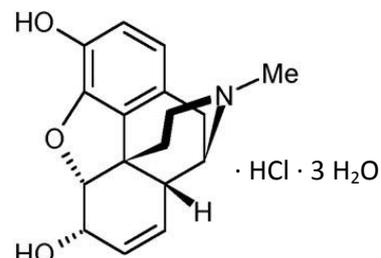
c. morphine chlorhydrate :

(7,8-didehydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol)

PM = 375.8

pKa = 7.9

logP ≈ 0.8



Effet : la morphine est un opiacé naturel, agoniste opioïde pur et sélectif pour les récepteurs μ . Elle mime l'activité des peptides opioïdes endogènes en prolongeant l'activation de ces récepteurs, situés principalement dans le système nerveux central, inhibant ainsi les réflexes nociceptifs et donc la sensation de douleur. Elle induit également une sédation et un état d'euphorie, ainsi qu'une dépression respiratoire résultant d'une diminution de la réponse à la tension de CO₂ et à la stimulation électrique des centres respiratoires du tronc cérébral.

Pharmacocinétique : son effet est rapide (5-15 minutes), sa durée d'action est courte (4-5 heures) et le réveil rapide après l'arrêt d'une perfusion (1-3 heures environ). Cette substance est métabolisée par le foie avant d'être éliminée par les reins. La prudence s'impose donc en cas d'insuffisance hépatique et la morphine est contre-indiquée lors d'insuffisance rénale, car l'un des métabolites, le morphine-6-glucuronide, est actif, provoquant ainsi une aggravation des effets secondaires en cas d'accumulation.

Utilisation : il s'agit de l'analgésique de premier choix aux soins intensifs, avec des posologies habituelles de 0.5 à 5 mg/h en perfusion continue.

Effets secondaires et contre-indications : la morphine a de nombreux effets secondaires : dépression respiratoire, somnolence et hypotension ; les nausées et vomissements sont par contre peu fréquents chez les patients alités. D'autre part, des récepteurs aux opiacés étant également présents sur les plexus nerveux de l'intestin, leur activation entraîne une augmentation du tonus de l'intestin, mais une baisse de son activité propulsive et donc une constipation. Comme mentionné ci-dessus, ce traitement n'est pas adapté chez les patients insuffisants rénaux.

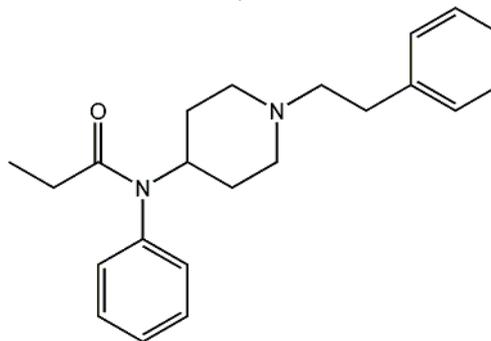
Galénique : au CHUV, les soins intensifs disposent de morphine chlorhydrate, qui se présente sous la forme d'ampoules à 10 mg / 1 ml (Sintetica) ou à 20 mg / 1 ml (Amino). Le pH, aux alentours de 3.0 à 4.0, est acide.

d. fentanyl citrate :

(N-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilide)

PM = 528.6

pKa = 8.4

logP \approx 2.9 (fentanyl citrate); 3.9 (fentanyl)

Effet : il s'agit d'un opioïde synthétique, dérivé de la mépéridine, qui agit également comme agoniste pur des récepteurs μ . Les effets produits par ce médicament sont similaires à ceux de la morphine, mais le fentanyl est 80 fois plus puissant.

Pharmacocinétique : son effet est quasiment immédiat, sa durée d'action très courte (20-30 minutes) et le réveil rapide (0.5-3 heures), sauf en cas de traitement prolongé.

Utilisation : utilisé comme antalgique en alternative à la morphine, la posologie recommandée est de 0.7 à 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$ en perfusion continue.

Effets secondaires et contre-indications : comme ce médicament est également métabolisé dans le foie et éliminé par les reins, il est recommandé d'être prudent lors d'administration en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Les effets secondaires sont de même type que ceux qui se manifestent avec la morphine, mais la durée de la dépression respiratoire est moins longue et l'incidence d'hypotension plus faible.

Galénique : au CHUV, nous disposons de Sintenyli[®] (Sintetica) en ampoules à 0.5 mg / 10 ml ou à 0.1 mg / 2 ml, avec un pH de 6.0 à 6.5.

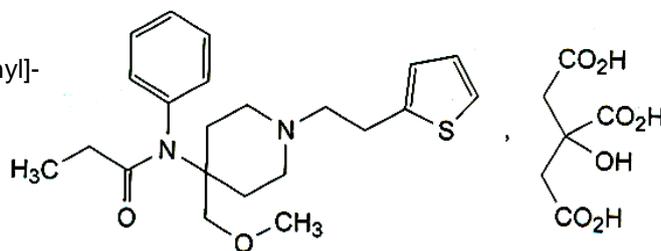
e. sufentanil citrate :

(N-{4-(methoxymethyl)-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilide)

PM = 578.7

pKa = 8.0

logP = 2.8-3.2



Effet : le sufentanil est un dérivé synthétique du fentanyl. Il s'agit également d'un agoniste hautement sélectif pour le récepteur μ (sélectivité 10 fois supérieure à celle du fentanyl). Il est 5 à 10 fois plus puissant que le fentanyl. Il peut induire une analgésie profonde, voire une anesthésie.

Pharmacocinétique : d'action très rapide (1 minute) et courte (30-45 minutes), il permet un réveil rapide après une perfusion.

Utilisation : il est utilisé pour la sédation en réanimation cérébrale. La posologie usuelle est de 1 à 10 µg/h en perfusion continue.

Effets secondaires et contre-indications : ses effets secondaires sont de même type que ceux des deux médicaments précédents et son utilisation doit également se faire de manière prudente chez les insuffisants hépatiques et rénaux. Cependant, il produit une dépression cardio-vasculaire minime.

Galénique : les ampoules de Sufenta[®] Forte (Janssen-Cilag) contiennent 250 µg / 5 ml, avec un pH entre 3.5 et 6.0.

f. rémifentanil chlorhydrate :

(4-carboxyl-4-(N-phenylpropionamido)-1-piperidine propionic acid dimethyl ester monohydrate)

PM = 412.9

pKa = 7.1

logP = 1.3

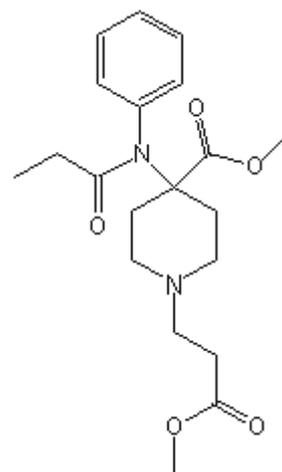
Effet : il s'agit d'un opioïde synthétique puissant qui présente, lui aussi, une affinité sélective pour les récepteurs µ, induisant ainsi très rapidement une analgésie profonde.

Pharmacocinétique : son action est immédiate et sa durée d'action ultra-courte (3-5 minutes). Le réveil après une perfusion est donc très rapide (5-10 minutes) et ce délai n'est pas augmenté après une administration prolongée, car il n'y a pas d'accumulation de principe actif.

Utilisation : il est utilisé pour l'induction et le maintien de l'analgésie, particulièrement chez des patients insuffisants hépatiques et/ou rénaux, car il est métabolisé par des estérases circulantes et tissulaires non spécifiques. Il n'y a donc pas de risque d'accumulation en cas de défaillance du foie ou des reins. La posologie est de 0.6 à 15 µg/kg/h en perfusion continue.

Effets secondaires et contre-indications : ses effets secondaires sont les mêmes que ceux des autres opiacés. La dépression respiratoire étant l'un des effets secondaires les plus importants, ce médicament ne sera administré que chez des patients en ventilation assistée.

Galénique : le rémifentanil se présente sous la forme de fioles sèches d'Ultiva[®] (GlaxoSmithKline) à 1 ou 5 mg, à reconstituer dans 1 ou 5 ml de diluant respectivement, pour obtenir une solution à 1 mg/ml. Le pH de la solution reconstituée est de 2.5 à 3.5.

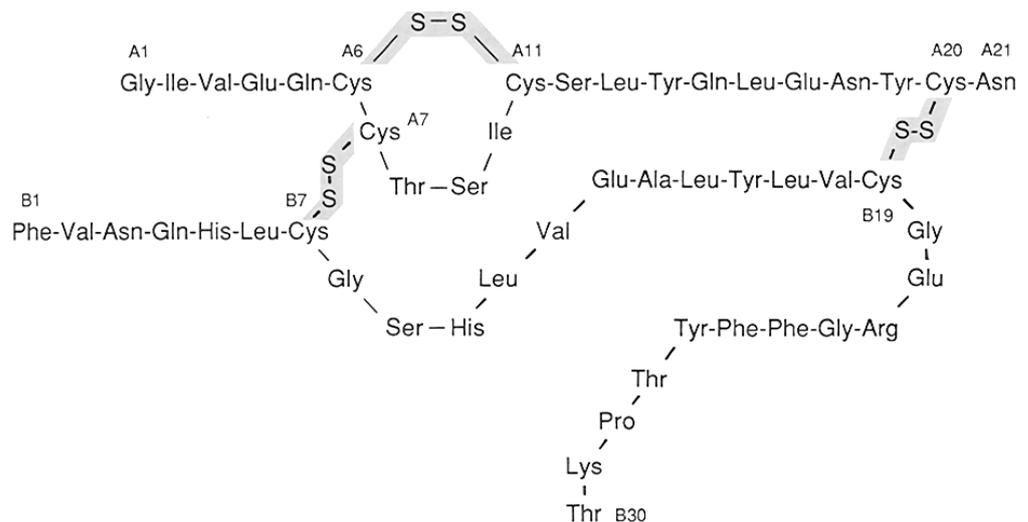


2.2 maintien de l'homéostasie

A côté de la sédation et de l'analgésie, les patients de soins intensifs nécessitent très fréquemment des traitements permettant de pallier leurs fonctions de base plus ou moins défaillantes.

a. **insuline :**

PM \approx 6000.0



L'insuline est composée de deux chaînes d'acides aminés reliées entre elles par des ponts disulfures.

Effet : cette molécule stimule le métabolisme des hydrates de carbone et facilite le transport du glucose dans les muscles cardiaque et squelettiques ainsi que dans le tissu adipeux, où il est transformé en glycogène. La lipogenèse et la synthèse des protéines sont également stimulées. De plus, l'insuline permet le transfert du potassium et du magnésium à l'intérieur des cellules, diminuant ainsi leur taux circulant.

Pharmacocinétique : il existe de nombreuses formes d'insuline, présentant toutes des profils d'action (début et durée) différents. L'insuline utilisée aux soins intensifs est à action rapide ; son effet commence après 30 minutes et dure 5 à 7 heures. Les formes « retard » ne sont généralement pas employées, car elles ne permettent pas la même souplesse pour les modifications de doses ; de plus, elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.

Utilisation : on l'utilise aux soins intensifs en perfusion continue pour réguler les taux sanguins de glucose, dont dépendra la posologie. Le stress, lié par exemple à la fièvre ou aux infections, augmente d'ailleurs les besoins en insuline, vraisemblablement suite à un relargage d'adrénaline.

L'insuline est également administrée dans le cadre d'un protocole appelé « GIK » (glucose-insuline-kalium), traitement potentiellement adjuvant pour la protection du myocarde dans les phases d'ischémie et de reperfusion, notamment en cas de chirurgie cardiaque. Ce traitement a été associé à une réduction significative de l'incidence des infarctus du myocarde péri-opératoires et des besoins en support inotropique, à un meilleur index cardiaque postopératoire ainsi qu'à une diminution de la durée de séjour aux soins intensifs. L'apport d'insuline exogène permet de supprimer les taux circulants ainsi que la capture myocardique des acides gras libres, toxiques lors d'une ischémie du myocarde. Mais les acides gras libres sont habituellement la source primaire d'énergie pour le myocarde. Le glucose à haute dose administré concomitamment devient alors le carburant principal pour le cœur et permet d'augmenter l'efficacité de production d'énergie par le myocarde pendant la phase aiguë de l'ischémie. Quant au potassium, sa concentration intracellulaire est diminuée lors d'une ischémie ; un apport de potassium permet donc d'accroître sa concentration dans les myocytes et d'augmenter ainsi le seuil des arythmies. L'efficacité de cette technique reste malgré tout controversée [31-35].

Effets secondaires et contre-indications : l'effet indésirable le plus important est l'hypoglycémie, pouvant engendrer des convulsions ou un coma. Il est donc particulièrement important de suivre régulièrement les glycémies.

Galénique : l'insuline utilisée aux soins intensifs du CHUV est une insuline humaine, l'Actrapid® HM (Novo Nordisk) à action rapide. Cette insuline est obtenue par génie génétique et est identique à l'insuline humaine endogène. Elle est fournie sous forme d'ampoules à 1000 U / 10 ml, avec un pH à 7.0-7.8.

b. potassium chlorure :

KCl

PM = 74.55

logP = 0.2

Effet : le potassium est le plus important des cations intracellulaires et il joue un rôle essentiel pour la régulation du volume dans les cellules. Il est également indispensable pour maintenir les propriétés excitatrices des tissus neuromusculaires. En cas d'hypokaliémie, on peut observer une diminution du tonus musculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie, une tachycardie, des troubles du rythme, un arrêt cardiaque, une apathie, une atonie gastro-intestinale ou une paralysie vésicale.

Utilisation : on l'administre en supplément pour la prévention des effets décrits ci-dessus. La posologie dépendra de l'importance de la déplétion. On l'utilise également dans le cadre du protocole GIK, déjà mentionné plus haut.

Effets secondaires et contre-indications : le potassium administré par voie périphérique peut, à des concentrations trop élevées, être à l'origine de phlébites. Par ailleurs, un apport massif de potassium peut, par perturbation du rythme cardiaque, conduire au décès du patient. Pour tenir compte de ces risques, des schémas stricts d'administration du potassium ont été édictés par la Commission Permanente des Médicaments du CHUV ^[36], limitant la concentration maximale de potassium en périphérie. Ce médicament ne doit pas être administré en cas d'oligurie ou anurie, d'hyperkaliémie ou hyperchlorémie, d'acidose ou de déshydratation sévère.

Galénique : lors de ce travail de thèse, le potassium était fourni aux soins intensifs sous la forme de fioles de potassium chlorure (Baxter) à 50 mmol / 50 ml (7.5%), avec un pH se situant entre 4.5 et 7.5.

c. potassium phosphate :



PM = 136.09

logP = - 2.1

Effet : cette substance permet d'amender les symptômes de l'hypophosphatémie, liés à une diminution des réserves cellulaires d'énergie et à une hypoxie tissulaire : faiblesse musculaire, insuffisance respiratoire, diminution de la contractilité cardiaque ou paresthésies entre autres. Une déplétion en phosphate a lieu en cas de diminution de l'absorption (malabsorption, vomissements) ou d'augmentation de l'élimination (diurèse hyperglycémique, acidose tubulaire rénale, hypokaliémie et hypomagnésémie, ...) ; elle peut également être associée à certains états, comme l'acidocétose diabétique, l'alcoolisme chronique, le recours à la nutrition parentérale ou les brûlures graves.

Utilisation : un apport de phosphate de potassium est utile en cas d'hypokaliémie (cf. ci-dessus KCl) associée à une hypophosphatémie. Les doses peuvent aller de 0.02 à 0.03 mmol/kg/h, en fonction du taux de phosphate et de la présence ou non de symptômes liés à l'hypophosphatémie.

Effets secondaires et contre-indications : cette substance présente les mêmes effets secondaires que le KCl (phlébites, perturbation du rythme cardiaque). Elle ne doit pas être administrée en cas d'hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie ou insuffisance rénale.

Galénique : le Phosphate de potassium 1 molaire de B.Braun se présente sous forme d'ampoules à 10 mmol / 10 ml ; son pH est de 4.3.

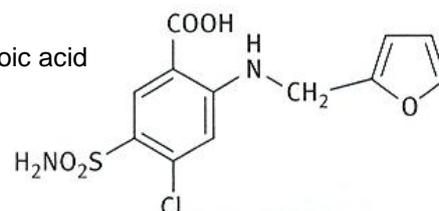
d. furosémide :

5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylméthyl)amino]benzoic acid

PM = 330.7

pKa = 3.9

logP = 2.0



Effet : diurétique de l'anse, il empêche la réabsorption de sodium, de potassium et de chlorure par inhibition de la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ située sur la branche ascendante de l'anse de Henlé. L'excrétion urinaire augmentée de ces ions s'accompagne d'une augmentation d'excrétion d'eau indispensable au maintien de la balance osmotique. Le furosémide fait partie des diurétiques les plus puissants.

Pharmacocinétique : la demi-vie d'élimination du furosémide est de 1 heure. Il est éliminé essentiellement par voie rénale, mais peut être utilisé même chez des patients insuffisants rénaux car l'élimination par des voies extrarénales prend le pas sur l'élimination rénale à mesure que l'insuffisance rénale progresse.

Utilisation : cette substance est utilisée pour maintenir l'équilibre hydrique chez les patients en anurie. D'autre part, elle permet de réduire les œdèmes pulmonaires et périphériques chez les insuffisants cardiaques modérés à sévères.

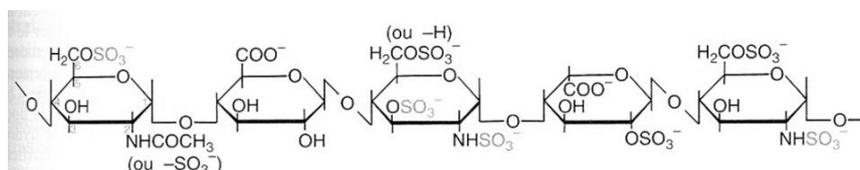
Le furosémide intraveineux provoque souvent une diminution du débit cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë. Comme l'effet diurétique du furosémide est plus lié à son excrétion urinaire qu'à sa concentration plasmatique, une perfusion continue de furosémide permettrait une diurèse plus efficace avec moins d'effets secondaires chez ces patients. De plus, sachant qu'en cas d'insuffisance rénale aiguë, moins de 10% de la dose de furosémide atteint les tubules rénaux, une perfusion continue pourrait contribuer à augmenter les concentrations locales.

Les doses administrées sont très variables, de 1 à 10 mg/h en moyenne, mais des doses jusqu'à 160 mg/h sont envisageables.

Effets secondaires et contre-indications : l'un des effets secondaires principaux du furosémide est la perte de potassium, qui doit être compensée par un apport externe de KCl. Il peut également induire une hyperglycémie, une hyperuricémie ou des effets hypotenseurs. Par ailleurs, l'utilisation abusive ou l'injection trop rapide de furosémide peut conduire à une surdité réversible.

Galénique : le Lasix[®] (Sanofi-Aventis) est fourni en ampoules à 20 mg / 2 ml (sans mannitol) ou à 250 mg / 25 ml (avec mannitol), dont le pH se situe aux alentours de 8.0-9.3.

e. héparine sodique :



logP = - 13.2

L'héparine est constituée par un mélange d'esters polysulfuriques d'un mucopolysaccharide.

Effet : elle se lie à l'antithrombine III, un inhibiteur de protéases circulant dans le sang qui, en formant un complexe 1 : 1 avec la thrombine, a un rôle anticoagulant. La présence d'héparine augmente la vitesse de formation de ce complexe d'environ 1000 fois, provoquant une inactivation presque immédiate de la thrombine. Le complexe héparine-antithrombine III neutralise également les facteurs activés IXa, Xa, XIa, XIIa et la kallikréine, empêchant alors la cascade de la coagulation et la formation d'un caillot de fibrine (thrombus).

Pharmacocinétique : puisque sa demi-vie est courte (1-2 heures), une perfusion continue d'héparine peut être préférable à des injections intermittentes pour obtenir un meilleur degré d'anticoagulation et une incidence plus faible des complications de saignement ^[37].

Utilisation : elle est utilisée en prévention et/ou traitement des maladies thromboemboliques de toute étiologie. Les posologies sont très variables en fonction des patients, pouvant aller de 10000 à 30000 U/j, voire plus ; la dose est réglée en fonction du temps de thromboplastine partielle activée mesuré dans le sang (aPTT).

Effets secondaires et contre-indications : l'effet secondaire principal de l'héparine est une augmentation des saignements. Ce traitement n'est donc pas indiqué chez des patients présentant déjà des saignements ou une disposition accrue aux hémorragies. Par ailleurs, environ 3% des patients sous héparine développent une

thrombopénie induite par l'héparine. Cette réaction, provoquée par un dysfonctionnement du système immunitaire, peut avoir des conséquences graves. L'administration d'héparine doit alors immédiatement être cessée et remplacée par l'administration de danaparoïde, de lépirudine ou d'argatroban.

Galénique : les ampoules de Liquémine® (Drossapharm), contenant 25000 U / 5 ml, ont un pH de 5.0-7.5.

f. magnésium sulfate :



PM = 120.37

logP = -0.90

Effet : le magnésium est le deuxième cation le plus abondant dans les cellules après le potassium. Il sert de cofacteur à un nombre important de réactions enzymatiques. De plus, comme antagoniste du calcium, il diminue le tonus de la musculature lisse et striée. Il a ainsi une action antispasmodique et sédatrice. Au niveau du cœur, il permet un allongement du temps de conduction et une prolongation de l'excitabilité du muscle cardiaque.

Utilisation : les malades hospitalisés présentent souvent un déficit en magnésium, particulièrement aux soins intensifs (60-65% des patients). On les supplémente en magnésium afin de prévenir ou traiter les symptômes associés à l'hypomagnésémie : atteintes cardiaques (arythmies ventriculaires, modifications ECG, torsades de pointes), troubles du système nerveux central (agitation, confusion, delirium, apathie, épilepsie généralisée) et manifestations neurologiques (hyperréflexie, tremor, spasmes). Cependant, le dosage du magnésium sérique n'est pas un bon moyen diagnostique, car on peut manquer de magnésium avant même que sa concentration sérique ne diminue. C'est pourquoi un apport de magnésium est recommandé en présence de facteurs prédisposant à une déplétion : diarrhées, diabète, alcoolisme chronique, emploi de certains médicaments (furosémide, digitaliques ou aminoglycosides notamment), infarctus aigu du myocarde (dans les 48 heures qui suivent, jusqu'à 80% des patients peuvent présenter une hypomagnésémie). Les posologies courantes sont de 1 à 4 g/h en perfusion continue.

Effets secondaires et contre-indications : une bradycardie, des anomalies de la conduction, une sensation générale de chaleur et/ou un flush peuvent apparaître

lors de l'administration intraveineuse de sulfate de magnésium. Par ailleurs, une injection trop rapide peut provoquer des symptômes transitoires tels que vomissements, céphalées, fourmillements, sudation, vertiges, sécheresse buccale, nausées ou agitation. L'administration de sulfate de magnésium est contre-indiquée en cas de bloc atrio-ventriculaire ou d'autres troubles de la conduction cardiaque.

Galénique : le Sulfate de magnésium « Bichsel », utilisé au CHUV, se présente en ampoules contenant 1 g / 10 ml, dont le pH est de 6.2.

2.3 médicaments hémodynamiques et cardio-actifs

Une des affections les plus couramment traitées aux soins intensifs est l'état de choc. Syndrome consécutif à une altération systémique de la perfusion tissulaire conduisant à une hypoxie cellulaire diffuse et à la dysfonction d'organes vitaux, il peut être d'origine hypovolémique, cardiogénique ou obstructif. Dans tous les cas, il se caractérise par une diminution du débit cardiaque avec redistribution du sang vers les organes vitaux et augmentation de la vasoconstriction périphérique, une hyperventilation et une tachycardie. La tension artérielle reste normale tant que le choc est compensé ; elle diminue ensuite.

Le traitement symptomatique de l'état de choc est effectué grâce aux amines vasopressives (dopamine et noradrénaline). Elles augmentent la pression artérielle, ce qui permet d'accroître la pression de perfusion des organes. Elles améliorent également le débit cardiaque et l'oxygénation des tissus par augmentation du retour veineux.

a. **dopamine chlorhydrate :**

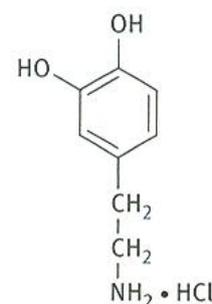
4-(2-aminoethyl)pyrocatechol chlorhydrate

PM = 189.6

pKa = 8.8 ; 10.6

logP = -1.0

Effet : la dopamine est une catécholamine endogène, agoniste des récepteurs cardiaques β_1 adrénergiques et également des récepteurs D1 dopaminergiques. Elle possède donc un effet inotrope positif (mais beaucoup moins marqué que la dobutamine (cf. ci-après)) par agonisme sur les récepteurs β_1 ; la contractilité des muscles du cœur augmente, ainsi que le volume d'éjection. Elle assure également une augmentation de la perfusion rénale par stimulation des récepteurs D1.



Pharmacocinétique : compte tenu de sa courte demi-vie (2 minutes), la dopamine doit être administrée en perfusion continue. Ce mode d'administration peut cependant entraîner une tachyphylaxie ; dans ce cas, il faudrait idéalement pouvoir interrompre le traitement pendant quelques jours, le temps de restaurer les fonctions organiques normales.

Utilisation : ses propriétés dépendent de la dose administrée.

A dose faible (0.5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), elle active sélectivement les récepteurs dopaminergiques rénaux, mésentériques et cérébraux et augmente ainsi le flux sanguin dans ces zones ; de plus, la stimulation des récepteurs rénaux provoque une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et d'eau.

A dose moyenne (3-7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), elle stimule les récepteurs β et entraîne ainsi une amélioration du débit cardiaque (effets inotropes et chronotropes positifs).

A dose élevée ($> 7.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), la dopamine provoque une activation dose-dépendante des récepteurs α systémiques et pulmonaires en plus de la stimulation des récepteurs β . On assistera donc à une vasoconstriction vasculaire périphérique et une augmentation de la pression capillaire pulmonaire^[38].

La dopamine est indiquée dans le traitement du choc cardiogène et autres chocs associés à une vasodilatation systémique, car elle permet une vasoconstriction tout en préservant un débit cardiaque élevé.

Effets secondaires et contre-indications : les effets secondaires principaux de la dopamine sont les anomalies de fonctionnement du cœur : troubles du rythme (extrasystolie, tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire, voire fibrillation ventriculaire), tachycardie sinusale, palpitations, gênes de type angine de poitrine. Ce médicament est donc contre-indiqué en cas d'anomalie mécanique au niveau du remplissage et/ou du flux ventriculaires (p. ex. tamponnade péricardique, péricardite constrictive, cardiomyopathie obstructive hypertrophique), en cas de sténose aortique sévère, d'états hypovolémiques (tout déficit vasculaire doit être compensé avant le traitement), d'arythmie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire.

Galénique : la Dopamine de Bichsel, maintenant retirée du marché, mais encore utilisée durant ce travail, se présentait sous la forme d'ampoules de dopamine HCl à 250 mg / 10 ml, avec un pH de 2.5-5.0. Il existe désormais deux spécialités pour la remplacer : l'une, la Dopamin Sintetica, contient également 250 mg / 10 ml, l'autre, la Dopamin Fresenius, a une concentration de 250 mg / 50 ml.

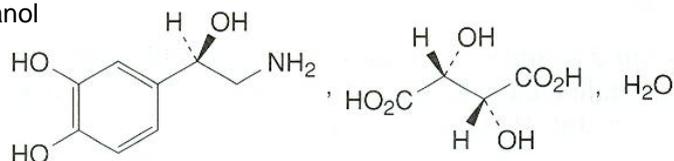
b. noradrénaline bitartrate :

(R)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol

PM = 337.3

pKa = 8.6 ; 9.8, 12.0

logP = -1.2



Effet : la noradrénaline est également une catécholamine endogène, principalement agoniste des récepteurs adrénergiques α , mais aussi des récepteurs β_1 post-synaptiques. Il en résulte une vasoconstriction systémique très importante ; le débit cardiaque est par contre très peu amélioré.

Pharmacocinétique : sa durée d'action est limitée à 2 minutes, c'est pourquoi on l'administre en perfusion continue.

Utilisation : la noradrénaline est utilisée dans les cas de choc avec vasodilatation importante et en cas de baisse notable de la tension artérielle. Les doses efficaces peuvent varier de 1 à 12 $\mu\text{g}/\text{min}$, voire beaucoup plus dans des cas particuliers.

Effets secondaires et contre-indications : la noradrénaline peut provoquer maux de tête, étourdissements, vertiges, tremblements, nervosité, insomnie, difficultés respiratoires ou douleurs thoraciques. Elle peut également entraîner une vasoconstriction périphérique ou viscérale grave, une diminution de la perfusion des organes vitaux, une réduction de la perfusion rénale, une diminution de l'oxygénation tissulaire ainsi qu'une acidose métabolique. Ces effets apparaissent particulièrement chez les patients hypovolémiques. De plus, cette molécule peut provoquer palpitations, bradycardie ou arythmie.

Galénique : la Noradrénaline Sintetica se présente en ampoules de 1 mg / 1 ml (ou 10 mg / 10 ml) de noradrénaline base, et le pH de la solution est acide, 3.0-4.2.

D'autres principes actifs sont aussi fréquemment utilisés aux soins intensifs pour traiter diverses atteintes du système cardio-vasculaire, notamment la dobutamine (insuffisance cardiaque), le nitroprussiate de sodium (hypertension) ou l'amiodarone (arythmies).

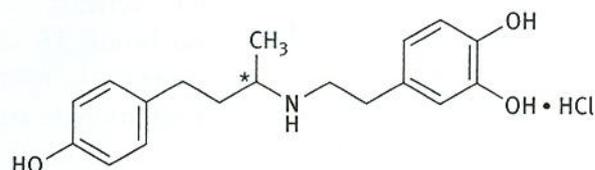
c. dobutamine chlorhydrate :

(±)-4-(2-([3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)ethyl)pyrocatechol chlorhydrate

PM = 337.8

pKa = 9.5

logP = 3.6



Effet : la dobutamine est une catécholamine synthétique qui a, comme la dopamine, des effets inotropes positifs par agonisme sur les récepteurs cardiaques β_1 et α_1 . Elle a également un faible effet agoniste sur les récepteurs β_2 périphériques, entraînant une légère vasodilatation. L'augmentation du débit cardiaque est généralement accompagnée d'une diminution proportionnelle des résistances vasculaires systémiques ; la pression artérielle demeure ainsi inchangée.

Pharmacocinétique : son effet débute 1-2 minutes après le début de la perfusion. Comme elle a une brève demi-vie (2-3 minutes), il est nécessaire de l'administrer sous forme de perfusion continue.

Utilisation : il s'agit du médicament de choix pour le traitement de l'insuffisance cardiaque gauche ou droite, associée à une cardiopathie, un infarctus du myocarde, une opération cardiaque ou un état septique avec élévation de la pression artérielle. On l'utilise également suite à des traumatismes ou des opérations, ou en cas d'hypovolémie ou de septicémie. Mais tous les patients ne répondent pas de la même façon à ce traitement ; c'est pourquoi les doses peuvent varier en fonction des cibles thérapeutiques à atteindre (doses habituelles de 5 à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Effets secondaires et contre-indications : les effets secondaires cardio-vasculaires (tachycardie, augmentation de la pression artérielle) sont les plus courants. La dobutamine n'est pas indiquée en monothérapie lors de choc cardiogène, car elle ne permet pas d'augmenter la pression artérielle. Elle n'est pas non plus adaptée pour le traitement des insuffisances cardiaques dues à une dysfonction diastolique et est contre-indiquée en cas de cardiomyopathie hypertrophique.

Galénique : les services du CHUV utilisaient, lors de ce travail, des fioles de Dobutamine Liquid Fresenius® à 250 mg / 50 ml de dobutamine base, dont le pH se situe autour de 3.5-4.0.

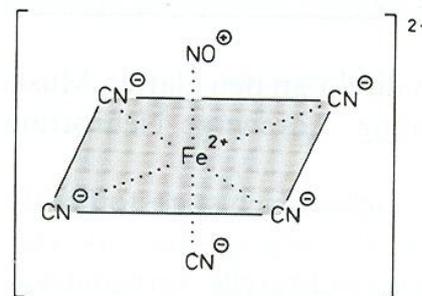
d. nitroprussiate de sodium :

sodium nitrosylpentacyanoferrate(III) dihydrate

PM = 297.9

logP = 0.07

Effet : la molécule de nitroprussiate de sodium contient un groupe nitrosyl (NO^+), qui sera relâché dans la circulation sous forme d'oxyde nitrique

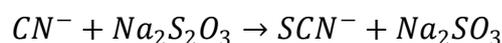


(NO). Ce dernier va se déplacer dans les cellules musculaires avoisinantes et stimuler la formation de cGMP, à l'origine d'un relâchement des muscles lisses, synonyme de vasodilatation. Celle-ci se traduit par une augmentation de la capacité veineuse (surtout splanchnique), induisant une diminution du retour veineux et de la précharge (charge initiale à laquelle sont soumises les fibres myocardiques par la pression diastolique), ainsi que par une diminution de la résistance périphérique totale, induisant une diminution de la postcharge (tension que doit développer le ventricule, pendant sa contraction, pour évacuer son contenu).

Pharmacocinétique : la demi-vie du nitroprussiate de sodium est très courte (3-4 minutes), une perfusion continue s'impose donc pour maintenir son effet.

Utilisation : cette substance est utilisée dans le traitement de l'hypertension associée à un faible débit cardiaque. La réponse vasculaire au nitroprussiate est prompte et de courte durée, ce qui permet une titration rapide des doses. Celles-ci sont habituellement de 0.2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Effets secondaires et contre-indications : le problème majeur de ce médicament est sa toxicité. Une administration prolongée à haute dose peut entraîner une intoxication au cyanure. En effet, la molécule contient cinq ions CN^- , qui sont relâchés dans la circulation sanguine. Ils sont neutralisés par réaction avec du thiosulfate de sodium selon l'équation ci-dessous :



Les thiocyanates (SCN^-) formés sont ensuite éliminés par les reins, pour autant que la fonction rénale soit maintenue. Mais le thiosulfate ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) n'est présent qu'en quantité limitée dans le corps humain. C'est pourquoi il est recommandé d'administrer, en même temps que le nitroprussiate de sodium, une dose de thiosulfate de sodium dix fois plus élevée (calculée en masse). Malgré cela, il faut éviter ce médicament en cas d'insuffisance rénale, car il pourrait alors y avoir accumulation et donc intoxication au thiocyanate.

Galénique : le nitroprussiate de sodium n'est pas disponible sur le marché suisse ; il est importé d'Allemagne sous le nom de Nipruss®. Il s'agit d'ampoules contenant 60 mg de substance sèche. La solution reconstituée (dans 50 à 500 ml de Glucose 5%) a un pH de 3.0 à 6.0. Sa stabilité physico-chimique est limitée sous l'effet des rayons UV, c'est pourquoi il doit être conservé et administré à l'abri de la lumière (seringue brune ou poche de perfusion suremballée dans un sachet protecteur).

Le thiosulfate de sodium (Bichsel) est fourni dans des ampoules contenant 5000 mg / 20 ml.

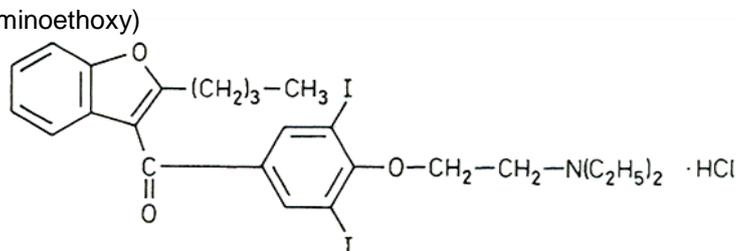
e. amiodarone chlorhydrate :

2-butylbenzofuran-3-yl 4-(2-diéthylaminoéthoxy)
-3,5-di-iodophényl ketone

PM = 681.8

pKa = 5.6

logP = 7.9



Effet : l'amiodarone bloque les canaux au potassium. Cela entraîne un ralentissement du courant potassique et donc un allongement du potentiel d'action du muscle cardiaque. De ce fait, cette molécule est un bon anti-arythmique.

Pharmacocinétique : sa demi-vie est très longue (20-100 jours) et présente une grande variabilité inter-individuelle.

Utilisation : l'amiodarone est utilisée dans les troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire. Du fait de sa longue demi-vie, on administre souvent une dose de charge (en moyenne 5 mg/kg en 20-120 minutes), afin d'obtenir plus rapidement des taux thérapeutiques. Mais ce principe actif est rapidement distribué dans le compartiment périphérique et, comme son action dépend des taux circulants, le traitement doit être poursuivi par une perfusion continue (600 à 1200 mg/j).

Effets secondaires et contre-indications : ce médicament peut être à l'origine d'effets indésirables graves, tels que troubles thyroïdiens, neuropathie, photosensibilisation ou encore troubles respiratoires. Puisque cette molécule contient de l'iode, elle est contre-indiquée chez les patients allergiques à l'iode ainsi que chez ceux présentant des troubles de la fonction thyroïdienne. De plus, l'administration par voie intraveineuse directe est contre-indiquée en cas d'hypotension, d'insuffisance respiratoire sévère, dans les myocardopathies ou dans l'insuffisance cardiaque (risque d'aggravation).

Galénique : la spécialité contenant de l'amiodarone, la Cordarone[®] (Sanofi-Aventis) est fournie en ampoules de 150 mg / 3 ml, de pH = 4.0. Un des excipients de la Cordarone[®] injectable, le polysorbate 80, semblerait être à l'origine d'un effet vasodilatateur, avec une baisse de la pression artérielle systolique et une élévation de la fréquence cardiaque compensatoire pendant les cinq premières minutes qui suivent l'injection intraveineuse. De plus, ce polysorbate modifie la taille des gouttes ; il est donc préférable de ne pas recourir à une simple tubulure avec chambre compte-gouttes pour l'administration de Cordarone[®], mais plutôt à un système d'administration plus précis, tel que pompe volumétrique ou pousse-seringue. D'autre part, pour des raisons galéniques, il est recommandé par le fournisseur de ne pas diluer ce médicament à des concentrations inférieures à 0.6 mg/ml, car il pourrait précipiter. Enfin, il faut noter que le contact d'une solution d'amiodarone avec un plastique de type PVC contenant un agent plastifiant tel que le DEHP peut être à l'origine d'une libération de ce plastifiant dans la solution. Il est donc préférable d'utiliser du matériel d'administration ne contenant pas de PVC.

2.4 varia

De nombreux autres médicaments sont encore administrés assez couramment aux soins intensifs, en fonction des pathologies particulières de chaque patient. L'un de ces médicaments, sur lequel nous avons plus particulièrement travaillé, est la phénytoïne injectable, utilisée dans le traitement de l'état de mal épileptique.

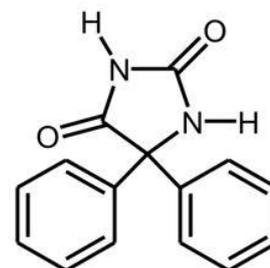
a. phénytoïne sodique :

5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione

PM = 274.2

pKa = 8.3

logP = 2.5



Effet : la phénytoïne est un antiépileptique appartenant au groupe des hydantoïnes. Son action hyperpolarisante exerce un effet stabilisateur sur les membranes neuronales, inhibant ainsi la propagation des potentiels épileptogènes dans le cortex cérébral. Le renforcement des impulsions inhibitrices dans le cervelet contribue également à l'activité anti-convulsivante.

Pharmacocinétique : son délai d'action est assez long et soumis à une grande variabilité interindividuelle : 5 à 14 jours sont nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre (steady state).

Utilisation : cette substance est utilisée dans le traitement de l'état de mal épileptique. Pour pallier le problème du délai d'action prolongé, on administre habituellement une dose de charge (10 à 20 mg/kg) en début de traitement, en perfusion de 1 à 4 heures, poursuivie par des injections intraveineuses directes répétées à intervalles réguliers (250 mg/injection).

Effets secondaires et contre-indications : la phénytoïne peut être à l'origine de tremblements ou de troubles visuels, effets secondaires dose-dépendants. Si ces symptômes apparaissent, la posologie doit être réduite afin d'éviter la survenue d'un surdosage pouvant entraîner inappétence, vomissements, perte pondérale, apathie, sédation, fixité du regard, troubles de la perception et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. De plus, une injection intraveineuse trop rapide peut donner lieu à des symptômes passagers tels que vertiges, vomissements ou sécheresse buccale, disparaissant généralement dans l'heure qui suit.

La teneur en trométamol (pH très alcalin) du concentré pour perfusion peut être à l'origine d'une dépression respiratoire, d'une hyperkaliémie initiale accompagnée d'une hypokaliémie secondaire, d'une hypotension, d'une hypoglycémie, de vomissements et/ou d'irritation des veines accompagnée de phlébite et de thrombose.

Il faudrait renoncer à l'administrer en cas de bloc atrio-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré, d'infarctus du myocarde récent (< 3 mois) ou de diminution du débit cardiaque.

Galénique : ce médicament se présente sous deux formes : le Phenhydan[®] Concentré pour perfusion (Desitin), contenant 750 mg / 50 ml de phénytoïne base (sous forme de phénytoïne sodique) avec un pH = 12.5 et le Phenhydan[®] Solution injectable (Desitin), contenant 250 mg / 5 ml de phénytoïne base (sous forme de phénytoïne sodique) avec un pH = 11.1. Le concentré pour perfusion est tamponné avec du trométamol et il doit être dilué avant injection dans 500 ml de soluté NaCl 0.9%. La solution pour injection, quant à elle, ne contient pas de tampon et ne doit pas être diluée avant emploi. Ces deux solutions contiennent du glycofurol comme solvant ; celui-ci peut attaquer certains plastiques (p. ex. polycarbonates) et il faut donc être vigilant lors du choix du matériel de perfusion.

3. Dispositifs et appareils utilisés pour l'administration de médicaments injectables

3.1 dispositifs utilisés pour faciliter l'accès veineux

Lorsqu'un patient est hospitalisé, il est habituel de lui poser un (ou plusieurs) cathéter(s) veineux. Le cathéter est une tige souple et creuse, de diamètre variable, en polyuréthane, Teflon[®], élastomère de silicone ou autre polymère plastique, dont l'une des extrémités est introduite dans un vaisseau sanguin tandis que l'autre dépasse à la surface de la peau du patient. Les matériaux sont inertes et suffisamment résistants pour empêcher le cathéter de se plier. Ceci permet de diminuer l'irritabilité des veines et de réduire les risques thrombo-emboliques et infectieux. Certains de ces dispositifs sont d'ailleurs enrobés d'héparine et/ou d'agents anti-infectieux, afin d'atténuer encore ce risque. D'autres sont imprégnés de sels de baryum ou de tungstène pour les rendre radio-opaques et permettre de s'assurer de leur bon positionnement grâce aux rayons X.

Les cathéters permettent de prélever du sang, de mesurer certains paramètres vitaux ou de dialyser le patient, mais également d'administrer des solutions d'hydratation, des alimentations parentérales ou des médicaments. Il est donc important de bien choisir leur matériau, afin d'éviter une réaction d'incompatibilité entre les médicaments et le cathéter (p. ex. adsorption en surface).

Dans les services de soins intensifs, où les patients reçoivent très fréquemment des médicaments par voie intraveineuse, différents cathéters peuvent être utilisés, en fonction de la pathologie du patient, de son état général et des contre-indications à la pose de l'un ou l'autre de ces dispositifs ^[39, 40].

3.1.1 le cathéter veineux central

Le cathéter veineux central (figures 7 et 8) est un cathéter dont l'extrémité distale se situe dans la veine cave supérieure ou inférieure et qui est introduit par l'une de leurs ramifications principales (veine sous-clavière, jugulaire ou, moins souvent car plus à risque ^[41], fémorale). Il se trouve donc dans des zones à haut

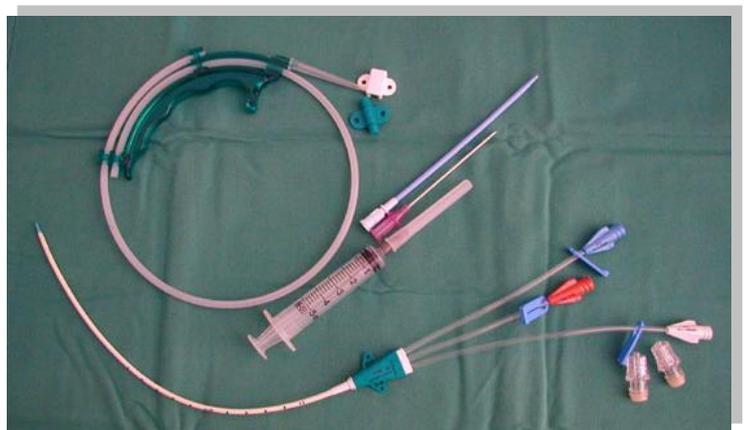


Figure 7 : cathéter veineux central à 3 voies avec son matériel de pose

débit sanguin ; c'est pourquoi il permet l'administration de grandes quantités de liquides ou de médicaments, même hypertoniques, y compris les alimentations parentérales ou les

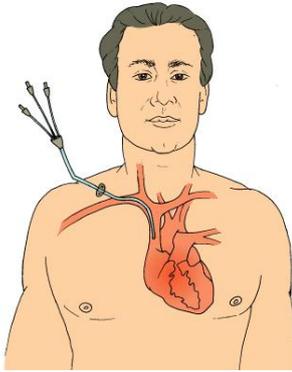


Figure 8 : cathéter veineux central placé sur le patient

médicaments cytotoxiques. Il est également utilisé pour mesurer des paramètres vitaux comme la pression veineuse centrale ou la saturation veineuse en oxygène, ainsi que pour les prélèvements de sang. La pose d'un tel cathéter est un geste complexe, qui requiert l'intervention d'un médecin et doit se faire sous monitoring cardiaque.

Les cathéters veineux centraux peuvent avoir plusieurs voies, ou lumières (figure 9) ; le plus souvent, on utilise des cathéters à 2 ou 3 lumières. Le cathéter est alors subdivisé en 2 ou 3 canaux, complètement isolés les uns des autres (figure 10), dont les orifices distaux sont distants d'au moins 1 cm (figure 11), ce qui permet aux médicaments administrés dans les diverses voies de ne pas entrer en contact direct les uns avec les autres. Comme ces cathéters sont introduits dans des vaisseaux à débit sanguin élevé, les médicaments vont être ensuite rapidement dilués. Cette technique permet de limiter les problèmes d'incompatibilités.



Figure 9 : exemples de cathéters veineux centraux à 2 et 4 voies

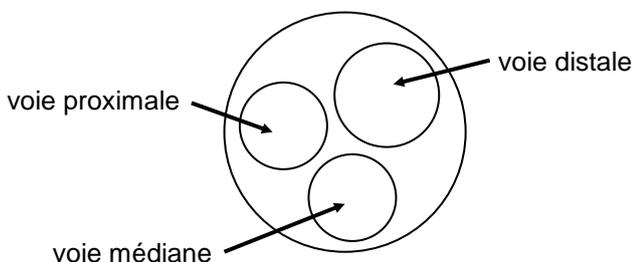


Figure 10 : vue en coupe d'un cathéter à 3 lumières

Les différentes lumières peuvent avoir des diamètres différents. Chaque voie a un embout de couleur distincte et porte l'indication de sa sortie (proximale, médiane ou distale) et de son diamètre.

Les infirmiers des soins intensifs du CHUV ont une règle tacite pour l'administration des médicaments sur les différentes voies, règle qu'ils essaient, dans la mesure du possible, de respecter : utilisation de la voie proximale (blanche) pour l'administration des

amines, de la voie médiane (bleue) pour l'alimentation parentérale et de la voie distale (brune) pour tous les autres types de médicaments, ainsi que la mesure du débit cardiaque ou de la pression veineuse centrale. Pour éviter que les voies ne se bouchent, il faut maintenir une perfusion d'entretien sur chacune d'elles, même à débit minimal.

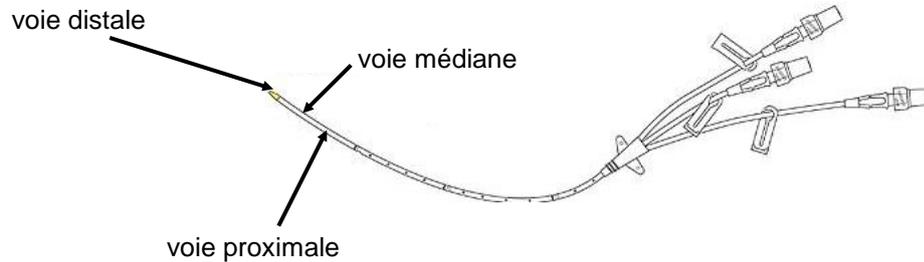


Figure 11 : orifices de sortie d'un cathéter à 3 lumières

3.1.2 le cathéter de Swan-Ganz ^[39]

Le cathéter de Swan-Ganz (figure 12) est un cathéter introduit par voie veineuse centrale jusque dans l'oreillette droite puis le ventricule droit. Un ballonnet situé à son extrémité est ensuite gonflé et le cathéter est ainsi guidé, par le flux sanguin, jusque dans l'artère pulmonaire (figure 13).



Figure 12 : cathéter de Swan-Ganz avec son matériel de pose

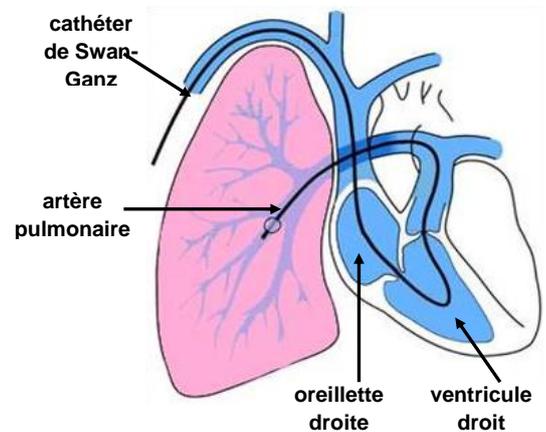


Figure 13 : cathéter de Swan-Ganz en place

Ce cathéter est utilisé essentiellement à but diagnostique, notamment pour le suivi de la pression artérielle pulmonaire, la mesure du débit cardiaque ou la mesure de la pression veineuse centrale (oreillette droite).

Parallèlement à ces fonctions, il permet également d'administrer des médicaments ou de faire des prélèvements sanguins.

Les cathéters de Swan-Ganz sont placés chez les patients qui présentent un haut risque d'instabilité hémodynamique lors de leur séjour aux soins intensifs. Leur mise en place est également assurée par un médecin, sous monitoring cardiaque.

Ils sont composés de plusieurs éléments (figure 14) :

- 1 ballonnet, qui peut être gonflé depuis l'extérieur par insufflation d'air.
- 1 thermistance, permettant de mesurer la vitesse d'écoulement d'un liquide froid injecté par la voie proximale et de connaître ainsi le débit cardiaque.
- 1 voie distale, par laquelle on peut mesurer la pression dans l'artère pulmonaire (ballonnet dégonflé) ou dans les capillaires (ballonnet gonflé).
- 1 voie proximale, qui permet de mesurer la pression dans l'oreillette droite ; elle peut aussi servir à l'administration de médicaments.
- si une cinquième voie est présente, elle est dédiée à l'administration de médicaments.

Pour faciliter la mise en place de ces cathéters, on utilise un introducteur. Ce dernier est ensuite laissé en place, autour du cathéter, constituant ainsi une voie centrale supplémentaire, souvent utilisée pour l'administration de dérivés sanguins ou de liquides de remplissage.

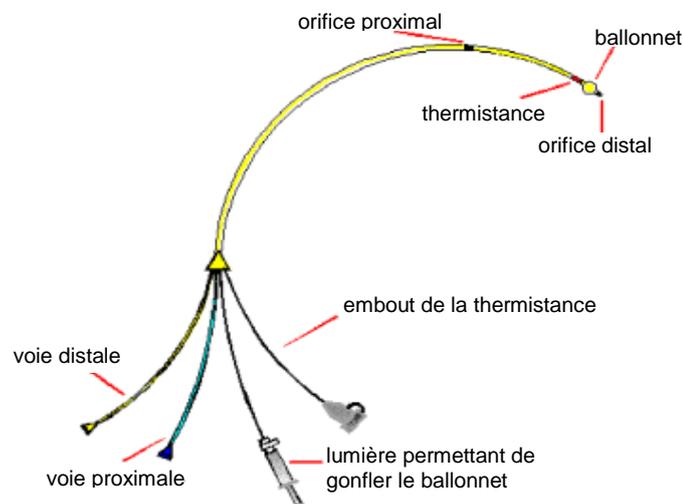


Figure 14 : détails d'un cathéter de Swan-Ganz

3.1.3 le cathéter veineux périphérique

Le cathéter veineux périphérique (figure 15) est généralement posé dans une veine superficielle des mains, des bras ou des pieds. Il permet l'administration de médicaments par injection directe ou perfusion, ainsi que des prélèvements de sang répétés. Il peut être posé par un infirmier*. S'il est utilisé de manière discontinue, il doit être rincé au minimum 2 fois par jour, ainsi qu'avant et après chaque administration, avec du NaCl 0.9% (ou éventuellement de l'héparine), afin d'éviter qu'il ne s'obstrue, puis soigneusement refermé à l'aide d'un bouchon pour prévenir une éventuelle contamination bactérienne.



Figure 15 : cathéter veineux périphérique

3.1.4 le cathéter de dialyse

Les patients en hémodialyse chronique sont au bénéfice d'une fistule artério-veineuse. Il s'agit de la mise en communication, chirurgicale, d'une des artères du bras et d'une veine proche. Cela permet d'augmenter le débit de sang dans la veine, et ainsi d'avoir une large voie toujours disponible pour y introduire les deux extrémités du circuit de dialyse.

Mais chez les malades n'ayant pas de fistule et nécessitant d'être dialysés de façon temporaire et/ou en urgence, on pose un cathéter de dialyse (figure 16) ; il s'agit d'un cathéter veineux central, avec au minimum deux lumières. Le sang à épurer peut ainsi être prélevé par la voie proximale puis ré-injecté par la voie distale après passage dans la machine de dialyse (figure 17). Si une troisième voie est présente, elle permet l'administration de médicaments.

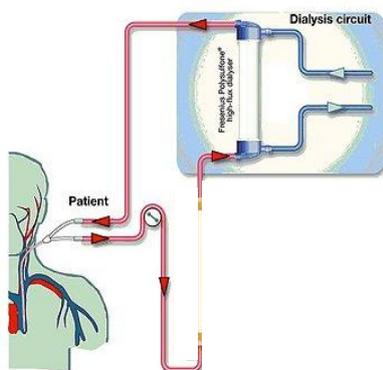


Figure 16 : principe d'utilisation d'un cathéter de dialyse

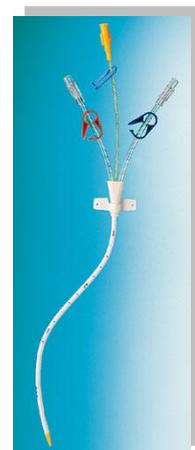


Figure 17 : cathéter de dialyse à 3 voies

*

Le terme « infirmier » a été utilisé dans ce document pour désigner indifféremment les soignants des deux sexes.

3.1.5 le Drum-Catheter

Le Drum-Catheter (figures 18 et 19) est un cathéter veineux placé dans une voie centrale, mais dont l'abord se fait par une veine périphérique du bras (veine basilique ou céphalique). Il s'agit donc d'un cathéter très long (71 cm) qui, avant d'être posé, est enroulé dans une boîte ronde, dont il tire son nom. Il peut rester en place plusieurs jours et permet la perfusion de solutions hypertoniques ou irritantes, l'administration de nutriments parentéraux, des prises de sang répétées ou des mesures de la pression veineuse centrale. Il est en général posé par un médecin, mais cet acte peut être délégué aux infirmiers de soins intensifs. Ce type de cathéter est rarement utilisé aux SI du CHUV.



Figure 18 : Drum-Catheter

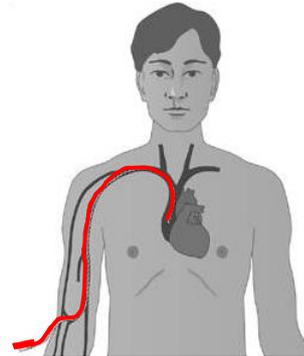


Figure 19 : Drum-Catheter placé sur le patient

3.1.6 les rampes et rallonges

Lorsque plusieurs médicaments doivent être administrés sur la même lumière d'un cathéter, on a recours à des rampes multivoies (figure 20) et/ou à des rallonges à plusieurs voies (figure 21) qui permettent de connecter diverses solutions médicamenteuses en parallèle (on parle alors d'administration en Y).



Figure 20 : rampe à 5 voies



Figure 21 : rallonge à 4 voies

3.2 dispositifs utilisés pour l'administration de médicaments en perfusion

3.2.1 les dispositifs à écoulement par gravité

Ces dispositifs (figure 22) permettent le transfert du médicament à perfuser depuis son contenant (poche, flacon) jusqu'au cathéter du patient. Le débit de liquide y est proportionnel au diamètre de la tubulure. Celui-ci peut être modifié par une compression plus ou moins importante exercée sur le tube grâce à une molette. La vitesse de perfusion est soit calculée grâce au nombre de gouttes qui passent dans la chambre compte-gouttes, soit sélectionnée sur la molette (système Dial-a-Flow[®] par exemple). Mais la force de gravité intervient également dans le débit et, afin d'assurer un écoulement correct, une différence de hauteur d'environ 70 centimètres doit être maintenue entre la poche de perfusion et la veine du patient.

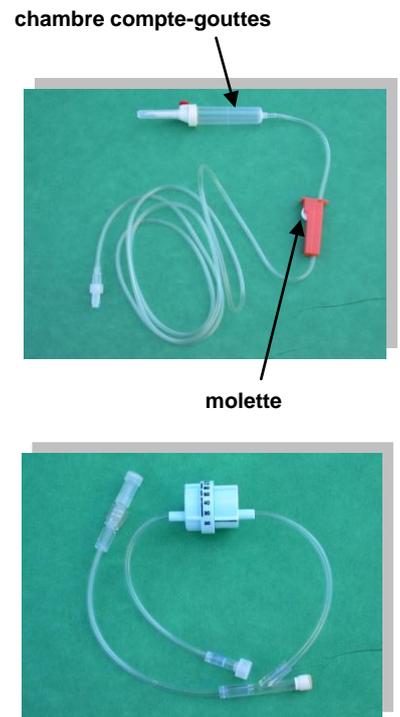


Figure 22 : tubulures pour écoulement par gravité

en haut : chambre compte-gouttes
en bas : système Dial-a-Flow[®]

Les tubulures mesurent entre 180 et 200 cm ; elles sont le plus souvent transparentes, mais des variantes opaques existent pour les produits sensibles à la lumière. Souvent en PVC, on trouve cependant également des modèles qui en sont exempts, pour éviter des problèmes d'incompatibilités avec certains médicaments. Elles sont peu chères et simples d'emploi, mais ne permettent pas un réglage très précis du débit ; de plus, ce dernier peut varier en fonction des mouvements du patient. Elles conviennent à l'administration de solutés de perfusion ou de médicaments peu sensibles. Elles sont assez peu utilisées aux soins intensifs, essentiellement pour administrer des vitamines, des antibiotiques, ...

3.2.2 les pompes volumétriques

Lorsqu'on souhaite administrer des médicaments avec une précision d'écoulement plus grande que celle des dispositifs par gravité, on peut recourir aux pompes volumétriques. En fonction du système de pompage, on en distingue deux sortes :

- à système péristaltique (figure 23)



Avec ce dispositif, le liquide progresse sous l'action de plusieurs petits « doigts » qui exercent chacun à leur tour une compression de la tubulure (figure 24).

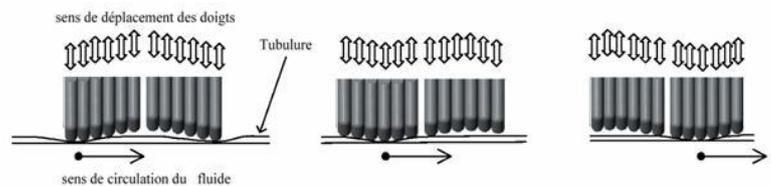


Figure 24 : détail du fonctionnement d'une pompe péristaltique linéaire

Figure 23 : exemples de pompes péristaltiques

en haut : module MVP[®] MS de Fresenius-Kabi
en bas : pompe Volumed[®] VP 5005 d'Arcomed

Le débit dépend de la vitesse de la pompe et du diamètre de la tubulure ; il peut aussi être influencé par la viscosité du liquide. En général, la précision de débit obtenue avec ces pompes est assez bonne ($\pm 5\%$). Elles permettent de perfuser des grands volumes. Le coût des consommables est bas. Les tubulures utilisées peuvent être les mêmes que pour l'écoulement par gravité, mais il en existe plusieurs sortes sur le marché, et il faut s'assurer de leur compatibilité avec la pompe. Là également, on peut disposer de tubulures opaques.

A l'heure actuelle, il existe aussi, pour certains types de pompes (p. ex. module MVP[®] de Fresenius-Kabi), des tubulures avec un clamp intégré. Lorsqu'on ôte la tubulure de la pompe, ce clamp se referme automatiquement, évitant ainsi l'administration éventuelle d'un bolus. De plus, toutes ces pompes possèdent un détecteur de bulles d'air.

Aux soins intensifs du CHUV, les pompes à perfusion les plus utilisées sont les modules MVP[®] MS de Fresenius-Kabi (figure 23). Elles peuvent assurer des débits de 0.1 à

1000 ml/h, selon le mode de perfusion choisi (perfusion normale ou microperfusion). Les volumes perfusés vont de 1 à 9999 ml en mode normal, et de 0.1 à 1000 ml en mode microdébit. Le temps de perfusion est programmable de 1 minute à 96 heures. Le débit minimal recommandé pour maintenir la veine ouverte, aussi appelé « débit KVO » (= *keep vein open*), est de 3 ml/h. Elles possèdent de nombreux systèmes d'alarme, que ce soit au niveau de la surveillance de la perfusion (p. ex. mise en place de la tubulure, fin de flacon, bulle d'air, occlusion, déconnexion de la tubulure) ou du contrôle de l'appareil (p. ex. alarme de batterie, alarme de rotation du moteur, défaut de communication, alarme technique, interruption du programme). Ces appareils peuvent aussi être programmés pour afficher le nom des médicaments injectés^[42].

Les pompes Volumed[®] μ VP 5005 d'Arcomed (figure 23) sont également parfois utilisées aux soins intensifs du CHUV. Elles peuvent assurer des débits de 0.1 à 999.9 ml/h pour des volumes perfusés de 0.1 à 999.9 ml. Elles permettent également d'administrer des bolus et possèdent un système de contrôle des pressions.

- à « cassette » (figure 25)

Ces pompes fonctionnent grâce au déplacement de petits volumes de fluide, mesurés avec précision dans une cassette (corps de la pompe), qui sont ensuite chassés par un piston. Le débit ne dépend ainsi que de la vitesse de la pompe et la viscosité du produit ne joue aucun rôle.

Ce type de fonctionnement implique un flux pulsé. A chaque expulsion de la chambre, les patients reçoivent un micro-bolus qui, en général, n'est pas ressenti comme tel. Cependant, certains malades réagissent mal à une série de petits bolus et ne supportent pas ce mode d'administration. Ces pompes, considérées comme obsolètes et sources de coûts importants liés aux consommables, ont été abolies des services de soins intensifs du CHUV.



Figure 25 : exemple de pompe volumétrique à cassette – LifeCare[®] MODEL 4 d'Abbott

3.2.3 les pousse-seringues

Lorsqu'un débit d'administration encore plus précis est souhaité, on choisira plutôt un pousse-seringue. Il s'agit d'un dispositif sur lequel on place une seringue remplie de solution médicamenteuse (figure 26) et reliée au patient à l'aide de tubulures en PVC ou en PE, de 150 à 200 cm, transparentes ou opaques. Le système va pousser sur le piston de la seringue de façon automatique et continue, à une vitesse dépendant du débit programmé. Il permet donc d'administrer des volumes de médicament plus restreints (au maximum 60 ml), mais avec une plus grande précision que la plupart des pompes ($\pm 2\%$ en moyenne). Cet appareil permet également de programmer l'administration de bolus.



Figure 26 : exemple de pousse-seringue – module DPS® de Fresenius-Kabi

de continue, à une vitesse dépendant du débit programmé. Il permet donc d'administrer des volumes de médicament plus restreints (au maximum 60 ml), mais avec une plus grande

précision que la plupart des pompes ($\pm 2\%$ en moyenne). Cet appareil permet également de programmer l'administration de bolus. Le problème majeur de ces appareils est un débit de démarrage irrégulier ; en effet, le « pousse-piston » nécessite quelques minutes pour s'ajuster sur le piston et l'entraîner dans son mouvement vers l'avant. On peut diminuer ce temps en faisant 1-2 bolus « dans le vide », ce qui permet un ajustement correct de la seringue au pousse-seringue.

Ce sont des appareils très sensibles qui contrôlent en continu la pression dans le système et émettent une alarme à la moindre variation. Un signal sonore avertit également le personnel soignant lorsque la seringue est bientôt vide.

Les pousse-seringues utilisés aux soins intensifs adultes du CHUV sont les modules DPS® de Fresenius-Kabi. Ces modules peuvent assurer des débits de 0.1 à 1200 ml/h et permettent l'adaptation de seringues de 5 à 60 ml, de type Luer-Lock (tubulure vissée sur la seringue). La précision de ces appareils est déclarée à $\pm 1\%$. Ils possèdent de nombreux systèmes d'alarme : protection de la seringue (p. ex. détection des ailettes, maintien de la seringue), contrôle de la perfusion (p. ex. alarme de fin de perfusion, alarme d'occlusion), contrôle de l'appareil (p. ex. alarme de décharge de la batterie, alarme de déverrouillage de la poignée). L'abréviation DPS signifie, en anglais, « Dynamic Pressure Survey » ou, en français, « Surveillance Dynamique de Pression » ; cela indique que ces appareils contrôlent en continu les variations de pression dans la ligne de perfusion. Le débit KVO est de 1 ml/h, voire moins si le débit sélectionné est inférieur à cette valeur.

3.2.4 les stations de perfusion

Les pompes et les pousse-seringues Fresenius-Kabi utilisés au CHUV sont conçus pour être empilés les uns sur les autres, jusqu'à 8 appareils successifs, au-dessus d'une base, par exemple l'Orchestra[®] Base A (alimentation électrique) ou l'Orchestra[®] Base Intensive (avec ordinateur intégré et écran de contrôle). L'ensemble (pompes, pousse-seringues et base) forme la station de perfusion Orchestra[®] (figure 27).

Cette base permet de n'avoir qu'une seule source d'électricité (et donc un seul cordon !) pour tous les appareils connectés.

La base permet également de repérer d'un seul coup d'œil quel est l'appareil dont l'alarme sonne et quels sont les modules qui sont en fonction à un moment donné, puisque chacun d'eux est représenté sur la base par une diode lumineuse, allumée lorsque la pompe ou le pousse-seringue est en marche, et qui clignote lorsqu'il y a un problème.



Figure 27 : station de perfusion Orchestra[®] de Fresenius-Kabi

4. Préparation et conservation des médicaments injectables

4.1 préparation des médicaments injectables

Dans notre institution, les produits injectables sont préparés directement dans les unités de soins, à l'exception des chimiothérapies et de quelques rares médicaments particuliers, dont la préparation est centralisée à la pharmacie.

Aucune des sous-unités des soins intensifs adultes du CHUV ne dispose d'une enceinte stérile. Toutes les préparations sont donc réalisées dans les pharmacies d'unité sur une surface propre, plus ou moins réservée à la reconstitution des médicaments injectables.

Pour préparer des médicaments administrés en poche de perfusion, les soignants prélèvent dans une seringue la quantité désirée de principe actif et l'injectent dans la poche. Si le volume à ajouter est important ou si la concentration finale doit être précise, les infirmiers doivent au préalable retirer de cette poche un volume équivalent de soluté. Dans le cas contraire, ce prélèvement n'est pas absolument nécessaire, car les poches de perfusion sont prévues pour permettre des ajouts (par exemple, les Ecobag[®] de B.Braun sont conçus pour permettre l'adjonction de 60-80 ml dans une poche de 100 ml, 80 ml dans celle de 250 ml et 120 ml dans celle de 500 ou de 1000 ml). La poche est ensuite retournée plusieurs fois sur elle-même pour assurer une répartition homogène du médicament, puis une tubulure y est fixée et purgée.

Aux soins intensifs, l'administration de médicaments est cependant plus fréquente en seringues qu'en poches. Les principes actifs sont alors dilués dans le plus petit volume de soluté possible, voire administrés purs. Cette pratique permet de réduire considérablement les volumes de liquide perfusés, élément qui s'avère indispensable pour éviter une surcharge hydrique chez des patients pouvant recevoir jusqu'à 10-15 médicaments à la fois.

La préparation d'une seringue se fait comme suit : la quantité de soluté nécessaire (NaCl 0.9% ou Glucose 5%) est prélevée dans la seringue finale (celle qui sera posée sur le pousse-seringue, habituellement d'un volume de 50 ml) ; le volume désiré de solution médicamenteuse est prélevé dans une autre seringue, puis injecté dans la seringue contenant le soluté ; cette dernière est alors retournée plusieurs fois pour homogénéiser son contenu ; finalement, une tubulure est vissée sur la seringue qui est ensuite placée sur le pousse-seringue. Le déclenchement d'une injection de 1-2 bolus « dans le vide »

permet alors de purger la tubulure tout en amorçant correctement la perfusion. Des prélèvements dans deux seringues séparées permettent d'éviter que le flacon de soluté ne soit contaminé avec un principe actif afin qu'il puisse être réutilisé pour d'autres préparations.

Après avoir préparé le médicament, les infirmiers des soins intensifs collent sur le contenant une étiquette mentionnant le nom du produit (et la DCI), la dose administrée en fonction du débit, la date et l'heure de la préparation et le visa de celui qui l'a réalisée. Les soins intensifs du CHUV ont développé des étiquettes pré-formatées pour une quarantaine de médicaments courants, sur lesquelles il suffit d'ajouter le jour et la signature au moment de la préparation (figure 28). Sur ces étiquettes figurent également la dilution standard ainsi que, si nécessaire, le type de soluté à ajouter ^[43].

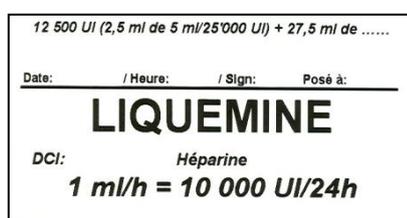


Figure 28 : exemple d'étiquette pré-formatée

Pour connaître le mode de reconstitution et de dilution d'autres spécialités moins courantes, les soignants ont à leur disposition le fichier informatique FAMI (Fichier d'Administration des Médicaments Injectables), conçu par la pharmacie du CHUV. Cette base de données réunit les informations officielles des produits ainsi que d'autres indications provenant de la littérature, lorsque le texte des divers Compendia n'est pas suffisamment précis. Y sont notamment répertoriés les volumes et solutés de reconstitution et/ou dilution.

Le plus souvent, les diluants utilisés pour la reconstitution d'un médicament lyophilisé sont l'eau pour préparation injectable, le NaCl 0.9% ou le Glucose 5%. Ces deux derniers solutés sont également employés pour la dilution des produits. Il est important de savoir que le choix du soluté peut parfois s'avérer important pour éviter certaines incompatibilités avec le principe actif.

La concentration finale de la préparation peut également être importante, pour assurer d'une part la solubilité du principe actif et d'autre part une osmolarité de la solution compatible avec une administration intraveineuse (et éviter ainsi l'apparition de phlébites).

En périphérie, on tolère des solutions avec une osmolarité d'environ 850 mOsm/l au maximum^[44]; en voie centrale par contre, l'osmolarité admise peut s'élever jusqu'à 2000 mOsm/l au moins, car le flux sanguin est suffisamment important pour permettre de diluer rapidement le médicament.

Si l'un des intérêts des étiquettes pré-formatées est de fournir rapidement aux soignants les informations nécessaires à la réalisation de la préparation (soluté, dilution finale), le pré-formatage a également permis d'uniformiser les pratiques de dilution (1-2 dilutions standard par principe actif) au niveau de toutes les sous-unités des soins intensifs adultes de notre institution. Ce concept est maintenant en train de s'étendre à tous les hôpitaux romands, suite à la mise sur pied, depuis quelques années, d'un groupe de travail interdisciplinaire regroupant pharmaciens, médecins et infirmiers des soins intensifs romands (SIPHAROM), qui s'est, entre autres, fixé pour tâche l'uniformisation des dilutions dans tous ses hôpitaux.

4.2 stabilité et conservation des médicaments injectables

Deux paramètres sont pris en compte pour déterminer la durée de validité d'une préparation : sa stabilité physico-chimique et sa stabilité microbiologique. Dans ce contexte, il est important de noter la date et l'heure de préparation de chaque médicament, pour pouvoir ensuite connaître le moment où il faudra le remplacer par une nouvelle solution fraîchement préparée.

a. stabilité physico-chimique : on peut considérer que la stabilité physico-chimique des spécialités utilisées à l'état pur (fournies en solution prêtes à l'emploi par l'industrie) est aussi longue en seringue que dans le flacon d'origine (sauf en cas d'éventuelle incompatibilité avec les matériaux). Par contre, lorsqu'un médicament nécessite une dilution, d'autant plus s'il s'agit d'un lyophilisat reconstitué, il est possible que sa stabilité après reconstitution/dilution soit limitée (voir chapitre 5).

Les informations concernant la stabilité des produits peuvent être obtenues essentiellement par deux sources : les données de l'industrie qui commercialise le médicament ainsi que la littérature spécialisée (Trissel^[45], King Guide^[46], ...).

b. stabilité microbiologique : un autre paramètre dont il faut tenir compte pour pouvoir déterminer la durée de validité d'un médicament donné est sa stabilité

microbiologique, c'est-à-dire la durée durant laquelle une absence de contamination par des micro-organismes pathogènes peut être garantie. En général, on considère qu'en 24 heures, une substance ne peut pas être contaminée à un degré suffisant pour engendrer des problèmes chez le patient. C'est pourquoi les directives de l'unité cantonale vaudoise d'Hygiène, Prévention et Contrôle de l'Infection (HPCI) ^[47] recommandent de ne conserver les perfusions préparées dans les services que durant 24 heures au maximum, à l'exception des produits particulièrement propices à la croissance bactérienne, qui doivent être renouvelés plus souvent (ex : solution lipidique à changer toutes les 12 heures).

Par contre, compte tenu des recommandations américaines du CDC ^[48], ainsi que des recommandations françaises de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) ^[49] et du Haut Conseil de la Santé Publique ^[50], l'HPCI préconise de ne changer les lignes de perfusion (tubulures, robinets, rampes) que toutes les 96 heures, afin de limiter les risques infectieux lors des changements ^[51]. Il a en effet été démontré ^[52-56] qu'une utilisation sur une durée allant jusqu'à 4 jours reste sûre d'un point de vue microbiologique et est plus économique que des changements toutes les 24 heures. Ces mesures ne s'appliquent cependant pas aux produits sanguins, dérivés du sang et solutions lipidiques, dont le matériel d'administration doit être changé après chaque utilisation, ni aux nutriments parentéraux, où un renouvellement est conseillé toutes les 24 heures, ces milieux étant plus propices à la croissance microbienne.

Se basant sur ces directives, les services de soins intensifs du CHUV ont décidé de fixer à 72 heures la durée maximale de stabilité des produits administrés, sauf si la stabilité physico-chimique (p. ex. insuline) ou microbiologique (p. ex. solution lipidique de propofol, nutrition parentérale) ne le permet pas. Ceci permet de limiter le nombre de manipulations et ainsi les risques de contamination microbienne. Une liste des principaux médicaments et de leur stabilité a été établie par la pharmacie du CHUV et mise à disposition du personnel soignant des soins intensifs (cf. annexe 1). Les stabilités et modes de conservation des autres spécialités sont également répertoriés dans le fichier FAMI.

5. Problèmes de compatibilités entre médicaments ^[57-60]

Lorsque deux médicaments injectables doivent être mis en contact l'un avec l'autre, il faut au préalable s'assurer de leur compatibilité mutuelle. On admet généralement qu'ils sont compatibles s'ils subissent une perte de moins de 10% en 24 heures ^[60].

5.1 incompatibilités

Des interactions physiques ou chimiques entre deux ou plusieurs substances peuvent être à l'origine d'une incompatibilité.

Newton et al. ^[59] réservent le terme « incompatibilités » aux interactions physiques, précipitation ou insolubilité surtout, qui sont généralement réversibles. Ces réactions sont souvent visibles et se manifestent par l'apparition d'un précipité, de flocons, de cristaux ou d'une turbidité, l'émission d'un gaz ou encore un crémage. Les conséquences pour les médicaments sont de plusieurs types : précipitation, agrégation, complexation, dénaturation, adsorption (non visible). Puisque ces incompatibilités dépendent souvent de la concentration des produits, elles peuvent être en partie prévenues en utilisant des solutions diluées. C'est pourquoi, si les services de soins ont recours à des tableaux de compatibilités, il faut que les données y figurant se rapportent aux concentrations effectivement utilisées.

Les principales causes d'une incompatibilité visible (cristaux, opacité, turbidité) sont les suivantes :

a. réaction acide-base : plus de 90% des médicaments sont des électrolytes faibles.

De ce fait, les réactions acide-base sont les causes les plus courantes d'incompatibilités, qui peuvent se manifester sous forme de précipités floculents, de suspensions troubles ou de complexes transparents (pas forcément visibles). La formation de ces précipités dépend de la densité de charge des ions, du pH de la solution, du degré d'ionisation et de la concentration du principe actif, de la durée depuis la mise en contact ainsi que de la solubilité de l'espèce non ionisée. La modification du pH de la solution (par ex. par dilution) ou la combinaison d'anions (sels d'acides faibles) et de cations organiques (sels de bases faibles) peuvent conduire à la précipitation d'une forme non ionisée insoluble du principe actif.

Ex. le furosémide est solubilisé dans une solution à pH élevé (8.0-9.3) sous forme de furosémide sodique. Mis en contact avec une solution plus acide (p. ex. gentamicine sulfate ; pH = 3.5-5.5), il précipite sous forme de furosémide insoluble.

b. sels non dissociés d'ions organiques : un précipité apparaît lorsque des ions organiques, chargés de façon opposée et contenant des noyaux aromatiques, sont combinés dans des concentrations relativement élevées. En effet, les sels aromatiques organiques sont beaucoup moins solubles que les sels inorganiques.

Ex. 1 gr de pamoate d'imipramine est insoluble dans l'eau, alors que 1 gr d'imipramine hydrochloride est soluble dans 5 ml d'eau.

c. salting out : un salting out peut se produire lorsque des ions inorganiques hautement hydratés (Cl^- , Na^+ , K^+ , ...) privent des ions ou molécules organiques des molécules d'eau nécessaires à leur maintien en solution.

Ex. une libération immédiate de CO_2 se produit après ajout de NaCl dans une boisson gazeuse.

d. sels d'ions polyvalents inorganiques : les sels d'ions di- ou polyvalents sont généralement moins solubles que les sels d'ions monovalents.

Ex. un précipité de phosphate de calcium peut se former dans les nutrition parentérales lors de la mise en présence de chlorure de calcium (ions Ca^{2+}) et de phosphate de potassium (ions HPO_4^{2-}).

e. désolvatation des principes actifs organiques non ionisés : les formes injectables de principes actifs non ionisés contiennent généralement un co-solvant (éthanol, glycérine, polyéthylène glycol, propylène glycol) pour assurer ou améliorer leur solubilité. Si le médicament est ensuite dilué de façon inadéquate, l'effet du co-solvant peut diminuer et un précipité apparaître.

Ex. le Valium[®], qui contient du propylène glycol et de l'éthanol, ne doit pas être dilué (eau ou NaCl 0.9%) à une concentration supérieure à 0.2 mg/ml. En effet, si la dilution est insuffisante, le diazepam peut précipiter.

f. sels d'ion organique-ion inorganique : réaction rare de précipitation entre un sel organique et un sel inorganique.

Ex. la ceftriaxone sodique, qui est en fait un sel disodique, peut précipiter en présence de phosphate de calcium sous forme de ceftriaxone calcique.

5.2 instabilités

Mais l'inspection visuelle ne représente pas toujours l'étendue réelle de décomposition du principe actif, car ce dernier peut se dégrader suite à des interactions chimiques, regroupées sous le terme d'« instabilités » par Newton et al. [59] Ces réactions sont irréversibles et plus difficilement évitables ; elles peuvent parfois être ralenties, mais non stoppées. Réactions d'oxydation ou de réduction, hydrolyse, photolyse, racémisation ou désamination sont les plus fréquentes. A l'exception d'un éventuel changement de couleur, elles sont souvent non détectables à l'œil nu. Seule une détermination quantitative (par colorimétrie ou chromatographie par exemple) pourra les mettre en évidence.

Les principales causes d'instabilité sont détaillées ci-après :

a. hydrolyse : réaction la plus fréquemment responsable de la dégradation des principes actifs, notamment des esters, amides, imines, lactames, ... Elle peut être catalysée par de nombreux éléments : présence d'enzymes ou d'ions divalents, milieu acide ou basique, lumière, chaleur, oxygène, concentration. Les produits d'hydrolyse sont toujours plus polaires que la molécule d'origine, plus ou moins actifs et éventuellement toxiques ou sensibilisants.

Ex. au contact de l'eau ou à la chaleur, le succinate d'hydrocortisone s'hydrolyse en hydrocortisone, moins soluble. C'est pourquoi il est fourni sous forme de lyophilisat et il ne doit pas être autoclavé.

b. réduction-oxydation (redox) : réduction des agents oxydants ou oxydation des agents réducteurs par échange d'électrons.

oxydation = perte d'électrons. Elle est catalysée par la lumière, l'oxygène, les ions OH^- , les ions de métaux lourds, les amines non protonées ou une température élevée. L'oxydation peut être retardée grâce à l'utilisation d'emballages foncés ou d'antioxydants (p. ex. bisulfite de sodium) ou encore grâce à la conservation sous atmosphère inerte.

Ex. en présence de lumière et d'oxygène, la phényléphrine peut s'oxyder en composés quinoïdes, colorés en brun-rouge [61].

réduction = gain d'électrons. Cette réaction se passe rarement avec les médicaments, sauf en présence de glucose qui est réducteur.

Ex. une solution de fer (III) ferrique (p. ex. Venofer®) ne doit pas être diluée dans du Glucose 5%, sinon le fer se transformera en fer (II) ferreux.

c. épimérisation : inversion des orientations stériques des substituants conduisant à la formation d'un racémat, dont l'une des deux formes peut être moins ou pas du tout active, voire toxique.

Ex. la forme L (lévogyre) de l'adrénaline est active, tandis que la D (dextrogyre) ne l'est pas.

5.3 facteurs pouvant influencer la compatibilité entre médicaments

Connaissant les mécanismes à l'origine d'incompatibilités décrits ci-dessus, on peut identifier plusieurs facteurs influençant les compatibilités entre médicaments, de même d'ailleurs que la stabilité physico-chimique d'une substance :

a. concentration : dans la grande majorité des cas, les produits sont plus stables en solution diluée ; cependant, pour quelques rares médicaments, la stabilité est meilleure en solution plus concentrée, car ils contiennent ainsi plus d'excipient stabilisant (p. ex. Temesta®).

b. pH et caractère acide-base : la réactivité acide-base d'un principe actif faiblement ionisé est liée à son pKa et à sa concentration, au pH de la solution ainsi qu'à la force ionique, à la température et à la composition du solvant.

En général, les médicaments sont moins solubles sous leur forme non ionisée. En se basant sur les équations ci-dessous (dérivées de celles de Henderson-Hasselbalch) :

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

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

on peut en déduire que les acides faibles sont plus solubles dans une solution dont le pH est d'au moins 2 unités supérieur à leur pKa et les bases faibles dans une solution de pH au moins 2 unités inférieur à leur pKa. Ainsi, des sels de calcium, sodium ou potassium d'acides pourront précipiter sous forme d'acide non ionisé si

le pH de la solution est inférieur à $[pK_a + 2]$. De même, des sels acides d'amines pourront se transformer en base libre insoluble si le pH est supérieur à $[pK_a - 2]$ ^[60]. Dans ce contexte, le pH des différentes solutions mises en présence peut influencer la stabilité du mélange, d'autant plus lorsqu'une des spécialités possède un effet tampon.

- c. lumière** : la lumière peut provoquer l'oxydation ou l'hydrolyse des principes actifs en solution ; ce processus se passe plus rapidement en présence de rayons UV (185-380 nm) qu'en lumière visible (380-780 nm), car l'énergie des photons est inversement proportionnelle à la longueur d'onde. Ce phénomène peut être retardé par l'utilisation d'emballages ou de matériel de perfusion foncés ou opaques (p. ex. verre brun, aluminium, plastique blanc, jaune, brun ou noir).
- d. température** : l'augmentation de la température entraîne une accélération des réactions de dégradation (une élévation de 10°C accroît la vitesse de deux fois environ).
- e. présence d'ions polyvalents** : ces ions peuvent facilement se complexer avec un certain nombre de médicaments et les rendre inactifs. Il faut notamment porter une attention particulière aux produits qui contiennent de l'EDTA comme agent conservateur ; ils ne devraient en aucun cas être mélangés avec des cations polyvalents thérapeutiques (calcium, fer, magnésium), car la présence de l'EDTA peut entraîner la formation de complexes insolubles et inactifs.
- f. oxygène** : la présence d'oxygène contribue à catalyser un certain nombre de réactions d'oxydation. Pour prévenir une telle dégradation, les médicaments sensibles sont conservés sous atmosphère inerte (p. ex. azote ou CO₂).
- g. système de solvant** : la concentration d'éventuels co-solvants non aqueux miscibles à l'eau (p. ex. glycérine, éthanol, polyéthylène glycol) doit être supérieure ou égale à 10% pour qu'un médicament faiblement ionisé puisse être solvatoé grâce à la diminution de la constante diélectrique du mélange. En cas de dilution avec une solution aqueuse, la solvatoé du/des principe(s) actif(s) sera moindre et ce(s) dernier(s) risque(nt) de ne plus être solubilisé(s).

h. adsorption, adhérence : certaines substances peuvent s'adsorber sur le matériau du contenant (p. ex. nitroglycérine sur le PVC), voire être absorbées par le contenant (p. ex. diazépam dans le PVC), diminuant par là leur concentration dans la solution médicamenteuse administrée.

i. vitesse de dissolution : certains principes actifs nécessitent du temps pour se dissoudre ; il faudra donc attendre suffisamment longtemps après leur reconstitution pour que tout soit solubilisé.

5.4 outils de prévention des incompatibilités entre médicaments

Pour permettre de gérer au quotidien les risques d'incompatibilités entre médicaments administrés par voie intraveineuse, le service de pharmacie du CHUV a rédigé, à l'intention des services de soins intensifs, un tableau de compatibilités des principes actifs les plus courants. Celui-ci regroupe les données disponibles dans différents ouvrages (Trissel 2005 ^[62]; Trissel et Leissing 1996 ^[63]) et banques de données informatiques (Micromedex 2005 ^[23]; King et al. 2005 ^[64]). Mais ce tableau n'est de loin pas complet, notamment pour les médicaments qui n'ont fait l'objet que de peu d'études et pour lesquels on ne dispose donc que de données lacunaires. Il faut également préciser que les compatibilités entre trois médicaments ou plus sont très rarement documentées.

D'autres outils permettant de gérer ces incompatibilités existent. Une étude récente ^[65] a évalué plusieurs d'entre eux en termes de précision, d'exhaustivité, de facilité de compréhension et d'applicabilité : Thériaque 2007 ^[66] (base de données française sur le médicament), Stabilis 3.0 ^[67] (site français dédié à la stabilité et aux compatibilités des médicaments injectables), Perfysi 2 ^[68] (base de données développée par la pharmacie de l'hôpital de Sion pour le service de soins intensifs), KIK 3.0 ^[69] (logiciel proposé par B.Braun), Neofax 2007 ^[70] (ouvrage de référence américain pour la néonatalogie), King Guide 2008 ^[71] (tableau à afficher), CHUV 9.0 ^[72] (tableau de compatibilités du CHUV mentionné ci-dessus) et pH 2007 ^[73] (tableau croisé de l'hôpital de Schaffhouse, basé sur les différences de pH entre les divers médicaments). Le Trissel ^[74] était utilisé comme gold standard. Aucun de ces outils ne s'est avéré parfait, mais certains se sont révélés malgré tout assez performants. La base de données Thériaque, qui a obtenu le meilleur score global, a également eu de très bons résultats en ce qui concerne la précision, l'exhaustivité et la facilité de compréhension. Le tableau croisé CHUV 9.0 a également

obtenu un bon score global ; sa facilité de compréhension a été moins bien notée que celle du Thériaque, mais sa précision et surtout son applicabilité étaient très bonnes.

Ainsi, pour gérer au quotidien les problèmes d'incompatibilités, le recours à une base de données comme le Thériaque peut être une aide précieuse. Mais un tel outil nécessite l'utilisation d'un ordinateur, denrée parfois rare dans certaines unités de soins. Dans ces cas-là, un simple tableau croisé imprimé et affiché dans le service peut être une alternative satisfaisante.

Il est cependant intéressant de noter que, dans l'étude mentionnée ci-dessus, et quel que soit l'outil, certaines informations ont été sujettes à des interprétations diverses en fonction des investigateurs. Ceci démontre bien que la fiabilité de ces outils n'est pas parfaite et il convient donc de rester prudent lors de leur utilisation.

6. Effets des particules injectées dans le corps humain

Les incompatibilités décrites dans le chapitre précédent peuvent avoir des conséquences cliniques variées, allant de l'absence de problème à une dégradation du/des principe(s) actif(s) en contact et donc à une diminution de leur efficacité, en passant par la formation de dérivés toxiques. S'il y a précipitation ou formation d'un complexe insoluble, des complications supplémentaires peuvent s'ajouter, liées à l'injection de particules solides.

Si les solides formés sont denses ou volumineux, ils vont obturer les tubulures de perfusion ou même les cathéters, bloquant ainsi tout passage de substance ^[75].

Mais s'ils sont suffisamment petits pour ne pas être retenus dans le dispositif d'administration (tubulure sans filtre ou avec des pores trop larges (15 μm)), ils vont pouvoir pénétrer dans la circulation sanguine. Dans ce cas, il est possible que les précipités s'y redissolvent, mais cela dépendra de nombreux paramètres (nature du précipité, pH, débit sanguin, diamètre des veines, ...). Dans le cas contraire, ils pourraient y faire des dégâts, au même titre que des particules inertes injectées.

Dans une étude déjà ancienne (1987) ^[76], les auteurs ont calculé qu'aux soins intensifs, les malades recevaient quotidiennement plus de 10^7 particules étrangères de taille supérieure à 2 μm , simplement à cause des contaminations des solutions injectables (morceaux de bouchon ou particules détachées des contenants, tubulures, connecteurs, cathéters ou aiguilles). Bien que les standards de production aient évolué depuis, il est très probable qu'il reste encore un certain nombre de contaminants dans les médicaments injectés.

En 2002, un modèle animal développé par Lehr et son équipe ^[77] a permis de simuler l'état d'un patient agressé (trauma ou chirurgie majeure par exemple) ou souffrant d'autres conditions pouvant affecter l'apport sanguin vers les tissus et organes vitaux (choc, syndrome de détresse respiratoire aigu, sepsis ou défaillance multiple d'organes). Grâce à ce modèle, ils ont pu démontrer que les contaminants particulaires pouvaient compromettre la perfusion capillaire dans un lit microvasculaire ayant subi une ischémie et une reperfusion, ceci contribuant alors à aggraver la perte du nombre de capillaires fonctionnels dans les muscles striés en post-ischémie. Ce phénomène n'aurait par contre pas lieu dans un muscle non agressé, comme l'ont prouvé les tests réalisés sur des animaux sains. Le patient de soins intensifs semble donc être plus susceptible qu'un autre de développer des problèmes après une injection de substances étrangères insolubles.

La littérature se rapportant à l'injection de particules insolubles (précipités) est assez maigre et surtout constituée de descriptions de cas potentiellement fatals survenus suite à l'administration de nutriments parentéraux dans lesquelles du phosphate de calcium avait précipité.

Cependant, un précipité est une forme de contamination particulaire, au même titre que des morceaux de bouchons, des poussières ou d'autres éléments solides présents dans des solutions injectées. Ainsi, les dégâts provoqués par ces contaminants sont probablement de même type que ceux dus à des précipités injectés. Des études portant sur les risques de la contamination particulaire des solutions injectables ou certains *case reports* d'effets indésirables apparus suite à l'injection illicite de médicaments oraux peuvent donc nous aider à envisager les conséquences potentielles du passage d'un précipité dans les vaisseaux sanguins.

D'une part, il ne fait plus de doute maintenant que l'injection de particules peut être à l'origine de phlébites^[76], par obstruction de la veine au site d'injection. Parallèlement à cela, des effets moins manifestes et surtout moins immédiats sont possibles. Les particules peuvent migrer dans de nombreux organes, particulièrement dans les plus petits vaisseaux (reins, poumons, cerveau, foie, rate) et y rester « prisonnières »^[78-84].

L'observation de poumons de lapins artificiellement « contaminés »^[81] ou de poumons d'humains ayant reçu d'importantes thérapies intraveineuses juste avant leur décès a permis de faire les constatations suivantes : lorsque de petites particules sont injectées, elles semblent se déposer surtout dans la microcirculation des poumons et y provoquer divers problèmes, allant du granulome pulmonaire indécélable au décès, en passant par l'infarcissement tissulaire local, la pneumonie fibreuse focale ou la dysfonction pulmonaire sévère^[77]. Les mécanismes impliqués seraient un blocage mécanique des artérioles et capillaires de petites tailles par des particules plus larges, une activation des plaquettes et/ou des neutrophiles avec la formation de microthrombi et une thrombo-embolisation de la microcirculation, une destruction de l'endothélium vasculaire, la formation de granulomes et de cellules géantes à corps étranger, le développement d'un thrombus à la surface de la particule étrangère^[85] ou encore des effets indirects sur l'activité vasomotrice^[59, 77, 85-88].

Outre ces effets pulmonaires, d'autres complications ont encore été rapportées : septicémie, embolies, infarctus rénaux, réaction inflammatoire ou embolie des artères rétiniennes notamment^[82, 89-92].

D'autre part, plusieurs articles [83, 84, 93-103] rapportent les effets indésirables produits par des substances insolubles chez des drogués lors d'injection intraveineuse de médicaments oraux broyés. Ces effets sont multiples et touchent plusieurs organes : principalement atteintes pulmonaires potentiellement fatales avec syndrome de détresse respiratoire aigu, emphysème et/ou pneumonie (fulminante), mais aussi glomérulonéphrite granulomateuse, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, complications ophtalmiques, insuffisance cardiaque congestive létale, infarctus tissulaire, rhabdomyolyse aiguë ou thromboembolie veineuse. L'autopsie d'une patiente toxicomane, avec une longue habitude d'utilisation de médicaments oraux par voie intraveineuse, a d'ailleurs mis en évidence la présence de particules dans ses reins, son foie, sa rate et ses poumons.

Quelques problèmes liés à l'apparition de précipités de phosphate de calcium ont également été rapportés suite à l'administration de nutriments parentéraux : artérite pulmonaire granulomateuse, pneumonie interstitielle granulomateuse diffuse et hypertension pulmonaire avec occlusion des artères pulmonaires, pouvant conduire au décès [104-109].

Finalement, des tests réalisés sur des animaux ont permis à Turco et al. d'extrapoler les effets que des précipités chimiques ou des émulsions lipidiques avec des gouttelettes trop grandes pourraient avoir sur l'homme : l'occlusion physique des vaisseaux ainsi que diverses réponses inflammatoires, antigéniques ou néoplasiques sont les principaux problèmes rapportés suite à cette étude [80].

Tous ces articles tendent à démontrer qu'il est peu probable que l'injection d'un précipité dans le sang ait des conséquences immédiates (les phlébites mises à part) ; par contre, des effets à long terme, pas très bien connus, sont possibles. Cependant, il sera toujours difficile d'attribuer ces problèmes aux substances injectées, car les patients ont souvent des pathologies de base qui pourraient expliquer certains des symptômes [82, 98, 99].

L'une des solutions proposées pour éviter toute contamination serait de filtrer systématiquement les liquides administrés [93, 110-113]. Cette technique, proposée depuis longtemps déjà [114], a ses supporters et ses détracteurs. Une filtration aurait l'avantage d'éviter d'injecter des particules aux patients. De plus, si le filtre s'obstrue, cela peut permettre de mettre en évidence une incompatibilité non détectée. Cependant, l'emploi de

filtres n'est pas dénué de problèmes, dont les principaux sont la formation de poches d'air, le colmatage ou l'adsorption des médicaments à leur surface ainsi que l'augmentation possible du risque d'infection suite à une multiplication du nombre de manipulations lorsqu'un filtre est bouché (guidelines du CDC ^[115]). Si l'on choisit de se passer de filtre (comme c'est le cas pour l'instant aux soins intensifs adultes du CHUV), une observation minutieuse et régulière des dispositifs d'administration (poches, seringues, tubulures, rallonges) est nécessaire pour détecter d'éventuels précipités.

Il semble cependant utile de rappeler ici que, pour être visible à l'œil nu, une particule doit mesurer au moins 40-50 μm . Or, Walpot et al. ^[116] ont déterminé que la plupart des microthrombi sont dus à des particules de moins de 2 μm de diamètre. Par ailleurs, d'autres études animales ont prouvé que la distribution tissulaire des particules dépend de leur taille : 10-12 μm dans les capillaires pulmonaires, 3-6 μm dans les nodules lymphatiques du foie et de la rate et 1 μm dans le foie ^[93]. Niden et Aviado ^[117] ont quant à eux démontré que l'injection de petites particules de verre provoquait une dysfonction pulmonaire d'autant plus grave que les particules étaient petites.

Ainsi la majorité des particules pouvant poser problème ne sont pas visibles à l'œil nu. Il serait donc important de s'assurer d'une compatibilité totale entre deux produits avant de les mettre en contact, afin d'éviter également la formation de petits précipités invisibles pour l'œil humain.

7. Erreurs médicamenteuses

7.1 définitions et classifications

L'administration de médicaments peut être associée à divers problèmes, communément appelés « problèmes liés aux médicaments » ou *drug-related problems* (DRP) dans la littérature anglo-saxonne^[118]. Les publications à ce sujet sont abondantes, mais les définitions et classifications de ces DRP restent assez disparates. Dans le but de les uniformiser, Van den Bemt et Egberts ont récemment proposé des définitions et classifications standard^[119]. Selon eux, on peut distinguer des DRP d'origine intrinsèque (essentiellement les *effets indésirables* des médicaments appelés *adverse drug reaction* (ADR) en anglais) ou extrinsèque. Ces derniers se rapportent aux problèmes causés par une utilisation non-conforme du médicament, soit par un professionnel de santé, soit par le patient lui-même. Dans ce cas, on parle d'erreur médicamenteuse. Celle-ci est définie comme tout événement évitable qui peut causer ou mener à une utilisation inappropriée du médicament ou à un préjudice au patient alors qu'un traitement est sous le contrôle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un consommateur. De tels événements peuvent être en lien avec la pratique professionnelle, les médicaments, les procédures ou le système de soins^[120].

Bien que la majorité des erreurs médicamenteuses n'ait qu'une faible probabilité de nuire au patient, certaines peuvent cependant leur causer du tort ; on parle alors d'« événements médicamenteux potentiels », lorsqu'une erreur s'est produite mais qu'elle n'a causé aucun préjudice au patient, ou d'« événements médicamenteux évitables » si le patient en a souffert (figure 29)^[121, 122].

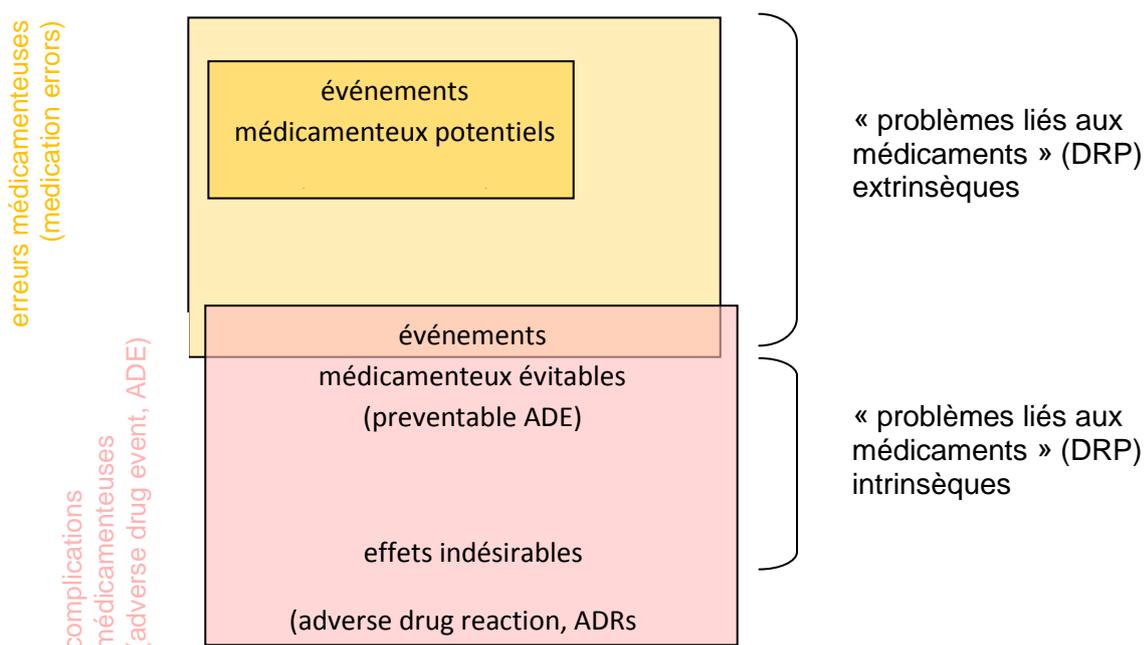


Figure 29 : relations entre erreurs médicamenteuses, complications médicamenteuses, effets indésirables et événements médicamenteux, potentiels ou évitables

Selon Van den Bemt et Egberts, les erreurs médicamenteuses peuvent être rassemblées en cinq classes principales, chacune d'elles regroupant plusieurs types d'erreurs (il en existerait par exemple plus de 15 selon Leape et al. ^[123]) :

- I. *erreurs de prescription* : erreurs survenant durant le processus de sélection ou de prescription d'un médicament ainsi que lors du monitoring d'un traitement (erreur de dose, mauvais choix du médicament, absence de prise en compte d'une allergie connue), elles sont plus particulièrement le fait des médecins.
- II. *erreurs de transcription* : erreurs survenant lorsqu'un infirmier retranscrit ou interprète de manière erronée un ordre médical.
- III. *erreurs de dispensation* : erreurs survenant lors de la délivrance des médicaments (mauvais produit, dosage erroné) ou de leur préparation (p. ex. sélection erronée du médicament, incompatibilité avec un diluant, prélèvement d'une dose incorrecte). Les erreurs de délivrance sont commises par la pharmacie, celles concernant la préparation peuvent être dues à la pharmacie ou au personnel soignant ^[124].
- IV. *erreurs d'administration* : erreurs survenant lorsqu'un infirmier ou un médecin se trompe en procurant son traitement à un patient ou lorsque le patient lui-même n'est pas compliant. Elles peuvent être subdivisées en plusieurs catégories ^[123, 125] :
 - omission d'une dose ou d'un traitement
 - ajout d'un traitement non prescrit ou d'une dose supplémentaire
 - erreur de forme galénique
 - erreur de voie d'administration
 - erreur de technique d'administration
 - erreur de dosage
 - compliance/adhérence inadéquate
 - horaire d'administration non respecté
 - fréquence d'administration incorrecte
 - déficiences dans l'équipement
 - interactions
 - incompatibilités
 - monitoring inadéquat
- V. *erreurs « transversales »* : erreurs survenant à l'interface entre différents environnements de soins, par exemple entre l'hôpital et l'ambulatoire; elles peuvent apparaître surtout lors de l'entrée d'un patient à l'hôpital ou au moment de sa sortie.

Selon le même principe que pour les effets indésirables, les erreurs médicamenteuses peuvent être classifiées selon leur degré de sévérité ^[120, 126] :

- A. une erreur a été commise, mais le médicament n'est pas arrivé jusqu'au patient
- B. une erreur a été commise et le médicament est arrivé jusqu'au patient, mais celui-ci n'en a pas été affecté
 - B1 : le médicament n'a pas été administré
 - B2 : le médicament a été administré mais n'a pas causé de dommage
- C. une erreur a été commise ; elle implique une surveillance augmentée, mais aucun dommage n'a été causé
- D. une erreur a été commise et a causé un dommage
 - D1 : dommage temporaire nécessitant un traitement
 - D2 : dommage temporaire nécessitant une prolongation de la durée de séjour à l'hôpital
 - D3 : dommage permanent
 - D4 : le patient est presque décédé
- E. une erreur a été commise et a entraîné le décès du patient

7.2 causes des erreurs médicamenteuses

Les causes de survenue d'une erreur médicamenteuse sont nombreuses. Elles ont été identifiées par plusieurs auteurs ^[127-129]. Buckley, par exemple, les regroupe dans les catégories suivantes : étourderie (« slip » en anglais ; il s'agit d'une erreur observable mais involontaire) ou oubli (« lapses » en anglais), manque de connaissance des médicaments, transgression des règles, mauvaise retranscription, préparation non conforme, contrôle incorrect des doses, problèmes de stockage et de livraison des médicaments, identification incorrecte du médicament, mauvaise communication entre les services, problèmes avec les pompes de perfusion, monitoring inadéquat, manque d'informations sur le patient.

Ces erreurs peuvent survenir n'importe quand, mais certaines situations offrent un terrain plus « favorable » à leur apparition : charge de travail élevée, distractions ou interruptions, expérience professionnelle insuffisante (p. e.x inférieure à 6 ans selon Westbrook et al. ^[130]), durée des tournus infirmiers, nouveau personnel, ordres médicaux compliqués ou

mauvaise qualité de la prescription, ingérence de problèmes privés dans le contexte professionnel ou encore formation insuffisante ^[131, 132].

D'autre part, un certain nombre de facteurs ont été associés à la survenue d'erreurs médicamenteuses : médicaments dont les noms (sound-alike) ou les emballages (look-alike) se ressemblent, médicaments utilisés peu fréquemment, médicaments couramment employés mais auxquels de nombreux patients sont allergiques (p. ex. certains antibiotiques, opiacés, AINS) ou encore médicaments nécessitant un monitoring sanguin pour maintenir leur taux à un niveau thérapeutique (p. ex. digoxine, lithium) ^[133].

7.3 fréquence de survenue des erreurs médicamenteuses

La fréquence de survenue des erreurs médicamenteuses est difficile à déterminer, ce qui les rend d'autant plus difficiles à réduire ou à éliminer. Plusieurs méthodes de détection permettent d'estimer cette fréquence, mais toutes n'ont pas la même fiabilité ^[134, 135]. D'après Flynn et al. ^[136], l'observation directe (ouverte ou déguisée) des soignants par des observateurs extérieurs est plus efficace et plus juste (82% des erreurs détectées) qu'une revue de dossiers (5% des erreurs détectées) ou que la déclaration spontanée d'incidents (0.2% des erreurs détectées). Meyer-Masseti et al. ^[137], qui comparent ces trois méthodes et également le « trigger tool »[§], en concluent que chacune a ses avantages et ses inconvénients et que l'idéal serait de combiner au moins deux d'entre elles.

Selon diverses études, la fréquence de survenue d'erreurs médicamenteuses pourrait être aussi élevée que 1 à 2 par patient par jour ^[139, 140]. Cependant, même si cette fréquence n'est pas connue précisément, on sait par contre que les médicaments les plus couramment impliqués dans des erreurs médicamenteuses sont les antibiotiques, les électrolytes (notamment KCl), les analgésiques (surtout les opiacés), l'insuline, les anticoagulants et les médicaments cardio-actifs ^[129, 141-146]. De plus, les médicaments avec des posologies complexes ainsi que ceux réservés à des services particuliers (particulièrement urgences ou soins intensifs) sont associés à un risque augmenté d'erreurs ^[144]. Quant aux décès associés à des erreurs médicamenteuses, ils sont le plus souvent dus aux produits agissant sur le système nerveux central, aux antinéoplasiques ou aux médicaments cardio-vasculaires ^[131].

[§] trigger tool (ou « outil déclencheur ») : revue ciblée du dossier médical, exécutée manuellement ou automatiquement (alertes informatiques, codage des dossiers médicaux) ^[138]

Les erreurs les plus fréquentes sont des erreurs de dose (41%), de sélection du principe actif (16%) ou de voie d'administration (10%). Ce sont ces mêmes erreurs qui peuvent avoir les effets les plus graves, surtout lorsqu'elles impliquent des médicaments intraveineux^[146].

7.4 stratégies permettant la diminution des erreurs médicamenteuses

Une session exécutive, menée par quinze leaders de cinq associations professionnelles américaines actives dans la pharmacie hospitalière et les soins infirmiers a conclu que, pour diminuer les erreurs, les infirmiers doivent avoir accès à des ressources suffisantes pour pouvoir fournir un traitement hautement fiable, sûr et efficace. Le terme « ressources » inclut bien évidemment le recours à un personnel en nombre suffisant et correctement formé, mais également à des technologies appropriées, une formation adéquate, du temps en suffisance et un environnement de travail adapté^[147].

Cohen a également proposé plusieurs stratégies pour améliorer la sécurité de l'administration des médicaments à haut risque, notamment rendre l'information sur les médicaments facilement accessible et permettre une utilisation simultanée du système d'information par plusieurs personnes, utiliser des formulaires de prescription pré-imprimés ou un système de prescription informatisée, établir des protocoles d'injection ou encore standardiser les concentrations des médicaments et les formulations. La standardisation permet de s'assurer qu'un processus est accompli chaque fois de la même manière, diminuant ainsi la nécessité de recourir à la mémoire et à l'attention^[135].

La gestion de la sécurité des médicaments reste cependant un grand challenge, car l'utilisation d'un médicament est la conséquence d'un processus assez compliqué (prescription, transcription, préparation, dispensation, administration) qui a pu être fractionné par certains auteurs en 80 à 200 étapes^[147]. De plus, le nombre de médicaments disponibles sur le marché a littéralement explosé durant ces quinze dernières années, contribuant à la complexité du problème. En effet, les principes actifs disponibles sont trop nombreux pour être parfaitement connus des professionnels de santé^[148].

7.5 zoom sur les erreurs d'administration

Parmi toutes les erreurs mentionnées précédemment, celles survenant au moment de l'administration sont dangereuses, difficiles à gérer et les moins susceptibles d'être interceptées^[149]. Or, elles peuvent représenter jusqu'à environ 40% de toutes les erreurs survenant chez les patients^[131].

Les erreurs les plus susceptibles de causer des dommages à un patient sont les erreurs d'administration liées à la perfusion, particulièrement de médicaments à haut risque^[150]. Cherchant alors à sécuriser la perfusion intraveineuse, Apkon ou Bertsche et al. ont démontré que la standardisation de l'administration des perfusions permettait de diminuer la fréquence des erreurs liées aux médicaments intraveineux^[151, 152]. Van den Bemt et al. également ont démontré dans une étude que l'utilisation de protocoles standardisés pour la préparation et l'administration de médicaments pouvait nettement réduire la fréquence de survenue des erreurs médicamenteuses (70% des administrations étaient touchées par une erreur dans un service avec peu de protocoles standardisés versus 30% dans un service où des protocoles standardisés étaient utilisés pour tous les médicaments intraveineux)^[153]. La standardisation permettait notamment de diminuer les erreurs de dose et de calcul, voire d'incompatibilités^[132, 148]. A l'inverse, l'absence de standardisation des procédures a été identifiée par plusieurs auteurs comme l'une des défaillances à l'origine d'erreurs médicamenteuses^[140, 154, 155].

7.6 erreurs aux soins intensifs

La survenue d'erreurs médicamenteuses dépend aussi du type d'unité de soins. Ainsi, les services accueillant un grand nombre de patients gravement atteints et dont les cas sont souvent cliniquement complexes (tels qu'urgences ou soins intensifs) sont plus à risque de vivre de tels événements^[156].

Les soins intensifs diffèrent des autres unités de soins par un nombre élevé de ressources technologiques, par la présence de professionnels hautement spécialisés ainsi que par la présence de patients plus sévèrement atteints, plus instables cliniquement et dont la tolérance aux erreurs sera plus basse. Les médicaments y sont plus souvent qu'ailleurs administrés par voie intraveineuse et nécessitent plus de calculs avant la préparation et l'administration^[148]. Les patients de soins intensifs sont donc très exposés aux erreurs, d'autant plus qu'ils reçoivent plus du double de médicaments des patients d'autres unités

de soins, qu'ils ont souvent une capacité limitée à communiquer, voire sont inconscients et qu'ils sont peu entourés par leur famille. Tous ces facteurs contribuent à diminuer encore les probabilités d'intercepter d'éventuelles erreurs médicamenteuses ^[157, 158].

Plusieurs auteurs ont tenté de chiffrer les erreurs survenant aux soins intensifs. Donchin et al. ont répertorié environ 1.7 erreur/patient/jour dans leur service de soins intensifs ^[159]. Bracco et al., de leur côté, ont calculé que 16% des patients admis en soins intensifs ont subi au moins une erreur humaine, une partie d'entre elles contribuant à prolonger la durée de séjour ou à augmenter la morbidité ^[160]. Dans une étude menée par Andrews et al., des observateurs externes ont rapporté qu'environ 46% des patients de soins intensifs ou de chirurgie ont été touchés durant leur hospitalisation par un événement indésirable lié aux soins médicaux. Pour 18% d'entre eux, l'événement a même engendré un handicap temporaire, voire plus grave ^[161]. Lorsque ces erreurs médicamenteuses sont associées à des événements indésirables médicamenteux, elles peuvent être coûteuses et potentiellement nocives ^[162, 163].

Des erreurs de dispensation (y compris de préparation) et d'administration sont les plus couramment rapportées et/ou détectées aux soins intensifs (10-30% et 25-45% respectivement) ^[156]. Les erreurs de prescription sont également assez fréquentes ^[142].

Selon Fahimi et al., parmi les erreurs de préparation, les plus fréquentes étaient dues à un calcul de dose erroné ou au choix d'un diluant inapproprié ^[141]. Un stockage inadéquat du médicament dilué, des incompatibilités entre médicaments (pouvant atteindre jusqu'à 25% des erreurs rapportées), une étiquette oubliée ou un lieu de stockage inadéquat des médicaments avant dilution étaient également rapportés à une fréquence moindre ^[164-166]. Quant aux erreurs d'administration, les plus courantes étaient une vitesse d'administration de bolus trop rapide ainsi que des erreurs dans la vitesse de perfusion ^[144, 145].

Les facteurs identifiés comme causes potentielles d'erreurs médicamenteuses se subdivisent en facteurs internes, liés aux soignants (état de santé, expérience professionnelle, nombre d'emplois précédents, personnalité) et en facteurs externes, liés aux patients et au milieu (équipe, dynamique de travail, ratio professionnel / patient) ^[144].

Si les erreurs de prescription peuvent être assez facilement interceptées, il n'en va pas de même pour les erreurs d'administration, dont seules environ 0-2% sont détectées en routine. En effet, il n'y a souvent pas de second contrôle au moment de l'administration

par un deuxième professionnel de santé ^[123, 167]. On pourrait y pallier en développant des procédures internes exigeant un double contrôle pour les calculs par exemple ^[145]. D'autres solutions peuvent être proposées pour prévenir les erreurs, p. ex. enseignement, revue journalière des prescriptions par un pharmacien (ce qui permettrait notamment de diminuer les erreurs de compatibilité), mise en place de procédures standard, fourniture de médicaments prêts à l'emploi ou développement de CIVAS, amélioration des connaissances sur les médicaments, introduction d'étiquettes standardisées ou encore implémentation de systèmes de prescription informatisée ^[145, 165, 166, 168-170].

PARTIE

PRATIQUE

ETAT DES LIEUX ET BUTS DU TRAVAIL

1. État des lieux

Nous l'avons vu précédemment, les services de soins intensifs sont particulièrement exposés à la survenue d'erreurs médicamenteuses. C'est pourquoi, depuis longtemps déjà, une collaboration s'est établie entre la pharmacie et les soins intensifs (SMIA) du CHUV pour améliorer la gestion de ces erreurs.

Comme tous les autres services de l'hôpital, les soins intensifs peuvent appeler la hotline de la pharmacie, disponible 24h/24 (soit en direct, soit via le pharmacien de garde), pour obtenir une réponse à toutes leurs questions concernant les médicaments.

Mais parallèlement à cela, le SMIA bénéficie d'autres prestations plus spécifiques. Depuis 2003, un pharmacien-répondant participe régulièrement au suivi des patients de soins intensifs en assistant aux visites médicales, en prenant part à des colloques interdisciplinaires ou en étant appelé au besoin. Parmi ses tâches figure également l'assistance pharmaceutique auprès des soignants, particulièrement pour toutes les questions touchant à l'obtention et l'administration des médicaments.

Outre ces activités très cliniques, il se préoccupe aussi de la qualité de la prescription et du suivi des consommations médicamenteuses. Il participe par exemple à l'introduction de nouveaux médicaments, contribue au suivi des données informatiques pharmaceutiques (via le système d'information clinique MetaVision[®]), collabore à la pharmacovigilance ou élabore des recommandations touchant à la prescription ou à l'utilisation des médicaments. Il fait également partie d'un groupe de travail « médicaments », réunissant plusieurs infirmiers autour d'un pharmacien, qui permet de traiter de questions générales concernant les médicaments.

Ce pharmacien-répondant assure aussi le lien entre les soins intensifs et la pharmacie, participe à la formation « pharmaceutique » des équipes médicales et infirmières, met sur pied ou participe à des travaux de recherche ou des projets liés aux médicaments aux soins intensifs.

De plus, il prend régulièrement part aux réunions du groupe SIPHAROM. La participation à ce groupe, créé en 2007 et intégré en 2009 au Réseau Latin de Médecine Intensive,

permet au pharmacien d'échanger des expériences, de régler certains problèmes généraux ou d'uniformiser des pratiques au niveau romand.

La pharmacie contribue encore au bon usage du médicament aux soins intensifs en fournissant d'autres services, par exemple la préparation de poches de nutrition parentérale ou d'oligo-éléments prêtes à l'emploi et spécifiquement adaptées aux besoins des patients du SMIA ou encore la mise à disposition d'un tableau de compatibilités. En effet, compte tenu de leur situation, les patients de soins intensifs reçoivent souvent un nombre important de médicaments intraveineux sur un nombre limité de voies. Plusieurs médicaments doivent alors être administrés ensemble, sur le même accès veineux. Un tableau de compatibilités peut alors s'avérer utile pour gérer ces administrations simultanées. Ce tableau ne regroupe cependant que les médicaments les plus courants ; pour d'autres produits moins habituels, les soignants peuvent contacter le pharmacien-répondant, qui tentera de rechercher une solution individualisée pour un patient donné ou qui fera éventuellement tester visuellement et « en direct » une compatibilité particulière au laboratoire de contrôle de qualité de la pharmacie.

2. Buts du travail

Comme mentionné dans le chapitre 7.6 consacré aux erreurs médicamenteuses, plusieurs études ont montré qu'aux soins intensifs, les erreurs de dispensation (y inclus la préparation) et d'administration sont les plus courantes. C'est donc pour tenter de prévenir plus particulièrement ce type d'erreurs que, au fil des ans, plusieurs stratégies ont été développées au SMIA en collaboration avec le pharmacien-répondant : standardisation des dilutions, étiquettes pré-imprimées ou tableau de compatibilités en sont les principaux exemples.

Pour évaluer si ces diverses mesures ont un impact positif sur la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients, le groupe de travail « médicaments » du SMIA a décidé de réaliser un état des lieux des pratiques dans ce service. Cette étude devrait mettre l'accent sur la préparation et la conservation des médicaments injectables, ainsi que sur les compatibilités physico-chimiques entre médicaments lors de l'administration. Les résultats de cette étude devraient permettre d'avoir un meilleur aperçu de ces préoccupations dans le contexte très particulier des soins intensifs. En effet, une recherche de la littérature n'a pas permis de trouver d'autres travaux évaluant la

préparation et la conservation des médicaments injectables aux soins intensifs. Quant aux problèmes de compatibilités, seules quelques études ont tenté de les évaluer dans la pratique journalière des unités de soins.

La première partie du présent travail avait donc pour but d'évaluer les pratiques infirmières lors de la préparation et de l'administration de médicaments intraveineux aux soins intensifs adultes.

L'adéquation des dilutions, durées d'utilisation et voies d'administration avec les recommandations a été évaluée pour chaque médicament injecté. De plus, lorsque plusieurs médicaments étaient administrés simultanément sur une même voie, leur compatibilité a été évaluée sur la base des données de la littérature. Pour certaines associations, pour lesquelles les informations nécessaires à cette analyse manquaient, des tests en laboratoire ont également été effectués.

Cet état des lieux a été réalisé dans l'intention de pouvoir valider les pratiques infirmières, en apportant au besoin des modifications aux procédés en vigueur.

Certaines pratiques observées s'étant effectivement révélées problématiques, elles ont fait l'objet d'investigations plus poussées. Ces analyses ont particulièrement porté sur deux problèmes :

la présence d'un précipité dans les tubulures de plusieurs patients recevant, entre autres, du furosémide et du phosphate de potassium sur la même voie veineuse. Des tests ont donc été entrepris au laboratoire dans le but d'expliquer la présence de ce précipité et d'en comprendre la cause.

la préparation souvent inadéquate du Phenydan[®], spécialité contenant de la phénytoïne injectable et nécessitant des précautions particulières lors de sa préparation. Différents essais ont été réalisés dans le but de proposer aux soignants un nouveau mode de dilution, compatible à la fois avec la faible solubilité du produit et avec les exigences des unités de soins.

Par ailleurs, l'état des lieux réalisé en préambule a aussi permis de se rendre compte que les données de compatibilités pour le sufentanil et le rémifentanil, deux analgésiques opioïdes d'usage courant aux soins intensifs, n'étaient pas très fournies. De même, les compatibilités de certaines associations de médicaments cardio-actifs très couramment utilisées dans nos soins intensifs n'étaient pas ou insuffisamment documentées. Une étude plus approfondie (tests visuels ou dosages HPLC) a donc été menée sur diverses

associations de médicaments incluant l'une ou l'autre de ces molécules, dans le but d'élargir les connaissances concernant les compatibilités de ces deux principes actifs.

En résumé, les buts visés par ce travail de thèse étaient une évaluation de la pertinence et de l'utilité des documents et stratégies à disposition, la recherche de nouvelles (in)compatibilités et, si nécessaire, la proposition d'autres méthodes de travail afin de garantir et d'améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments injectables.

1

GESTION DES MÉDICAMENTS INTRAVEINEUX DANS UN SERVICE DE SOINS INTENSIFS ADULTES : COMMENT DIMINUER LE RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

GESTION DES MÉDICAMENTS INTRAVEINEUX DANS UN SERVICE DE SOINS INTENSIFS ADULTES : COMMENT DIMINUER LE RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

1. Introduction

Ci-après est résumée en français l'étude observationnelle réalisée dans le but d'évaluer la qualité de la prise en charge des médicaments intraveineux aux soins intensifs lors de leur préparation et de leur administration (dilutions, durées d'utilisation, voies d'administration, conservation, compatibilités).

Un article synthétisant les principaux résultats de cette étude a été soumis à l'*Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Il est présenté dans son intégralité dans les pages qui suivent. Plusieurs éléments complémentaires liés à cette étude et non soumis à publication (détail des méthodes de récolte et de traitement des données, résultats supplémentaires) sont détaillés à partir de la page 94.

2. Données soumises à publication

2.1 résumé de l'étude

Contexte : les patients de soins intensifs nécessitent de nombreux médicaments intraveineux. Pour pouvoir administrer ces médicaments correctement, plusieurs services ont été mis à disposition de nos soignants : la standardisation des méthodes de préparation et des conditions de stockage (disponibles sur des étiquettes pré-imprimées ou dans le système d'information clinique) et un tableau de compatibilités. Le but de cette étude était d'évaluer si ces services sont suffisants pour maintenir un faible taux d'erreurs médicamenteuses dans la préparation et l'administration de médicament intraveineux.

Méthodes : une étude observationnelle de quatre mois a été réalisée dans notre unité de soins intensifs adultes pour collecter des informations concernant les traitements médicamenteux intraveineux des patients (concentration, heure de préparation, localisation exacte sur les divers accès intraveineux, etc.).

Pour chaque médicament, la compliance avec les recommandations de la littérature concernant la préparation, la stabilité et les compatibilités entre paires de médicaments a

été vérifiée. En l'absence de données, des tests visuels de compatibilités ont été réalisés dans notre laboratoire de contrôle de qualité.

Résultats : au total, 7121 préparations médicamenteuses intraveineuses ont été répertoriées et 1913 associations entre deux ou plusieurs médicaments ont été observées, formant 8421 paires de médicaments.

Dans l'ensemble, 3.6% des préparations étaient diluées de façon inadéquate.

Les recommandations de stabilité étaient suivies pour 57.0% des préparations, non suivies pour 2.7% et n'ont pas pu être vérifiées pour les 40.3% préparations restantes.

Selon les données de la littérature, 82.6% des paires de médicaments étaient compatibles, 4.7% incompatibles et 12.7% ininterprétables. Après ajout des résultats des tests de laboratoire, 86.2% étaient compatibles, 4.8% incompatibles et 9.0% ininterprétables.

Conclusion : le faible pourcentage de préparations médicamenteuses utilisées après la date d'expiration, de préparations médicamenteuses inadéquatement diluées et d'incompatibilités démontre que les services mis à disposition des soignants sont manifestement utiles pour diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses.

2.2 article soumis à publication

Intravenous drug handling in an adult intensive care unit: How to reduce the risk of medication errors

Valia Humbert-Delaloye¹⁻³, Markoulina Berger-Gryllaki¹, Pierre Voirol¹, Laurent Gattlen², André Pannatier¹⁻³

¹Department of Pharmacy, ²Intensive Care Unit, University Hospital Centre (CHUV), Lausanne, Switzerland.

³School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland.

Short title: How to reduce errors while handling IV drugs

Word count: 3000

Address for correspondence:

Valia Humbert-Delaloye, Pharmacist, Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland

Valia.Humbert-Delaloye@chuv.ch

Tel: ++ 41 21 314 43 05

Fax: ++41 21 314 49 92

Article soumis à l'Acta Anaesthesiologica Scandinavica (mai 2013)

Intravenous drug handling in an adult intensive care unit: How to reduce the risk of medication errors

ABSTRACT

Background: Patients in intensive care units need many intravenous medications. To administer these drugs correctly, various services were provided to our nurses, such as standardized preparation methods and storage conditions (available on preprinted labels or in the Clinical Information System) and a compatibility table. The aim of this study was to investigate whether these services are sufficient to maintain a low rate of medication errors in the preparation and administration of intravenous drugs.

Methods: A four-month observational study was performed in our adult intensive care unit to collect information about individual intravenous drug treatments (e.g., concentration, time of preparation, and location of intravenous access). For each drug, compliance with literature recommendations regarding preparation, stability, and compatibilities between drug pairs was checked. In the absence of data, visual compatibility tests were performed in our quality control laboratory.

Results: In total, 7121 intravenous drug preparations were listed, and 1913 combinations between two or more drugs were observed, thus forming 8421 drug pairs. Overall, 3.6% of preparations were inadequately diluted. Stability guidelines were obeyed for 57.0% of preparations, not obeyed for 2.7%, and could not be checked for the remaining 40.3%. According to the literature, 82.6% of drug pairs were compatible, 4.7% were incompatible, and 12.7% were uninterpretable. After laboratory tests, 86.2% of drug pairs were compatible, 4.8% were incompatible, and 9.0% were uninterpretable.

Conclusion: The low percentage of expired preparations, inadequately diluted preparations, and incompatibilities demonstrate that the services provided to nurses are conclusively useful for reducing the risk of medication errors.

INTRODUCTION

In intensive care units (ICUs), patients often require the administration of many intravenous drugs. To administer these drugs correctly, numerous factors must be considered including the dilution regimen and final concentration, compatibility with the diluent, stability after dilution, and physicochemical compatibilities because many drugs are administered as continuous infusions via a small number of intravenous lines. Poor handling of intravenous drugs can lead to medication errors. Medication errors of all kinds represent approximately 23% of the total iatrogenicity, so they can have a serious impact on public health.¹ Therefore, it is important to find and implement strategies to reduce these errors.

Many services have been introduced over the years in our ICU with the objective of helping nurses manage the problems related to intravenous administration:

- To ensure the correct preparation of the drugs, standardized printed labels have been developed for the most commonly used drugs (Figure 1) with a specific color code that follows international recommendations.²⁻⁵



Figure 1: Example of a standardized printed label used in the ICU to ensure the proper dilution and storage of a drug.

- A proper mode of preparation has been proposed in the Clinical Information System (CIS) for drugs with no ready-made label (Figure 2).
- Details regarding stability and conditions for storage are displayed on the label and/or in the CIS (Figures 1 and 2).
- An in-house table of (in)compatibilities, essentially based on literature data,¹²⁻¹⁴ has been provided to help solve compatibility problems. Should no data be available, nurses can call the on-duty pharmacist.

The screenshot shows the 'New Antibio' software interface. At the top, the category is 'Antibio'. A tip indicates: 'Utiliser uniquement de l'eau pour la reconstitution. Concentration max = 5 mg/ml. Stabilité = 12 heures.' The drug selected is 'Erythrocin (érythromycine)'. The 'Mixed solution' is 'NaCl 0.9%'. The configuration includes: Quantity: 125 mg; Dose: 375 mg/h; Duration: 0.33 h; Volume: 25 ml; Rate: 75 ml/h; Total volume: 25 ml. The start time is 27.01.2011 17:01. There are checkboxes for 'En réserve', 'Conditionnel', 'Avertissement', 'Continu', and 'Repeated set' (checked). 'Standard times' is set to 'None'. 'Administer' is 2 'Fois' every '12 h' 'In' every '24 h'. 'Poids Calcul Médic' is 70 kg. At the bottom, there are buttons for 'Initiate', 'Planning', 'Validate', 'Val. & Close', and 'Quitter'.

Figure 2: Example of information on a drug supplied by the CIS. The information describes the proper dilution and storage of the drug.

With the hypothesis that these services help to maintain a low rate of medication errors in the preparation and administration of intravenous drugs, we carried out the present study in our ICU to determine whether they are useful and sufficient.

METHODS

A prospective observational study was conducted for 72 days in our 34-bed adult ICU, where all the intravenous drugs were prepared and administered directly in the unit by the nurses, with the help of the above mentioned services (i.e., printed labels, CIS, and incompatibility table). The investigation protocol was approved by the local ethics committee prior to the study.

All patients receiving more than one intravenous drug were included, and all of their intravenous lines, specified according to the number of lumen and peripheral or central location, were recorded. For each observation, the date and time were noted as well as the proprietary names of each intravenous drug, its dose, concentration, diluent, final volume, container, rate or frequency of administration, day and time of preparation (written on the label), and type of perfusion (continuous, intermittent, or bolus). The exact location

of each drug on the various intravenous lines was also reported. These data were collected after 10–15 minutes of direct observation of each patient and viewing the CIS (MetaVision[®], iMDsoft).

All collected data were introduced in a FileMaker Pro[®] database (5.5Fv1, FileMaker, Inc.), which was configured to automatically calculate the time elapsed between the drug preparation and the observation. Another application was used to artificially form pairs of drugs of all the drugs administered in the same intravenous line (e.g., if drugs A, B, and C were administered on the same line, the program formed the pairs AB, AC, and BC), the number of final pairs (fp) being:

$$fp = \frac{n \cdot (n-1)}{2}$$

where n = number of drugs administered on the same line.

Appropriateness of the preparations

The appropriateness (type and volume) of diluents and the adequacy of the final concentration of the prepared drugs were determined by using several databases.^{6,9-12} All drugs were categorized as “appropriate preparation,” “inappropriate preparation,” and “unknown.”

Adherence to the stability deadlines

The stability deadline was determined using the physicochemical data available in the literature.^{6,9-12} The maximal accepted shelf life was 72 hours because a local recommendation requires drugs to be newly prepared after a maximum of 3 days to lower the number of manipulations and the risk of microbial contamination. When no data were available, a maximal stability of 24 hours was assumed in the belief that, were the drug less stable, this information would appear in the drug formularies. The drugs were then divided into three categories: “obeyed stability deadline,” “expired,” and “unknown” when the hour of preparation was not available.

Assessment of (in)compatibilities between drugs

- a. Published data^{6-9,13-14}: Since these data are often restricted to drug pairs, we used the same approach, and the drug pairs were classified as presented in Table 1.

Compatible	Incompatible	Unknown
<ul style="list-style-type: none"> • <i>same concentrations</i> in the literature as for the observed drugs • <i>higher concentrations</i> in the literature than for the observed drugs • <i>lower concentrations</i> in the literature than for the observed drugs • one drug more concentrated, the other less 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>same concentrations</i> in the literature as for the observed drugs • <i>lower concentrations</i> in the literature than for the observed drugs • <i>higher concentrations</i> in the literature than for the observed drugs 	<ul style="list-style-type: none"> • no data • controversial • compatible when diluted, incompatible when concentrated

Table 1: Criteria for the classification of compatible, incompatible, or unknown drug combinations according to literature data.

b. Laboratory tests: Visual compatibility tests were conducted when literature data were controversial or nonexistent, or when the concentrations in the literature differed substantially from ours. Because there were many missing data, only the most frequently administered drug pairs were checked. Drugs were mixed, kept in capped glass tubes, and maintained at room temperature for 24 hours without light protection, except for tubes containing sodium nitroprusside, which were wrapped with aluminum foil.

Three tests were performed in duplicate for each drug pair: 1 + 1, 1 + 4, and 4 + 1 ml. The 1:1 ratio was chosen according to Allen et al.,¹⁵ and the 1:4 and 4:1 ratios were used to simulate cases in which one of the two drugs was administered faster than the other and would, thus, reach higher concentrations at the tubing Y-site. The two drugs were mixed with a VWR Mini Vortexer[®] for 5 seconds. Solutions were examined macroscopically for any visible change (e.g., cloudiness, precipitate, or color change) after 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 24 hours, against a white background and a black background with polarized light.¹⁶ Drugs were considered compatible when no visible change was detectable within 24 hours.

RESULTS

A total of 1003 observations were made on 533 patients (68.3% men). The median number of intravenous accesses per patient was 3 (range: 1–8). Of the patients, 97% had at least one peripheral catheter, 70% had an additional central venous line, and 30% had a Swan Ganz catheter.

During the study, 152 different drugs (including infusion solutions) were identified, and each patient received a median of 8 (range: 1–33) drugs during the observation period. A total of 7121 different drug preparations were listed, with 2733 (38.4%) in infusion bags and 4388 (61.6%) in syringes. They were mostly administered as continuous (83.2%) or intermittent (14.3%) infusions.

In total, 1913 combinations of two or more drugs were observed. Among them, 783 (41.0%) involved only two drugs. An average of 3.1 ± 0.8 (range: 2–9) drugs were administered together in the same intravenous line. The combinations observed formed 8421 pairs, of which 71.7% were drug-drug and 28.3% were drug-diluent combinations.

Appropriateness of the preparations

The preparation of 5 of the 7121 syringes and bags was categorized as unknown, because no details were available either on the label or in the CIS. Among the remaining 7116 preparations, 3.6% (95% confidence interval [CI] = 3.2–4.1%) were inadequately diluted. Of the inadequately diluted preparations, 12.0% (95% CI = 8.3–16.2%) were mixed with an incompatible diluent (especially furosemide with dextrose 5%), and 88.0% (95% CI = 83.8–91.7%) did not reach the appropriate concentration (e.g., potassium chloride, monobasic potassium phosphate, phenytoin, floxacillin, or vancomycin).

Adherence to the stability deadlines

The stability could not be ascertained for 2870 of the drug preparations because the date was not written on the label (1246) or it was hidden by poor positioning of the syringe (1624). For the remaining 4251 syringes/bags, the stability deadline was obeyed for 95.5% (95% CI = 94.8–96.1%) and had expired for the other 4.5% (95% CI = 3.9–5.2%), of which only half of the medications were still being administered to the patients at the time of observation, whereas the other half were still present but not flowing. The time elapsed

until the observation varied between 30 minutes and 29 hours (median: 4 hours). The most frequently observed expired drugs were human insulin, norepinephrine, furosemide, propofol, and sodium nitroprusside.

Assessment of in(compatibilities) between drugs

The numbers of compatible, incompatible, and unknown combinations, according to the literature data, are reported in Table 2 for the 8421 drug pairs recorded during the study.

	Compatible				Incompatible			Unknown		
	same concentrations	lower concentrations	higher concentrations	one drug more concentrated, the other less	same concentrations	lower concentrations	higher concentrations	no data	controversial	compatible when diluted, incompatible when concentrated
according to literature data	2475	1278	2234	971	131	42	223	999	37	31
	Total: 6958 (82.6%) [95% CI: 81.8–83.4%]				Total: 396 (4.7%) [95% CI: 4.3–5.2%]			Total: 1067 (12.7%) [95% CI: 12.0–13.4%]		
according to literature data + laboratory tests	3045	1137	2125	949	143	49	214	754	4	1
	Total: 7256 (86.2%) [95% CI: 85.4–86.9%]				Total: 406 (4.8%) [95% CI: 4.4–5.3%]			Total: 759 (9.0%) [95% CI: 8.4–9.6%]		

Table 2: Number of observed compatible, unknown, or incompatible drug combinations, according to literature data or according to literature data plus laboratory tests.

Laboratory tests were performed for the most encountered combinations (Table 3). The new incompatibilities involved mainly two drugs: furosemide and amiodarone. After these laboratory tests, the data was reexamined considering the new compatibility data, and the proportion of compatible combinations increased, the incompatible combinations remained at the same level, and the unknown or uninterpretable combinations decreased (Table 2).

Table 3: Results of compatibility tests performed on the most encountered drug combinations, for which no compatibility data were available.

C = compatible; I = incompatible; D5W = Dextrose 5%; NS 0.9% = Sodium chloride 0.9%; GS 2:1 = Gluco-Saline 2:1 B.Braun (33 g Dextrose + 3 g Sodium chloride/1000 ml); HCl = hydrochloride.

Drug 1		Drug 2				Result	Comments
regular insulin	Actrapid® Novo Nordisk 1 U/ml D5W	diltiazem	Dilzem® Pfizer	1 mg/ml	NS 0.9%	C	
		dobutamine HCl	Dobutamin Liquid Fresenius	5 mg/ml	-	C	
		dopamine HCl	Dopamine Fresenius	5 mg/ml	-	C	
		dopamine HCl	Dopamine Bichsel	6.25 mg/ml	NS 0.9%	C	
		monobasic potassium phosphate	Potassium phosphate B.Braun	1 mmol/ml	-	C	
		norepinephrine acid tartrate	Noradrénaline Sintetica	0.06 mg/ml	D5W	C	
		remifentanil HCl	Ultiva® GlaxoSmithKline	0.1 mg/ml	D5W	C	
amiodarone	Cordarone® Sanofi-Aventis 12.5 mg/ml D5W	furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis	1 mg/ml	NS 0.9%	I	Combination Cordarone-Lasix 1-4: immediately opalescent. Nothing visible with the other combinations. Immediate occurrence of a white precipitate in all tubes.
				10 mg/ml	-	I	
		heparin sodium	Liquémine® Drossapharm	416.7 U/ml	NS 0.9%	I	Immediate occurrence of a white precipitate in all tubes.
		magnesium sulfate	Magnesium sulfate Bichsel	8 mg/ml	GS 2:1	C	
diltiazem	Dilzem® Pfizer 1 mg/ml NS 0.9%	propofol	Disoprivan® AstraZeneca	20 mg/ml	-	C	
		furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis	1 mg/ml	NS 0.9%	I	Combination Dilzem-Lasix 1-4: fast occurrence of little flakes. Nothing visible in the other tubes. Immediate occurrence of a white precipitate in all tubes.
				10 mg/ml	-	I	
		magnesium sulfate	Magnesium sulfate Bichsel	8 mg/ml	GS 2:1	C	
propofol	Disoprivan® AstraZeneca 20 mg/ml	monobasic potassium phosphate	Potassium phosphate B.Braun	1 mmol/ml	-	C	
		remifentanil	Ultiva® GlaxoSmithKline	0.1 mg/ml	D5W	C	
dobutamine HCl	Dobutamin Liquid Fresenius 5 mg/ml	midazolam	Dormicum® Roche	1 mg/ml	D5W	C	
		sodium nitroprusside	Nipruss® UCB Pharma GmbH	1.2 mg/ml	D5W	C	
dopamine HCl	Dopamine Fresenius 5 mg/ml	furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis	1 mg/ml	NS 0.9%	I	Occurrence of a white precipitate after 2 hours max.
		Dopamine Bichsel 6.25 mg/ml NS 0.9%	furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis	1 mg/ml	NS 0.9%	
midazolam	Dormicum® Roche 1 mg/ml D5W	monobasic potassium phosphate	Potassium phosphate B.Braun	1 mmol/ml	-	C	
		furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis	1 mg/ml	NS 0.9%	I	Immediate occurrence of a white precipitate in all tubes. Immediate occurrence of a white precipitate in all tubes.
10 mg/ml	-			I			
potassium chloride	Potassium chloride B.Braun 4 mmol/ml	monobasic potassium phosphate	Potassium phosphate B.Braun	1 mmol/ml	-	C	
		furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis	1 mg/ml	NS 0.9%	C	
		heparin sodium	Liquémine® Drossapharm	416.7 U/ml	NS 0.9%	C	
monobasic potassium phosphate	Potassium phosphate B.Braun 1 mmol/ml	furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis	1 mg/ml	NS 0.9%	I	Immediate occurrence of a white precipitate in all tubes.
		heparin sodium	Liquémine® Drossapharm	416.7 U/ml	NS 0.9%	C	
		magnesium sulfate	Magnesium sulfate Bichsel	83.3 mg/ml	NS 0.9%	C	
		morphine HCl	Morphine Sintetica	1 mg/ml	NS 0.9%	C	
		norepinephrine acid tartrate	Noradrénaline Sintetica	0.06 mg/ml	D5W	C	
		fentanyl HCl	Sinteny® Sintetica	50 µg/ml	-	C	
		remifentanil HCl	Ultiva® GlaxoSmithKline	0.1 mg/ml	D5W	C	
furosemide	Lasix® Sanofi-Aventis 1 mg/ml NS 0.9%	heparin sodium	Liquémine® Drossapharm	416.7 U/ml	NS 0.9%	C	
		magnesium sulfate	Magnesium sulfate Bichsel	8 mg/ml	GS 2:1	C	
				83.3 mg/ml	NS 0.9%	C	
		morphine HCl	Morphine Sintetica	1 mg/ml	NS 0.9%	C	
	norepinephrine acid tartrate	Noradrénaline Sintetica	0.06 mg/ml	D5W	I	Combination Lasix-Noradrénaline 1-4: occurrence of little needles after 24 hours. Nothing visible in the other tubes. Fast occurrence (30-60 minutes) of little needles in all tubes.	
			0.3 mg/ml	D5W	I		
	Lasix® Sanofi-Aventis 10 mg/ml	magnesium sulfate	Magnesium sulfate Bichsel	8 mg/ml	GS 2:1	C	
		magnesium sulfate	Magnesium sulfate Bichsel	83.3 mg/ml	NS 0.9%	C	
		morphine HCl	Morphine Sintetica	1 mg/ml	NS 0.9%	C	
		norepinephrine acid tartrate	Noradrénaline Sintetica	0.06 mg/ml	D5W	C	
sodium nitroprusside	Nipruss® UCB Pharma 1.2 mg/ml D5W	remifentanil HCl	Ultiva® GlaxoSmithKline	0.1 mg/ml	D5W	C	
				0.3 mg/ml	D5W	I	Fast occurrence (10-30 minutes) of little needles in all tubes.

DISCUSSION

Drug medication errors can be classified as errors in prescription, dispensation, administration, or compliance.¹⁷ Our study focused mainly on dispensation (inadequate diluent or wrong final volume) and administration errors (incompatibilities).¹⁸ Such errors have been the object of numerous studies, especially for drugs administered in the ICU.^{1,19-25} Depending on the study,^{1,18-20,22-25} preparation errors were found to occur for 1–50% of drugs, and incompatibilities were found in 3–25% of combinations. But methods of data collection differ markedly (e.g., open studies, disguised studies, or spontaneous reports), thereby preventing any meaningful comparison with our results. Although the error rates are not comparable, the causes of medication errors are often the same, such as errors in manipulation (e.g., lack of standardized protocols, knowledge, or experience), lack of communication, high workload, or patient-related factors (e.g., number of intravenous accesses). Thus, services such as standardized printed labels, dilution recommendations in the CIS, and an (in)compatibilities table can help prevent medical errors.

Appropriateness of the preparations

The number of inadequately diluted drugs was quite small (<4%). Labels with a preprinted mode of preparation and accessible information in the CIS probably contributed markedly to this positive result.

One of the most inappropriately diluted drugs was potassium chloride, which was often administered peripherally at much higher concentrations (up to 1 mmol/ml) than tolerated to avoid phlebitis or pain (max. 0.04 mmol/ml)¹¹. The standard concentration for potassium chloride appearing on labels is 1 mmol/ml, but this concentration is intended for central intravenous administration. Thus, the use of labels would not have prevented such errors, unless two different labels were provided, one for peripheral and the other for central administration.

Many errors of preparation were also observed for different antibiotics because the recommendations of the CIS, initially configured by a nurse, did not correspond to official data.⁹ After the completion of this study, a pharmacist checked all recommendations in the CIS and corrected the errors.

Adherence to the stability deadlines

Stability deadlines were adhered to properly, except for approximately 3% of the syringes/bags, mainly those containing low stability (24 hours or less) products, such as insulin, furosemide, norepinephrine, sodium nitroprusside, and propofol. These errors are probably due to a lack of regular monitoring of the preparation time on the label. The commonly used flow rates allow most syringes to be emptied within 48 or 72 hours, but not necessarily in 24 hours. The more stable drugs are changed before the end of their shelf life (maximum 72 hours), in contrast to poorly stable drugs. However, the decrease in drug concentration was probably limited and tolerable given the median of four hours during which certain drugs were administered after expiry. The indications on the label or in the CIS are useful, but nothing can replace careful monitoring of expiry dates on labels.

The stability of almost one fifth of the syringes could not be assessed because the syringe was inadequately located on the syringe pump, and the investigator voluntarily abstained from turning the syringes. To improve label readability, the initial location reserved for the date was thus moved from the top of the label to a more central location (Figure 1).

Another fifth of the preparations, mostly ready-to-use Disoprivan[®] syringes, had no local label. These syringes are already labeled, but without specific room to indicate the time of preparation despite having a stability of only 8 hours.¹⁵ In addition, the bags containing maintenance perfusions were often not labeled, even though some electrolytes were added. The labeling of the perfusion bags clearly must be improved.

Assessment of (in)compatibilities between drugs

On average, three different drugs were administered together on the same venous access, but compatibility data in the literature often concern pairs of drugs and are not suitable for solving complex problems of compatibility. Estimates were made with the drug pair compatibility information available, although procedures in ICUs can differ widely from the assay conditions described in the literature.

Approximately half of the observed combinations were documented in the literature as compatible at the same or higher concentrations than those used in our ICU. Because the risk of precipitation generally increases with concentration, we assumed that drug pairs with proven compatibility in concentrated solutions should also be compatible under more diluted conditions. On the other hand, the combinations described as compatible at lower

concentrations than ours were only considered as *potentially compatible*, as were the combinations tested in the literature at different concentrations (i.e., one higher concentration and one lower than observed in our ICU). Assays with more concentrated solutions should be undertaken to ascertain whether these combinations are indeed compatible.

Missing data and contradictory information were classified as “unknown” because no conclusion could be reached based on the literature data alone. Information was lacking particularly for remifentanyl, a relatively new drug, and for monobasic potassium phosphate which is seldom tested in compatibility studies. This gap is unfortunate because intravenous monobasic potassium phosphate is an acidic solution (pH 4.3), which could easily be incompatible either with solutions containing calcium salts or with basic solutions. Data were also missing for compatibilities between drugs and total parenteral nutrition or vitamins mixtures, which were mostly local formulations.

Among the 4.8% of incompatible combinations, half could have been avoided by consulting the compatibility table provided to the nurses. For the other half, the data in the table were incomplete or erroneous and did not permit prediction of the potential incompatibilities. Compatibility problems are not only tedious to solve *a priori*, but they are also difficult to handle in practice. A compatibility table as used in our ICU, carefully completed to avoid errors, can offer a solution, but only a partial one, because there is no mention of concentration, pH, or diluent. Moreover, the compatibility table must be easily accessible. The fact that one half of the incompatible combinations could have been avoided by consulting the table indicates that nurses did not refer to it, probably because it was only available in the pharmacy ward and not at the patients' bedsides.

Incompatibilities between intravenous drugs in the ICU are a widespread problem. Thus, compatibility tables have been developed and evaluated in previous studies.²⁷⁻²⁸ All outcomes of these studies have been comparable: "acceptable but incomplete".

A more developed system consists of a compatibility table with small cards added to provide more detailed information on ambiguous cases. (Bensimon E. *et al.* Implementation of a tool for the management of compatibilities between Y infused products in an ICU, 35th ESCP Congress, Vienna, Austria, 2006). Various other methods have also been proposed, such as having a pharmacist elaborate a specific drug

compatibility table for particular patients²⁷ or using a color code (e.g., red stickers for acidic drugs, blue for basic drugs, yellow for neutral drugs, and black reserved for drugs that should be administered alone).²⁹ However, both methods have drawbacks. For example, they are time consuming, require significant human resources, and demand considerable preliminary work to classify drugs according to their pH. Moreover, some incompatibilities are not due to pH variations.

Our laboratory tests were carried out on the most frequently used drugs to fill gaps in the literature. Nearly 50 new combinations were tested in the laboratory. A large majority of them were compatible; however, new incompatibilities were identified, in particular those between furosemide (basic solution) and other drugs such as norepinephrine, amiodarone (a poorly water-soluble drug that can easily precipitate), or monobasic potassium phosphate. We also observed divergent compatibility results in tests of the same active drug supplied by two different manufacturers. The deviations observed between our results and literature data, as well as differences observed between manufacturers, can be explained by a difference in the pH or buffer capacity of the solutions. Thus, when evaluating drug compatibilities, it is important to consider not only the active substance but also the complete formulation.

It is important to note that the literature data on drug compatibilities often result solely from physical compatibility tests (mainly precipitation) between two drugs. Chemical compatibility or multiple drug compatibility data are much less frequent. Furthermore, the heterogeneous methods used in compatibility studies can lead to conflicting data.³⁰ These factors represent a major limitation of our study.

Improvements in the handling of intravenous drugs

The handling of intravenous drugs can be improved in many ways, for example, by reducing drug preparation in the wards and supplying ready-to-use solutions, by improving the training of nurses, by standardizing intravenous drugs preparations in a computer file, and by having a pharmacist in the ward.^{18,21,23,31} In our ICU, many of these services have already been implemented (i.e., dedicated pharmacist, hotline, access to a computer file listing all intravenous drugs, and introduction of a standard preparation mode in the CIS and on drug labels). Although a comparison between the previous and current states was not possible because these various services were implemented over many years, the relatively low rate of observed errors demonstrates the usefulness of these services.

CONCLUSION

Drug medication errors are a recurrent problem. The relatively low rate of errors observed in this study demonstrated that several solutions exist to decrease errors in the preparation and administration of intravenous drugs. However, the study also underlined some problems that should be addressed to improve the handling of intravenous drugs in the future.

The usage of expired or inadequately diluted intravenous drugs was small. Labels with preprinted preparation methods and information in the CIS probably contributed markedly to this positive result. Thus, these results confirm the helpfulness of these services for nurses.

The occurrence of incompatibilities between two drugs was also small; however, half of these incompatibilities could have been avoided by consulting the compatibility table. This table should be available near the patients. Nevertheless, compatibility issues are difficult problems to solve, and compatibility tables can only be a partial solution.

REFERENCES

- 1 Pourrat X, Antier D, Doucet O, Duchalais A, Lemarié E, Mesny J, Robert M, Meunier P, Rouleau A, Grassin J. [Identification and analysis of errors in prescription, preparation and administration of drugs in intensive care, medicine and surgery at the University Hospital Center of Tours]. *Presse Med.* 2003; 32(19): 876-82.
- 2 Christie IW, Hill MR. Standardized colour coding for syringe drug labels: a national survey. *Anaesthesia.* 2002; 57(8): 793-8.
- 3 Orser BA, Chen RJ, Yee DA. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. *Can J Anaesth.* 2001; 48(2): 139-46.
- 4 Hirabayashi Y, Kawakami T, Suzuki H, Igarashi T, Saitoh K, Seo N. [The effect of colored syringes and a colored sheet on the incidence of syringe swaps during anesthetic management]. *Masui.* 2005; 54(9): 1060-2.
- 5 Fasting S, Gisvold SE. Adverse drug errors in anesthesia, and the impact of coloured syringe labels. *Can J Anaesth.* 2000; 47(11): 1060-7.
- 6 Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs.* 16th ed. Bethesda: ASHP, 2011.
- 7 Trissel LA, Leissing NC. *Trissel's Tables of Physical Compatibility.* 1st ed. Lake Forest: MultiMatrix, Inc., 1996.
- 8 *King Guide to Parenteral Admixtures.* Napa: King Guide Publications, Inc., 2011.
- 9 *Swiss Compendium of Drugs.* 32th ed. Bâle: Documed, 2011.
- 10 *AHFS Drug Information.* 46th ed. Bethesda: ASHP, 2004.
- 11 Keen JH, Baird MS, Allen JH. *Mosby's Critical Care and Emergency Drugs Reference.* 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1996.
- 12 Shulman R, Drayan S, Harries M, Hoare D, Badcott S. *Injectable Drug Administration Guide.* 1st ed. London: Blackwell Science Ltd., 1998.
- 13 *Micromedex® 1.0 (Healthcare Series).* Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc., 2011.
- 14 Thériaque, Banque de données sur le médicament. *Système d'information sur les Produits de santé.* Le Kremlin Bicêtre (France): Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), 2011.
- 15 Allen LV, Levinson RS, Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm.* 1977; 34(9): 939-43.
- 16 *European Pharmacopeia.* 7th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (edqm), 2011.

- 17 American Society of Health-System Pharmacists. Guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50(2): 305-314.
- 18 Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ.* 2003; 326(7391): 684-7.
- 19 Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999; 5(4): 353-9.
- 20 van den Bemt PM, Fijn R, van der Voort PH, Gossen AA, Egberts TC, Brouwers JR. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002; 30(4): 846-50.
- 21 Herout PM, Erstad BL. Medication errors involving continuously infused medications in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004; 32(2): 428-432.
- 22 Flaatten H, Hevroy O. Errors in the intensive care unit (ICU). Experiences with an anonymous registration. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43(6): 614-7.
- 23 Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care.* 2005; 14(3): 190-5.
- 24 Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, Barletta JF, Kane SL, Sherman DS. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2001; 27(10): 1592-8.
- 25 Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 59(11): 815-7.
- 26 Trissel LA. Everything in a compatibility study is important [comment]. *Am J Health Syst Pharm.* 1996; 53(24): 2990.
- 27 Huddleston J, Hay L, Everett JA. Patient-specific compatibility tables for the pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2000; 57(24): 2284-5.
- 28 Wedekind CA, Fidler BD. Compatibility of commonly used intravenous infusions in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Nurse.* 2001; 21(4): 45-51.
- 29 Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system"]. *Anaesthesist.* 2003; 52(5): 409-12.
- 30 Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Faribairn J, Lloyd T, Monsour D, Kakal J. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med.* 2010; 38(9): 1890-8.
- 31 Dean B. Errors in medication administration. *Intensive Care Med.* 1999; 25(4): 341-2.

3. Données non soumises à publication

L'étude a été réalisée dans les quatre unités de soins intensifs adultes que comptait alors le CHUV : les soins intensifs de chirurgie (SIC), le centre des brûlés (CB), ainsi que les unités coronaire (SIMc) et respiratoire (SIMr) des soins intensifs de médecine.

Le protocole de recherche soumis à la commission d'éthique de la recherche clinique de la Faculté de Biologie et Médecine de l'Université de Lausanne (soumission : février 2005, acceptation définitive : mars 2005) figure dans l'annexe 2.

La méthodologie générale de l'étude et les principaux résultats ont été présentés dans l'article qui précède. Ci-dessous figurent des détails sur les méthodes de récolte et de traitement des données ainsi que quelques résultats supplémentaires pouvant s'avérer utiles à la pratique quotidienne.

3.1 récolte des données

Une feuille de récolte de données, présentée en annexe 3, a permis de regrouper toutes les informations issues de MetaVision[®], du dossier médical papier et d'Archimède[®] (application informatique sécurisée du CHUV qui gère l'archivage des dossiers médicaux) ainsi que les données recueillies lors des observations directes. Pour chaque patient, les renseignements suivants ont été consignés :

- *données générales* (initiales du patient, date de naissance, pathologie, ...)
- *voies d'administration* : types de cathéters présents (central, périphérique, Swan-Ganz, dialyse, autre), avec indication du nombre de lumières pour les cathéters centraux
- *médicaments* : nom, diluant, concentration et volume final, contenant, date et heure de préparation, dose administrée, mode d'administration (perfusion continue, intermittente ou bolus), débit ou fréquence d'administration, jour de début et de fin de traitement, information(s) particulière(s) (p. ex. emploi d'une tubulure opaque ou absence d'étiquette)
- *détails de l'administration des médicaments* : les voies d'administration de chaque produit ainsi que les différents branchements réalisés ont été représentés schématiquement sur la feuille de récolte de données.

3.2 traitement des données

L'essentiel de la base informatique utilisée pour l'introduction des données recueillies est présenté ci-dessous. Elle regroupe les informations obtenues sur plusieurs pages, qui détaillent notamment les voies veineuses du patient, les médicaments administrés ou les associations de plusieurs médicaments.

La page « VOIES D'ADMINISTRATION » (figure 30) résume schématiquement les différents cathéters posés chez un patient lors de son séjour aux soins intensifs. Elle offre ainsi un aperçu du nombre de voies disponibles.

TYPE DE VOIE	DATE DÉBUT	DATE FIN
<input checked="" type="checkbox"/> Voie centrale Lumières <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input checked="" type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 Emplacement <input type="text" value="jug. int. D"/>	14.06.2005	17.06.2005
<input checked="" type="checkbox"/> KT périphérique 1 Emplacement <input type="text" value="MSD"/>	03.06.2005	07.06.2005
<input checked="" type="checkbox"/> KT périphérique 2 Emplacement <input type="text" value="MSG"/>	03.06.2005	06.06.2005
<input checked="" type="checkbox"/> KT périphérique 3 Emplacement <input type="text" value="MSG"/>	07.06.2005	14.06.2005
<input checked="" type="checkbox"/> Swan Ganz Lumières <input checked="" type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 introduceur <input checked="" type="checkbox"/> OUI Emplacement <input type="text" value="jug. int. D"/>	03.06.2005	14.06.2005
<input type="checkbox"/> KT dialyse Lumières <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 Emplacement <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Autre voie Emplacement <input type="text"/>		

Figure 30 : voies d'administration avec indication de l'emplacement ainsi que des dates de pose et de retrait

La page « MÉDICAMENTS » permet de visualiser le détail de chaque médicament observé (figure 31) : concentration, diluant, dose, débit, contenant, voie et mode d'administration, horaires, ... Les modes d'administration possibles sont : « perfusion continue » si le produit est administré de façon prolongée, « perfusion discontinue » pour les substances perfusées par intermittence sur de courtes durées (p. ex. antibiotiques) et « bolus » pour les médicaments injectés directement. Dans la pratique, il existe encore une distinction entre les bolus rapides (de quelques secondes) et les injections intraveineuses lentes (de quelques minutes), mais, par simplification, cette différence n'a pas été considérée dans le présent travail.

The screenshot shows a FileMaker Pro window with the title 'MÉDICAMENTS' and a patient ID '377'. The interface includes a 'NOUVEAU' button and a sidebar with 'Fiches : 4907', 'Trouvées : 30', and 'Semi-triées'. The main form contains the following fields:

- Spécialité:** Actrapid G5
- Mode admin:** perfusion continue
- DCI:** insuline
- Voie admin:** SG bleu, KT C ble méd
- Quantité:** 50 U
- Dose:** 0.5 - 22 U/h
- Solvant:** (empty)
- Débit:** 0.5 - 22 ml/h
- Volume solvant:** ml
- Durée perfusion:** (empty)
- Soluté dilution:** G 5%
- Interruption:** (empty)
- Volume final:** 50 ml
- Rinçage voie:** (empty)
- Concentration:** 1 U/ml 1.00
- Voie d'administration adéquate:** OUI NON
- Contenant:** seringue
- Horaire:** (empty)
- Dilution adéquate:** OUI NON PAS CONNU
- Jour début:** 03.06.2005
- Heure début:** 19:30
- Jour fin:** 17.06.2005
- Heure fin:** 18:00
- Remarques:** (empty text area)

At the bottom, there are navigation buttons: HOME, PATIENT, RECHERCHE, CRÉER MÉDIC, and PARAMÈTRES.

Figure 31 : détail de préparation et d'administration pour chaque médicament

L'adéquation de la voie d'administration (périphérique versus centrale) et celle de la dilution du médicament ont été évaluées pour chaque médicament et notifiées sur cette page en cochant les rubriques appropriées.

Les informations trouvées dans la littérature ^[37, 62, 171-174] ont servi de référence pour déterminer si un produit pouvait ou non être administré par voie périphérique. En l'absence de précision, la voie périphérique a été admise comme acceptable, pour autant que l'osmolarité des solutions administrées soit compatible (< 850 mOsmol/L).

Pour s'assurer de la dilution correcte des médicaments, le volume, le type de diluant et la concentration finale ont été vérifiés d'après les recommandations résumées dans l'annexe 4. Celles-ci ont été établies sur la base de plusieurs documents de référence ^[37, 62, 171-173] ainsi que sur les dilutions standard des soins intensifs du CHUV (annexe 1), également admises même si elles ne figuraient pas dans nos ouvrages de référence.

Précisons que, pour les substances où la voie d'administration dépend de la concentration (KCl par exemple), si une solution trop concentrée était passée en périphérie, la dilution a été considérée comme inadéquate, mais pas la voie d'administration, puisqu'il est tout à fait possible d'injecter ce médicament par voie périphérique.

La page « OBSERVATIONS MÉDICAMENTS » regroupe tous les médicaments observés chez un patient un jour précis et à une heure donnée (figure 32).

FileMaker Pro - [observations patients.fp5]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Fiches Scripts Fenêtre Aide

observat...
1

Fiches : 1003
Trouvées : 5
Non triées

OBSERVATIONS MEDICAMENTS

377 a **NOUVEAU**

date **07.06.2005** heure **15:50** **RECHERCHE**

PATIENT

médicaments		concentration / volume	préparation		par de date	débit	durée	conforme
			date	heure				
POUSSE-SERINGUE								
Actrapid G5	1 ml/h = 1 U/h		07.06.2005	0:30		- ml/h	15 h	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
Sufenta	1 ml/h = 5 mcg/h					3 ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
Disoprivan 2% PFS	1 ml/h = 20 mg/h					5 ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
KCl	1 ml/h = 1 mmol/h		07.06.2005	4:00		5 ml/h	12 h	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
Liquémine NS	1 ml/h = 10000 Uj					3 ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
Lasix 5 mg/ml	1 ml/h = 5 mg/h					2 ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
Noradrénaline 50 ml	1 ml/h = 1 mcg/min		06.06.2005	18:00		- ml/h	22 h	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
Cordarone	2 ml/h = 600 mg/j					3 ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
Corotrop 0.5 mg/ml	1 ml/h = 0.5 mg/h		06.06.2005	14:00		- ml/h	26 h	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
Dobutamine	1.2 ml/h=100mcg/min					7.2 ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
Noradrénaline 50 ml	1 ml/h = 1 mcg/min		06.06.2005	21:00		- ml/h	19 h	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
						ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
POMPE								
Glucose 20%	500 ml		06.06.2005			- ml/h	40 h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
MgSO4 + KPhos NS	2g+20mmol ds 100ml		07.06.2005	9:30		5 ml/h	6 h	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
Glucosaline (GS) 2:1	500 ml		07.06.2005			20 ml/h	16 h	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
						ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
						ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
GRAVITE								
Maxipime	2 gr dans NS 100 ml					- ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
Vitamines agressé	110 ml					- ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input checked="" type="radio"/> PAS CONNU
						ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
						ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
						ml/h	h	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> PAS CONNU
BOLUS								
médicaments								
Propofol 1%								
REMARQUE		Précipité blanc sur SG bleu; déjà la veille, avec Propofol -> passés sur intro, mais idem. Chgt tubulure à 16h; précipité dès 17h; diminué [] lasix : pas de précipité à 19h.						
								

100% Utilisation

Figure 32 : détail de chaque médicament observé

Les médicaments sont séparés en quatre blocs, en fonction de leur mode ou dispositif d'administration : pousse-seringue, pompe à, gravité ou bolus. La date et l'heure de la préparation de chaque produit y ont été introduites et le nombre d'heures écoulées depuis la dilution du médicament y a ensuite été automatiquement calculé (colonne « durée »). Il a donc été possible d'évaluer, dans la colonne de droite, si les durées de stabilité étaient respectées, en fonction des informations listées dans l'annexe 4. Pour les quelques

médicaments n'ayant pas de durée de conservation mentionnée dans la littérature, la stabilité a été fixée à 24 heures, après avoir considéré la structure des produits et avoir supposé que, si le produit était stable sur une durée inférieure à 24 heures, une information plus précise figurerait dans la notice officielle ou dans les ouvrages consultés.

Finalement, la page « ASSOCIATIONS » (figure 33) répertorie toutes les combinaisons de plusieurs médicaments observées sur une même voie pour un patient donné, en distinguant les produits administrés en continu de ceux donnés en perfusion intermittente ou en bolus.

The screenshot shows a software interface titled 'ASSOCIATIONS' for patient 'SIC 377'. It lists 15 associations of medications. The interface is organized into columns for 'Médicaments continus', 'Voie', and 'Intermittents'. Each association is numbered and lists specific drugs and their concentrations. For example, Association 1 includes Actrapid G5, KCl, and MgSO4 + KPhos NS under 'Médicaments continus', and Lasix 5 mg/ml and Liqémine NS under 'Intermittents', all administered via 'SG bleu' route. The page also features a sidebar with file management options and a vertical menu of navigation buttons on the right.

Figure 33 : combinaisons observées de plusieurs médicaments sur une même voie

Comme les tests de compatibilités publiés dans la littérature ne sont souvent réalisés qu'entre deux substances, une fonction de la base de données a permis de créer automatiquement, pour chaque association de plusieurs produits, plusieurs fiches dans lesquelles les médicaments sont regroupés par deux (figure 34). Pour chaque association de plusieurs produits, le nombre de paires (et donc de fiches) créées est égal à :

$$C_2^n = \frac{n \cdot (n-1)}{2}$$

où n = nombre de médicaments associés sur une même voie

FileMaker Pro - [Associations]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Scripts Fenêtre Aide

Utilisation

Modèle : Associati

Enreg. : 235

Trouvés : 347

Total : 8421

Non triés

Associations par deux

377

Médicament 1 Actrapid G5 1 U/ml

Médicament 2 KCl 1 mmol/ml

Retour

Concentrations automatiques

OUI NON PAS CONNU

OUI aux mêmes concentrations PAS CONNU, absence de données NON aux mêmes concentrations

OUI à des concentrations inférieures PAS CONNU, controversé NON à des concentrations inférieures

OUI à des concentrations supérieures PAS CONNU, oui à faibles concentrations, non à concentrations élevées NON à des concentrations supérieures

OUI, un produit plus concentré, l'autre moins

Trissel King Micromedex

Tables Trissel Compendium Thériaque

Figure 34 : fiche regroupant deux par deux tous les médicaments associés sur une même voie

Sur chacune des fiches ainsi générées, il est possible de préciser si les deux principes actifs en présence sont compatibles ou non en fonction de leur concentration respective, ou si la compatibilité n'est pas connue. Les bases de données consultées peuvent également être cochées : Trissel, 2005 ; King et al., 2005 ; Micromedex, 2005 ; Trissel et Leissing, 1996 ; Compendium Suisse des Médicaments 2005 ; Thériaque, 2004) [62-64, 171, 175, 176]

En l'absence de consensus international sur l'interprétation des données de la littérature concernant les compatibilités physico-chimiques, les critères suivants ont été appliqués : pour les médicaments *administrés en Y*, il a été admis que le temps de contact est généralement compris entre 15 et 60 minutes [177], compte tenu des variations du débit des perfusions et de la longueur des tubulures. Il est donc important de déterminer si une incompatibilité peut apparaître dans les premières heures qui suivent la mise en contact des deux substances. Par contre, pour les médicaments *en mélange* dans la même perfusion, de même que pour les associations principe actif – soluté, la compatibilité doit être prouvée au minimum sur 24 heures, voire sur 72 heures.

3.3 résultats

Outre les résultats figurant dans l'article, les informations répertoriées dans la base de données ont permis d'obtenir d'autres renseignements concernant :

- les pathologies des patients
- les voies d'administration
- les médicaments utilisés
- les dilutions
- la conservation des préparations
- le mode d'administration
- les associations
- les compatibilités

3.3.1 pathologies des patients

Les pathologies dont souffraient les patients peuvent être regroupées en six grandes catégories, par ordre de fréquence (figure 35) : chirurgie cardio-vasculaire (CCV), cardiologie (CARDIO), neurochirurgie (NCH), chirurgie viscérale (CHV), médecine divers (pneumologie, neurologie, infections, gastroentérologie, néphrologie, intoxications, divers) et chirurgie divers (chirurgie thoracique, ORL, orthopédie, chirurgie vasculaire, chirurgie plastique et reconstructive, pneumologie, polytraumatismes, infections, divers).

Les pathologies observées durant l'étude étaient assez représentatives des affections habituellement rencontrées dans les services de soins intensifs.

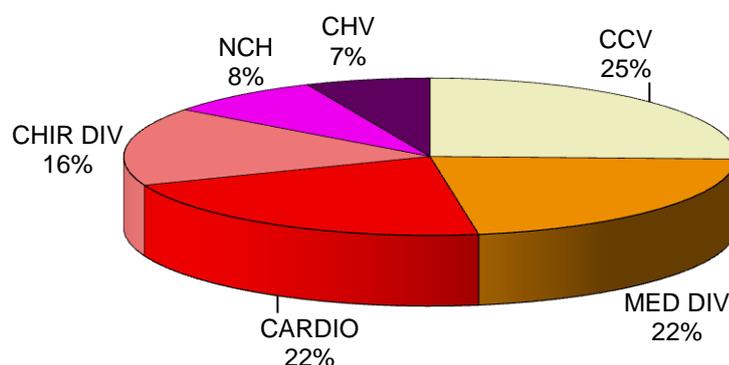


Figure 35 : répartition des pathologies des patients en six grandes catégories

CCV = chirurgie cardio-vasculaire, MED DIV = médecine divers, CARDIO = cardiologie, CHIR DIV = chirurgie divers, NCH = neurochirurgie, CHV = chirurgie viscérale.

3.3.2 voies d'administration

Comme nous l'avons vu, 97.0 % des patients ont eu au moins un cathéter périphérique, 70.0 % un cathéter central et 30.0 % un cathéter de Swan-Ganz. Les pourcentages de cathéters périphériques et de Swan-Ganz étaient semblables entre patients de chirurgie et de médecine ; en revanche, le nombre de cathéters centraux était beaucoup plus élevé en chirurgie. Cette différence est essentiellement due aux patients admis en médecine pour un infarctus aigu du myocarde, patients qui sont très souvent thrombolysés aux urgences avant leur transfert aux soins intensifs. Comme il n'est pas recommandé, compte tenu des risques hémorragiques, de poser un cathéter central pendant au moins 24 heures après une thrombolyse, ces patients n'avaient que 2 ou 3 cathéters périphériques, limitant ainsi le nombre d'accès pour l'administration des médicaments.

Par ailleurs, le nombre de voies disponibles par patient a été répertorié, puisque les problèmes d'incompatibilités entre médicaments sont directement corrélés à ce paramètre. Un cathéter périphérique représente une voie, puisqu'il n'a qu'une seule lumière. Les cathéters de Swan-Ganz ont le plus souvent 3 lumières utilisables, la voie proximale, la voie distale et l'introducteur. Enfin, sur les cathéters centraux, le nombre de lumières peut varier de 1 à 4. Durant l'étude, chaque type de cathéter central a été observé, dans les proportions suivantes : 3.6 % à 1 lumière, 41.9 % à 2 lumières, 49.9 % à 3 lumières et 4.6 % à 4 lumières. Le prix de ces dispositifs augmentant avec le nombre de lumières, des raisons économiques justifient le fait que tous les patients n'aient pas eu d'emblée un cathéter à 4 voies. Ces derniers étaient principalement réservés pour les patients greffés ou brûlés, qui devaient recevoir de nombreux traitements, parmi lesquels certains sont peu courants et dont les compatibilités sont mal étudiées (p. ex. immunosuppresseurs, nutrition parentérale, suppléments d'oligo-éléments).

3.3.3 médicaments utilisés

Le total des médicaments observés a été établi en considérant les diverses DCI, mais sans tenir compte des variations de soluté et/ou de concentration, sauf pour les solutés de perfusion purs (p. ex. NaCl 0.9 % et NaCl 0.45 % correspondent à deux produits). Pour les vitamines, les nutriments parentéraux ou les BAF (solutions de bupivacaïne, adrénaline et fentanyl), dont les formules sont standardisées, chaque mélange différent a été comptabilisé comme un autre médicament. Par contre, comme les perfusions d'entretien contenant des suppléments d'électrolytes peuvent beaucoup varier les unes par rapport

aux autres, seules les différentes compositions ont été comptabilisées (p. ex. entretien + KCl + MgSO₄, entretien + KCl), sans considérer les volumes ni le type de soluté utilisé.

Ces critères ont permis de répertorier 152 médicaments qui ont été classés en fonction de la fréquence de leur utilisation dans l'annexe 5. Les principes actifs les plus utilisés étaient bien évidemment les substances qui soutiennent les fonctions vitales des patients (MgSO₄, insuline, héparine, KCl, noradrénaline, furosémide, dobutamine), les médicaments de sédation et d'analgésie (morphine, fentanyl, propofol), ainsi que les suppléments vitaminiques. Parallèlement, neuf solutés de perfusion ont été comptabilisés : NaCl 0.45 %, NaCl 0.9 %, Glucose 5 %, Glucose 10 %, Glucose 20 %, Glucose 50 %, GlucoSaline 2 : 1, Ringer-lactate Stocker (solution de Ringer-lactate isotonique) et Ringer-lactate.

3.3.4 dilutions

L'un des médicaments qui a posé de fréquents problèmes de dilution était le *Phenhydan*[®] *solution pour injection* (phénytoïne sodique 250 mg / 5 ml). Bien qu'il existe également un *Phenhydan*[®] *concentré pour perfusion* (750 mg / 50 ml), seule la forme « solution » (la seule à faire partie de la liste des médicaments du CHUV) était disponible aux soins intensifs au moment de l'étude. Du fait de sa basicité et de l'absence de tampon, la solution pour injection devrait être administrée pure, car l'addition d'une solution de dilution pourrait suffisamment faire diminuer son pH pour que de la phénytoïne précipite. Une directive du CHUV autorisait néanmoins une éventuelle dilution de cette solution à une concentration finale comprise entre 1 et 6.7 mg/ml, à la condition expresse de perfuser en Y une solution de NaCl 0.9 % et de mettre un filtre à 0.22 µm entre le médicament et le patient, afin de retenir d'éventuelles particules de précipité^[178]. Cependant, aucune des 10 administrations de *Phenhydan*[®] répertoriées durant l'étude n'était conforme à ces recommandations. Soit le principe actif était administré en injection intraveineuse lente après dilution dans 20 ml de NaCl 0.9 % et sans filtre (2 cas), soit il était perfusé en solution (20-100 ml de volume final), sans filtre sur la tubulure de perfusion. Une perfusion de NaCl 0.9 % coulait en Y seulement dans 2 cas sur 8 ; dans 2 autres cas, le *Phenhydan*[®] était administré seul sur une voie, et dans les 4 cas restants, de nombreux autres médicaments étaient perfusés en Y. De plus, le *Phenhydan*[®] a été dilué une fois dans du Glucose 5 %, mélange qui n'est pas indiqué puisque les solutions glucosées sont plus acides (pH ≈ 4) que le NaCl 0.9%.

Suite à ces observations, afin d'améliorer l'utilisation de la phénytoïne intraveineuse, nous avons proposé aux soins intensifs de réserver le *Phenhydan*[®] *solution pour injection* aux injections de petites doses et d'utiliser également du *Phenhydan*[®] *concentré pour perfusion*, qui contient un tampon et est prévu pour l'administration de doses de charge élevées. Un document d'information expliquant la différence entre les deux formes a été préparé par un pharmacien et placé dans l'armoire où était rangé le Phenhydan[®]. Par ailleurs, une étude en laboratoire a été réalisée pour évaluer la stabilité d'un mélange de ces deux spécialités (voir partie pratique, chapitre 3).

3.3.5 conservation des préparations

Lors de l'évaluation du respect de la validité des préparations observées, environ 3% des seringues/poches se sont révélées échues. Parmi ces préparations échues, la moitié coulait encore, tandis que l'autre moitié avait probablement été maintenue près du patient pour permettre une reprise rapide du traitement si nécessaire. Dans ces cas-là, il existe un risque que le contenu de la seringue soit ré-administré sans qu'il y ait eu contrôle de la date d'expiration. Il faudrait donc encourager les soignants à éviter de laisser des préparations inutilisées sur les pousse-seringues.

Outre la durée de validité des préparations, nous avons également évalué la conformité de la protection contre la lumière des principes actifs photosensibles (nimodipine, nifédipine, nitroprussiate de sodium, vitamines, mélange de bupivacaine-adrénaline-fentanyl). En tout, 88.7 % d'entre eux étaient correctement protégés de la lumière et 8.1 % seulement partiellement (le plus souvent seulement la poche et pas la tubulure).

Or, si l'utilisation d'une poche opaque est assez spontanée, la tubulure ne doit pas être négligée. Sachant que le volume d'une tubulure est d'environ 2 ml^[179], et que les débits peuvent varier de 0.1 ml/h à 15 ml/h, la durée d'exposition à la lumière dans la tubulure sera comprise entre une dizaine de minutes et plus de 20 heures. L'emploi d'une tubulure opaque peut donc s'avérer nécessaire et cette éventualité doit être envisagée pour chaque médicament photosensible, en fonction de son utilisation.

La nimodipine (Nimotop[®] 0.2 mg/ml), par exemple, n'est pas répertoriée dans le tableau de l'annexe 1, mais l'indication « à l'abri de la lumière » figure sur l'étiquette pré-remplie. Parmi les 10 seringues de Nimotop[®] observées, 7 d'entre elles étaient brunes et, dans 2 cas, étaient reliées à une tubulure transparente. Selon les informations du Compendium^[171], la solution de nimodipine garde son efficacité pendant 10 heures sous

une lumière artificielle tamisée, ce qui correspond au type d'éclairage des soins intensifs (sauf peut-être dans les box situés près des fenêtres). Les débits d'administration étant au minimum de 2.5 ml/h, il est envisageable d'utiliser une tubulure transparente, car le produit n'y restera pas plus d'une heure. Par contre, le contenu de la seringue peut y rester jusqu'à 20 heures de suite ; elle doit donc être protégée de la lumière.

Le nitroprussiate de sodium (Nipruss[®]), par contre, nécessite une protection complète de la lumière, car il peut se dégrader rapidement. Les 78 seringues de Nipruss[®] observées étaient effectivement brunes, mais 4 d'entre elles (5 %) avaient une tubulure transparente au lieu de noire. Dans ces cas, une dégradation du principe actif dans la tubulure n'est pas à exclure, surtout si le débit d'administration est faible.

3.3.6 mode d'administration

La voie d'administration choisie était adéquate dans 99.3 % des cas. Seules 33 préparations (0.7 %) ont été perfusées par voie périphérique alors que celle-ci était considérée comme inadaptée, particulièrement du Rivotril[®] (15 fois), de la Dobutamine (5 fois), de la Cordarone[®] (4 fois), du Nipruss[®] (3 fois) et de la Dopamine (3 fois). Une administration par voie centrale est importante pour des médicaments dont l'osmolarité est élevée et qui peuvent provoquer des phlébites en périphérie. Dans notre étude, les quelques rares perfusions d'une solution phlébogène par voie périphérique étaient souvent dues à l'absence de voie centrale. Chez quatre patients seulement, une voie centrale était également présente, mais dans deux cas, le médicament phlébogène avait été isolé sur la voie périphérique pour éviter des incompatibilités sur la voie centrale, où de nombreux autres médicaments coulaient déjà.

3.3.7 associations

Une compilation des informations de la base de données a permis d'en extraire les associations de deux médicaments, ou plus, les plus fréquemment rencontrées ; celles-ci sont listées dans l'annexe 6. La dénomination « entretien » regroupe tous les solutés de perfusion couramment utilisés : NaCl 0.9 %, Glucose 5 %, GlucoSaline 2 : 1, Ringer-lactate ou Ringer-lactate Stocker.

Certaines catégories de médicaments n'étaient presque jamais combinées entre elles car, comme nous l'avons déjà vu, les différentes voies des cathéters centraux étaient réservées chacune à une famille de produits : sur la voie proximale, les amines et autres médicaments cardio-actifs étaient accompagnés d'une perfusion d'entretien simple

servant de « pousse-amines » ; la voie médiane, quand elle était présente, regroupait la sédation (morphine, fentanyl, midazolam, propofol, ...) ou la nutrition parentérale et les vitamines ou oligo-éléments associés ; sur la voie distale, utilisée pour tout le reste, coulait généralement aussi une perfusion d'entretien, pouvant contenir des électrolytes comme le $MgSO_4$ ou le KCl. Sur un cathéter de Swan-Ganz, les voies proximale et distale avaient les mêmes fonctions, et l'introducteur était le plus souvent utilisé pour perfuser des liquides de remplissage ou des dérivés sanguins, ou éventuellement la sédation. Enfin, si le patient n'avait que deux voies périphériques, l'une servait pour les amines, la seconde pour les autres médicaments. Durant l'étude, cette convention tacite a presque toujours été respectée, sauf pour quatre patients, chez qui tous les produits étaient sur la même voie, y compris les amines, parce qu'il n'y avait qu'un seul accès veineux disponible (un seul cathéter périphérique, un Drum-Catheter ou un cathéter central avec une voie bouchée). Ces cas, peu fréquents, montrent que les soignants sont parfois obligés de s'adapter aux situations cliniques des patients, même si les compatibilités ne sont pas prouvées ou si des incompatibilités existent.

3.3.8 compatibilités

Les compatibilités ont été vérifiées selon les données disponibles dans plusieurs ouvrages [23, 28, 45, 46, 63, 66]. Les cinq derniers synthétisent les résultats de nombreuses études publiées. Le « Trissel's Tables » [63], par contre, présente des données un peu différentes. Les auteurs ont cherché à tester un grand nombre de compatibilités de façon automatisée en mélangeant des produits deux par deux dans du Glucose 5 % ou du NaCl 0.9 % et en vérifiant par spectrophotométrie (à deux longueurs d'onde différentes) l'apparition d'un précipité ou d'un changement de couleur dans les trois heures qui suivaient. Les concentrations choisies pour chaque substance étaient quatre fois supérieures à celles habituellement utilisées ; l'avantage de cet ouvrage est donc que les concentrations testées sont souvent plus proches de celles des soins intensifs que dans les autres sources de référence.

En moyenne, trois produits différents coulaient en même temps sur la même voie. Les données de compatibilités de la littérature, souvent établies entre deux médicaments seulement, étaient donc insuffisantes, d'autant plus si l'on considère que le nombre maximal de médicaments observés sur une même voie durant cette étude était de 12 (9 en perfusion continue et 3 en bolus ou mini-perfusion). Le problème des compatibilités peut donc vite devenir très compliqué à résoudre. En effet, même si ces produits s'avèrent

compatibles deux à deux, il n'est pas vraiment possible de prédire ce qui va se passer lorsque toutes ces substances seront en contact en même temps. Il serait donc utile d'effectuer des études plus approfondies concernant certaines associations multiples. Quelques-unes ont d'ailleurs été testées dans le cadre de ce travail de thèse.

La pratique des soins intensifs du CHUV consistant à regrouper les médicaments sur les différentes voies d'administration par classe thérapeutique pourrait de son côté conduire à une simplification de ces problèmes de compatibilités : ces dernières ne seraient ainsi plus à vérifier entre tous les médicaments, mais seulement entre médicaments de chaque classe.

Si l'on considère le taux d'associations incompatibles observé durant notre étude (4.7%), il est relativement bas en comparaison d'autres études publiées dans la littérature (3 à 19 %) [73, 130, 152, 180, 181]. Il semble donc possible d'évaluer quantitativement l'impact positif des aides à disposition des soignants (notamment le tableau de compatibilités) sur les risques d'incompatibilités. Il est cependant difficile d'effectuer une vraie comparaison entre études, car elles n'ont pas toutes été réalisées dans des services identiques (médecine interne, soins intensifs adultes, néonatalogie) et les méthodologies utilisées ne sont pas toujours semblables.

3.4 tests au laboratoire

La méthodologie et les résultats de ces tests ont déjà été présentés dans l'article. Il convient simplement de signaler ici que les essais pratiqués sur le propofol restent très approximatifs et que les résultats sont à considérer avec prudence. Trissel^[182] ayant décrit des ruptures d'émulsion (coalescence ou crémage) survenues suite au mélange du propofol avec des solutions incompatibles, ces mêmes phénomènes ont été recherchés lors de nos tests de laboratoire. Mais il n'est pas certain qu'une méthode visuelle suffise à déterminer une interaction avec le propofol, d'autant plus que l'émulsion est initialement blanche et ne permet pas de détecter la formation d'un éventuel précipité. Pour affiner ces résultats, il aurait fallu du matériel dont notre laboratoire ne disposait pas, par exemple un microscope avec une résolution permettant de mesurer un changement dans la taille des gouttelettes.

2

ADMINISTRATION EN Y DE MEDICAMENTS INTRAVEINEUX DANS LES UNITES DE SOINS INTENSIFS : INCOMPATIBILITE DU DIHYDROGENOPHOSPHATE DE POTASSIUM ET DU FUROSEMIDE

ADMINISTRATION EN Y DE MEDICAMENTS INTRAVEINEUX DANS LES UNITES DE SOINS INTENSIFS : INCOMPATIBILITE DU DIHYDROGENOPHOSPHATE DE POTASSIUM ET DU FUROSEMIDE

1. Introduction

Au cours de l'étude présentée au chapitre précédent, un précipité blanc et dense a été observé à plusieurs reprises dans les tubulures et cathéters de certains patients (figure 36). Avant même la fin de l'étude, nous avons donc cherché à identifier la cause de ces incompatibilités avérées.



Figure 36 : exemple de précipité observé dans la tubulure d'un patient de soins intensifs (échelle en cm)

Les six premiers patients chez lesquels un précipité a été observé recevaient, entre autres, du furosémide et du dihydrogénophosphate de potassium. Des tests de compatibilités en éprouvette ont été réalisés sur tous les médicaments de ces patients, en se focalisant particulièrement sur les deux molécules précitées. La solubilité du furosémide pouvant jouer un rôle dans ces incompatibilités, une étude supplémentaire a été menée pour évaluer la solubilité du furosémide en fonction du pH.

Les résultats de ces travaux, résumés en français ci-dessous, sont décrits dans l'article ci-après, accepté par le *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (JCPT). Quelques résultats supplémentaires, non publiés, sont présentés à la suite de l'article, en page 119.

2. Données acceptées pour publication

2.1 résumé de l'étude

Ce qui est connu et Objectifs : les incompatibilités physico-chimiques entre médicaments intraveineux sont un problème récurrent dans le domaine hospitalier. La présente étude a été menée suite à l'observation de précipités médicamenteux lors d'administrations en Y dans nos unités de soins intensifs.

Méthode : nous avons d'abord effectué une recherche de littérature sur les médicaments injectables impliqués dans les précipités observés. Nous avons ensuite réalisé au laboratoire des tests de compatibilités physico-chimiques sur les combinaisons de médicaments potentiellement incompatibles non reportées dans la littérature.

Résultats et Discussion : parmi tous les médicaments testés, seules les présences simultanées en solution de furosémide et de midazolam ou de furosémide et de KH_2PO_4 se sont avérées physiquement incompatibles. La solubilité pH-dépendante du furosémide était à la base des incompatibilités observées.

Ce qui est nouveau et Conclusion : le KH_2PO_4 n'est pas compatible avec le furosémide dans les gammes de concentration utilisées dans nos unités de soins intensifs et ces deux médicaments ne devraient pas être administrés ensemble sur la même voie intraveineuse. D'autres solutions médicamenteuses tamponnées à un pH bas ne devraient pas non plus être administrées en Y avec des solutions de furosémide.

2.2 article accepté pour publication

**Y-site intravenous drug administration in intensive care units:
incompatibility of monobasic potassium phosphate and furosemide**

Short title: Y-site injection in intensive care units

Key words: Drug incompatibility; Y-site injection

Authors:

V. Humbert-Delaloye, PharmD, PhD Candidate¹⁻², M. Berger-Gryllaki, PharmD PhD¹, P. Voirol, PharmD PhD¹, B. Testa, PharmD PhD Prof. Em¹ and A. Pannatier, PharmD PhD Prof¹⁻²

¹Department of Pharmacy, University Hospital Centre (CHUV), Lausanne, Switzerland.

²School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland.

Address for correspondence:

Valia Humbert-Delaloye, Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland

Valia.Humbert-Delaloye@chuv.ch

Tél : ++ 41 21 314 43 05

Fax : ++41 21 314 49 92

Article accepté par le Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (15 juin 2011).

Y-site intravenous drug administration in intensive care units: incompatibility of monobasic potassium phosphate and furosemide

Abstract

What is known and Objective: Physicochemical incompatibilities between intravenous drugs are a recurrent problem in hospital settings. We undertook an investigation of drug precipitation observed during Y-site administration in our intensive care units (ICUs).

Methods: We conducted a literature search on the injectable drugs involved in the observed precipitates and undertook laboratory physicochemical incompatibility testing of potentially incompatible drug-combinations not reported in the literature.

Results and Discussion: Among the drugs tested, only furosemide with midazolam or KH_2PO_4 were physically incompatible. The pH-dependent solubility of furosemide was the basis of the observed incompatibilities.

What is new and Conclusion: Monobasic potassium phosphate is not compatible with furosemide in the concentration ranges used in our ICU and should not be administered together in the same intravenous line. Other drug formulations buffered to a low pH should not be administered with furosemide solutions either.

What is known and Objective

Physicochemical incompatibilities between intravenous drugs are a recurrent and major problem in hospitals and mainly in intensive care units (ICU), where patients are often administered several drugs simultaneously by the intravenous route. Poorly documented (in)compatibilities involve intravenous monobasic potassium phosphate (KH_2PO_4), which is frequently used to supplement hypophosphatemic patients or to rapidly compensate a hypercalcemia. Recently, routine visits of the pharmacist in the adult ICU of our University Hospital revealed marked white cloudy precipitates in central intravenous catheters on six occasions in less than a month. The patients concerned received 4 to 8 drugs simultaneously in the same intravenous line (same lumen of the central venous catheter), including monobasic potassium phosphate (Table 1). The aim of this study was to identify and explain the observed incompatibilities.

	human insulin 1 U/ml, D5W	potassium chloride 1 mmol/ml, undiluted	monobasic potassium phosphate variable concentration, NS	furosemide sodium variable concentration, NS	heparin sodium 416.7 U/ml, NS	magnesium sulfate variable concentration, NS	other	solute
Patient 1	X	X	X 0.8 mmol/ml	X 10 mg/ml	X	X 20 mg/ml	G20%	NS
Patient 2		X	X 1.0 mmol/ml	X 1 mg/ml	X			GS
Patient 3		X	X 0.4 mmol/ml	X 1 mg/ml		X 18 mg/ml	propofol 2%, undiluted midazolam 1 mg/ml, D5W remifentanil 0.12 mg/ml, D5W	NS
Patient 4	X	X	X 0.6 mmol/ml	X 1 mg/ml	X			NS
Patient 5	X	X	X 0.2 mmol/ml	X 5 mg/ml	X	X 20 mg/ml	propofol 2%, undiluted	NS
Patient 6			X 0.2 mmol/ml	X 5 mg/ml	X	X 8 mg/ml		NS

Table 1 – Drugs administered in the same intravenous line in six patients in the catheter of whom a white cloudy precipitate was observed

NS = NaCl 0.9%

D5W = Dextrose 5%

G20% = Dextrose 20%

GS = Dextrose 5% - NaCl 0.9% (2:1)

Methods

Literature search

A search for literature reports of incompatibilities between pairs of drugs administered to each patient was performed (1-3).

Visual assays

In the absence of published information, visual assays were performed in our quality control laboratory to assess the compatibility of monobasic potassium phosphate with furosemide, heparin sodium, human insulin, magnesium sulfate, midazolam, propofol or remifentanyl as well as the compatibility of furosemide with midazolam or magnesium sulfate.

Drugs were tested pairwise. The tests were performed in transparent and colorless glass test-tubes with a flat base and an internal diameter of 16 mm. The concentrations and solvents chosen were the same as commonly used in our adult ICU : (i) furosemide sodium (Lasix[®] Aventis Pharma 10 mg/ml, 2 ml) 1 mg/ml (pH = 7.53) in NaCl 0.9% (NS) and 10 mg/ml (pH = 8.74) undiluted, (ii) heparin sodium (Liquemine[®] Roche 5000 UI/ml, 5 ml) 416.7 UI/ml in NS (pH = 6.55), (iii) human insulin (Actrapid[®] HM Novo Nordisk 100 UI/ml, 10 ml) 1 UI/ml in dextrose 5% (D5W) (pH = 4.73), (iv) magnesium sulfate (Magnesium Sulfate[®] Bichsel 100 mg/ml, 10 ml) 8 mg/ml (pH = 5.75) and 83.3 mg/ml (pH = 6.24) in NS, (v) midazolam (Dormicum[®] Roche 5 mg/ml, 3 ml) 1 mg/ml in D5W (pH = 3.35), (vi) monobasic potassium phosphate (Potassium Phosphate[®] B. Braun 1 mmol/ml, 10 ml) 1 mmol/ml (pH = 4.10) undiluted, (vii) propofol (Disoprivan[®] PFS AstraZeneca 20 mg/ml, 50 ml) 20 mg/ml (pH = 7.67) undiluted, (viii) remifentanyl hydrochloride (Ultiva[®] GSK 5 mg) 0.1 mg/ml in D5W (pH = 3.14).

For each pair of drugs, four different tests were performed, namely: (i) 1 mL + 1 mL, no mixing, (ii) 1 mL + 1 mL, mixing, (iii) 1 mL + 4 mL, mixing, (iv) 4 mL + 1 mL, mixing. Duplicate combinations were prepared, with permutation of the order of addition for the two combinations. We chose a 1:1 ratio according to Allen et al (5). We also used 1:4 and 4:1 ratios to simulate cases where one of the two drugs is administered faster than the other and will thus reach higher concentrations at the tubing Y-site. The two drugs were mixed with a Mini Vortexer[®] VWR during 5 seconds. We also carried out a 1:1 ratio test without mixing, to better simulate a Y-injection where mixing is not always immediate and homogenous. Glass tubes were closed with plastic screw caps and maintained at room temperature (about 22°C) for 24 hours without light protection. Solutions were examined for any visible change (precipitate, color change, gas emission) after 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 and 24 hours and the pH was measured after 0.25, 0.5, 1 and 2 hours. In accordance with the requirements of the European Pharmacopeia (4), tubes were inspected macroscopically, first against a white background to look for any color appearance and then against a black background with polarized light to look for a precipitate, opacity or

creaming of lipidic solutions. Drugs were considered compatible when no change was detectable within 24 hours.

Determination of the solubility of furosemide as a function of pH

Among all checked drugs, furosemide is known to be a frequent source of incompatibilities. Indeed, due to its acidic properties it must be solubilized in a slightly basic solution and is often incompatible with other drugs, mainly basic ones which must be solubilized in slightly acidic solutions. We therefore determined the pH-dependent solubility of furosemide. Phosphate buffers (dibasic sodium phosphate dihydrate, Merck, Germany, n° 1.19753.0250 and citric acid, Hänseler AG, Switzerland, n° 6-0160-2) were prepared and adjusted at pH 2.00 ± 0.05 , 3.00 ± 0.05 , 4.00 ± 0.05 , 5.00 ± 0.05 , 6.00 ± 0.05 , 7.00 ± 0.05 and 8.00 ± 0.05 . Other buffers (sodium carbonate anhydrous, Merck, Germany, n° 1.06392.0500 and sodium hydrogen carbonate, Sigma-Aldrich, USA, n° S6297) were prepared for pH = 9.00 ± 0.05 and pH = 10.00 ± 0.05 (6). About 600 mg of furosemide powder were added to 10.0 ml of each pH-solution and agitated for 6 hours for maximal dissolution. The solutions were then filtered with a $0.45 \mu\text{m}$ -filter (Acrodisc® PALL LC 13 mm Syringe with $0.45 \mu\text{m}$ PVDF Membrane) and their pH measured and adjusted to 8.00 ± 0.05 with NH_3 17.5 or 3.5% or HCl 0.5 N. A pH-value of 8 was chosen because it is close to that of Lasix® solutions. The concentration of furosemide was measured by HPLC without dilution in all filtered solutions. The volume injected into the chromatograph was $100 \mu\text{l}$ for the pH 2, 3 and 4 solutions, and $50 \mu\text{l}$ for the other solutions. Furosemide concentrations were determined according to the HPLC method of the European Pharmacopeia (7).

Results and Discussion

Of the drug pairs studied, only the simultaneous administration of midazolam and furosemide (2) is reported to have led to a precipitate, whereas data about the compatibility of the Y-injection of magnesium sulfate with potassium phosphate (1, 2) are controversial. There was no information on the compatibility of magnesium sulfate with furosemide or of monobasic potassium phosphate with furosemide, heparin sodium, human insulin, midazolam, propofol or remifentanyl.

In our study, monobasic potassium phosphate and furosemide showed physical incompatibility, with the formation within a few minutes of a dense cloudy white precipitate. Concentration seemed to play a role, since the precipitate appeared more rapidly with the

10 mg/ml furosemide solution than the 1 mg/ml. Later tests with monobasic potassium phosphate at 0.625 mmol/ml yielded similar results (data not shown). Simultaneous administration of midazolam and furosemide also led to a precipitate rapidly, while the mixing of magnesium sulfate with monobasic potassium phosphate was visually compatible for 24 hours at the tested concentrations.

The results of pH measurements for the mixtures containing monobasic potassium phosphate are shown in Figure 1. When a precipitate was visible (i.e. monobasic potassium phosphate + furosemide 1 or 10 mg/ml), a dramatic drop in pH was observed. Such a drop in pH was also observed with furosemide + midazolam: furosemide 1 mg/ml with a pH of 7.53 and midazolam 1 mg/ml with a pH of 3.35 led to a mixture with a pH of 4.52.

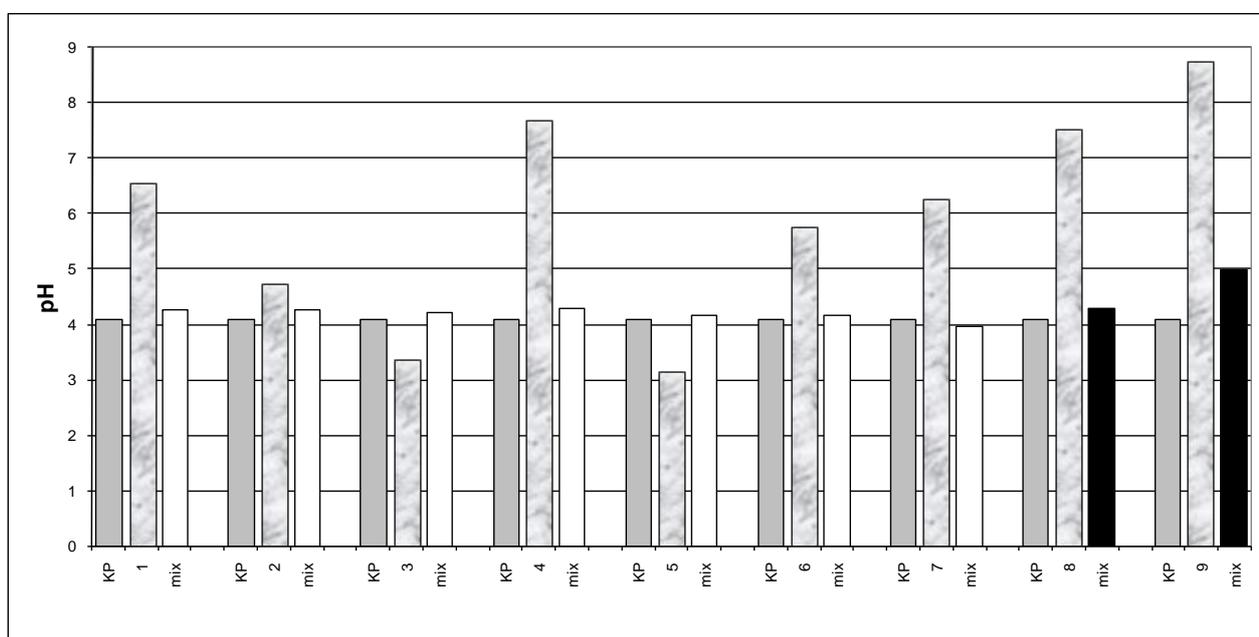


Fig. 1 – pH values of each tested single-drug solution and their pairwise mixtures.

For each mixture, the pH represented here is the mean of the pH values measured at 0.25, 0.5, 1 and 2 hours for the 1:1 assay. If the mixture of two drugs was compatible, the result (mix) is represented with a white bar, while black bars correspond to the formation of a precipitate. Standard deviations were small (≤ 0.1) and are not shown.

Key : KP = monobasic potassium phosphate; 1 = heparin sodium; 2 = human insulin; 3 = midazolam; 4 = propofol ; 5 = remifentanyl; 6 = magnesium sulfate 8 mg/ml; 7 = magnesium sulfate 83.3 mg/ml; 8 = furosemide 1 mg/ml; 9 = furosemide 10 mg/ml.

Three other mixtures, namely monobasic potassium phosphate with heparin sodium, magnesium sulfate or propofol, also showed a significant pH change, but without precipitation. As for the mixtures of monobasic potassium phosphate with insulin, midazolam or remifentanyl, they showed only a light pH variation.

Of the pairs investigated, only two appeared to be incompatible: a) midazolam and furosemide, known to be incompatible, and b) monobasic potassium phosphate and

furosemide, reported here for the first time. Our investigation showed as expected from the structure of furosemide that its solubility was indeed pH-dependent (practically insoluble at $\text{pH} < 6$, 10 mg/ml at $\text{pH} = 7$, 15 mg/ml at $\text{pH} = 8$ and 35 mg/ml at $\text{pH} = 9$ and 10).

Furosemide is an organic acid with a pK_a of 3.9. The drug is much more soluble at neutral and basic pH-values when its anionic form predominates. The solubility of furosemide is comparable to that of other sparingly-soluble ionizable drugs presented by Avdeef (9) and, in our study, the concentrations of furosemide measured at low pH [$\text{pH} = 2$ and 6] were similar to those described by Beyers (10). Even if the buffer may also be a significant factor in drug solubility (11), pH appeared to be the only critical factor for the stability of furosemide (12). Lasix[®] for injection, which has a high pH (8.90), will thus be incompatible with acidic solutions. In our case, addition of acidic solutions, either monobasic potassium phosphate 1 mmol/ml ($\text{pH} = 4.10$; cf. Figure 1) or midazolam 1 mg/ml in dextrose 5% ($\text{pH} = 3.35$) lowered the pH enough for a portion of the drug to precipitate.

The literature indicates that furosemide is indeed incompatible with acidic drug formulations (e.g. ciprofloxacin ($\text{pH} = 3.9-4.5$), milrinone ($\text{pH} = 3.2-4.0$), gentamicin ($\text{pH} = 3.0-5.5$), netilmicin ($\text{pH} = 3.5-6.0$), labetalol ($\text{pH} = 3.0-4.0$), famotidine ($\text{pH} = 5.0-5.6$), vinorelbine ($\text{pH} = 3.5$) and gemcitabine ($\text{pH} = 2.7-3.3$)) (3, 13- 19). However, formulations with neutral or basic pH are compatible with furosemide (e.g. tirofiban ($\text{pH} = 6.5$), dexamethasone ($\text{pH} = 8.0-9.0$), ceftazidime ($\text{pH} = 6.0- 8.0$)) (3, 20-22).

The other solutions producing an important shift in pH without formation of a precipitate indicate that the solubilities of heparin sodium, magnesium sulfate and propofol are not pH-dependent. Finally, the reported incompatibility of magnesium sulfate with potassium phosphate (1) could not be reproduced in this study, possibly due to different concentrations or other factors. Under our conditions, no precipitate was apparent and this association is considered as compatible, in agreement with another report (2).

What is new and Conclusion

Monobasic potassium phosphate is not compatible with furosemide in the concentration ranges used in our ICU and should not be administered together in the same intravenous line. Other drug formulations buffered to a low pH should not be administered with furosemide solutions either.

References

- 1 King Guide to parenteral admixtures (2005), Napa : King Guide Publications, Inc.
- 2 Trissel LA, Leissing NC. (1996) Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1st ed. Lake Forest
- 3 Trissel LA. (2005) Handbook on Injectable Drugs. 13th ed. Bethesda
- 4 European Pharmacopoeia (2008), edition 6.0, Strasbourg. 2.2.1 : Clarity and degree of opalescence of liquids, visual method and 2.2.2 : Degree of coloration of liquids.
- 5 Allen LV, Jr., Levinson RS, Phisutsinthop D. (1977) Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm*, 34(9), 339-943
- 6 Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Hämatologie und Humangenetik, 8. Auflage, Basel, 1979, 60-62
- 7 European Pharmacopoeia (2008), edition 6.0, Strasbourg, monograph on furosemide
- 8 United States Pharmacopoeia (2010), 33rd edition
- 9 Avdeef A. (2007) Solubility of sparingly-soluble ionizable drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 59, 568-590
- 10 Beyers H, Malan SF, van der Watt HG, de Villiers MM. (2000) Structure-Solubility Relationship and Thermal Decomposition of Furosemide. *Drug Dev Ind Pharm*, 26(10), 1077-1083
- 11 Narazaki R, Sanghvi R, Yalkowsky SH. (2007) Estimation of drug precipitation upon dilution of pH-controlled formulations. *Mol Pharm*. 4(4), 550-555
- 12 Shah KA, Das Gupta V, Stewart KR. (1980) Effect of pH, chlorobutanol, cysteine hydrochloride, ethylenediaminetetraacetic acid, propylene glycol, sodium metabisulfite, and sodium sulfite on furosemide stability in aqueous solutions. *J Pharm Sci*, 69(5), 594-596
- 13 Jim LK. (1993) Physical and chemical compatibility of intravenous ciprofloxacin with other drugs. *Ann Pharmacother*, 27(6), 704-707
- 14 Riley CM. (1988) Stability of milrinone and digoxin, furosemide, procainamide hydrochloride, propranolol hydrochloride, quinidine gluconate, or verapamil hydrochloride in 5% dextrose injection. *Am J Hosp Pharm*, 45(10), 2079-2091
- 15 Thompson DF, Allen LV Jr, Desai SR, Rao PS. (1985) Compatibility of furosemide with aminoglycoside admixtures. *Am J Hosp Pharm*, 42(1), 116-119

- 16 Zeisler J, Alagna C. (1993) Incompatibility of labetalol hydrochloride and furosemide. *Am J Hosp Pharm*, 50(12), 2521-2522
- 17 Kevi X, Gagnon N, Bisson C, Desmarais M, LeBel M. (1993) Stability of famotidine in polyvinyl chloride minibags and polypropylene syringes and compatibility of famotidine with selected drugs. *Ann Pharmacother*, 27(4), 422-426
- 18 Trissel LA, Martinez JF. (1994) Visual, turbidimetric, and particle-content assessment of compatibility of vinorelbine tartrate with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*, 51(4), 495-499
- 19 Trissel LA, Martinez JF, Gilbert DL. (1999) Compatibility of gemcitabine hydrochloride with 107 selected drugs during simulated Y-site injection. *J. Am Pharm Assoc (Wash)*, 39(4), 514-518
- 20 Bergquist PA, Manas D, Hunke WA, Reed RA. (2001) Stability and compatibility of tirofiban hydrochloride during simulated Y-site administration with other drugs. *Am J Health Syst Pharm*, 58(13), 1218-1223
- 21 Negro S, Rendon AL, Azuara ML, Sánchez Y, Fernández-Carballido A, Barcia E. (2006) Compatibility and stability of furosemide and dexamethasone combined in infusion solutions. *Arzneimittelforschung*, 56(10), 714-720
- 22 Servais H, Tulkens PM. (2001) Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(9), 2643-2647

3. Données non soumises à publication

3.1 commentaires sur la méthode de dosage du furosémide

La composition exacte des tampons utilisés pour évaluer la solubilité du furosémide en fonction du pH figure en annexe 7.

La méthode de la Pharmacopée Européenne ayant servi à déterminer les concentrations de furosémide n'a pas été détaillée dans l'article. Le matériel utilisé était le suivant : HPLC Waters 2695 Alliance[®] Separations Module (Waters Corp., Milford, MA, USA), constitué d'un échantillonneur automatique, d'une pompe mélangeuse à basse pression à 4 voies, d'un dégazeur à vide en ligne et d'un four à colonne. Le système était piloté par le logiciel Empower[®] Software. La phase stationnaire consistait en une précolonne *Symmetry[®] C18 Guard Column 3.9 x 20 mm* (n° WAT054225) de Waters reliée en série à une colonne *Chromolith[®] Performance RP-8e, 100 x 4.6 mm, 2 μm* (n° 1.51468) de Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland. La phase mobile a été préparée comme suit : dissolution de 0.2 gr de KH_2PO_4 (Merck, Deutschland, n° 1.05108.0500) + 0.25 gr de cétrimide (FeF Chemicals A/S, n° 8070004P) dans 70 ml d'eau, ajustement du pH à 7.00 ± 0.05 avec du NH_3 17.5% puis ajout de 30 ml de 1-propanol (Merck, Deutschland, n° 1.00997.1000). Le débit de la phase mobile était fixé à 1 ml/min et la température de la colonne à 30°C. Le détecteur était un Waters 2996 DAD et les données ont été analysées à une longueur d'onde fixée à 238 nm. Le temps de retention du furosémide était d'environ 3.3 minutes, l'analyse complète durant 5 minutes.

Selon l'USP 33-NF28^[183], <1225> *Validation of compendial methods*, le furosémide appartient à la catégorie I (analytical procedures for quantitation of major components of bulk drug substances or active ingredients [including preservatives] in finished pharmaceutical products). Cinq performances analytiques ont donc dû être testées pour valider la méthode de dosage : exactitude, précision, spécificité, linéarité et intervalle de dosage.

Comme la méthode utilisée pour mesurer les concentrations de furosémide est celle de la Pharmacopée Européenne, nous avons considéré qu'il n'était pas nécessaire de tester la spécificité.

Pour la validation des autres paramètres, nous avons préparé deux séries de standards avec du furosémide comme substance active. Pour les deux séries, nous avons dilué 100.0 mg de furosémide (Sigma-Aldrich, USA, n° F-4381) dans une solution tampon à $\text{pH} = 8$ et complété à 10.0 ml avec le même solvant (10 mg/ml). Ces solutions ont été diluées encore quatre fois pour obtenir les concentrations 1, 0.1, 0.01 et 0.001 mg/ml. Les deux séries ont été préparées trois fois. Chaque standard a été injecté (20 μl pour les solutions contenant 0.1 à 10 mg/ml et 100 μl pour les solutions contenant 0.001 ou 0.01 mg/ml) dans le système HPLC. La validation complète a été répétée trois fois, sur trois jours différents. Les résultats ont été introduits dans ENoval[®] (V3.0, © Arlenda 2001-2009). La méthode a pu être validée en utilisant le modèle de *régression linéaire après transformation logarithmique*, pour un intervalle de dosage s'étendant de 0.001 à 10 mg/ml. Un coefficient de corrélation r^2 de 0.9999 confirmait la linéarité de la procédure analytique. La répétabilité et la précision intermédiaire obtenues étaient inférieures à max. 1.0% RSD et 2.0% RSD respectivement.

Le profil d'exactitude de la méthode est présenté dans la figure 37 ci-dessous, tandis qu'un exemple de chromatogramme obtenu avec cette méthode est inséré en annexe 8.

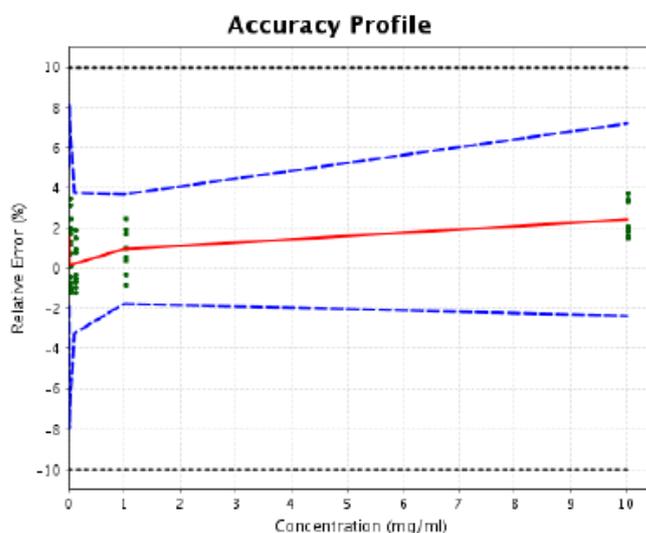


Figure 37 : profil d'exactitude de la méthode de dosage du furosémide

3.2 estimation de la solubilité du furosémide en fonction du pH

Grâce à cette méthode de dosage, nous avons pu déterminer la solubilité du furosémide en fonction du pH. Le profil de solubilité est représenté schématiquement dans la figure 38 ci-dessous. L'augmentation notable de la solubilité du furosémide avec l'augmentation du pH est ainsi très clairement démontrée.

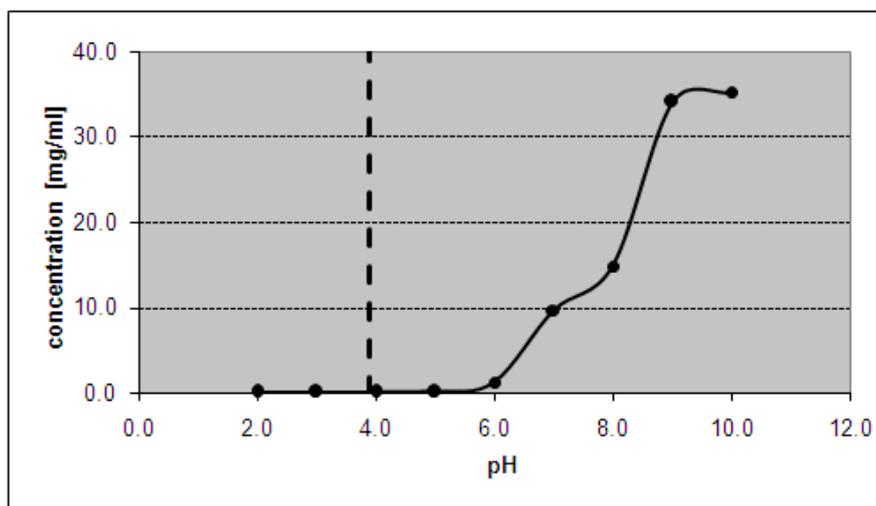


Figure 38 : solubilité estimée du furosémide en fonction du pH. La ligne pointillée marque le pKa du furosémide.

3.3 détails des résultats des tests de compatibilités

Dans l'article, seuls les résultats pertinents ont été présentés. Ci-dessous (tableau 1) figure le détail des différentes associations testées, à des proportions relatives variables :

	1 : 1 sans mélange	1 : 1 mélange	1 : 4 mélange	4 : 1 mélange
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – héparine sodique 416.7 U/ml	C	C	C	C
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – insuline humaine 1 U/ml	C	C	C	C
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – midazolam 1 mg/ml	C	C	C	C
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – propofol 20 mg/ml	C	C	C	C
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – rémifentanyl 0.12 mg/ml	C	C	C	C
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – magnésium sulfate 8 mg/ml	C	C	C	C
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – magnésium sulfate 83.3 mg/ml	C	C	C	C
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – furosémide 1 mg/ml	IC*	IC*	IC*	IC ⁺
potassium phosphate monobasique 1 mmol/ml – furosémide 10 mg/ml	IC*	IC*	IC*	IC*
midazolam 1 mg/ml – furosémide 1 mg/ml	IC*	IC*	IC*	IC*
midazolam 1 mg/ml – furosémide 10 mg/ml	IC*	IC*	IC*	IC*
magnésium sulfate 8 mg/ml – furosémide 1 mg/ml	C	C	C	C
magnésium sulfate 83.3 mg/ml – furosémide 10 mg/ml	C	C	C	C

Tableau 1 : résultats des tests de compatibilités visuelles effectués sur les médicaments pour lesquels aucune donnée n'a été trouvée dans la littérature. Les médicaments ont été dilués selon les habitudes de nos services de soins intensifs.

C = visuellement compatible après 24 heures IC = visuellement incompatible

* précipité immédiat

* précipité après 5 minutes

+ précipité après 15 minutes

Deux associations se sont avérées incompatibles : furosémide et KH_2PO_4 , ainsi que furosémide et midazolam. Dans ce dernier cas, un précipité est apparu immédiatement. Par contre, lors des simulations d'administration concomitante de furosémide avec du KH_2PO_4 , la vitesse de survenue d'un précipité dépendait des concentrations. Immédiate en présence de furosémide 10 mg/ml, l'apparition d'un précipité a été plus lente lorsque le furosémide était plus dilué (1 mg/ml), a fortiori lorsqu'il était mélangé aux proportions 4 : 1 (KH_2PO_4 : furosémide). La concentration de furosémide joue donc un rôle important dans le délai de survenue de cette incompatibilité.

3

**MÉLANGE DE PHENHYDAN[®]
CONCENTRE POUR PERFUSION
AVEC PHENHYDAN[®] SOLUTION
POUR INJECTION –
EVALUATION DE LA STABILITE**

MELANGE DE PHENHYDAN[®] CONCENTRE POUR PERFUSION AVEC PHENHYDAN[®] SOLUTION POUR INJECTION - EVALUATION DE LA STABILITE

1. Introduction

Dans l'étude présentée au chapitre 1 de la partie pratique, l'un des médicaments qui a le plus souvent été associé à des erreurs de préparation et d'administration était le *Phenhydant[®] solution pour injection* (figures 39 et 41). Pour diminuer les risques de précipitation liés à une mauvaise utilisation de ce produit, le *Phenhydant[®] concentré pour perfusion* (figures 40 et 41) a donc été introduit dans les services de soins intensifs. Sous cette forme, cette spécialité est destinée à l'administration d'une dose de charge de phénytoïne en perfusion de quelques heures. La solution pour injection reste utile pour l'administration de doses d'entretien en injection intraveineuse directe lente.



Figure 39 : Phenhydant[®] solution pour injection



Figure 40 : Phenhydant[®] concentré pour perfusion



Figure 41 : ampoules de Phenhydant[®] solution pour injection (à gauche) et de Phenhydant[®] concentré pour perfusion (à droite)

La présence concomitante de ces deux spécialités dans les unités de soins peut être à l'origine d'un nouveau problème, à savoir le mélange des deux produits pour obtenir la dose (de charge) désirée. Une étude a donc été réalisée en laboratoire afin de vérifier s'il est possible, malgré les recommandations du Compendium, de mélanger sans risque pour le patient le contenu d'une ampoule de Phenhydan® concentré pour perfusion et de 1 à 3 ampoules de Phenhydan® solution pour injection dans une même poche de perfusion. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le journal *Krankenhauspharmazie*. L'article, en allemand, est présenté dans les pages suivantes et il est résumé en français ci-dessous. En annexe 9 figure un exemple de chromatogramme obtenu avec la méthode de dosage utilisée.

2. Données publiées

2.1 résumé de l'étude

Deux solutions intraveineuses différentes de Phenhydan® (phénytoïne) sont disponibles sur les marchés suisse et allemand : Phenhydan® solution pour injection (250 mg/5 ml) qui ne doit pas être diluée et Phenhydan® concentré pour perfusion (750 mg/50 ml) qui est tamponné et doit être dilué dans 500 ml. La dose prescrite est souvent plus grande que 750 mg et les infirmiers pourraient mélanger la solution pour injection avec le concentré pour perfusion pour préparer une solution de perfusion à la dose voulue.

L'objectif de ce travail était de vérifier la stabilité du mélange d'une ampoule de concentré pour perfusion avec jusqu'à trois ampoules de solution pour injection dans 500 ml de NaCl 0.9% ou Glucose 5%.

La concentration de phénytoïne, le pH et la teneur en particules ont été mesurés durant 24 heures et ces mesures ont été répétées après 2 et 7 jours. Les résultats ont montré que les paramètres mesurés sont restés stables pendant 24 heures à température ambiante.

Cette étude a ainsi contribué à améliorer la sécurité des patients lors de l'administration intraveineuse de phénytoïne.

2.2 article publié

**Mischung von Phenhydán®-Infusionskonzentrat mit
Phenhydán®-Injektionslösung –
Evaluierung der Haltbarkeit**

Autoren :

Valia Humbert-Delaloye¹⁻², Apothekerin, Doktorandin, Stefan Marty³, Apotheker, PD, Dr. Pharm., Markoulina Berger-Gryllaki¹, Apothekerin, Dr. pharm., und André Pannatier¹⁻², Apotheker, Dr. pharm., Prof.

¹Pharmacie Centrale, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

²Ecole de Pharmacie, Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Schweiz

³Apotheke, Zentralinstitut der Walliser Spitäler (ZIWS), Sion, Schweiz

Korrespondenzadresse :

Valia Humbert-Delaloye, Zentralapotheke, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Schweiz

Valia.Humbert-Delaloye@chuv.ch

Tel : ++ 41 21 314 43 05

Fax : ++41 21 314 49 92

Article paru dans Krankenhauspharmazie 2012; 33: 68-72

Mischung von Phenhydan®-Infusionskonzentrat mit Phenhydan®- Injektionslösung

Evaluierung der Haltbarkeit

Zusammenfassung

Auf dem schweizerischen und deutschen Markt sind jeweils zwei verschiedene intravenöse Lösungen von Phenhydan® (Wirkstoff: Phenytoin) verfügbar: Phenhydan® Injektionslösung (250 mg/5 ml), die nicht verdünnt werden darf, und Phenhydan® Infusionskonzentrat (750 mg/50 ml), das gepuffert ist und auf 500 ml verdünnt werden muss. Die zu verabreichende Dosis beträgt oft mehr als 750 mg so dass das Pflegepersonal möglicherweise Infusionskonzentrat und Injektionslösung mischt, um eine Infusionslösung vorzubereiten. Ziel dieser Untersuchung war zu prüfen, ob die Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung stabil ist. Phenytoin-Konzentration, pH-Wert und Partikelgehalt wurden während 24 Stunden gemessen und die Messungen nach 2 und 7 Tagen wiederholt. Die Ergebnisse zeigten, dass die gemessenen Parameter während 24 Stunden bei Raumtemperatur stabil blieben. Die Untersuchung trug somit dazu bei, die Patientensicherheit bei der intravenösen Verabreichung von Phenytoin zu verbessern.

Schlüsselwörter : Phenytoin, Stabilität, Mischung, Infusionskonzentrat, Injektionslösung

Stability of Phenydan® concentrate for infusion with Phenydan® solution for injection

Abstract

Two different intravenous solutions of Phenydan® (phenytoin) are available on the Swiss and German market: a Phenydan® solution for injection (250 mg/5 ml) which must not be diluted and a Phenydan® concentrate for infusion (750 mg/50 ml) which is buffered and has to be diluted to 500 ml. The prescribed dose is often larger than 750 mg and nurses sometimes mix the solution for injection with the concentrate for infusion in order to prepare an infusion solution. Objective of this analytical investigation was to test if the mixture of one ampoule of concentrate for infusion and up to three ampoules of solution for injection in 500 ml normal saline or dextrose 5% is stable. Concentration of phenytoin, pH and particle content were measured during 24 hours and these measures were repeated after 2 and 7 days. The results showed that the measured parameters stayed unchanged during 24 hours at room temperature. Thus, the analytical examination improved patient safety regarding intravenous application of phenytoin.

Key words: phenytoin, stability, mixing, concentrate for infusion, solution for injection

Bei Status epilepticus wird häufig intravenöses Phenytoin als Ersttherapie eingesetzt, teils als Mono- teils als Kombinationstherapie. Phenytoin ist in dieser Indikation gut untersucht [2, 11, 19]. Es hält den Wachzustand der Patienten aufrecht, so dass ihr Zustand täglich bewertet werden kann. In der Krankenhäusern der französischen Schweiz wird für Patienten der Intensiv- und Notfallstationen folgendes Therapieschema empfohlen: Start mit einer Infusion von 15-20 mg/kg Körpergewicht (KG) Phenytoin als Anfangsdosis, gefolgt von ein bis zwei Injektionen täglich als Erhaltungsdosis (250 mg) [18, 20].

Verschiedene Phenytoin-Präparate zur intravenösen Anwendung

In der Schweiz und in Deutschland gibt es vom gleichen Hersteller (Desitin Pharma GmbH, Schweiz bzw. Desitin Arzneimittel GmbH, Deutschland) jeweils zwei Phenytoin-Präparate zur intravenösen Anwendung:

- Phenydan® Injektionslösung 250 mg/5 ml (= 271,8 mg Phenytoin-Natrium/5 ml), die nicht verdünnt und nicht mit anderen Lösungen gemischt werden darf, weil dadurch Phenytoin auskristallisieren könnte. Diese Lösung ist für direkte Injektionen bestimmt.
- Phenydan® Infusionskonzentrat 750 mg/50 ml (= 815,4 mg Phenytoin-Natrium/50 ml), das mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf 500 ml verdünnt werden muss. Damit die durch Verdünnung gebildete Phenytoin-Base nicht auskristallisiert, ist das Infusionskonzentrat mit Trometamol gepuffert (pH-Wert ca. 12). Das verdünnte Konzentrat wird zur Applikation der Anfangsdosis eingesetzt.

Bei der täglichen Arbeit auf den Intensiv- und Notfallstationen zeigte sich, dass häufig eine Phenytoin-Anfangsdosis von 750 mg bei Status epilepticus nicht ausreichend ist und damit eine einzelne Ampulle Phenydan® Infusionskonzentrat nicht genügt. Um eine Infusionslösung mit höherer Dosis herzustellen, verwendete das Pflegepersonal daher entweder einen Teil einer zweiten Ampulle des Infusionskonzentrates, was zu unnötigen Mehrkosten führte, oder es mischte Phenydan® Injektionslösung bei und nahm dabei das Risiko eines eventuell auftretenden Niederschlags aus Phenytoin-Kristallen in Kauf. Trotz Information durch die Krankenhausapotheke waren sich nicht alle Pflegekräfte dieser Besonderheit bei der Mischung der beiden Produkten bewusst. Phenydan® Injektionslösung kann, wenn mit einer Trägerlösung gemischt, rasch auskristallisieren. In der Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® und in der deutschen Fachinformation weist der Hersteller daher ausdrücklich darauf hin, dass die Injektionslösung nicht verdünnt werden darf.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Mischung aus einer Ampulle Phenydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Phenydan® Injektionslösung

stabil ist und die Pufferkapazität des Infusionskonzentrats genügt, um eine kritische Änderung des pH-Werts und damit ein Auskristallisieren von Phenytoin-Base zu verhindern. Weiterhin sollte in der Untersuchung bestätigt werden, dass für den Patienten durch Kristallformation kein erhöhtes Thrombosenrisiko besteht [12]. Zusätzlich sollte eine neue Verdünnungsmethode für Phenytoin erarbeitet werden. Die Untersuchung wurde in 0,9%iger NaCl-Lösung sowie in 5%iger Glucoselösung durchgeführt (die Verdünnung mit Glucoselösung wird vom Hersteller allerdings nicht erwähnt).

Material und Methoden

Die Tests wurden in 500 ml Kochsalzlösung 0,9% Ecoflac® (B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer 395183) oder in 500 ml Glucose 5% Ecoflac® (B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer 395168) mit folgender Vorbereitung durchgeführt:

1. Entnahme von 50 ml Lösung aus dem Infusionsbeutel (NaCl 0,9% oder Glucose 5%) mit einer 50-ml-Spritze (Omnifix® Luer lock, B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer TL99N).
2. Hinzufügen einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat (750 mg/50 ml, Chargennummer: 013782, exp. 04.2011) in jeden Beutel mit einer 50-ml-Spritze (Omnifix® Luer lock, B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer TL99N).
3. Hinzufügen von drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung (3-mal 250 mg/5 ml, Chargennummer: 006670, exp. 06.2012) in jeden Beutel mit einer 20-ml-Spritze (Omnifix® Luer lock, B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer 4617207). Die Endkonzentration von Phenytoin betrug 2,9 mg/ml (1500 mg in 515 ml).
4. Messung des pH-Werts nach jedem Schritt und in der Endmischung zum Zeitpunkt 0, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden, 2 und 7 Tagen.
5. HPLC-Messung der Phenytoinkonzentration in jeder Mischung nach 0, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden, 2 und 7 Tagen.
6. Kontrolle des Auftretens eines möglichen Niederschlags mit einem Partikelzählssystem nach 0, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden, 2 und 7 Tagen. Der Durchschnitt von vier Partikelmessungen, mit je 5 ml Probe wurde als Resultat eingesetzt.

Die Beutel wurden bei Raumtemperatur ohne Lichtschutz aufbewahrt.

Die apparativen und chromatographischen Bedingungen waren wie folgt:

- pH-Messgerät: Metrohm 713 pH Meter® mit einer kombinierten Metrosensor-Glaselektrod Unitrode mit Pt 1000 von Metrohm.
- Partikelzählssystem: HIAC/Royco Model-9703® (Liquid Particle Counting System).

- HPLC-System:

- Waters 2695 Alliance® Separations Module und Waters 2996 Photodiode Array Detektor (220 nm);
- Aufzeichnung und Auswertung der Chromatogramme mit Empower® Software (Waters Corp., Milford, MA, USA);
- Vorsäule: Symmetry® C18 Guard Column, 5 µm, 3,9 x 20 mm (Artikelnummer WAT054225) in ein Universal Sentry® Guard Column Holder (Artikelnummer WAT046910) mit einem column joining tube (Artikelnummer WAT084080);
- Trennsäule: Chromolith® Performance RP-8e, 2 µm, 100 x 4,6 mm (Artikelnummer 1.51468), von Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland.
- Mobile Phase: Wasser:Methanol (45:55 V/V), 0,8 ml/min, bei Raumtemperatur.

Die Retentionszeit von Phenytoin betrug ungefähr 3,5 Minuten, die Analyse dauerte 5 Minuten [4].

Probenvorbereitung

Um die Proben vorzubereiten wurden 0,5 ml von jeder Lösung entnommen und ad 20,0 ml mit TRIS-Puffer (2,5 gr Trometamol [Hänseler AG, Schweiz, Artikel-Nummer 06-8380-0] ad 500,0 ml Wasser, pH = 10,36) verdünnt. Die Proben wurden filtriert (Acrodisc® PALL LC 13 mm syringe filter mit 0,45 µm PVDF-membrane) und je 30 µl ins HPLC-System eingespritzt.

Validierung

Gemäß USP 33-NF28 [21] gehört das zu untersuchende Produkt zu Kategorie I (Analytical procedures for quantitation of major components of bulk drug substances or active ingredients [including preservatives] in finished pharmaceutical products). Demnach mussten für die Validierung die Parameter Richtigkeit, Präzision, Spezifität und Linearität geprüft werden. Mit dem genannten analytischen Verfahren konnte Phenytoin hinreichend von anderen Stoffen (Hilfsstoffe von Phenhydan® Infusionskonzentrat oder Phenytoin-Abbauprodukte) abgetrennt werden.

Für die Validierung wurden Standards mit aktivem Wirkstoff (STD) und Standards mit Phenhydan® Infusionskonzentrat (RDF; reconstituted dosage formulation) vorbereitet. Für den STD wurden 15,0 mg Phenytoin-Natrium (Hänseler AG, Schweiz, Artikel-Nummer 06-7198-0) in TRIS-Puffer aufgelöst und ad 100,0 ml ergänzt (150 µg/ml).

Als RDF wurde 1,0 ml Phenhydan® Infusionskonzentrat ad 100,0 ml 0,9%ige NaCl-Lösung verdünnt (150 µg/ml). Beide Standards wurden dreimal vorbereitet. Mit jedem der sechs

Standards (drei STD, drei RDF) wurden fünf Lösungen mit fünf verschiedenen Konzentrationen hergestellt: 24, 30, 60, 75 und 90 µg/ml. Für die Messung wurden 30 µl von jedem Standard in das HPLC-System injiziert. Die Validierung wurde dreimal an drei verschiedenen Tagen wiederholt. Die Daten wurden mit ENoval® Software (V3.0, ©Arlenda 2001-2009) statistisch ausgewertet. Das beste Model war eine quadratische Regression, mit einer Dosierung zwischen 24 und 90 µg/ml. Ein r^2 -Wert von 0.9995 bestätigte die Linearität des analytischen Verfahrens.

Ergebnisse

Die gemessenen pH-Werte der verschiedenen Lösungen vor und während der Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung sind in Tabelle 1 dargestellt. Abbildung 1 stellt den zeitlichen pH-Verlauf einer Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung dar. Die Resultate der Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit einer oder zwei Ampulle(n) Phenhydan® Injektionslösung waren identisch und werden hier in Abbildung 1 nicht dargestellt.

	pH-Wert		
	unverdünnt	in NaCl 0,9%	in Glucose 5%
Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat	12,47		
Ampulle Phenhydan® Injektionslösung	11,10		
Infusionslösungen ohne Phenytoinzusatz (500 ml)		6,25	4,21
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat		11,43	10,56
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat + einer Ampulle Injektionslösung		11,46	10,56
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat + zwei Ampullen Injektionslösung		11,44	10,56
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat + drei Ampullen Injektionslösung		11,44	10,53

Tab. 1. pH-Werte der Anfangsprodukte (Phenhydan® Infusions- und Injektionslösung, 0,9%ige NaCl-Lösung, 5%ige Glucoselösung) und der Mischungen zum Zeitpunkt T_0

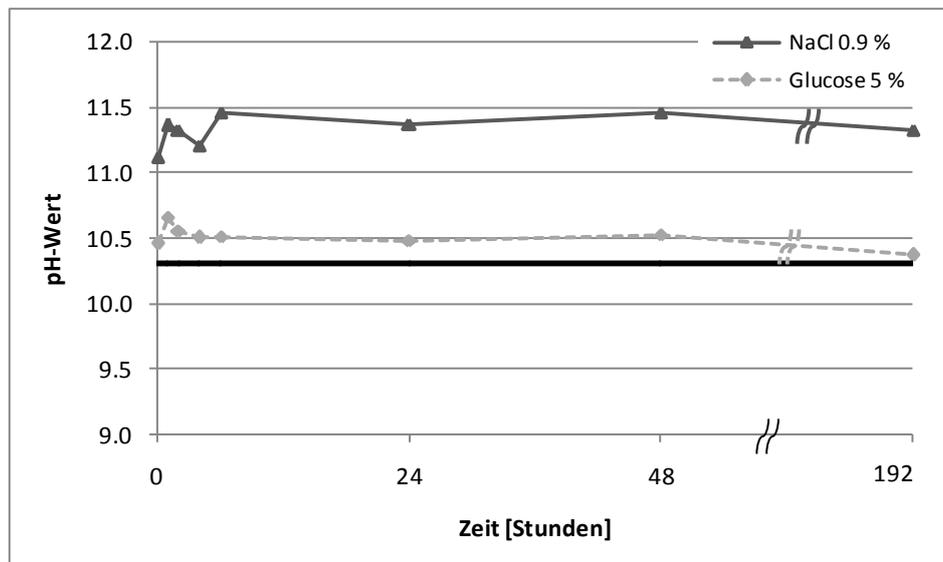


Abb. 1. Zeitabhängiger pH-Wert der Mischung einer Ampulle Phenhydant[®] Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydant[®] Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung. Die schwarze Linie stellt die Löslichkeitsgrenze des Phenytoin dar ($pK_s + 2$ Einheiten).

Die gemessenen Phenytoin-Konzentrationen der Mischungen einer Ampulle Phenhydant[®] Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydant[®] Injektionslösung werden in Abbildung 2 gezeigt. Die T_0 -Werte lagen wurden als 100% angenommen. Gemäß den Vorschriften der Schweizerischen Pharmakopöe [16] wird ein Grenzwert von $\pm 10\%$ zugelassen.

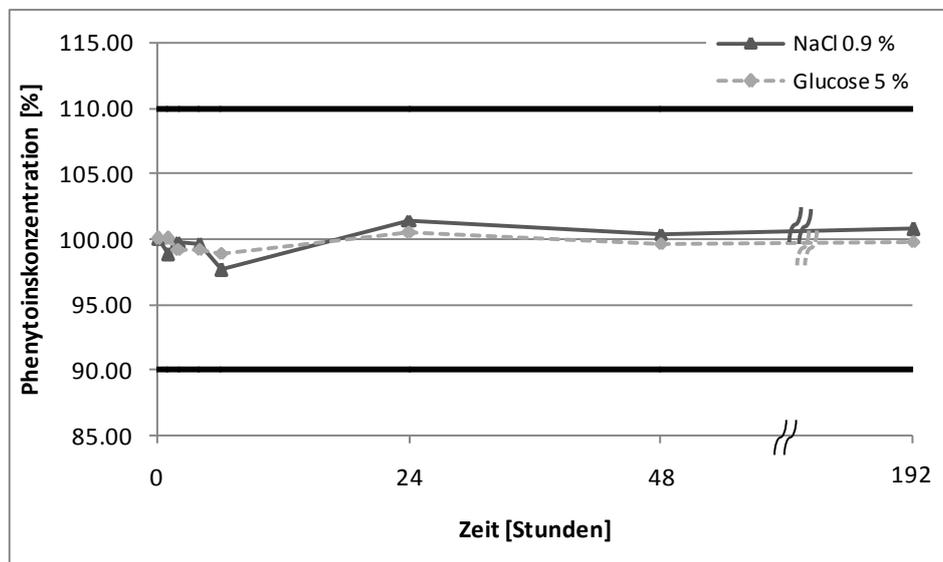


Abb. 2. Zeitabhängiger Phenytoin-Konzentration [%] der Mischung einer Ampulle Phenhydant[®] Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydant[®] Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung. Die schwarzen Linien stellen die nach der Schweizerischen Pharmakopöe maximal und minimal zugelassene Phenytoin-Konzentration dar.

Die gemessenen Partikel in den Mischungen einer Ampulle Phenhydant[®] Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydant[®] Injektionslösung werden in Abbildung 3 dargestellt. Die Zahl der großen Partikel ($> 25 \mu\text{m}$) blieb über die Dauer von sieben Tage gering; die Zahl der kleineren Partikel ($> 10 \mu\text{m}$) stieg nach 48 Stunden, insbesondere in Glucose 5%. Weder Niederschlag noch Kristalle waren mit dem Auge sichtbar, auch nicht auf schwarzen Hintergrund. Dies galt für Filter und Beutel über eine Zeit von sieben Tagen.

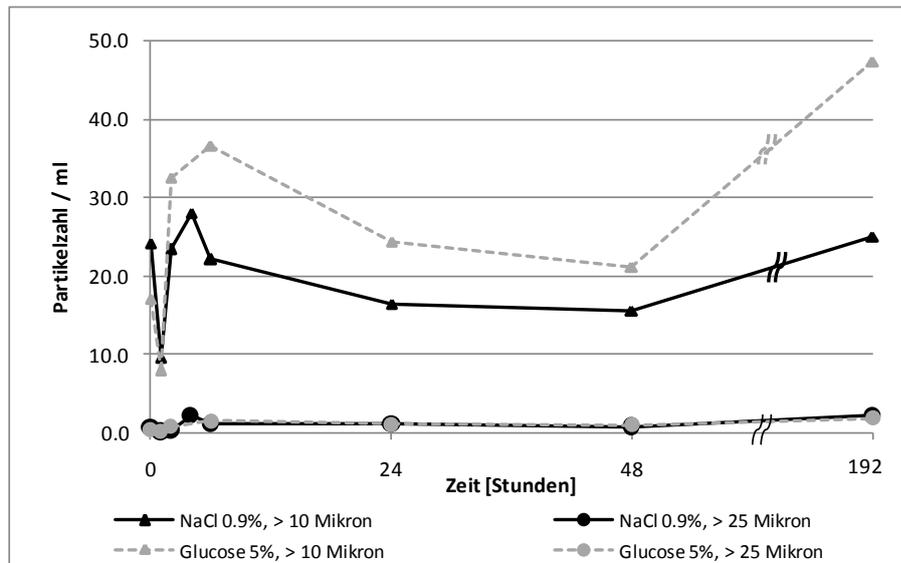


Abb. 3. Zeitabhängige Partikelzahl [%] der Mischung einer Ampulle Phenhydant[®] Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydant[®] Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung.

Nach Abschluss der Studie wurden die Beutel während mehreren Wochen bei Raumtemperatur gelagert. Im Glucose-5%-Beutel waren nach einem Monat große weiße Kristalle sichtbar (Abb. 4) und der gemessene pH-Wert lag bei 9,5. Im NaCl-0,9%-Beutel wurden keine Veränderungen festgestellt.

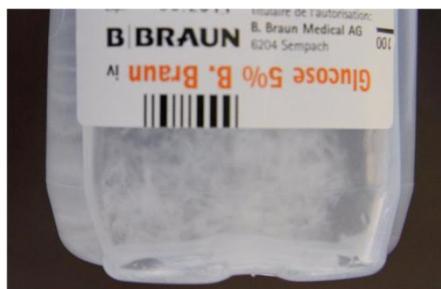


Abb. 4. Nach Lagerung von einer Ampulle Phenhydant[®] Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydant[®] Injektionslösung im Glucose-5%-Beutel über einen Monat sind große weiße Kristalle entstanden.

Diskussion und Fazit

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der pH-Wert einer Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung während mindestens 24 Stunden stabil ist, unabhängig von der Trägerlösung (NaCl 0,9% oder Glucose 5%). Der Phenytoin-Gehalt betrug mindestens 97,6% der Anfangsdosis, die Partikelzahl änderte sich nicht, Kristalle oder Niederschlag waren nicht sichtbar.

Physikalisch-chemisches Verhalten von Phenytoin in Lösung

Phenytoin ist eine schwache Säure mit einem pK_s -Wert von 8,3 [8]. In einer Lösung mit einem pH-Wert grösser als 10,3 ($pK_s + 2$ Einheiten) liegt Phenytoin als Natriumsalz vor. Während Phenytoin in Wasser fast unlöslich ist (ungefähr 20 $\mu\text{g/ml}$), ist das Natriumsalz bedeutend löslicher (16,7 mg/ml) [1,5]. Somit kann Phenytoin in säurehaltigen oder neutralen Medien auskristallisieren; in der Praxis könnte eine Auskristallisierung zu Gefäßwandschäden, Thromben und Mikroembolien führen. Hingegen ist Phenytoin als Phenytoin-Natrium im alkalischen Milieu löslich [13].

Physikalisch-chemisches Verhalten von Phenhydan® Injektionslösung und Phenhydan® Infusionskonzentrat

Die Phenhydan® Injektionslösung hat einen pH-Wert von 11,10. Sie enthält keinen Puffer. Verdünnt mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung betrug der pH-Wert 9,50 bis 9,75. In diesem Milieu ist sowohl Phenytoin-Natrium als auch Phenytoin-Base vorhanden. Phenytoin-Base kristallisiert in Form von kleinen weißen Nadeln sehr schnell aus.

Das Phenhydan® Infusionskonzentrat hingegen ist mit Trometamol gepuffert und hat einen pH-Wert von 12,47. Nach Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder Glucose 5%iger Glucoselösung lag der pH-Wert bei 11,5 bzw. 10,5. Beim Zuspritzen von einer bis drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung änderte sich der pH-Wert der Lösung kaum. Phenytoin bleibt als Phenytoin-Natrium in Lösung. In den Untersuchungen war der pH-Wert der Lösungen jeweils während mindestens 24 Stunden größer als 10,3; somit war die Wahrscheinlichkeit des Auskristallisierens gering. Gemäß der gemessenen Phenytoin-Konzentration blieb die Substanz sowohl in 0,9%iger NaCl-Lösung als auch in 5%iger Glucoselösung gelöst. Somit ist die puffernde Wirkung von Trometamol ausreichend, um den pH-Wert zu stabilisieren, auch nachdem drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösungen hinzugefügt worden sind. Der Puffereffekt hält länger als sieben Tage

an. Mit 0,9%iger NaCl-Lösung blieb die Lösung auch nach mehreren Monaten noch klar. In der Glucose-5%-Lösung wurde nach einigen Wochen ein kristalliner Niederschlag festgestellt. Über Wochen betrachtet ist Phenytoin somit in einer Glucose-5%-Lösung (pH-Wert $\approx 4,2$) weniger stabil als in einer NaCl-0,9%-Lösung (pH-Wert $\approx 6,2$). In der Praxis wird eine Infusion von Phenhydantol® über 1 bis 4 Stunden verabreicht und aus mikrobiologischen Gründen darf die vorbereitete Lösung nur 24 Stunden aufbewahrt werden.

Verdünnungsmethode

Die in dieser Arbeit beschriebene Herstellungsmethode der Phenhydantol® Infusionslösung kann in der Praxis als sicher angesehen werden. Bei den Versuchen wurden zuerst das Konzentrat und dann die Injektionslösung der Trägerlösung NaCl 0,9% bzw. Glucose 5% beigemischt. Die umgekehrte Reihenfolge ist auf Grund von Versuchen der Autoren auch möglich. Das Ko-Lösungsmittel Glycofurol im Phenhydantol® Infusionskonzentrat senkt die Dielektrizitätskonstante von Wasser und führt zu einer besseren Löslichkeit des Arzneistoffs. Um die Dielektrizitätskonstante zu senken, muss die Endkonzentration des Ko-Lösungsmittels mindestens 10% betragen. Ist diese geringer, hat Glycofurol keinen Einfluss auf die Löslichkeit von Phenytoin und kann als Wasseräquivalent betrachtet werden [9]. Der genaue Gehalt von Glycofurol in Phenhydantol® Infusionskonzentrat ist nicht bekannt, beträgt aber maximal 50 % (V/V), das heißt 25 ml in 50 ml Phenhydantol-Konzentrat [3, 6, 14, 15, 17]. Wird das Konzentrat mit 500 ml verdünnt sinkt die Konzentration unter 10%. Daher ist nicht die Dielektrizitätskonstante von Wasser, sondern der pH-Wert das Hauptkriterium für die Löslichkeit von Phenytoin. Die Stabilität ist in 0,9%iger NaCl-Lösung besser als in 5%iger Glucoselösung [7, 10].

Die physikalisch-chemischen Parameter der Endlösung einer Ampulle Phenhydantol® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydantol® Injektionslösung (pH-Wert, Stabilität, Partikelfreiheit) lassen auf eine problemlose Anwendung bei Patienten schließen.

Diese Information sollte auch an das Pflegepersonal, insbesondere auf Intensiv- und Notfallstationen, weitergegeben werden, um so die Patientensicherheit bei der intravenösen Verabreichung von Phenytoin zu verbessern.

Literatur

- 1 Alvarez-Núñez FA, Yalkowsky SH. Buffer capacity and precipitation control of pH solubilized phenytoin formulations. *Int J Pharm* 1999;185:45-9
- 2 Anderson J, Moor CC. Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist. *Clin Med* 2010;10:54-58
- 3 Ansel J. Solvents and solubilisers in injections. *Pharm Ind* 1965;27:781-787
- 4 Barillaro V, Pescarmona PP, Van Speybroeck M, Do Thi T et al. High-throughput study of phenytoin solid dispersions: formulation using an automated solvent casting method, dissolution testing and scalin-up. *J. Comb. Chem.* 2008;10:637-643
- 5 Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF, editors. *The Merck Index*, 12th edition. Rahway, New Jersey: Merck & Co., Inc., 1996
- 6 Bury RW, Breen KJ, Desmond PV, Raymond K et al. Disposition of intravenous glycofuroil: effect of hepatic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:82-84
- 7 Carmichael RR, Mahoney CD, Jeffrey LP. Solubility and stability of phenytoin sodium when mixed with intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm* 1980;37:95-8
- 8 *Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, editors. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material, 3rd edition. London: Pharmaceutical Press, 2003*
- 9 Newton DW, Kluza RB. Prediction of phenytoin solubility in intravenous admixtures: physicochemical theory. *Am J Hosp Pharm* 1980;37:1647-51
- 10 Pfeifle CE, Adler DS, Gannaway WL. Phenytoin sodium solubility in three intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:358-62
- 11 Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003723. DOI: 10.1002/14651858.CD003723.pub2
- 12 Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child* 1992; 67(12):1475-1477
- 13 Schwartz PA, Rhodes CT, Cooper JW. Solubility and Ionization Characteristics of Phenytoin. *J Pharm Sci* 1977;66:994-997
- 14 Spiegel AJ, Noseworthy MM. Use of non-aqueous solvents in parenteral products. *J Pharm Sci* 1963;52:917-927
- 15 Spiegelberg H, Schlapfer R, Zbinden G, Studer A. Ein neues injizierbares Lösungsmittel. *Arzneimittelforschung* 1956; 6:75-77
- 16 Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut. *Schweizerische Pharmakopöe. Ph.Helv.10. Bern: BBL; 2006. 17.1 Allgemeine Bestimmungen, p. 113*

- 17 Taubøll E, Lindström S, Klem W, Gjerstad L. A new injectable carbamazepine solution: anti-epileptic effects and pharmaceutical properties. *Epilepsy Res* 1990; 7:59-64
- 18 Totapally BR, Lee H, Naqvi S, Meyer K et al. Status epilepticus in Pediatric Practice. *Int Pediat* 2007;22:154-163
- 19 Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *NEJM* 1998;339:792-8
- 20 Trinkla E. Notfälle im Bereich der Epilepsien. Was tun und was lassen? *Nervenheilkunde* 2007;11:981-992
- 21 United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia. The national formulary. USP 34th, NF 29th ed. Vol. 1. Rockville (MD): The Convention; 2011. Validation of Compendial Procedures <1225>, p. 778-782

4

COMPATIBILITÉ *IN VITRO* DE DIVERS MÉDICAMENTS CARDIO-ACTIFS LORS D'ADMINISTRATIONS EN Y SIMULEES

COMPATIBILITES DE DIVERS MEDICAMENTS CARDIO-ACTIFS LORS D'ADMINISTRATIONS EN Y SIMULEES

1. Introduction

Dans l'étude présentée au chapitre 1 de la partie pratique, les données récoltées nous ont permis d'identifier les principales associations de médicaments administrés ensemble sur une même voie (cf. annexe 6). Parmi celles-ci, nous avons choisi deux catégories de médicaments dont les compatibilités ont été investiguées plus en détails : d'une part les associations de médicaments cardio-actifs et d'autre part celles incluant soit du rémifentanyl, soit du sufentanyl, deux principes actifs relativement récents et n'ayant fait l'objet que de peu d'études de compatibilités. Les résultats concernant ces deux substances seront présentés au chapitre suivant.

Le détail des tests effectués sur les médicaments cardio-actifs sont, quant à eux, résumés dans le présent chapitre. Les principaux résultats de cette étude ont été publiés dans le *European Journal of Hospital Pharmacy*. Cet article est repris dans les pages suivantes, précédé ci-dessous d'un résumé en français. Quelques résultats supplémentaires, non soumis à publication, seront également présentés et discutés dans les pages qui suivent l'article. Des exemples de chromatogrammes obtenus avec les deux méthodes de dosage figurent en annexes 10 et 11.

2. Données publiées

2.1 résumé de l'étude

Objectifs : les incompatibilités physico-chimiques entre médicaments intraveineux sont un problème récurrent dans les unités de soins intensifs (USI). La présente étude a été menée afin d'évaluer la compatibilité physico-chimique de cinq associations courantes de médicaments cardio-actifs: dopamine (DA) – noradrénaline (NA) ; dobutamine (DU) – NA ; amiodarone (AM) – DU – NA ; DU – nitroprussiate de sodium (NI) ± thiosulfate de sodium (THIO) ; NI – THIO.

Méthode : les médicaments ont été dilués selon les pratiques habituelles de nos USI. Leur compatibilité a été vérifiée par une inspection visuelle des différents mélanges en éprouvette ainsi que par des dosages chimiques et une mesure du pH des mélanges

collectés durant des administrations en Y simulées *in vitro* (solutions préparées en seringues placées sur des pousse-seringue et connectées à un cathéter de Swan-Ganz). Les solutions étaient considérées comme compatibles en l'absence de tout changement visuel de la solution et de toute modification significative de pH ou de concentration tout au long de l'étude.

Résultats : les associations DA-NA, DU-NA, DU-NI (\pm THIO) et NI-THIO étaient compatibles durant 24 heures dans toutes les proportions testées, pour autant que le NI soit protégé de la lumière. De plus, il a été observé que AM, DU et NA étaient également compatibles ; cependant, lors de la simulation dynamique, l'AM n'a atteint la concentration attendue qu'après quatre heures.

Conclusion : combinées, les amines cardio-actives étaient stables pendant 24 heures. L'AM était également compatible avec DU et NA, avec cependant un temps de latence dû à son adsorption sur le cathéter de Swan-Ganz hépariné.

De plus, les mélanges impliquant du NI étaient compatibles, pour autant que le NI soit fourni en seringues brunes ou protégé de la lumière par une feuille d'aluminium.

2.2 article publié

Compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration

Authors:

V. Humbert-Delaloye¹⁻²

M. Berger-Gryllaki¹

P. Voirol¹

L. Gattlen³

A. Pannatier¹⁻²

¹Department of Pharmacy, ³Adult Intensive Care Unit, University Hospital Centre (CHUV), Lausanne, Switzerland.

²Hospital & Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland.

Address for correspondence:

Valia Humbert-Delaloye, Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland

Valia.Humbert-Delaloye@chuv.ch

Tél : ++ 41 21 314 43 05

Fax : ++41 21 314 49 92

Article publié dans Eur J Hosp Pharm 2013 ; 20: 110-116

Compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration

ABSTRACT

Objectives: Physicochemical incompatibilities between intravenous drugs are a recurrent problem in intensive care units (ICU). A study was undertaken to evaluate the physicochemical compatibility of five common associations of cardioactive drugs: dopamine (DA) – norepinephrine (NE); dobutamine (DU) – NE; amiodarone (AM) – DU – NE; DU – sodium nitroprusside (NI) ± sodium thiosulfate (THIO); NI – THIO.

Methods: The drugs were diluted in the usual manner performed in the ICU. Their compatibility was verified by visual inspection of the different mixtures in glass tubes and by chemical assays and pH determination of the mixtures collected during *in vitro* simulated Y-site administration (solutions prepared in syringes placed on syringe pumps and connected to a Swan-Ganz catheter). Solutions were considered to be compatible in the absence of any visual change in the solution and of any significant variation in pH value and drug concentration at each time of the study.

Results: DA-NE, DU-NE, DU-NI (± THIO), and NI-THIO associations were compatible over 24 h in the tested proportion ranges, with the proviso that NI was protected from light. In addition, it was observed that AM, DU, and NE were compatible but, in the dynamic simulation, AM reached the expected concentration only after 4 h.

Conclusions: When combined, the cardioactive amines were stable over 24 h. Also, AM was compatible with DU and NE, but with a latency period owing to its adsorption on the heparin-coated Swan-Ganz catheter. Mixtures involving NI were compatible provided that NI was supplied in amber syringes or protected with aluminum foil.

KEY WORDS

IV administration, incompatibility, cardioactive amines, amiodarone, sodium nitroprusside

INTRODUCTION

Physicochemical incompatibilities between intravenous drugs pose a potential major problem in hospitals, mainly in ICUs where patients are often administered several drugs simultaneously by the same intravenous line.

According to the usual practice of the ICU in our university hospital, nurses follow a tacit rule for administering intravenous drugs using three-lumen catheters: amines and other continuously infused cardioactive drugs are administered by the proximal route, sedation or parenteral nutrition by the median route and the rest by the distal route. This method can be easily remembered and used, but it is essential that drugs administered according to this rule are mutually compatible.

Since cardioactive drugs are one of the therapeutic classes most often involved in administration errors,¹ we undertook the present study to examine their compatibility. An observational 4-months study carried out in our 34-bed ICU which compiled all intravenous drugs received by the patients indicated that the most common associations of cardioactive drugs administered together were:²

- dopamine-norepinephrine
- dobutamine-norepinephrine±amiodarone
- dobutamine-sodium nitroprusside±sodium thiosulfate
- sodium nitroprusside-sodium thiosulfate

As data in the literature on the compatibility of these drugs are incomplete, systematic tests were conducted in the laboratory to evaluate the physicochemical compatibility of these associations by visual inspection and then by high pressure liquid chromatography (HPLC) during *in vitro* simulated Y-site administration.

METHODS

Solutions of drugs were prepared at the usual concentration and with the common diluents used in our adult ICU as follows:

- **dobutamine hydrochloride:** Dobutamin[®] Liquid Fresenius (Fresenius Kabi AG, Oberdorf (CH)) 250 mg / 50 ml; undiluted; pH = 3.2
- **dopamine hydrochloride:** Dopamin[®] Fresenius 250 mg / 50 ml; undiluted; pH = 3.5
- **norepinephrine bitartrate:** Noradrénaline[®] Sintetica (Sintetica SA, Mendrisio (CH)) 10 mg / 10 ml; 3 mg in 50 ml Dextrose 5%; pH = 3.8

- **amiodarone hydrochloride:** Cordarone[®] (Sanofi-Aventis SA, Vernier (CH)) 150 mg / 3 ml; 600 mg in 48 ml Dextrose 5%; pH = 3.7
- **sodium nitroprusside:** Nipruss[®] (UCB Pharma GmbH, Monheim (D)) 60 mg lyophilisate; 60 mg in 50 ml Dextrose 5% or 15 mg in 50 ml Dextrose 5%; pH = 4.1
- **sodium thiosulfate:** sodium thiosulfate Bichsel (Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG, Interlaken (CH)) 5000 mg / 20 ml; 500 mg in 50 ml Dextrose 5%; pH = 7.9
- **sodium nitroprusside + sodium thiosulfate:** 60 mg Nipruss[®] + 500 mg sodium thiosulfate in 50 ml Dextrose 5%; pH = 7.7 or 15 mg Nipruss[®] + 500 mg sodium thiosulfate in 50 ml Dextrose 5%; pH = 7.8
- **maintenance infusion:** GlucoSaline Ecoflac[®] B.Braun (B.Braun Medical AG, Sempach (CH)) (3.3% Dextrose and 0.3% NaCl) 250 ml ; pH = 4.3

Visual inspection

A visual inspection of the various mixtures was performed according to the European Pharmacopeia.³ Mixtures of two or three different drugs were tested in transparent colorless glass test tubes with a flat base and an internal diameter of 16 mm. The tested associations are listed in tables 1-4.

Three volume combinations were examined for each pair of drugs: 1+1 ml, 1+4 ml, and 4+1 ml. For the combinations of three drugs, seven tests were performed: 1+1+1 ml, 1+1+4 ml, 1+4+1 ml, 4+1+1 ml, 1+4+4 ml, 4+1+4 ml and 4+4+1 ml. Duplicate combinations were prepared with permutation in the order of drug additions. A 1:1 (or 1:1:1) ratio was chosen according to Allen *et al*,⁴ while 1:4 (or 1:1:4, 1:4:1...) ratios were used for simulating cases where one (or two) of the two (three) drugs is (are) administered faster than the other(s) and will thus reach higher concentrations at the tubing Y-site. The drugs were mixed with a Mini Vortexer[®] VWR for 5 s.

Drugs were mixed and kept in tubes closed with screwed plastic caps and maintained at room temperature (about 22°C) for 24 h without light protection. The solutions were then examined for any visible change (haziness, strands, particles, precipitate, colour change, gas emission) after 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 24 h. In accordance with the requirements of the European Pharmacopeia,³ the tubes were inspected macroscopically, first against a white background to look for any colour appearance and then against a black background with polarised light to look for a precipitate or opacity. Drugs were considered compatible when no change was detected within 24 h in any of the various ratio mixtures.

pH determination and HPLC measures

A dynamic simulation of a Y-site administration was realised and the following associations were tested:

- dopamine+norepinephrine+maintenance infusion
- dobutamine+norepinephrine±amiodarone+maintenance infusion
- dobutamine+sodium nitroprusside 1.2 mg/ml±sodium thiosulfate+maintenance infusion
- sodium nitroprusside 0.3 mg/ml or 1.2 mg/ml+sodium thiosulfate+maintenance infusion

The maintenance infusion was provided in polyethylene low density (PE-LD) bags and the other solutions were prepared in 50 ml polypropylene syringes (amber for sodium nitroprusside). The syringes were installed on syringe pumps while the bags were connected to volumetric pumps.

Syringes and bags were connected via infusion lines to a five-gang manifold for infusion therapy, which was itself connected to the proximal lumen of an heparin-coated five-lumen Swan-Ganz catheter. The tip of this catheter was put in a 15 ml conical tube. The entire system is shown in figure 1 and the details of the equipment are available in the online supplement.

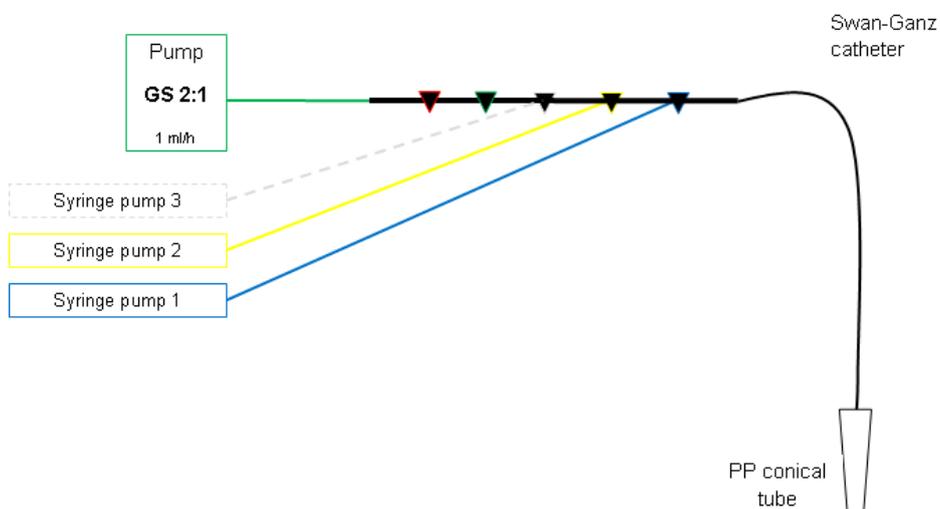


Figure 1: Schematic representation of the system used to perform *in vitro* simulated Y-site administrations. Syringe pump 3 (dotted lines) represents the third syringe used only for the three-drugs tests.

For two-drugs simulations, three different rates of administration were tested for drug 1/drug 2/maintenance infusion: 1/1/1 ml/h; 1/4/1 ml/h; 4/1/1 ml/h. For three-drugs simulations, the following seven different rates of administration were tested for

drug 1/drug 2/drug 3/ maintenance infusion: 1/1/1/1 ml/h; 1/1/4/1 ml/h; 1/4/1/1 ml/h; 1/4/4/1 ml/h; 4/1/1/1 ml/h; 4/1/4/1 ml/h; 4/4/1/1 ml/h.

The pH and drug concentration in each syringe were measured before the beginning (T0) and after the end (T6 or T24) of each simulation. The syringes/bags were also weighted before and after simulations. As the density of the various drugs was very close to 1.0, the difference in weight allowed the calculation of the exact volume administered. Thus, it was possible to calculate the administration rate to check for consistency with the rate chosen on the pumps.

The pH was measured in 5 ml solution with a combined MetroSensor glass electrode Biotrode (article n° 6.0224.100) connected to a Metrohm 713 pH-Meter® (Metrohm AG, Herisau (CH)).

Two HPLC methods were developed, one for the amines and amiodarone and the other for sodium nitroprusside, allowing measurement of the concentration of each drug at the end of the Swan-Ganz catheter after 2, 4, 6 and 24 h for the 1:1:1 mixtures and after 2, 4 and 6 h for the other mixtures (when the flow of one of the drugs was 4 ml/h, it was not possible to prolong a study for 24 h as emptying of the 50 ml syringe did not permit it). The pH of the collected solution was also measured after 2, 4, 6 and 24 h. Details of these methods are shown in the online supplement.

At the same time, the tested drugs were mixed in glass test tubes and their concentrations measured immediately and after 24 h to obtain “worst case” values that could be compared with the results of the dynamic simulations. For combinations containing sodium nitroprusside two tests were performed, one exposed to artificial light and the other with light protection.

The drugs were considered compatible if their respective concentrations remained between 90 and 110% of the expected value⁵ and if the pH did not vary by more than 1.0 unit between T2 and T6/24.⁶

As an unexpected level of amiodarone was observed during the initial tests, new tests were conducted either with a heparin-coated or a non-heparinised Swan-Ganz catheter in order to compare both systems. Administration of amiodarone only and maintenance infusion was simulated at various rates (1/1 ml/h; 1/10 ml/h; 4/3 ml/h). The concentration of amiodarone was measured by HPLC at the end of the Swan-Ganz catheter after 2, 3 and 4 h.

RESULTS

Visual inspection

The visual compatibility results of the tested drugs are shown in tables 1-4. All visually incompatible associations involved sodium nitroprusside when exposed to light.

pH values and drug concentrations

The pH value in all syringes was stable between T0 and T6/T24 (change ≤ 0.05 pH units for all drugs except sodium nitroprusside \pm sodium thiosulfate, which had a pH change of 0.1-0.5 units). In addition, no significant change in drug concentrations was noted between T0 and T6/T24 in the syringes for any of the tested drugs (maximal variation 3.5%).

Dopamine-norepinephrine

The measured concentrations of each drug either during dynamic simulation or in the test tubes are shown in table 1. These are expressed as a percentage of the expected value, by knowing the flow rate of each drug and its exact concentration in the syringe. The pH of the mixtures did not vary by more than 0.04 units between T0/2 and T6/24; all measured concentrations were as expected.

Active Drug	Visual compatibility	Percentage of expected concentration [%]								
		Dynamic simulation					Test tube			
		Calculated flow rate [ml/h]	2 h	4 h	6 h	24 h	0 h	24 h	Relative difference [%]	
Dopamine 5 mg/ml - Norepinephrine 0.06 mg/ml	compatible									
Dopamine 5 mg/ml		1.04 ml/h	102.2	103.1	101.1	100.5	103.1	103.9	0.74	
Norepinephrine 0.06 mg/ml		1.03 ml/h	102.1	100.1	99.1	99.1	100.1	100.7	0.58	
Maintenance perfusion		1.12 ml/h								
Dopamine 5 mg/ml		1.09 ml/h	99.7	96.2	97.5		103.2	103.2	-0.01	
Norepinephrine 0.06 mg/ml		4.08 ml/h	102.4	102.2	100.9		102.8	101.3	-1.49	
Maintenance perfusion		1.10 ml/h								
Dopamine 5 mg/ml		4.13 ml/h	100.3	102.3	98.4		102.0	105.3	3.13	
Norepinephrine 0.06 mg/ml		1.06 ml/h	97.7	96.8	98.7		99.5	100.0	0.49	
Maintenance perfusion		1.08 ml/h								

Table 1 – Physical (visual inspection) and chemical (HPLC determinations) compatibility of drug combinations containing dopamine and norepinephrine.

Dobutamine-norepinephrine \pm amiodarone

The pH did not vary by more than 0.03 units between T0/2 and T6/24. Table 2 shows that the drug concentrations were as expected, except for a low T2-level of amiodarone in two

associations (1:1:1 and 1:4:4) during the dynamic simulation, suggesting that this molecule could interact with the administration device.⁷

Active drug	Visual compatibility	Percentage of expected concentration [%]								
		Dynamic simulation				Test tube				
		Calculated flow rate [ml/h]	2 h	4 h	6 h	24 h	0 h	24 h	Relative difference [%]	
Dobutamine 5 mg/ml - Norepinephrine 0.06 mg/ml	compatible									
Dobutamine 5 mg/ml - Norepinephrine 0.06 mg/ml - Amiodarone 12.5 mg/ml	compatible									
WITHOUT AMIODARONE										
Dobutamine 5 mg/ml		1.08 ml/h	99.5	103.2	103.1	101.7	100.2	102.1	1.88	
Norepinephrine 0.06 mg/ml		1.01 ml/h	93.6	92.1	93.1	92.7	104.6	106.4	1.71	
Maintenance perfusion		1.06 ml/h								
Dobutamine 5 mg/ml		0.96 ml/h	109.0	109.7	110.4		105.5	107.5	1.82	
Norepinephrine 0.06 mg/ml		4.11 ml/h	104.8	103.7	103.5		101.0	100.7	-0.29	
Maintenance perfusion		1.11 ml/h								
Dobutamine 5 mg/ml		4.07 ml/h	95.1	94.9	94.9		96.3	97.5	1.24	
Norepinephrine 0.06 mg/ml		1.05 ml/h	107.6	106.4	108.6		109.2	107.7	-1.43	
Maintenance perfusion		1.09 ml/h								
WITH AMIODARONE										
Dobutamine 5 mg/ml			0.99 ml/h	104.0	106.9	104.4	102.0	98.2	101.3	3.13
Norepinephrine 0.06 mg/ml			1.04 ml/h	103.6	100.9	100.9	101.7	106.7	108.2	1.46
Amiodarone 12.5 mg/ml	1.02 ml/h		60.4	101.0	100.9	89.0	94.9	98.6	3.82	
Maintenance perfusion	1.07 ml/h									
Dobutamine 5 mg/ml	0.98 ml/h		107.3	109.2	108.6		110.2	110.1	-0.09	
Norepinephrine 0.06 mg/ml	4.15 ml/h		106.3	105.0	104.0		102.6	100.9	-1.69	
Amiodarone 12.5 mg/ml	1.08 ml/h		96.5	97.9	96.4		103.7	104.4	0.67	
Maintenance perfusion	1.09 ml/h									
Dobutamine 5 mg/ml	4.14 ml/h		95.0	95.8	95.6		102.5	104.6	2.03	
Norepinephrine 0.06 mg/ml	1.09 ml/h		94.8	95.6	94.9		108.4	109.8	1.26	
Amiodarone 12.5 mg/ml	1.06 ml/h		98.3	99.7	96.1		98.0	101.1	3.11	
Maintenance perfusion	1.14 ml/h									
Dobutamine 5 mg/ml	0.96 ml/h		109.1	106.5	110.0		105.6	108.3	2.52	
Norepinephrine 0.06 mg/ml	0.99 ml/h		98.6	102.0	97.4		105.5	105.7	0.18	
Amiodarone 12.5 mg/ml	4.12 ml/h		99.8	100.3	97.9		93.0	94.6	1.71	
Maintenance perfusion	1.06 ml/h									
Dobutamine 5 mg/ml	3.97 ml/h		101.9	98.9	100.0		103.4	102.5	-0.87	
Norepinephrine 0.06 mg/ml	4.07 ml/h		102.2	102.5	102.1		101.0	100.5	-0.49	
Amiodarone 12.5 mg/ml	1.04 ml/h		53.4	97.7	97.6		96.0	97.2	1.19	
Maintenance perfusion	1.06 ml/h									
Dobutamine 5 mg/ml	1.10 ml/h		95.4	96.8	97.6		106.7	104.8	-1.80	
Norepinephrine 0.06 mg/ml	4.00 ml/h		108.0	109.9	109.7		106.4	102.9	-3.32	
Amiodarone 12.5 mg/ml	4.09 ml/h		104.5	105.8	100.7		100.3	100.8	0.50	
Maintenance perfusion	1.40 ml/h									
Dobutamine 5 mg/ml	4.09 ml/h		100.5	99.2	100.8		91.6	91.9	0.33	
Norepinephrine 0.06 mg/ml	1.00 ml/h		100.2	97.7	97.6		99.6	100.6	0.99	
Amiodarone 12.5 mg/ml	4.06 ml/h		100.1	103.8	101.9		93.6	96.7	3.26	
Maintenance perfusion	1.13 ml/h									

Table 2 – Physical (visual inspection) and chemical (HPLC determinations) compatibility of drug combinations containing dobutamine, norepinephrine ± amiodarone.

New tests were therefore conducted with amiodarone only using either a heparinised or a non-heparinised Swan-Ganz catheter. The results in table 3 indicate that amiodarone concentrations always reached the expected level with non-heparinised catheters, but only at a high flow rate with a heparinised catheter. At lower flow rates about 4 h were required to reach the expected concentration.

	Active drug	Calculated flow rate [ml/h]	Percentage of expected concentration [%]			
			Dynamic simulation			
			1 h	2 h	3 h	4 h
Heparinised Swan-Ganz catheter	Amiodarone	0.91 ml/h	<1	65.3	88.4	92.3
	Maintenance perfusion	1.07 ml/h				
	Amiodarone	1.04 ml/h	52.3	86.7	89.0	90.5
	Maintenance perfusion	10.55 ml/h				
	Amiodarone	4.38 ml/h	97.1	91.5	92.4	92.7
	Maintenance perfusion	2.99 ml/h				
Non-heparinised Swan-Ganz catheter	Amiodarone	1.08 ml/h	98.8	99.1	96.6	97.8
	Maintenance perfusion	1.05 ml/h				
	Amiodarone	1.05 ml/h	99.4	97.3	97.2	-
	Maintenance perfusion	9.86 ml/h				
	Amiodarone	4.03 ml/h	90.5	92.6	92.5	92.6
	Maintenance perfusion	3.14 ml/h				

Table 3 – HPLC determination of amiodarone concentration when flowing through a heparinised or non-heparinised Swan-Ganz cathéter.

Dobutamine-sodium nitroprusside±sodium thiosulfate

The pH did not vary by more than 0.07 units, except for mixtures containing sodium nitroprusside and sodium thiosulfate for which pH variations of 0.4 units were obtained. The results in table 4 show that all mixtures containing sodium nitroprusside with or without sodium thiosulfate were visually incompatible whereas all measured concentrations were as expected.

Active drug	Visual compatibility	Percentage of expected concentration [%]										
		Dynamic simulation					Test tube					
		Calculated flow rate [ml/h]	2 h	4 h	6 h	24 h	0 h	24 h (light)	24 h (alu)	Relative difference [%] (light)	Relative difference [%] (alu)	
Dobutamine 5 mg/ml - Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml	incompatible*											
Dobutamine 5 mg/ml - Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml - Sodium thiosulfate 10 mg/ml	incompatible#											
Dobutamine 5 mg/ml		1.00 ml/h	106.2	107.2	107.8	102.5	100.0		100.8		0.8	
Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml		1.02 ml/h	106.7	104.3	102.4	101.3	100.9	101.6	101.8	0.7	0.9	
Maintenance perfusion		1.14 ml/h										
Dobutamine 5 mg/ml		1.01 ml/h	98.4	109.1	108.8	108.4	100.0		101.6		1.6	
Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml (mixed with sodium thiosulfate)		1.04 ml/h	100.1	97.6	97.6	99.2	103.2	98.7	101.7	-4.5	-1.5	
Maintenance perfusion		1.06 ml/h										
Dobutamine 5 mg/ml		1.05 ml/h	101.7	100.9	98.9		105.4		103.3		-2.0	
Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml		4.12 ml/h	104.2	105.5	104.9		98.4	98.4	98.9	0.0	0.5	
Maintenance perfusion		1.14 ml/h										
Dobutamine 5 mg/ml		4.08 ml/h	98.8	93.4	97.3		97.4		95.1		-2.4	
Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml		1.08 ml/h	94.3	95.2	94.5		104.7	103.2	103.9	-1.4	-0.8	
Maintenance perfusion		1.12 ml/h										

Table 4 – Physical (visual inspection) and chemical (HPLC determinations) compatibility of drug combinations containing dobutamine, sodium nitroprusside ± sodium thiosulfate.

* dobutamine – sodium nitroprusside: 1:4 solutions showed a bluish or light pink-orange coloration after 24 h.

dobutamine – sodium nitroprusside – sodium thiosulfate: all solutions showed a light blue-purple coloration after 0-15 min without aluminum foil protection (alu) and only a light yellow coloration after 24 h with aluminum foil protection.

Sodium nitroprusside±sodium thiosulfate

The pH did not vary by more than 0.25 units. The results presented in table 5 show that the concentrations were as expected. However, at T24 a yellowish coloration developed with a concentration of 1.2 mg/ml, even with protection from light.

Active drug	Visual compatibility	Percentage of expected concentration [%]										
		Dynamic simulation					Test tube					
		Calculated flow rate [ml/h]	2 h	4 h	6 h	24 h	0 h	24 h (light)	24 h (alu)	Relative difference [%] (light)	Relative difference [%] (alu)	
Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml - Sodium thiosulfate 10 mg/ml	incompatible°											
Sodium nitroprusside 0.3 mg/ml		1.01 ml/h	101.5	105.0	102.3	102.5	102.3	100.3	102.5	-2.0	0.2	
Sodium thiosulfate		1.05 ml/h										
Maintenance perfusion		1.07 ml/h										
Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml		1.03 ml/h	97.9	101.9	101.2	101.2	98.5	96.6	97.1	-1.9	-1.4	
Sodium thiosulfate		1.03 ml/h										
Maintenance perfusion		1.08 ml/h										
Sodium nitroprusside 0.3 mg/ml + sodium thiosulfate		1.04 ml/h	105.3	103.4	104.6	102.5	99.5	100.5	99.0	1.0	-0.5	
Maintenance perfusion		1.13 ml/h										
Sodium nitroprusside 1.2 mg/ml + sodium thiosulfate		1.06 ml/h	102.9	102.2	99.2	100.5	97.1	97.3	96.1	0.2	-1.0	
Maintenance perfusion		1.08 ml/h										

Table 5 – Physical (visual inspection) and chemical (HPLC determinations) compatibility of drug combinations containing sodium nitroprusside and sodium thiosulfate.

°sodium nitroprusside – sodium thiosulfate: all solutions showed a bluish coloration after 15 min without aluminum foil protection (alu) and only a light yellow coloration after 24 h with an aluminum foil protection.

DISCUSSION

The treatment of heart diseases (about 47% of patients in the ICU²) and shock often requires the simultaneous administration of several cardioactive drugs. The most frequent associations were tested in this study and are compared with data in the literature.⁸⁻¹³

Dopamine-norepinephrine / dobutamine-norepinephrine

Both visual assays and HPLC determinations indicated complete physicochemical compatibility at the concentrations tested. Previous studies have demonstrated visual compatibility between dopamine 3.2 mg/ml and norepinephrine 0.064 or 0.128 mg/ml.^{6 14} The compatibility of dobutamine 1 mg/ml with norepinephrine 0.032 mg/m¹⁵ or dobutamine

4 mg/ml with norepinephrine 0.128 mg/ml¹⁴ has also already been demonstrated. The present study reinforces these results at different concentrations using both a visual assay and also a chemical assay.

Catecholamines have similar chemical structures and are more stable in acidic solutions,^{16 17} the pH of the solution being the primary determinant of stability.¹⁸ The compatibility between them is therefore understandable.

Dobutamine-norepinephrine-amiodarone

While nothing was detected by visual tests, some unexpected amiodarone concentrations were measured at the beginning of the dynamic simulation but not in the tube tests. This could result from an interaction between the drug and the simulation equipment (polypropylene syringes, PE infusion lines, polyvinyl chloride (PVC)-free stopcock manifold, PVC Swan-Ganz catheter internally coated with heparin, or polypropylene collecting tube). A literature search showed that amiodarone is incompatible with heparine¹⁹⁻²¹ and possibly with PVC, but data concerning this latter interaction are conflicting. Weir *et al* demonstrated sorption of amiodarone to PVC infusion bags with a significant loss of the drug²⁰ while Peters *et al* found no sorption.²¹

Thus, the only potential source of interaction was the Swan-Ganz catheter, which is made of PVC and internally coated with heparin. To identify the cause of the low amiodarone concentrations, the same tests were conducted in both heparinised and non-heparinised catheters. Through a non-heparinised catheter, the expected amiodarone concentration was achieved after 1 h and remained stable. Thus, the PVC does not seem to have interacted with the drug. Through a heparinised catheter, however, the results were dependent on the amiodarone flow rate. At a high flow rate the amiodarone concentration reached the expected level at T1 but at slower flow rates it required 3-4 h to reach the same level. This could indicate that the amiodarone was trapped by the heparin coating at the beginning of the administration. This hypothesis is supported by the fact that this phenomenon was more obvious when amiodarone flow rates were smaller. Once trapping is complete, the measured concentration corresponds to that expected.

Even though this phenomenon has been clearly demonstrated in our tests, its clinical impact appears to be of low relevance. As patients often receive a loading dose of amiodarone prior to the maintenance infusion, the phenomenon of trapping would probably fail to have an impact on the treatment.

This phenomenon was found to occur only with amiodarone and not with the other drugs, although dobutamine has been reported to interact with heparin after several hours at high concentrations and when mixed in the same container.^{6 14}

With the exception of the sorption of amiodarone on heparin-coated Swan-Ganz catheters, the mixtures of dobutamine, norepinephrine, and amiodarone were fully compatible. No previously published data have reported on the compatibility of these three drugs mixed together, but the results agree with other data on two-drugs compatibilities tested at lower concentrations.^{6 15 22}

Dobutamine-sodium nitroprusside (\pm sodium thiosulfate)

The results for this association were at first contradictory. The HPLC assays showed no modification in the concentration of either of the two drugs but the visual tests seemed to show that they were incompatible due to a colour change in the solution.

Conflicting results were found in the literature. Dobutamine 1.5-5 mg/ml was shown to be visually compatible with sodium nitroprusside 0.3-1.2 mg/ml when protected from light. However, undiluted dobutamine (12.5 mg/ml) was not compatible with sodium nitroprusside 3 mg/ml, the mixture turning into a darker orange colour within 48 h (P. Saraf and B Jasti, University of the Pacific, Stockton, California, USA, March 2010, personal communication).²³

This compatibility seems to be related to the concentration of the drugs and to the duration of light exposure. Indeed the bluish or light orange colorations observed in our visual tests occurred especially in tubes exposed to light which contained higher concentrations of sodium nitroprusside. The colour change was probably due to a degradation of sodium nitroprusside.⁸ Nevertheless, this degradation was limited since the results of HPLC assays remained within the accepted concentration range. Even when sodium thiosulfate was added in the syringes, the concentration of sodium nitroprusside still remained in an acceptable range but was lower when exposed to light (loss of about 5%). A reduction in the sodium nitroprusside concentration when associated with sodium thiosulfate was not seen in the dynamic simulation. This could be explained by the fact that both drugs were mixed in the same amber syringe and exposed to light only in the Discofix[®] 5-gang manifold; the length of light exposure was then lower. Thus, the visual incompatibility between dobutamine and sodium nitroprusside can be prevented by using amber syringes and dark infusion lines for sodium nitroprusside.^{24 25}

Sodium nitroprusside + sodium thiosulfate

Sodium nitroprusside can induce a cyanide intoxication preventable by the simultaneous administration of sodium thiosulfate.²⁶ As it is not well absorbed orally and is rapidly cleared from the plasma, sodium thiosulfate must be given intravenously by continuous infusion.^{24 27}

Thus, it would be practical for nurses to administer sodium nitroprusside and sodium thiosulfate, if not in the same bag at least in the same intravenous line. In this study, sodium nitroprusside in contact with sodium thiosulfate showed no decrease in concentration when tested either in Y-site administration (dynamic simulation) or when mixed in the same tube. Nevertheless, in the tubes a colour did appear in the mixtures containing sodium nitroprusside 1.2 mg/ml and sodium thiosulfate. With lower concentrations of sodium nitroprusside such as 0.3 mg/ml, no coloration was visible. Staining was therefore probably related to sodium nitroprusside concentration and light exposure. Since sodium thiosulfate seems to induce a colour change in the solution of sodium nitroprusside even without lowering its concentration below an accepted level, it would be better to administer both drugs by Y-site administration than together in the same syringe.

Comments on the methods used

In this study, compatibilities between drugs were assessed by visual tests and also by HPLC assays. In most cases the results obtained from the two methods were similar, but HPLC measurements revealed an incompatibility between amiodarone and a heparin-coated catheter which could not be seen with the visual test. In addition, an apparent visual incompatibility between sodium nitroprusside and dobutamine was not confirmed by HPLC assays. The two methods thus appear to be complementary.

This study also demonstrated differences between dynamic and static tests, in particular for amiodarone (which was seen to interact with the administration equipment). While it is easier and faster to carry out static assays, the dynamic tests proved to be useful by better simulating the reality of an ICU.

CONCLUSION

When mixed, the cardioactive amines investigated were stable over 24 h. Amiodarone was also compatible with dobutamine and norepinephrine but showed adsorption on the heparin-coated catheter, a phenomenon that probably has only a weak clinical impact.

The mixture of dobutamine and sodium nitroprusside was compatible if the light-sensitive sodium nitroprusside was protected from light (aluminum foil or amber syringes).

The addition of sodium thiosulfate in the same syringe as sodium nitroprusside seemed to accelerate a possible degradation of sodium nitroprusside. It would therefore be better to administer these drugs in two separate syringes.

KEY MESSAGES

- Norepinephrine is physicochemically compatible with dopamine and dobutamine.
- Amiodarone is physicochemically compatible with dobutamine and norepinephrine but it can be adsorbed on a heparin-coated catheter.
- Dobutamine is physicochemically compatible with sodium nitroprusside if the light-sensitive sodium nitroprusside is protected from light.
- The mixture of sodium thiosulfate and sodium nitroprusside in the same syringe seemed to accelerate a possible degradation in sodium nitroprusside so it would be better to administer these drugs in two separate syringes.

Contributors

This paper was reviewed and approved by all named authors, and each contributed significantly to the publication.

Competing interests

None.

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

Received 10 October 2012

Revised 23 November 2012

Accepted 30 November 2012

Published Online First 10 January 2013

REFERENCES

- 1 Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, *et al.* Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1592-8.
- 2 Delaloye V, Pannatier A. *Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs, évaluation et validation des pratiques infirmières*. Personal dissertation presented at the Sciences faculty of Geneva University; 2006 Feb 3.
- 3 Anon. *European Pharmacopeia*. 7th edn. Chapter 2.2.1: Clarity and degree of opalescence of liquids, visual method; and 2.2.2: Degree of coloration of liquids. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), 2011.
- 4 Allen LV, Levinson RS, Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:939-43.
- 5 Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products. *Swiss Pharmacopeia*. Ph.Helv.10. 17.1 General clauses, 113. Bern: BBL, 2006.
- 6 Yamashita SK, Walker SE, Choudhury T, *et al.* Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1048-1051.
- 7 Kowaluk EA, Roberts MS, Polack AE. Interactions between drugs and intravenous delivery systems. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:460-7.
- 8 *Micromedex*® 1.0 (*Healthcare Series*) [online version]. Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2011. <http://www.thomsonhc.com> (accessed 1 October 2011).
- 9 *Thériaque, Banque de données sur le médicament. Système d'information sur les Produits de santé*. [online version]. Le Kremlin Bicêtre (France): Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM); 2011. <http://www.theriaque.org> (accessed 1 October 2011).
- 10 *Stabilis 4.0* [online version]. Heillecourt: Infostab ; 2011. <http://www.stabilis.org> (accessed 1 October 2011).
- 11 Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 16th edn. Bethesda, MD: ASHP, 2011.
- 12 Trissel LA, Leissing NC. *Trissel's Tables of Physical Compatibility*. Lake Forest, IL: MultiMatrix, 1996.

- 13 King *Guide to Parenteral Admixtures* [online version]. Napa, CA: King Guide Publications, 2011. [http:// www.kingguide.com](http://www.kingguide.com) (accessed 1 October 2011).
- 14 Parker EA. Parenteral incompatibilities. *Hosp Pharm* 1969;4:14-22.
- 15 Parker EA. Compatibility digest. *Am J Hosp Pharm* 1975;32:214.
- 16 Newton DW, Fung EY. Stability of five catecholamines and terbutaline sulfate in 5% dextrose injection in the absence and presence of aminophylline. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1314-1319.
- 17 Bronzetti G, D'Angelo C, Mariucci E, *et al.* Incompatibility between intravenous amiodarone and heparin in an infant. *Int J Cardiol* 2010;145:e70-3.
- 18 Maqueda-Palau M, Pérez-Juan E, Arévalo-Rubert MJ, *et al.* Physical compatibility of amiodarone in continuous infusion. *Enferm Clin* 2011;21:25-29.
- 19 Schutz VH, Schroder F. [Heparin sodium compatibility during simultaneous use of other drugs]. *Krankenhauspharmazie* 1985;6:7-11.
- 20 Weir SJ, Scuzs Myers VA, Bengston KL, *et al.* Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:2679-2683.
- 21 Peters PG, Hayball PJ. A comparative analysis of the loss of amiodarone from small and large volume PVC and non-PVC infusion systems. *Anaesth Intensive Care* 1990;18:241-245.
- 22 Hasegawa GR, Eder JF. Visual compatibility of dobutamine hydrochloride with other injectable drugs. *Am J Hosp Pharm* 1984;41:949-951.
- 23 Seto W, Trope A, Carfrae L, *et al.* Visual compatibility of sodium nitroprusside with other injectable medications given to pediatric patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:1422-1426.
- 24 Milewski B, Jones D. Photodecomposition. *Hosp Pharm* 1981;16:178.
- 25 Saunders A. Stability and light sensitivity of sodium nitroprusside infusions. *Aust J Hosp Pharm* 1986;16:55-56.
- 26 Hall VA, Guest JM. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulfate prophylaxis. *Am J Crit Care* 1992;1:19-25.
- 27 Ivankovich AD, Braveman B, Stephens TS, *et al.* Sodium thiosulfate disposition in humans: relation to sodium nitroprusside toxicity. *Anesthesiology* 1983;58:11-17.

Equipment used to perform the HPLC measures (web only file)

Each of the solutions was prepared in 50 ml transparent BD Luer-Lok™ syringes with mounted needle (Becton Dickinson AG, Allschwil (CH), article n° 300136), except for sodium nitroprusside, which was prepared in 50 ml amber BD Luer-Lok™ syringes with mounted needle (article n° 300138) and the maintenance infusion (GlucoSaline), which is available as a polyethylene low density (PE-LD) infusion bag. The syringes were installed on syringe pumps (Pilot C or Orchestra® Module DPS from Fresenius Kabi), while the bags of maintenance infusion were connected to Volumed µVP 5005 pumps from Arcomed AG, Regensdorf (CH) or Orchestra® Module MVP MS from Fresenius Kabi.

The Orchestra® Module DPS and Orchestra® Module MVP MS were connected to the Orchestra® Base Intensive Workstation (Fresenius Kabi).

All syringes were connected to 200 cm polyethylene (PE) syringe pump infusion lines (Fresenius Kabi, article n° 9004142) or 150 cm black PE syringe pump infusion lines (Fresenius Kabi, article n° 9004192) for sodium nitroprusside, while the infusion bags were connected to 180 cm BD R 87 P infusion sets (Becton Dickinson, article n° 396350) or to 270 cm MS 10 PVC infusion sets for Orchestra® (Fresenius Kabi, article n° z072910F).

All syringe pump infusion lines were connected to the two or three first positions of a Discofix® 5-gang manifold for infusion therapy (B.Braun, article n° 4085450) and the infusion set was connected to its end. The manifold was then connected to the proximal lumen of an heparin-coated VIP Five Lumen Swan-Ganz Thermodilution Catheter (Edwards Lifesciences SA, Nyon (CH), 110 cm length, 7.5F diameter; article n° 831HF75). The tip of this catheter was put in a 15 ml high-clarity polypropylene (PP) conical tube (120 mm length, 17 mm diameter; BD Falcon, article n° 352096). The entire system is represented in Figure 1.

The tests with amiodarone were conducted either with an heparin-coated VIP Five Lumen Swan-Ganz Thermodilution Catheter (Edwards Lifesciences SA, Nyon (CH), 110 cm length, 7.5F diameter; article n° 831HF75) or with a non-heparinized VIP Five Lumen Swan-Ganz Thermodilution Catheter (Edwards Lifesciences, 110 cm length, 7.5F diameter; article n° 831F75) in order to compare the two systems.

Analytical methods (web only file)**HPLC determination of norepinephrine, dobutamine, dopamine, and amiodarone**

The concentrations of norepinephrine, dobutamine, dopamine, and amiodarone were determined according to the following method, using an HPLC Waters 2695 Alliance[®] Separations Module (Waters Corp., Milford, MA, USA). The equipment consisted of an autosampler, a 4-way **low-pressure** mixing pump, an inline vacuum degasser, and a column heater. The system was driven with the Empower[®] Software. The stationary phase consisted of a precolumn, a Waters Symmetry[®] C18 Guard Column 3.9 x 20 mm (n° WAT054225) directly connected to a Chromolith[®] Performance RP-8e, 100 x 4.6 mm, 2 μ m (n° 1.51468) from Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

The aqueous mobile phase was prepared as follows: dissolution of 2.6 g of sodium octanesulfonate (Merck, Germany, n° 1.18307.0025) + 3.0 ml of triethylamine (Sigma, n° 90337) ad 1000.0 ml water; pH adjustment to 2.5 with phosphoric acid 85% (Riedel-de Hën, n° 30417). The gradient mobile phase was as follows: aqueous phase 80% - methanol 15% - acetonitrile 5% from 0 to 6 minutes, aqueous phase 10% - methanol 75% - acetonitrile 15% from 6 to 11 minutes, aqueous phase 80% - methanol 15% - acetonitrile 5% from 11 to 14 minutes, with a constant flow rate of 1 ml/min. The ambient temperature of the column was selected. The Waters 2996 Photodiode Array detector was used and data were analyzed at a fixed wavelength of 280 nm. The retention times were about 3.5 minutes for norepinephrine, 4.3 minutes for dopamine, 9.0 minutes for dobutamine, and 10.0 minutes for amiodarone. The analysis lasted for 14 minutes. The dilution and injected volumes for each drug are reported in Table 1S.

	syringe		final mixture	
	dilution	injected volume	dilution	injected volume
Norepinephrine	without dilution	50 μ l	without dilution	100 μ l
Dobutamine	1:10 dilution with water	20 μ l	1:5 dilution with water	50 μ l
Dopamine	1:10 dilution with Dextrose 5%	20 μ l	1:5 dilution with Dextrose 5%	50 μ l
Amiodarone	1:25 dilution with water	10 μ l	1:5 dilution with water	10 μ l

Table 1S – Dilution and injected volume for each tested drug. These values are valid for the 1:1 or 1:1:1 mixtures. For the other mixtures, some additional dilutions (or smaller injected volume) were chosen, depending on the expected final concentration of the drug (especially amiodarone).

HPLC determination of sodium nitroprusside

Sodium nitroprusside concentrations were determined according to a method based on the US Pharmacopeia [1] with some slight modifications while using the same instrument, software, precolumn, and column as above.

The aqueous mobile phase was prepared as follows: dissolution of 3.22 g of monobasic potassium phosphate (Merck, Germany, n° 1.05108.0500) + 7.65 g of dibasic sodium phosphatedihydrate (Merck, Germany, n° 1.19753.0250) + 1.70 g of tetrabutylammonium hydrogen sulfate (Merck, Germany, n° 1.18312.0025) ad 1000.0 ml water. The mobile phase was: aqueous phase 70% - acetonitrile 30%, with a flow rate of 1 ml/min. The temperature of the column was fixed at $30 \pm 5^\circ\text{C}$. A Waters 2996 Photodiode Array detector was used and data were analyzed at a fixed wavelength of 245 nm. The retention time was about 3.1 minutes for sodium nitroprusside and the analysis lasted for 5 minutes.

The content of sodium nitroprusside in the syringes and in the final mixture was measured after a 1:10 dilution with Dextrose 5%; 50 μl volume was injected into the chromatograph for all samples.

Validation of methods

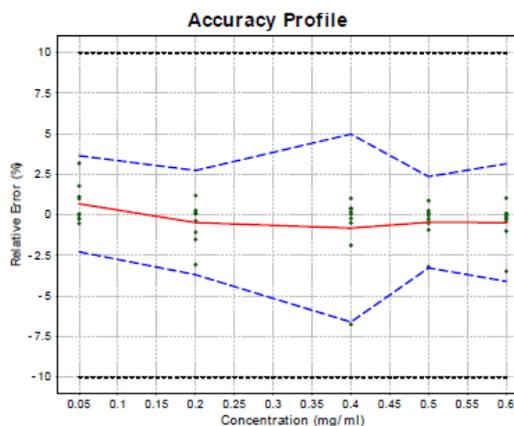
According to the USP 33-NF28,[2] <1225> *Validation of compendial methods*, the tested drugs belonged to category I (analytical procedures for quantitation of major components of bulk drug substances or active ingredients [including preservatives] in finished pharmaceutical products). A total of five analytical performance characteristics were to be tested, viz. accuracy, precision, specificity, linearity, and quantification range.

The specificity was checked by injecting all excipients individually and verifying that they did not interfere with the active substances to be measured. In addition, accelerated degradation tests were performed (the drugs were exposed to acid, base, oxygen peroxide, UV, or heat and the resulting solutions injected), which ensured that the potential degradation products did not interfere.[3]

For the validation of the other parameters, two series of standards were prepared with the tested drugs as active substance. These solutions were then diluted four more times to obtain various concentrations. Both series were prepared three times. Each of the standards was injected in the HPLC-system. The complete validation was repeated three times on three different days. Statistical analyses of data were performed using the ENova[®] software (V3.0, © Arlenda 2001-2009). The chosen models were:

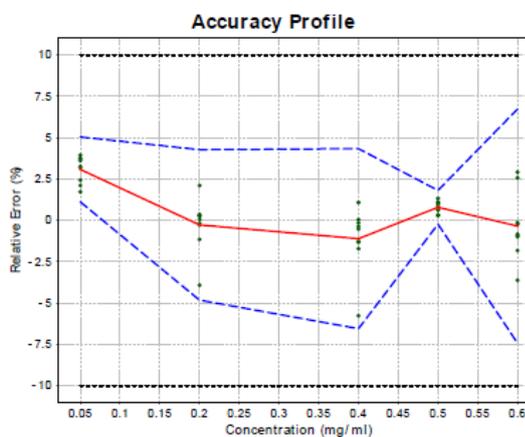
- dobutamine: *weighted ($1/X^2$) quadratic regression*, for a dosing range of 0.05 to 0.60 mg/ml.

Fig. 1S – accuracy profile obtained for dobutamine by considering weighted ($1/X^2$) quadratic regression



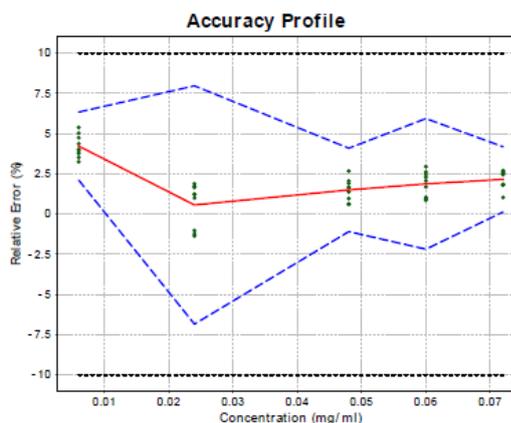
- dopamine: *linear regression through 0 fitted using the highest level only*, for a dosing range of 0.00 to 0.60 mg/ml.

Fig. 2S – accuracy profile obtained for dopamine by considering linear regression through 0 fitted using the highest level only



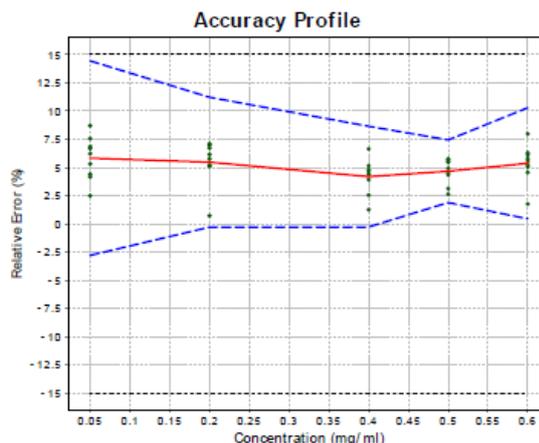
- norepinephrine: *linear regression through 0 fitted with the level 1 only*, for a dosing range of 0.00 to 0.07 mg/ml.

Fig. 3S – accuracy profile obtained for norepinephrine by considering linear regression through 0 fitted with the level 1 only



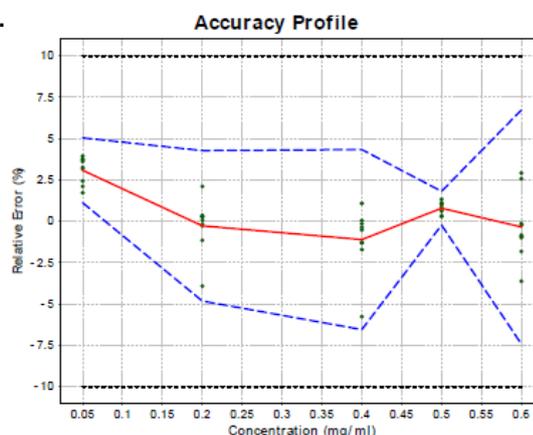
- amiodarone: *linear regression through 0 fitted with the level 1 only*, for a dosing range of 0.00 to 0.60 mg/ml.

Fig. 4S – accuracy profile obtained for amiodarone by considering linear regression through 0 fitted with the level 1 only



- sodium nitroprusside: *linear regression through 0 fitted with the level 1 only*, for a dosing range of 0.00 to 0.14 mg/ml.

Fig. 5S – accuracy profile obtained for sodium nitroprusside by considering linear regression through 0 fitted with the level 1 only



For all these models, the correlation coefficients (r^2) were consistently greater than 0.998; repeatability and intermediate precision of less than max. 2.3% RSD were achieved.

References

- 1 United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia. The National Formulary*. USP 34th, NF 29th ed. Vol. 1. Rockville, MD: The Convention; 2011. Sodium nitroprusside, p. 4252-4253.
- 2 United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia. The National Formulary*. USP 34th, NF 29th ed. Vol. 1. Rockville, MD: The Convention; 2011. Validation of Compendial Procedures <1225>, p. 778-782.
- 3 Araujo P. Key aspects of analytical method validation and linearity evaluation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877(23):2224-34.

3. Données non soumises à publication

3.1 montage pour les tests dynamiques

Le montage utilisé pour réaliser les tests dynamiques est décrit et présenté schématiquement dans l'article. Les deux ou trois seringues contenant les médicaments à tester étaient connectées aux deux ou trois premières positions de la rampe à cinq voies. Quant au liquide de perfusion faisant office de « pousse-amines », il était relié à l'extrémité de la rampe. Le tube en PP permettant la récolte du liquide écoulé a été changé après **1, 2, 3, 4, 5 et 6** heures (en gras : heures des dosages). Pour les dosages sur 24 heures, le liquide a été collecté dans un béccher de T6 à T23, puis dans un tube de T23 à T24. C'est ce dernier qui a été utilisé pour le dosage à T24.

3.2 autres tests visuels

Des tests de compatibilités visuelles, par paires ou par groupes de trois, ont été effectués entre tous les médicaments étudiés dans l'article. Cependant, dans ce dernier ne figurent que les résultats des associations testées ensuite dynamiquement.

Les résultats de tous les tests visuels effectués sont donc repris ici, par paires (tableau 2) et par groupes de trois (tableau 3). La Dobutamine et la Dopamine ont été testées à leur concentration originale. Les autres médicaments ont été dilués dans du Glucose 5%, aux concentrations usuelles des soins intensifs.

		Dobutamine	Dopamine	Noradrénaline	Nipruss	Nipruss-thio
		5 mg/ml	5 mg/ml	60 µg/ml	1.2 mg/ml	1.2 mg/ml
Cordarone	12.5 mg/ml	C	C	C	I	I
Dobutamine	5 mg/ml		C	C	C	I
Dopamine	5 mg/ml			C	C	I
Noradrénaline	60 µg/ml				C	C

Tableau 2 : tests visuels de compatibilités effectués sur des paires de médicaments cardio-actifs.

C = compatible ; I = incompatible.

Les résultats de nos tests deux à deux corroborent ceux de la littérature [184-190], mais ces derniers ont souvent été réalisés avec des solutions moins concentrées et parfois sur des durées plus courtes (3-4 heures au lieu de 24). Les résultats présentés ici viennent donc consolider les données de la littérature, tout en reflétant mieux la réalité de nos services de soins.

			Dobutamine	Dopamine	Noradrénaline	
			5 mg/ml	5 mg/ml	0.3 mg/ml	
Cordarone	12.5 mg/ml	C			5 mg/ml	Dopamine
		C	C		0.3 mg/ml	Noradrénaline
		I	I	I	1.2 mg/ml	Nipruss

Tableau 3 : tests visuels de compatibilités effectués sur des associations de trois médicaments cardio-actifs.
C = compatible ; I = incompatible.

Ces tests montrent que, à l'exception de celles impliquant du nitroprussiate de sodium, toutes ces associations sont visuellement compatibles, aux concentrations et dans les solutés usuels de nos soins intensifs. Les détails des incompatibilités visualisées avec le nitroprussiate de sodium sont présentés dans le tableau 4.

association testée	aspect de la solution
amiodarone-sodium nitroprussiate 1.2 mg/ml	La solution 1:4 a montré une opacité immédiate et la solution 1:1 après 360 minutes. La dernière solution est restée claire.
amiodarone-sodium nitroprussiate 1.2 mg/ml (+ sodium thiosulfate)	Toutes les solutions ont montré une opacité immédiate.
dobutamine-sodium nitroprussiate 1.2 mg/ml (+ sodium thiosulfate)	Après 24 heures, les solutions 1:1 et 4:1 ont montré une légère opacité et la solution 1:4 une coloration bleue.
dopamine-sodium nitroprussiate 1.2 mg/ml (+ sodium thiosulfate)	Les solutions 1:1 et 1:4 ont montré une coloration orangée après 3 heures. La solution 4:1 est restée transparente.
amiodarone-dobutamine-sodium nitroprussiate 1.2 mg/ml	Les solutions 1:1:4 et 1:4:4 ont montré une opacité immédiate. Les solutions 1:1:1, 1:4:1 et 4:1:4 ont montré une légère opacité après 24 heures. Les autres solutions sont restées claires.
amiodarone-dopamine-sodium nitroprussiate 1.2 mg/ml	Les solutions 1:1:4 et 1:4:4 ont montré une opacité immédiate. Les autres solutions sont restées claires.
amiodarone-noradrénaline-sodium nitroprussiate 1.2 mg/ml	Les solutions 1:1:4 et 1:4:4 ont montré une opacité immédiate. Les autres solutions sont restées claires.

Tableau 4 : détail des incompatibilités observées durant les tests de compatibilités présentés dans les tableaux 2 et 3.

Certains changements de couleur observés dans un premier temps sur les associations impliquant du nitroprussiate de sodium étaient en fait dus à une dégradation du nitroprussiate de sodium exposé à la lumière. Après avoir refait les tests en protégeant les tubes à essai avec de l'aluminium, les solutions sont restées transparentes, sauf pour les mélanges associant nitroprussiate (+ thiosulfate) et dopamine ou dobutamine.

Quant aux opacités, elles ne sont survenues que lors des mélanges associant Nipruss[®] et Cordarone[®], avec éventuellement encore un autre médicament. Ces deux médicaments, associés ou non à d'autres, sont donc clairement incompatibles. Seto et al. l'avaient également démontré ^[188]. Dans leurs tests, ils avaient déterminé que seules des solutions de nitroprussiate de sodium à une concentration inférieure à 0.4 mg/ml et d'amiodarone à une concentration inférieure à 1 mg/ml seraient compatibles, mais ces faibles concentrations sont difficilement envisageables aux soins intensifs. L'administration simultanée de ces deux médicaments sur la même voie veineuse devrait donc être évitée.

Par manque de temps, les mélanges testés visuellement n'ont pas tous été dosés. Il n'est donc pas possible de savoir s'il y a une dégradation chimique non détectable de l'un ou l'autre des principes actifs parmi les associations visuellement compatibles. Mais il est au moins possible d'affirmer qu'une administration en Y de ces médicaments ne sera pas à l'origine d'un précipité, avec toutes les conséquences néfastes que cela impliquerait.

3.3 comportement du thiosulfate de sodium

N'ayant pas validé de méthode de dosage pour le thiosulfate de sodium, ce dernier n'a pas pu être réellement dosé en même temps que le nitroprussiate de sodium. Néanmoins, un pic de thiosulfate était visible sur les chromatogrammes et un suivi de la variation de son AUC n'a pas permis de mettre en évidence une diminution de la concentration du thiosulfate au cours du temps. Les résultats obtenus par Schulz et al. ^[191] confirment d'ailleurs ce constat : testés à température ambiante durant 48 heures, des mélanges de nitroprussiate de sodium : thiosulfate de sodium 1 : 10 (dans du NaCl 0.9% ou du Glucose 5%) n'ont pas montré de dégradation de l'un ou l'autre des principes actifs, tant que les solutions étaient conservées à l'abri de la lumière. Il s'avère donc que ces deux médicaments sont compatibles et il serait alors envisageable de mélanger le thiosulfate de sodium à la perfusion de Nipruss[®] afin d'assurer une protection efficace des patients contre une éventuelle intoxication au cyanure. Néanmoins, nos tests visuels ont montré

l'apparition d'une légère coloration lorsqu'on mélange ces deux produits, même à l'abri de la lumière. Avant de proposer ces mélanges en routine aux soins intensifs, il faudrait donc appliquer la méthode de Schulz pour doser les produits utilisés en Suisse et s'assurer ainsi de leur compatibilité.

3.4 remarques sur la méthode dynamique

Au cours des tests dynamiques, nous avons constaté qu'à T1, les concentrations mesurées des différentes molécules n'étaient pas du tout interprétables. Quelquefois dans la norme, elles étaient le plus souvent trop élevées ou trop basses et se stabilisaient à un taux attendu dès les mesures effectuées à T2. Parfois même, le tube ne contenait pas assez de liquide pour effectuer un dosage, particulièrement lors des administrations à faible débit (1:1 et 1:1:1).

Ces constatations semblent signifier qu'un montage, tel que nous l'avons réalisé durant cette étude, a besoin d'un temps de latence avant d'être pleinement « opérationnel » et de pouvoir vraiment simuler ce qui se passe lors de l'administration à un patient.

Il n'est donc pas impossible que, lors de la pose de médicaments chez un malade, on puisse également retrouver un certain temps de latence. Mais même si c'était le cas, il serait probablement de plus courte durée que dans nos tests, et ceci pour deux raisons :

- d'une part, au moment de mettre en place tous les éléments d'un système d'administration tel que nous l'avons simulé, les infirmiers rincent toutes les voies : les tubulures de chaque seringue sont remplies de solution médicamenteuse avant d'être branchées sur la rampe à 5 voies et celle-ci, ainsi que la tubulure la reliant à la poche de perfusion d'entretien, sont remplies de soluté (pousse-amines). De son côté, le cathéter, au moment de sa pose, est rempli de sang. Toutes ces manipulations sont nécessaires pour éviter une embolie gazeuse chez les patients par injection de bulles d'air. Si, au cours de nos tests, les tubulures des différentes seringues étaient effectivement remplies avec de la solution médicamenteuse avant d'être branchées sur la rampe, cette dernière et le cathéter étaient par contre vides, augmentant ainsi le temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre. Il serait donc possible d'améliorer notre méthode de simulation dynamique en remplissant au préalable la rampe et le cathéter avec du soluté pousse-amines ;
- d'autre part, lors de nos simulations, le débit du liquide servant de pousse-amines a été réduit au minimum (1 ml/h), afin de ne pas trop diluer les médicaments testés, leur concentration restant alors suffisamment élevée pour qu'ils puissent être dosés sans

difficulté. Les débits plus élevés rencontrés dans la pratique (en général 5-40 ml/h) peuvent contribuer à diminuer le temps de latence, puisque les médicaments seront entraînés plus vite jusqu'au patient.

Ainsi, même si dans la réalité des soins intensifs, un temps de latence existe avant que les patients reçoivent leurs médicaments à la dose souhaitée, ce laps de temps n'est sûrement pas très long et n'a probablement qu'un faible impact clinique.

5

COMPATIBILITÉ *IN VITRO* DU RÉMIFENTANIL CHLORHYDRATE ET DU SUFENTANIL CITRATE AVEC UNE SÉLECTION D'AUTRES MÉDICAMENTS

COMPATIBILITE IN VITRO DU REMIFENTANIL CHLORHYDRATE ET DU SUFENTANIL CITRATE AVEC UNE SELECTION D'AUTRES MEDICAMENTS

1. Introduction

Comme il a été mentionné au début du chapitre précédent, parallèlement aux compatibilités entre médicaments cardio-actifs, nous nous sommes également intéressés aux compatibilités d'associations incluant soit du rémifentanil, soit du sufentanil, principes actifs pour lesquels les données de compatibilités sont encore très lacunaires.

Les résultats de ces investigations, résumés ci-dessous en français et présentés sous forme d'article dans les pages suivantes, ont été publiés par le *European Journal of Hospital Pharmacy*.

Des exemples de chromatogrammes obtenus avec les trois méthodes de dosage figurent en annexes 12, 13 et 14. Quelques commentaires supplémentaires au sujet de l'étude ainsi que des informations sur le montage réalisé pour les tests seront présentés à la suite de l'article.

2. Données publiées

2.1 résumé de l'étude

Objectifs : les incompatibilités physico-chimiques entre médicaments intraveineux sont un problème récurrent dans les unités de soins intensifs.

Le but de la présente étude était d'évaluer la compatibilité physique du rémifentanil et du sufentanil avec quelques autres médicaments (insuline, midazolam, propofol, chlorure de potassium, sulfate de magnésium, furosémide, héparine, dihydrogénophosphate de potassium) couramment administrés ensemble sur la même voie veineuse.

La compatibilité physico-chimique de trois associations courantes de médicaments a également été évaluée, par des tests en éprouvette ainsi que par des dosages au cours d'administrations en Y dynamiques simulées :

- rémifentanil – insuline – midazolam
- rémifentanil – insuline – propofol
- sufentanil – insuline – midazolam

Méthode : la compatibilité physique a été vérifiée par une inspection visuelle des différents mélanges (2, 3 ou 4 médicaments) dans des éprouvettes ainsi que par une mesure du pH des mélanges collectés durant les administrations en Y simulées. Les solutions étaient considérées comme compatibles en l'absence de tout changement visuel dans la solution et de toute modification significative de pH. D'autre part, la stabilité chimique a été vérifiée durant des simulations dynamiques *in vitro*. Les solutions ont été préparées dans des seringues de 50 ml, placées sur des pousse-seringues et connectées à un cathéter de Swan-Ganz ; le liquide récolté à son extrémité a été dosé par HPLC.

Résultats : lors des examens visuels, seules les associations de rémifentanil et de furosémide (avec ou sans KCl ou MgSO₄ associé(s)) se sont avérées incompatibles. Les trois associations dosées étaient compatibles aux concentrations testées sur une durée de 24 heures.

Conclusion : le rémifentanil était physiquement compatible avec les médicaments testés, à l'exception du furosémide (Lasix[®] Sanofi-Aventis 250 mg/25 ml) et physico-chimiquement compatible avec l'insuline et le midazolam ou l'insuline et le propofol. Le sufentanil était physiquement compatible avec tous les médicaments testés et physico-chimiquement compatible avec l'insuline et le midazolam.

2.2 article publié

In vitro compatibility of remifentanil hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs

Authors:

Valia Humbert-Delaloye¹⁻²

Markoulina Berger¹

Pierre Voirol¹

André Pannatier¹⁻²

¹Department of Pharmacy, University Hospital Centre (CHUV), Lausanne, Switzerland.

²School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland.

Address for correspondence:

Valia Humbert-Delaloye, Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland

Valia.Humbert-Delaloye@chuv.ch

Tél : ++ 41 21 314 43 05

Fax : ++41 21 314 49 92

Article paru dans European Journal of Hospital Pharmacy 2012; 19: 57–64

In vitro compatibility of remifentanil hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs

ABSTRACT

Objectives: Physicochemical incompatibilities between intravenous drugs are a recurrent problem in intensive care units. The present study was aimed at investigating the physical compatibility of remifentanil and sufentanil with other drugs (insulin, midazolam, propofol, potassium chloride, magnesium sulfate, furosemide, heparin, monobasic potassium phosphate) that are frequently administered together intravenously. In addition, the physicochemical compatibility of three common associations of drugs was evaluated in glass tube tests and during dynamic simulated Y-site administrations (remifentanil – insulin – midazolam; remifentanil – insulin – propofol; sufentanil – insulin – midazolam).

Methods: Physical compatibility was verified by visual inspection of the various mixtures (two, three or four drugs) in glass tubes and by pH determination of the mixtures collected during simulated Y site administrations. Solutions were considered as compatible in the absence of any visual change in the solution and of any significant variation in pH value. In addition, chemical stability was checked during in vitro dynamic simulations. The solutions were prepared in 50 ml syringes, placed on syringe pumps and connected to a Swan-Ganz catheter; the liquid collected at the tip was assayed by high performance liquid chromatography.

Results: In the visual examinations, only the associations of remifentanil and furosemide were incompatible. The three assayed associations were compatible in the tested proportion range over 24 hours.

Conclusions: Remifentanil was physically compatible with the tested drugs, except for furosemide (Lasix[®] Sanofi-Aventis 250 mg/25 ml) and physicochemically compatible with insulin and midazolam or insulin and propofol.

Sufentanil was physically compatible with all tested drugs and physicochemically compatible with insulin and midazolam.

KEY WORDS

IV administration, incompatibility, remifentanil, sufentanil

INTRODUCTION

Physicochemical incompatibilities between intravenous drugs pose a potential major problem in hospitals, mainly in intensive care units (ICU) where patients are administered several drugs simultaneously by the same intravenous line.

In the usual practice of our ICU, the nurses generally administer the drugs used for maintaining homeostasis as well as analgesic drugs in the same way. It is thus important that these drugs are compatible.

Remifentanil and sufentanil are analgesic drugs, which are highly selective synthetic agonists of mu-receptors.^{1 2} As they are relatively new drugs, data are still lacking about their compatibility with other drugs.

An observational study carried out in the 34 bed ICU of our university hospital and compiling all intravenous drugs received by the patients indicated that the most common associations involving remifentanil or sufentanil were:³

- remifentanil – human insulin – midazolam
- remifentanil – human insulin – propofol
- sufentanil – human insulin – midazolam

Furthermore, remifentanil or sufentanil were also frequently administered together with potassium chloride (KCl), magnesium sulfate ($MgSO_4$), furosemide, heparin sodium or monobasic potassium phosphate (KH_2PO_4).

Thus, the aim of the present study was to evaluate the physical compatibility of remifentanil and sufentanil with one, two or three other drugs by visual inspection in test tubes. In addition, the chemical compatibility of the three drug associations was assessed by high performance liquid chromatography (HPLC) determinations and pH measurements during *in vitro* simulated Y site administrations.

METHODS

Solutions of drugs were prepared at the usual concentration and with the common diluents used in the adult ICU of our hospital:

- **Remifentanil hydrochloride:** Ultiva[®] GlaxoSmithKline (GlaxoSmithKline AG, Münchenbuchsee (CH)), 5 mg and 1 mg lyophilisate; 5 + 1 mg in 50 ml dextrose 5% (= 0.12 mg/ml); pH = 3.3

- **Sufentanil citrate:** Sufenta[®] Janssen-Cilag (Janssen-Cilag AG, Baar (CH)), 250 µg / 5 ml; 250 µg (5 ml) in 50 ml dextrose 5% (= 5 µg/ml); pH = 4.2
- **Regular human insulin:** Actrapid[®] Novo Nordisk (Novo Nordisk Pharma AG, Küssnacht/ZH (CH)), 1000 U / 10 ml; 50 U (0.5 ml) in 50 ml dextrose 5% (= 1 U/ml); pH = 4.3
- **Midazolam:** Dormicum[®] Roche (Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach (CH)), 50 mg / 10 ml; 50 mg (10 ml) in 50 ml dextrose 5% (= 1 mg/ml); pH = 3.4
- **Propofol:** Disoprivan[®] AstraZeneca (AstraZeneca AG, Zug (CH)), 1000 mg / 50 ml; undiluted (= 20 mg/ml); pH = 7.5
- **KCl:** KCl B.Braun (B.Braun Medical AG, Sempach (CH)), 50 mmol / 50 ml; undiluted (= 1 mmol/ml); pH = 5.7
- **MgSO₄ / GS:** MgSO₄ Bichsel (Laboratorium und Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG, Interlaken (CH)), 1000 mg / 10 ml; 4000 mg (40 ml) in 500 ml GlucoSaline (3.3% dextrose and 0.3% NaCl) (= 8 mg/ml); pH = 4.6
- **MgSO₄ / RLS :** MgSO₄ Bichsel, 1000 mg / 10 ml; 4000 mg (40 ml) in 500 ml Ringer lactate stocker* (= 8 mg/ml); pH = 6.1
- **Furosemide:** Lasix[®] Sanofi-Aventis (sanofi-aventis (schweiz) ag, Meyrin (CH)), 250 mg / 25 ml; 50 mg (5 ml) in 50 ml NaCl 0.9% (= 1 mg/ml); pH = 6.5
- **Heparin sodium:** Liquémine[®] Drossapharm (Drossapharm AG, Basel (CH)), 25000 U / 5 ml; 12500 U (2.5 ml) in 30 ml NaCl 0.9% (= 416.7 U/ml); pH = 6.1
- **monobasic potassium phosphate:** KH₂PO₄ B.Braun, 10 mmol / 10 ml ; undiluted (=1 mmol/ml) ; pH = 4.3
- **maintenance infusion:** GlucoSaline (GS) Ecoflac[®] B.Braun 250 ml ; pH = 4.3

Assessment of physical compatibility in glass tubes

Visual inspection of the various mixtures was performed in our quality control laboratory according to the European Pharmacopeia.⁴ Mixtures of two, three or four different drugs were tested in transparent colourless glass test tubes with a flat base and an internal diameter of 16 mm. The tested associations are listed in table 1 (remifentanil hydrochloride) and table 2 (sufentanil citrate) (see results below).

* Ringer lactate Stocker: infusion solution containing sodium 140 mmol/l, potassium 5.4 mmol/l, calcium 1 mmol/l, magnesium 1 mmol/l, lactate 27 mmol/l, chloride 122.4 mmol/l.

For pairs of drugs, four tests were performed: 1 + 1 ml without agitation, and 1 + 1, 1 + 4 and 4 + 1 ml with agitation. Based on the same model, eight tests were performed for the combinations of three drugs, and 15 tests for the combinations of four drugs. Duplicate combinations were prepared, with permutation in the order of drug addition. A 1:1 ratio was chosen according to Allen *et al*⁵ while 1:4 ratios were used for simulating cases where one of the two drugs is administered faster than the other and will thus reach higher concentrations at the tubing Y site. The drugs were mixed with a Mini Vortexer VWR for 5 s. In addition, a 1:1 ratio test was performed without mixing to better simulate a Y injection where mixing is not always immediate and homogenous.

Drugs were kept in tubes closed with screwed plastic caps and were maintained at room temperature (about 22°C) for 24 h without light protection.

The solutions were examined for any visible change (haziness, precipitate, color change, gas emission) after 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 24 h. In accordance with the requirements of the European Pharmacopeia,⁴ the tubes were inspected macroscopically, first against a white background to look for appearance of any colour and then against a black background with polarised light to look for a precipitate, opacity or creaming of lipidic solutions. Drugs were considered compatible when no change was detected within 24 h in any of the various ratio mixtures.

Assessment of physicochemical compatibility in mixtures collected during in vitro simulated Y site administrations

A dynamic simulation of a Y site administration was realised, and the following associations were tested:

- remifentanil hydrochloride + human insulin + midazolam + maintenance infusion
- remifentanil hydrochloride + human insulin + propofol + maintenance infusion
- sufentanil citrate + human insulin + midazolam + maintenance infusion

Each of these solutions was prepared in 50 ml transparent BD Luer-Lok syringes with mounted needle (Becton Dickinson, article No 300136, Becton Dickinson AG, Allschwil (CH)), except for propofol which was supplied in 50 ml ready to use glass syringes (Disoprivan[®] PFS, AstraZeneca), and the maintenance infusion (GlucoSaline) which is available as a polyethylene low density infusion bag. The syringes were installed on syringe pumps (Pilot C or Orchestra Module DPS from Fresenius-Kabi, Fresenius-Kabi (Schweiz) AG, Oberdorf (CH)) while the bags of maintenance infusion were connected to Volumed μ VP 5005 pumps from Arcomed (Arcomed AG, Regensdorf (CH)) or Orchestra

Module MVP MS from Fresenius-Kabi. The Orchestra Module DPS and Orchestra Module MVP MS were connected to the Orchestra Base Intensive Workstation (Fresenius-Kabi).

All syringes were connected to 200 cm polyethylene syringe pump infusion lines (Fresenius-Kabi, article No 9004142) while the infusion bags were connected to 180 cm BD R 87 P infusion sets (Becton Dickinson, article No 396350) or to 270 cm MS 10 PVC infusion sets for Orchestra (Fresenius-Kabi, article No z072910F).

The three syringe pump infusion lines and the infusion set of the infusion bag were then connected to the four flexible lines of a 35 cm PVC extension set (LS-4 Connector B.Braun, article No 4097149). This extension set was itself connected to the end of a Discofix 5-gang manifold for infusion therapy (B.Braun, article No 4085450), which was further connected to the proximal lumen of an Edwards Lifesciences heparin-coated VIP Five Lumen Swan-Ganz Thermodilution Catheter (110 cm length, 7.5F diameter; article No 831HF75, Edwards Lifesciences SA, Nyon (CH)). The tip of this catheter was put in a 15 ml polypropylene conical tube (BD Falcon, article No 352096) where the mixtures were collected. The entire system is represented in Figure 1.

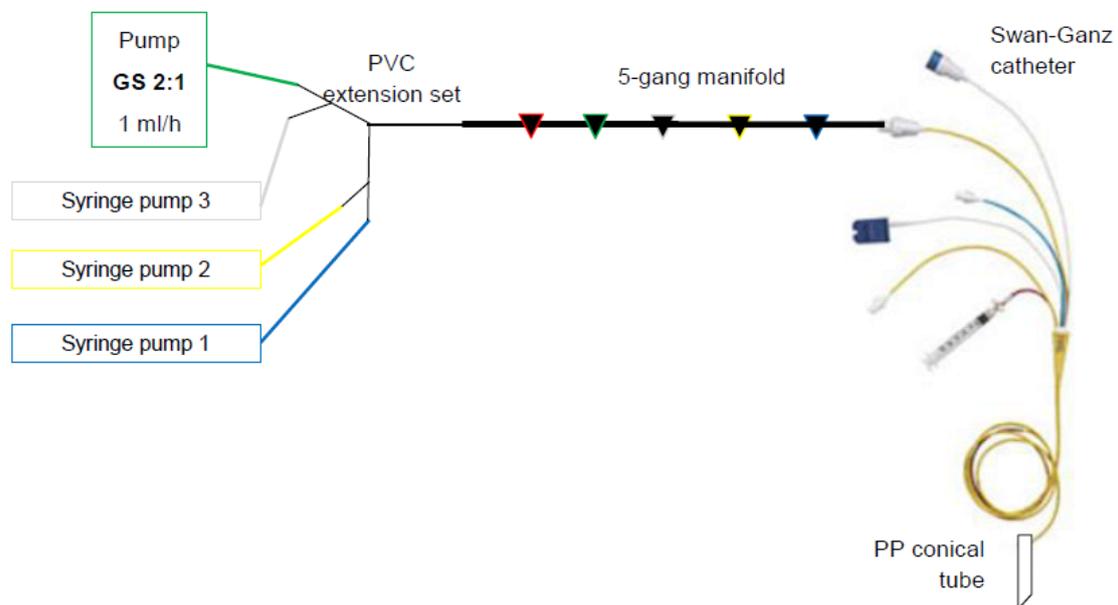


Figure 1: Schematic representation of the system used for performing *in vitro* simulated Y-site administrations.

The seven different rates of administration tested are shown in table 3.

The pH and drug concentration in each syringe were measured before the beginning (T0) and after the end (T6 or T24) of each simulation. The syringes/bags were also weighed before and after the simulation. As the density of the various drugs was very close to 1.0, the difference in weight allowed calculation of the exact administered volume. Thus, by knowing the duration of the simulation, it was then possible to calculate the administration rate to check if that was concordant with the rate chosen on the pumps.

pH was measured in 5 ml of solution with a combined MetroSensor glass electrode Biotrode (article No 6.0224.100) connected to a Metrohm (Metrohm AG, Herisau (CH)), 713 pH-Meter.

A specific HPLC method was developed for each of the three tested associations (details of these methods are published in the supplement, available online only), allowing measurement of the concentration of each drug at the end of the Swan-Ganz catheter after 2, 4, 6, and 24 h for the 1:1:1 mixtures and after 2, 4, and 6 h for the other mixtures (when the flow of one of the drugs was 4 ml/h, it was not possible to perform a study lasting 24 h as the 50 ml syringe was empty too soon). The concentration after 1 h was also measured; however, as the system needed some time to equilibrate, the values obtained, if any, were not usable. The pH of the collected solution was also measured after 2, 4, 6, and 24 h.

At the same time, the tested drugs were also mixed in glass test tubes and their concentrations measured immediately and after 24 h to obtain “worst case” values that could be compared with the results of the dynamic simulation.

The drugs were considered as compatible if their respective concentrations remained between 90 and 110% of the expected value,⁶ and if the pH did not vary by more than 0.5 units between T2 and T6/24.⁷

RESULTS

Visual inspection

The visual compatibility results for remifentanil and sufentanil with other drugs are described in tables 1 and 2, respectively. All visual incompatible associations involved remifentanil whereas sufentanil was compatible with all of the tested drugs.

Remifentanil hydrochloride 0.12 mg/ml in D5W	Propofol 20 mg/ml		C
	Midazolam 1 mg/ml in D5W		C
	Furosemide 1 mg/ml in NS		IC*
	Heparin sodium 416.7 U/ml in NS		C
	Monobasic potassium phosphate 1 mmol/ml		C
	Insulin 1 U/ml in D5W	-	C
		Propofol 20 mg/ml	C
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C
	Magnesium sulfate/GS 8 mg/ml in GS	-	C
		Insulin 1 U/ml in D5W	C
		Propofol 20 mg/ml	C
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C
		Furosemide 1 mg/ml in NS	IC [§]
	Magnesium sulfate/RLS 8 mg/ml in RLS	-	C
		Insulin 1 U/ml in D5W	C
		Propofol 20 mg/ml	C
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C
		Furosemide 1 mg/ml in NS	C
	Potassium chloride 1 mmol/ml	Heparin sodium 416.7 U/ml in NS	C
		-	C
		Insulin 1 U/ml in D5W	C
		Propofol 20 mg/ml	C
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C
		Furosemide 1 mg/ml in NS	IC [†]
Heparin sodium 416.7 U/ml in NS		C	
Magnesium sulfate/GS 8 mg/ml in GS		Insulin 1 U/ml in D5W	C
		Propofol 20 mg/ml	C
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C
		Furosemide 1 mg/ml in NS	IC [#]
Magnesium sulfate RLS 8 mg/ml in RLS		Heparin sodium 416.7 U/ml in NS	C
		Insulin 1 U/ml in D5W	C
		Propofol 20 mg/ml	C
	Midazolam 1 mg/ml in D5W	C	
	Furosemide 1 mg/ml in NS	C	
	Heparin sodium 416.7 U/ml in NS	C	

*remifentanil-furosemide: a white precipitate appeared in the 1:1 (with or without agitation), 1:4 and 4:1 solutions after 15, 30, and 120 min, respectively.

§remifentanil-MgSO₄/GS-furosemide: a white precipitate appeared in all solutions, after 15 min (1:1:1, 4:1:4), 60 min (4:1:1), 24 h (1:1:4, 4:4:1) or more (1:4:1, 1:4:4).

†remifentanil-KCl-furosemide: a white precipitate appeared in the 4:1:4, 1:1:1, 4:1:1 and 4:4:1 solutions after 15, 60, 120 min and 24 h respectively. The other solutions remained clear.

#remifentanil-KCl-MgSO₄/GS-furosemide: a white precipitate appeared after 15 min (4:4:1:1, 4:1:1:4 solutions), 30 min (1:1:1:1, 4:1:1:1, 4:1:4:4, 4:4:1:4 solutions) and 24 h (4:1:4:1 solution). The other solutions remained clear, but the 1:1:4:4, 1:4:4:1 and 4:4:4:1 solutions showed a lot of little bubbles.

Table 1 – Results of the visual compatibility tests between remifentanil hydrochloride and various drugs.

C = compatible IC = incompatible NS = NaCl 0.9% D5W = Dextrose 5%
 GS = GlucoSaline (3.3% Dextrose and 0.3% NaCl) RLS = Ringer lactate Stocker

sufentanil citrate 5 µg/ml in D5W	Propofol 20 mg/ml		C	
	Midazolam 1 mg/ml in D5W		C	
	Furosemide 1 mg/ml in NS		C	
	Heparin sodium 416.7 U/ml in NS		C	
	Monobasic potassium phosphate 1 mmol/ml		C	
	Insulin 1 U/ml in D5%	-	C	
		Propofol 20 mg/ml	C	
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C	
	Magnesium sulfate GS 8 mg/ml in GS	-	C	
		Insulin 1 U/ml in D5W	C	
		Propofol 20 mg/ml	C	
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C	
		Furosemide 1 mg/ml in NS	C	
		Heparin sodium 416.7 U/ml in NS	C	
	Magnesium sulfate RLS 8 mg/ml in RLS	-	C	
		Insulin 1 U/ml in D5W	C	
		Propofol 20 mg/ml	C	
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C	
		Furosemide 1 mg/ml in NS	C	
	Potassium chloride 1 mmol/ml	Heparin sodium 416.7 U/ml in NS	C	
		-	C	
		Insulin 1 U/ml in D5W	C	
		Propofol 20 mg/ml	C	
		Midazolam 1 mg/ml in D5W	C	
		Furosemide 1 mg/ml in NS	C	
		Heparin sodium 416.7 U/ml in NS	C	
		Magnesium sulfate GS 8 mg/ml in GS	Insulin 1 U/ml in D5W	C
			Propofol 20 mg/ml	C
Midazolam 1 mg/ml in D5W			C	
Furosemide 1 mg/ml in NS			C	
Heparin sodium 416.7 U/ml in NS			C	
magnesium sulfate RLS 8 mg/ml in RLS		Insulin 1 U/ml in D5W	C	
		Propofol 20 mg/ml	C	
	Midazolam 1 mg/ml in D5W	C		
	Furosemide 1 mg/ml in NS	C		
	Heparin sodium 416.7 U/ml in NS	C		

Table 2 – Results of the visual compatibility tests between sufentanil citrate and various drugs.

C = compatible NS = NaCl 0.9% D5W = Dextrose 5%

GS = GlucoSaline (3.3% Dextrose and 0.3% NaCl)

RLS = Ringer lactate Stocker

HPLC measures

The measured concentrations of each drug in the various mixtures, either during dynamic simulations or in test tubes, are presented in tables 3 to 5. These are expressed as a percentage of the expected value, by knowing the flow rate of each drug of the tested association and its exact concentration in the syringe. No additional peaks of degradation products have appeared on the chromatograms during the study.

Remifentanil hydrochloride, human insulin and midazolam

No significant change in drug concentrations was noted between T0 and T6/T24 in the individual syringes for any of the tested drugs (maximal variation for remifentanil = 1.0%, for midazolam = 1.3% and for insulin = 1.5%), except for the insulin syringe in the 1:1:1 test, which stayed on the syringe pump for 24 h and showed a concentration variation of 9.7%. In addition, pH values were also stable (change ≤ 0.17 pH units in each syringe of the three drugs in all tests).

The measured concentrations of each drug in the remifentanil-insulin-midazolam mixture are presented in table 3. Remifentanil and midazolam concentrations in the various tests did not show any decrease between T0 and T6/T24. For technical reasons, the concentration of insulin could not be determined during the dynamic tests; however, this concentration stayed stable in the test tubes for 24 h.

Active drug	Calculated flow rate [ml/h]	Percentage of expected concentration [%]						
		Dynamic simulation				Test tube		
		2 h	4 h	6 h	24 h	0 h	24 h	Relative difference [%]
Remifentanil	1 ml/h*	96.0	95.7	95.3	98.4	101.3	99.3	-2.04
Midazolam	1 ml/h*	109.8	102.0	94.1	91.2	104.8	105.3	0.48
Insulin	1 ml/h*	-	-	-	-	107.0	105.1	-1.77
Maintenance infusion	1 ml/h*							
Remifentanil	1 ml/h*	95.3	94.4	95.4		91.8	90.3	-1.65
Midazolam	1 ml/h*	102.6	107.7	101.8		94.3	94.7	0.42
Insulin	4 ml/h*	-	-	-		98.1	100.1	2.02
Maintenance infusion	1 ml/h*							
Remifentanil	1 ml/h*	98.0	100.8	102.8		110.2	109.5	-0.66
Midazolam	4 ml/h*	104.5	100.5	97.6		100.5	102.0	1.49
Insulin	1 ml/h*	-	-	-		101.4	102.1	0.69
Maintenance infusion	1 ml/h*							
Remifentanil	1.06 ml/h	100.3	103.3	103.9		94.2	95.0	0.85
Midazolam	4.16 ml/h	105.7	102.4	102.2		97.0	96.9	-0.10
Insulin	4.20 ml/h	-	-	-		104.8	103.9	-0.86
Maintenance infusion	1.00 ml/h							
Remifentanil	4.28 ml/h	107.1	106.8	105.5		108.3	109.0	0.64
Midazolam	1.15 ml/h	109.7	108.1	108.9		101.2	100.3	-0.89
Insulin	1.14 ml/h	-	-	-		102.3	101.5	-0.79
Maintenance infusion	1.26 ml/h							
Remifentanil	3.86 ml/h	99.4	100.9	102.7		97.6	97.9	0.31
Midazolam	1.08 ml/h	108.8	106.7	106.7		93.5	92.5	-1.08
Insulin	4.27 ml/h	-	-	-		104.2	103.3	-0.87
Maintenance infusion	1.19 ml/h							
Remifentanil	4.14 ml/h	104.8	105.2	105.9		98.2	97.8	-0.40
Midazolam	4.09 ml/h	105.6	105.8	103.2		91.3	90.4	-0.98
Insulin	1.08 ml/h	-	-	-		104.2	105.2	0.96
Maintenance infusion	1.12 ml/h							

Table 3 - Results of the HPLC determinations of drug concentrations in the remifentanil - human insulin - midazolam combination. *The syringe not having been weighed, the flow rate could not be calculated.

Remifentanil hydrochloride, human insulin and propofol

No significant change in drug concentrations was noted between T0 and T6/T24 in the individual syringes for any of the tested drugs (maximal variation for remifentanil = 0.8%, for propofol = 1.5% and for insulin = 1.9%). In addition, pH values were also stable (change ≤ 0.10 pH units for the propofol and insulin syringes, and ≤ 0.50 pH units for the remifentanil syringes, in all tests).

The assay results obtained with the remifentanil-insulin-propofol mixture are shown in table 4. Remifentanil and insulin concentrations in the various tests remained stable or showed only a slight decrease. The decrease in propofol was more marked, with variations ranging from 3% until almost 10% loss after 24 h.

Active drug	Simulated flow rate [ml/h]	Percentage of expected concentration [%] in test tube		
		0 h	24 h	Relative difference [%]
Remifentanil	1 ml/h	107.1	104.0	-2.97
Propofol	1 ml/h	97.0	98.7	1.74
Insulin	1 ml/h	105.9	105.9	0.00
Maintenance infusion	1 ml/h			
Remifentanil	1 ml/h	95.5	94.5	-1.14
Propofol	1 ml/h	103.4	100.5	-2.84
Insulin	4 ml/h	102.4	105.0	2.47
Maintenance infusion	1 ml/h			
Remifentanil	1 ml/h	105.5	103.5	-1.85
Propofol	4 ml/h	98.5	89.2	-9.91
Insulin	1 ml/h	96.8	99.1	2.26
Maintenance infusion	1 ml/h			
emifentanil	1 ml/h	96.3	96.8	0.49
Propofol	4 ml/h	99.5	94.2	-5.45
Insulin	4 ml/h	98.9	97.2	-1.69
Maintenance infusion	1 ml/h			
Remifentanil	4 ml/h	100.7	97.5	-3.18
Propofol	1 ml/h	108.5	100.2	-7.95
Insulin	1 ml/h	98.1	98.9	0.83
Maintenance infusion	1 ml/h			
Remifentanil	4 ml/h	104.3	101.3	-2.85
Propofol	1 ml/h	109.4	104.9	-4.20
Insulin	4 ml/h	100.0	95.1	-5.01
Maintenance infusion	1 ml/h			
Remifentanil	4 ml/h	103.7	105.4	1.61
Propofol	4 ml/h	102.6	93.4	-9.43
Insulin	1 ml/h	91.6	93.0	1.58
Maintenance infusion	1 ml/h			

Table 4 - Results of the HPLC determinations of drug concentrations in the remifentanil – human insulin - propofol combination. Considering the extensive handling required for assaying these three drugs, they were measured only at T0 and T24 in test tubes and not with dynamic simulation.

Sufentanil citrate, human insulin, and midazolam

No significant change in drug concentrations was noted between T0 and T6/T24 in the individual syringes for any of the tested drugs (maximal variation for sufentanil = 1.7%, for midazolam = 1.9% and for insulin = 2.1%), except for the insulin syringe in the 1:1:1 test which stayed on the syringe pump for 24 h and showed a concentration variation of 8.3%. In addition, pH values were also stable (change ≤ 0.18 pH units in each syringe of the three drugs in all tests).

The results of the drug concentration measurements in the sufentanil-midazolam-insulin association are shown in table 5. With the exception of a very low concentration of midazolam at T2 for the 1:1:1 and 1:1:4 mixtures, the concentration of these three drugs in the various tests did not show any decrease between T0 and T6 /T24.

		Percentage of expected concentration [%]						
		Dynamic simulation				Test tube		
Active drug	Calculated flow rate [ml/h]	2 h	4 h	6 h	24 h	0 h	24 h	Relative difference [%]
Sufentanil	1.06 ml/h	98.8	106.0	107.0	101.4	103.4	103.3	-0.06
Midazolam	1.02 ml/h	33.4	99.0	99.0	98.9	107.8	108.7	0.80
Insulin	1.03 ml/h	-	-	-	-	104.0	102.6	-1.36
Maintenance infusion	1.07 ml/h							
Sufentanil	1.07 ml/h	106.1	102.6	106.8		100.2	100.3	0.10
Midazolam	1.02 ml/h	74.1	96.4	97.8		95.6	94.3	-1.37
Insulin	4.15 ml/h	106.9	106.8	106.8		99.5	99.2	-0.30
Maintenance infusion	1.01 ml/h							
Sufentanil	1.05 ml/h	-	-	-		106.6	105.2	-1.34
Midazolam	4.08 ml/h	101.8	97.3	95.0		92.4	93.2	0.87
Insulin	1.00 ml/h	-	-	-		103.5	105.7	2.10
Maintenance infusion	1.07 ml/h							
Sufentanil	1.05 ml/h	-	-	-		108.1	107.9	-0.19
Midazolam	4.13 ml/h	98.5	100.2	99.9		92.8	94.2	1.54
Insulin	4.17 ml/h	-	-	-		97.8	98.1	0.31
Maintenance infusion	1.08 ml/h							
Sufentanil	4.15 ml/h	106.9	101.6	108.2		107.0	107.6	0.56
Midazolam	1.03 ml/h	100.9	99.4	103.9		99.4	100.6	1.20
Insulin	0.99 ml/h	-	-	-		99.8	99.0	-0.80
Maintenance infusion	1.09 ml/h							
Sufentanil	4.14 ml/h	103.8	103.1	103.4		103.2	103.5	0.29
Midazolam	1.09 ml/h	97.0	101.7	100.5		100.3	98.3	-1.97
Insulin	4.29 ml/h	102.0	102.0	102.0		100.2	99.3	-0.90
Maintenance infusion	1.10 ml/h							
Sufentanil	4.12 ml/h	-	-	-		106.4	107.3	0.84
Midazolam	4.11 ml/h	105.8	104.5	104.5		97.4	98.4	1.08
Insulin	1.12 ml/h	-	-	-		103.3	101.7	-1.56
Maintenance infusion	1.00 ml/h							

Table 5 - Results of the HPLC determinations of drug concentrations in the sufentanil - human insulin - midazolam combination. For technical reasons, some assay results for insulin and sufentanil at T2, T4, and T6 are not available.

DISCUSSION

Visual exam

Remifentanil hydrochloride 120 µg/ml was incompatible only with furosemide, individually or in association with one or two other drugs (KCl and/or MgSO₄). The only exception was the association of remifentanil hydrochloride with furosemide, and MgSO₄/RLS, which remained clear, in contrast with the association of remifentanil, furosemide and MgSO₄/GS, which precipitated. With the exception of furosemide, remifentanil was compatible with all the other tested drugs. Trissel *et al* demonstrated visual compatibility of remifentanil 25 or 250 µg/ml with midazolam 1 mg/ml, heparin sodium 100 U/ml, magnesium sulfate 100 mg/ml, KCl 0.1 mmol/ml and furosemide 3 mg/ml.⁸ These results are concordant with our results, except for furosemide. The difference can be explained by a difference in the composition of the drug solution. Indeed, the furosemide tested here (Lasix[®] Sanofi-Aventis 250 mg/25 ml) contained mannitol as an excipient, which was not present in the furosemide solution tested by Trissel *et al*. We repeated the same test with another furosemide formulation available on the Swiss market (Lasix[®] Sanofi-Aventis 20 mg/2 ml) for which the only excipient is NaCl. The final mixture (1 mg/ml in NaCl 0.9%) had a pH of 8.2 (instead of 6.5 with Lasix[®] 250 mg/25 ml) and the precipitate did not appear. The reaction variability of both Lasix[®] solutions in the presence of remifentanil could be due to a pH variation of the final solutions obtained after mixing remifentanil and furosemide. The fact that the precipitate appeared when mixed with MgSO₄/GS (pH = 4.6), but not with MgSO₄/RLS (pH = 6.1), corroborates this finding.

The visual tests indicated total compatibility of sufentanil citrate 5 µg/ml with all the tested drugs, in combinations associating two, three or four drugs. Trissel *et al* demonstrated compatibility of sufentanil 12.5 µg/ml with propofol 10 mg/ml for 1 hour,⁹ and with midazolam 0.2 mg/ml for 24 h.¹⁰ The results obtained here corroborate these compatibilities, but at different concentrations, and with more combinations, including associations of 3-4 drugs.

HPLC measures

Remifentanil hydrochloride, human insulin and midazolam

HPLC determinations carried out with the combination of remifentanil, insulin and midazolam showed complete physicochemical compatibility over 24 h by Y site administration, regardless of the relative administration rate of each drug. But the content

of the insulin syringe after 24 h was hardly in the expected range ($\pm 10\%$). This loss could be due to degradation of the drug but, because no degradation peak was visible, it could also be explained by insulin adsorption to the surfaces of the infusion containers and/or tubing, a well recognised phenomenon.¹⁰ Whatever the cause, the insulin syringes should not be kept for longer than 24 h.

The compatibility of midazolam (1 mg/ml) and remifentanil (25 and 250 $\mu\text{g/ml}$) has already been proven by Trissel *et al*⁸ over 4 h. Yamashita *et al* proved that midazolam 1 mg/ml was visually compatible with regular insulin 1 U/ml over 24 h.⁷ However, no study has assessed the compatibility of remifentanil and insulin or the compatibility of the three drugs together. The results obtained in this study complete these data.

Remifentanil hydrochloride, human insulin, and propofol

HPLC determinations carried out with remifentanil, insulin and propofol showed complete compatibility over 24 h by Y site administration at any tested proportion. However, the propofol concentration showed a decrease and did not remain in the expected range after 24 h. This is not a significant problem for usual ICU practice as in Switzerland the manufacturer of Disoprivan[®] recommends changing the syringes every 8 h to avoid microbiological contamination.²

The results of this study should increase the available information about the compatibilities of these three drugs, as only the compatibility of propofol 10 mg/ml with regular insulin 1 U/ml had been proven over 1 h.⁹

In our study, evaluation of the compatibility of propofol with insulin and remifentanil was based only on HPLC assay. However, some authors recommend considering the size variation of the droplets as well to evaluate whether or not this drug is compatible with others.¹¹ If there is a considerable increase in droplet size it could be dangerous for the patient, thereby leading to a risk of pulmonary embolism. As the instrumentation required was not available, droplet size could not be measured which could be a limitation of this work.

Sufentanil citrate, human insulin, and midazolam

HPLC determinations conducted on a combination of sufentanil, insulin and midazolam showed complete compatibility over 24 h by Y site administration at any tested proportion. In the literature, only the compatibility of sufentanil citrate 12.5 $\mu\text{g/ml}$ with midazolam 0.2 mg/ml for 24 h was reported previously.¹⁰ These data extend the information on the compatibility of sufentanil citrate.

Unfortunately, the low concentration of midazolam at T2 in the 1:1:1 and 1:1:4 associations (dynamic simulation) could not be explained.

CONCLUSION

Visual examination revealed that remifentanil showed incompatibility only with furosemide (Lasix[®] Sanofi-Aventis 250 mg/25 ml) whereas sufentanil was compatible with all the tested drugs, even in the combination with three or four drugs.

The three assayed associations were found to be compatible; however, the concentration of propofol tends to lower over time, as is barely within the accepted range after 24 hours.

KEY MESSAGES

Remifentanil is physically compatible with insulin, midazolam, propofol, potassium chloride, magnesium sulfate, heparin and monobasic potassium phosphate, and physicochemically compatible with insulin and midazolam or insulin and propofol. It is not compatible with furosemide (Lasix[®] Sanofi-Aventis, 250 mg/25 ml). Sufentanil is physically compatible with insulin, midazolam, propofol, potassium chloride, magnesium sulfate, furosemide, heparin and monobasic potassium phosphate, and physicochemically compatible with insulin and midazolam.

Acknowledgements

The authors thank Bernard Testa, Emeritus Professor, for his linguistic help.

Contributors

This paper was reviewed and approved by all named authors, and each contributed significantly to the publication.

Competing interests

None.

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

Received 1 December 2011

Accepted 11 January 2012

REFERENCES

- 1 Micromedex 1.0 (Healthcare series) [online version]. Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc., 2011.
- 2 *Swiss Compendium of Drugs*, 32nd Edn. Basel: Documed SA, 2011.
- 3 Delaloye Valia, Pannatier André. Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs, évaluation et validation des pratiques infirmières. Personal dissertation. Geneva: Sciences Faculty of Geneva University, 2006.
- 4 Clarity and degree of opalescence of liquids, visual method (2.2.1); Degree of coloration of liquids (2.2.2). In: *European Pharmacopeia*, 7th Edn. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (edqm), 2011:21-24
- 5 Allen LV Jr, Levinson RS, Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1977;**34**:939-43.
- 6 General clauses (17.1). In: Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products. *Swiss Pharmacopeia*, Ph.Helv.10. Bern: BBL, 2006:113.
- 7 Yamashita SK, Walker SE, Choudhury T, *et al.* Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1996;**53**:1048-1051.
- 8 Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, *et al.* Compatibility of remifentanil hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1997;**54**:2192-6.
- 9 Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1997;**54**:1287-92.
- 10 Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*, 16th Edn. Bethesda, MD: ASHP, 2011.
- 11 Chernin EL, Smiler B. Any propofol compatibility study must include an emulsion stability analysis. *Anesth Analg* 2009;**91**:1307-8.

Analytical methods (web only file)

HPLC determination of remifentanil hydrochloride, human insulin, and midazolam

The concentrations of remifentanil hydrochloride, human insulin, and midazolam were determined according to the following method, using an HPLC Waters 2695 Alliance[®] Separations Module (Waters Corp., Milford, MA, USA). The equipment consisted of an autosampler, a 4-way **low-pressure** mixing pump, an inline vacuum degasser, and a column heater. The system was driven with the Empower[®] Software. The stationary phase consisted of a precolumn, a Waters Symmetry[®] C18 Guard Column 3.9 x 20 mm (n° WAT054225) directly connected to a Chromolith[®] Performance RP-8e, 100 x 4.6 mm, 2 µm (n° 1.51468) acquired from Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

The aqueous mobile phase was prepared as follows: dissolution of 14.64 g of sodium acetate (Merck, Germany, n° 1.06264.0050) + 1.28 g glacial acetic acid (Merck, Germany, n° 1.00066.1000) ad 2000.0 ml water (pH = 5.5). The mobile phase was composed of this aqueous phase and acetonitrile. The gradient mobile phase was as follows: acetonitrile 10% for 1 minute, then change from 10 to 35% in 1 minute, from 35 to 50% from 2 to 12 minutes, at 50% from 12 to 13 minutes, and at 10% from 13 to 15 minutes, with a constant flow rate of 0.8 ml/min. The temperature of the column was fixed at 30 ± 2°C. The Waters 2996 Photodiode Array detector was used and data were analysed at a fixed wavelength of 218 nm. The retention times were about 7.1 minutes for remifentanil hydrochloride, 8.9 minutes for human insulin, and 10.1 minutes for midazolam. An analysis lasted for 15 minutes. The dilution and injected volumes for each drug are reported in Table 1S.

	syringe		final mixture	
	dilution	injected volume	dilution	injected volume
<i>remifentanil-midazolam-insulin</i>				
remifentanil hydrochloride	without dilution	100 µl	without dilution	100 µl
midazolam	1:100 dilution with Dextrose 5%	100 µl	1:100 dilution with Dextrose 5%	100 µl
human insulin	without dilution	100 µl	without dilution	100 µl
<i>remifentanil-propofol-insulin</i>				
remifentanil hydrochloride	without dilution	100 µl	2.0 ml sample + 1.0 ml THF; centrifugation (10 min at 3000 rpm); assay of aqueous/THF phase.	100 µl
propofol	1.0 ml propofol solution or final mixture + 250 µl phenol solution (50 mg/ml in water) + 1 ml NaH ₂ PO ₄ 0.1 M solution + 3.0 ml cyclohexane; agitation (15 min at 500 rpm), rest (10 min) and centrifugation (5 min at 3000 rpm). Drying of 2.0 ml of the cyclohexane phase under nitrogen; dissolution of the residue in 6.0 ml methanol and agitation (30 sec). Injected volume: 50 µl for syringes, 100 µl for final mixture.			
human insulin	without dilution	100 µl	without dilution	100 µl
<i>sufentanil-midazolam-insulin</i>				
sufentanil citrate	Conditioning of SPE cartridge (Waters Oasis [®] HLB cartridge 3cc/60mg 30µm n° WAT094226) with 1 ml methanol + 1 ml water. Loading of samples (syringes content or final mixture) onto the activated cartridges + 50 µl clomipramine solution (1 mg/ml in methanol 50%). Elution with 4 ml methanol without vacuum (only used briefly to remove the remaining solvent in the cartridge) and drying under nitrogen. Dissolution of the residue in 50 µl water and agitation (30 sec).			
midazolam	1:100 dilution with Dextrose 5%	100 µl	1:100 dilution with Dextrose 5%	100 µl
human insulin	without dilution	100 µl	without dilution	100 µl

Table 1S - Dilution and injected volume for each tested drug. These values are valid for the 1:1 or 1:1:1 mixtures. For the other mixtures, some additional dilutions (or smaller injected volume) were chosen, depending on the expected final concentration of the drug.

THF = tetrahydrofuran; min = minutes; rpm = rotation per minute; sec = seconds.

HPLC determination of remifentanil hydrochloride, human insulin, and propofol

Remifentanil hydrochloride, human insulin, and propofol concentrations were determined according to the following method while using the same instrument, software, precolumn, column, and aqueous mobile phase as above.

The mobile phase was composed of aqueous phase, methanol and acetonitrile. The gradient mobile phase was as follows: aqueous phase from 60 to 30% - methanol from 20 to 35% - acetonitrile from 20 to 35% from 0 to 3 minutes, aqueous phase from 30 to 20% - methanol from 35 to 40% - acetonitrile from 35 to 40% from 3 to 8 minutes and finally aqueous phase 60% - methanol 20% - acetonitrile 20% from 8 to 10 minutes, with a constant flow rate of 0.8 ml/min. The temperature of the column was fixed at 30 ± 2°C. The data were analysed at a fixed wavelength of 214 nm for insulin, 218 nm for remifentanil, and 270 nm for propofol. The retention times were about 3.2 for the internal standard phenol, 4.7 minutes for remifentanil hydrochloride, 6.0 minutes for insulin, and 6.9 minutes

for propofol. An analysis lasted for 10 minutes. The dilution and injected volumes for each drug are reported in Table 1S.

HPLC determination of sufentanil citrate, human insulin, and midazolam

Sufentanil citrate, human insulin, and midazolam concentrations were determined according to the following method, while using the same instrument, software, precolumn, column, and aqueous mobile phase as above.

The mobile phase was composed of aqueous phase, methanol and acetonitrile. The gradient mobile phase was as follows: aqueous phase from 60 to 30% - methanol from 20 to 35% - acetonitrile from 20 to 35% from 0 to 3 minutes, aqueous phase 30% - methanol 35% - acetonitrile 35% from 3 to 8 minutes, and finally aqueous phase 60% - methanol 20% - acetonitrile 20% from 8 to 10 minutes, with a constant flow rate of 0.8 ml/min. The temperature of the column was fixed at $35 \pm 2^\circ\text{C}$. The data were analysed at a fixed wavelength of 218 nm. The retention times were about 5.6 minutes for insulin, 6.4 minutes for midazolam, 6.9 minutes for sufentanil, and 8.9 minutes for the internal standard clomipramine. An analysis lasted for 10 minutes. The dilution and injected volumes for each drug are reported in Table 1S.

Validation of methods

According to the USP 33-NF28 [8], <1225> *Validation of compendial methods*, the tested drugs belonged to category I (analytical procedures for quantitation of major components of bulk drug substances or active ingredients [including preservatives] in finished pharmaceutical products). A total of five analytical performance characteristics were to be tested, viz. accuracy, precision, specificity, linearity, and quantification range.

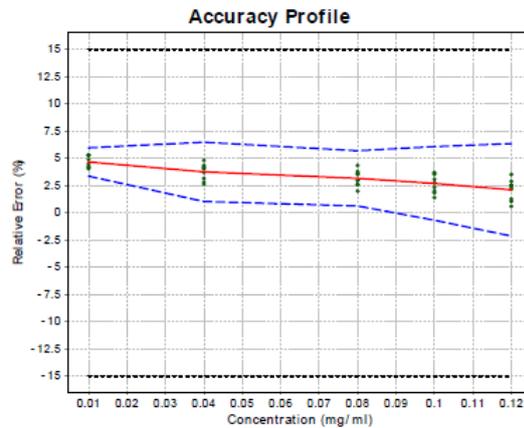
The specificity was verified by injecting all excipients individually and confirming that they did not interfere with the active substances to be measured. In addition, accelerated degradation tests were performed (the drugs were exposed to acid, base, oxygen peroxide, UV, or heat and the resulting solutions were injected), which ensured that the potential degradation products did not interfere [9].

For the validation of the other parameters, two series of standards were prepared with the tested drugs as active substance. Subsequently, these solutions were diluted four more times to obtain various concentrations. Both series were prepared three times. Each of the standards was injected in the HPLC-system. The complete validation was repeated three times, on three different days. Statistical analyses of data were performed using the ENoval[®] software (V3.0, © Arlenda 2001-2009).

The chosen models were:

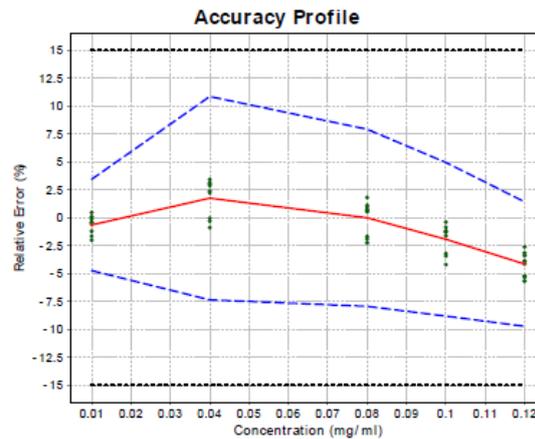
- remifentanil (in the remifentanil-midazolam-insulin test): *linear regression through 0 fitted with the level 5 only*, for a dosing range of 0.01 to 0.12 mg/ml.

Fig. 1S – accuracy profile obtained for remifentanil by considering linear regression through 0 fitted with the level 5 only



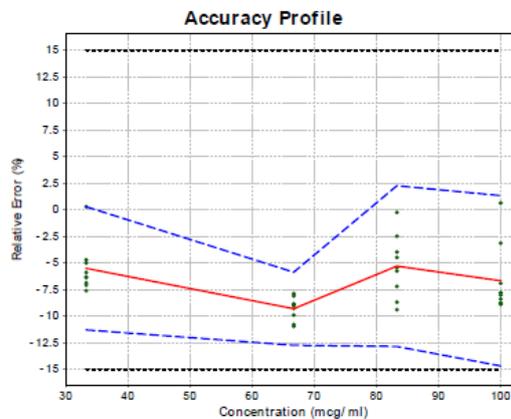
- remifentanil (in the remifentanil-propofol-insulin test): *quadratic regression*, for a dosing range of 0.01 to 0.12 mg/ml.

Fig. 2S – accuracy profile obtained for remifentanil by considering quadratic regression



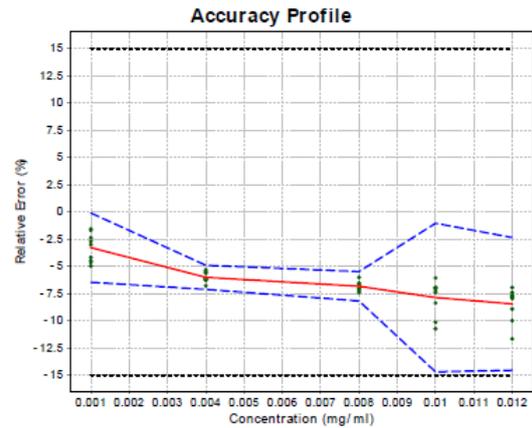
- sufentanil (in the sufentanil-midazolam-insulin test): *linear regression through 0 fitted with the level 5 only*, for a dosing range of 33.3 to 100.0 µg/ml.

Fig. 3S – accuracy profile obtained for sufentanil by considering linear regression through 0 fitted with the level 5 only



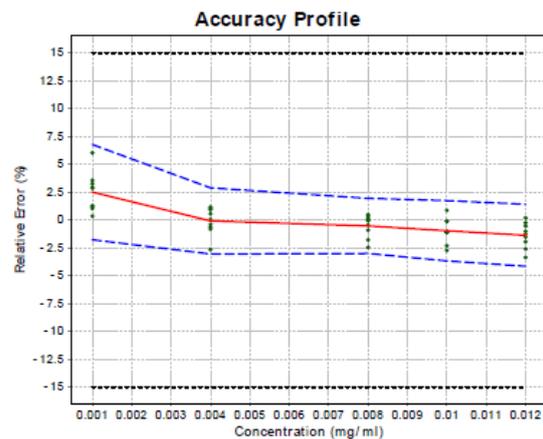
- midazolam (in the remifentanil-midazolam-insulin test): *linear regression through 0* fitted with the level 1 only, for a dosing range of 0.001 to 0.012 mg/ml.

Fig. 4S – accuracy profile obtained for midazolam by considering linear regression through 0 fitted with the level 1 only



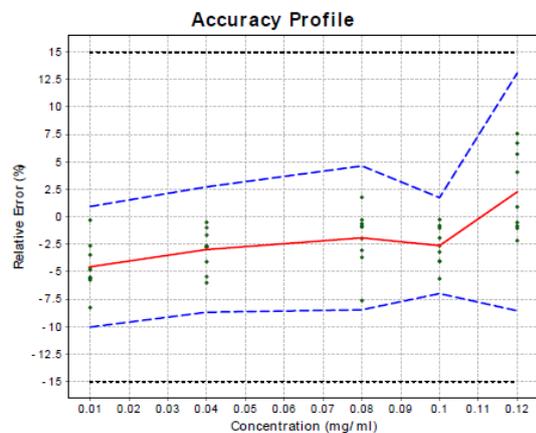
- midazolam (in the sufentanil-midazolam-insulin test): *linear regression through 0* fitted with the level 5 only, for a dosing range of 0.001 to 0.012 mg/ml.

Fig. 5S – accuracy profile obtained for midazolam by considering linear regression through 0 fitted with the level 5 only



- propofol (in the remifentanil-propofol-insulin test): *quadratic regression*, for a dosing range of 0.01 to 0.12 mg/ml.

Fig. 6S – accuracy profile obtained for propofol by considering quadratic regression



- insulin (in the remifentanil-midazolam-insulin test): *weighted ($1/X^2$) quadratic regression*, for a dosing range of 0.2 to 1.2 U/ml.

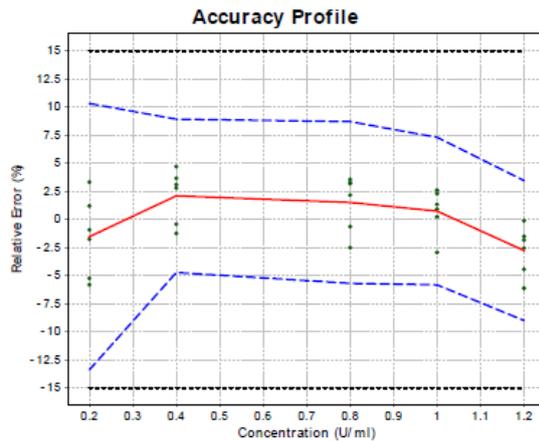


Fig. 7S – accuracy profile obtained for insulin by considering weighted ($1/X^2$) quadratic regression

- insulin (in the remifentanil-propofol-insulin test): *linear regression after logarithm transformation*, for a dosing range of 0.4 to 1.2 U/ml.

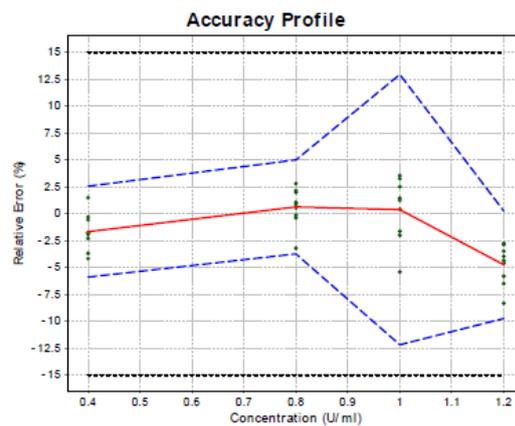


Fig. 8S – accuracy profile obtained for insulin by considering linear regression after logarithm transformation

- insulin (in the sufentanil-midazolam-insulin test): *weighted ($1/X$) linear regression*, for a dosing range of 0.2 to 1.2 U/ml.

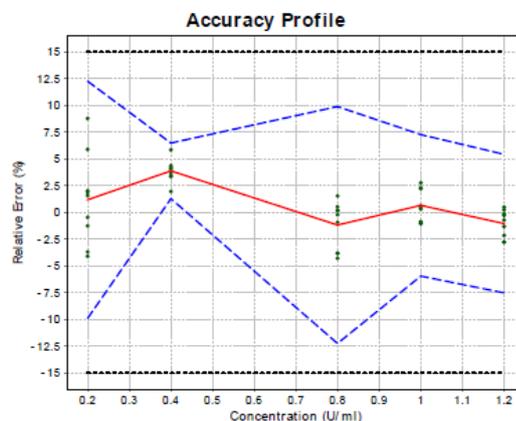


Fig. 9S – accuracy profile obtained for insulin by considering weighted ($1/X^2$) quadratic regression

For all these models, it was observed that the squared correlation coefficients (r^2) were consistently greater than 0.990. A repeatability of less than max. 0.5% RSD was achieved for remifentanil, 1.8% for midazolam, 3.3% for sufentanil, 3.2% for propofol, and 3.9% for insulin. An intermediate precision of less than max. 1.9% RSD was achieved for remifentanil, 1.8% for midazolam, 3.3% for sufentanil, 3.9% for propofol, and 4.3% for insulin.

3. Données non soumises à publication

3.1 montage pour les tests dynamiques

Le montage tel que décrit dans l'article pour réaliser les tests dynamiques est présenté ci-dessous en photos (figures 42 et 43). La seule différence par rapport au montage du chapitre précédent est que les médicaments placés sur les pousse-seringues étaient d'abord reliés à une « pieuvre » (connecteur à 4 voies LS-4 de B.Braun), qui elle-même était vissée à la rampe à 5 voies. Cette différence vient des pratiques des soins intensifs, qui ont l'habitude de mettre sur la voie proximale les médicaments cardio-actifs directement reliés à une rampe à 5 voies, alors qu'ils placent les autres médicaments sur la voie distale, mais le plus souvent sur une de ces rallonges à 4 voies. Ceci permet de garder libres les accès de la rampe, afin de pouvoir y administrer des bolus ou des perfusions intermittentes (p. ex. antibiotiques).

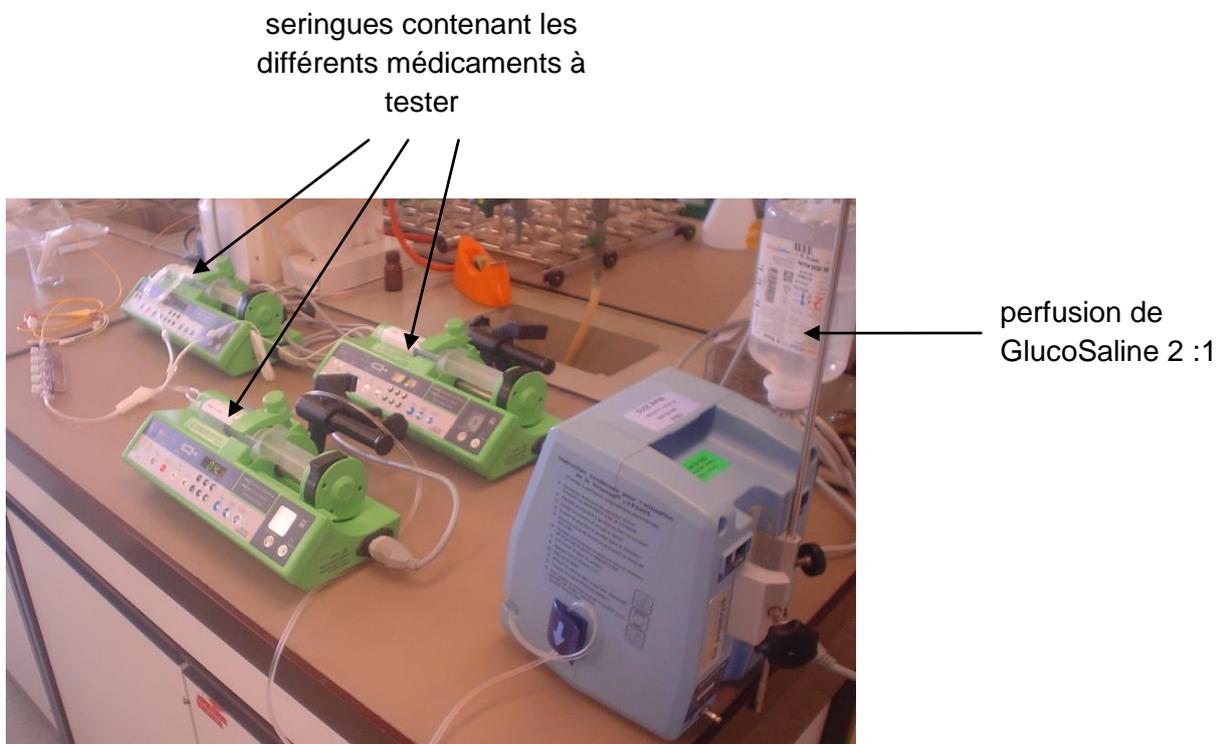


Figure 42 : photo du montage utilisé pour les simulations dynamiques.

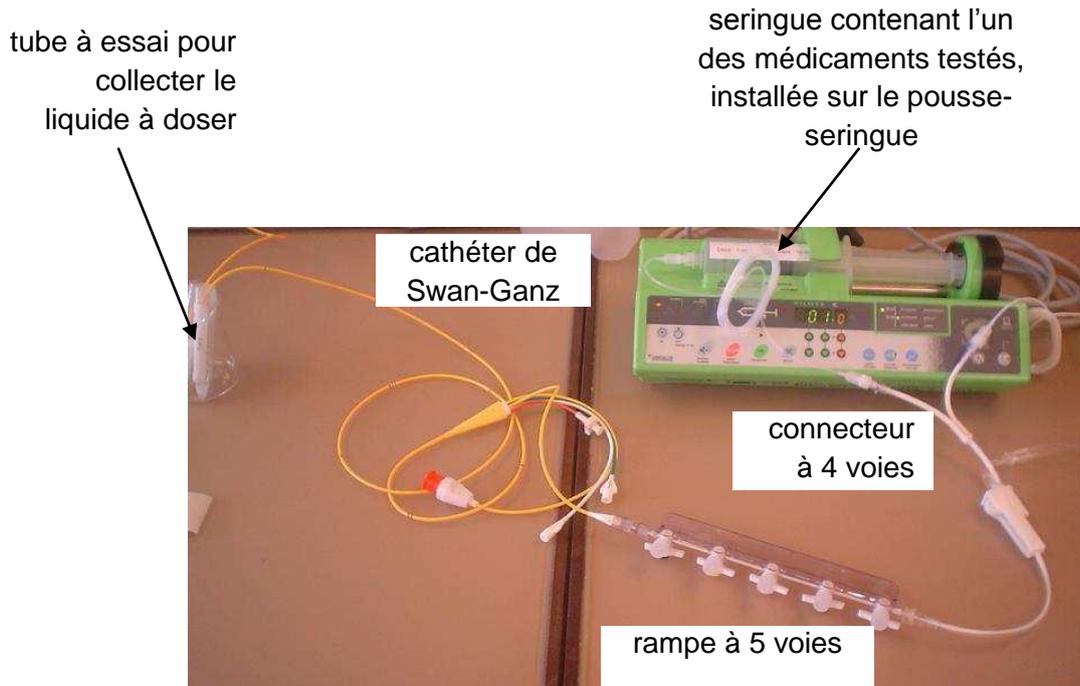


Figure 43 : détail du montage.

3.2 commentaires sur les méthodes de dosage

L'instrumentation utilisée pour effectuer les dosages lors des simulations dynamiques était l'HPLC. Moins le résultat d'un choix que la conséquence d'une obligation liée au matériel à disposition dans le laboratoire d'analyse de la pharmacie du CHUV, cette méthode ne s'est pas forcément avérée idéale pour doser les différentes associations testées.

Autant l'HPLC a pu bien convenir au dosage des amines et de l'amiodarone, autant elle s'est révélée assez inadaptée pour doser des principes actifs aussi divers que l'insuline, le sufentanil ou le propofol.

Les différentes amines se ressemblant structurellement beaucoup, il a en effet été facile de trouver une même méthode pour éluer ces différents principes actifs, y compris l'amiodarone. Par contre, les propriétés chimiques du nitroprussiate de sodium sont très différentes et ce dernier n'a pas pu être dosé en même temps que les amines. Cela s'est avéré problématique lors du dosage concomitant de la dobutamine et du nitroprussiate de sodium car il fallait changer de méthode deux fois par heure pour effectuer les dosages de chacun de ces deux principes actifs.

Le problème s'est révélé plus complexe encore dans cette dernière étude, pour les dosages des mélanges contenant du rémifentanil ou du sufentanil. L'insuline est une protéine pour le dosage de laquelle il aurait fallu préférer des colonnes de type *Vydac C18*

pour protéine et peptides (Grace-Vydac) ou *Zorbax C18* (Agilent) par exemple ^[61], colonnes qui ne conviennent pas vraiment pour les autres principes actifs. Quant à la colonne Chromolith[®] Performance RP-8e finalement utilisée, si elle convenait très bien pour le dosage du rémifentanil ou du midazolam par exemple, elle n'était par contre pas idéale pour le dosage de l'insuline (pics larges et bas).

Le sufentanil, de son côté, est un analgésique très puissant, qui ne nécessite que de faibles doses pour être efficace (de l'ordre du μg). Ce principe actif est donc peu concentré et, pour pouvoir mesurer sa concentration, il a fallu au préalable le concentrer sur des colonnes SPE, compliquant ainsi la procédure de dosage. Dans le cas de ce principe actif, un LC-MS/MS aurait été plus approprié ; cette méthode aurait permis d'abaisser la limite de quantification du $\mu\text{g/ml}$ au ng/ml ^[192].

Quant au propofol, il se présente sous la forme d'une émulsion qui ne pouvait être injectée telle quelle dans l'HPLC, au risque de boucher la colonne. Il a donc fallu casser l'émulsion et récupérer ce principe actif dans un solvant organique pour pouvoir le doser.

Lors des simulations d'administration des trois médicaments (insuline, rémifentanil et propofol), le liquide récolté à l'extrémité du cathéter de Swan-Ganz se présentait aussi sous la forme d'une émulsion qu'il a également fallu casser pour récupérer les deux autres principes actifs, dans une phase aqueuse cette fois.

Ces méthodes se sont donc avérées très complexes, probablement trop pour pouvoir assurer un dosage des principes actifs aux intervalles de temps brefs et réguliers nécessaires à une simulation en Y telle que nous l'avons mise en place.

3.3 commentaires sur les méthodes de simulation des administrations en Y

Afin de simuler ce qui se passe lors d'une administration en Y, nous avons reproduit au laboratoire ce qui est réellement effectué dans les unités de soin. En parallèle, nous avons également dosé les médicaments mélangés tous ensemble dans des éprouvettes. Les résultats obtenus avec les deux méthodes se sont avérés assez semblables. On pourrait donc imaginer que des dosages après mélange en éprouvette soient suffisants. Pour les mélanges qui s'avèrent compatibles, cela paraît effectivement une alternative plus facile à mettre en œuvre, moins gourmande en matériel, moins onéreuse et tout autant fiable. En effet, si des médicaments mélangés dans une éprouvette sont toujours compatibles entre eux après 24 heures, leur compatibilité en Y sera a fortiori également prouvée. Par contre, pour un mélange incompatible en éprouvette, la méthode de simulation dynamique peut

permettre de vérifier si cette incompatibilité survient également dans les conditions particulières d'une administration en Y ou non.

Notons également que la méthode de simulation dynamique nous a permis de mettre en évidence une incompatibilité entre un médicament (Cordarone[®]) et le matériel d'administration, incompatibilité qu'il n'aurait pas été possible de constater si l'on s'était satisfait du dosage des produits mélangés en éprouvette.

DISCUSSION

Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, l'administration des médicaments par voie intraveineuse est un processus complexe, qui peut s'avérer délicat à gérer, particulièrement dans des milieux très exigeants comme ceux des urgences ou des soins intensifs.

Patients polymédiqués, nombre restreint de voies veineuses, stress, charge de travail quotidienne élevée, sévérité des cas, mauvaise ergonomie de la place de travail, prescriptions incomplètes, manque d'attention, dérangements fréquents ou encore problèmes personnels sont autant de situations pouvant y conduire à la survenue d'erreurs médicamenteuses. Depuis longtemps, les soignants de ces services cherchent donc des stratégies pour y améliorer la prise en charge des médicaments, particulièrement intraveineux. Ils peuvent en cela être aidés par la pharmacie, dont l'un des rôles est de s'assurer d'une utilisation optimale des médicaments au sein des unités de soins.

Aux soins intensifs du CHUV, la réflexion a porté sur plusieurs pistes pour améliorer la gestion des médicaments intraveineux et diminuer les risques d'erreurs pouvant y être associés. Standardisation des étiquettes, paramétrisation des médicaments dans le Système d'Information Clinique, tableau de compatibilités, hotline ou encore présence dans le service d'un pharmacien-répondant font partie de ces stratégies. Elles doivent permettre d'assurer une préparation et une utilisation correcte de ces médicaments.

Quelques-unes de ces pistes, plus particulièrement abordées durant ce travail de thèse, sont commentées ci-dessous.

1. Préparation et dilution des médicaments intraveineux : étiquetage

La standardisation des étiquettes permet de limiter les erreurs lors de la préparation et de l'administration des médicaments. Ceci a été démontré surtout en anesthésie, mais est valable également pour les soins intensifs. Un étiquetage approprié et standardisé des seringues est en effet une pierre d'angle dans la sécurité des médications intraveineuses, quel que soit le service concerné ^[193]. Parmi les rapports d'erreurs de médication envoyés à l'USP entre 1996 et 1997, 33% d'entre eux citaient d'ailleurs l'étiquetage comme facteur contributif à l'apparition de l'erreur. La forme injectable est une cible de choix pour

l'instauration d'un étiquetage standardisé, d'autant plus que, d'une part, il s'agit de la forme la plus fréquemment associée aux erreurs médicamenteuses et aux décès et d'autre part, elle est impliquée dans plus de la moitié des erreurs rapportées à l'USP ^[194]. L'utilisation d'étiquettes autocollantes pré-imprimées, de surcroît en couleur, est d'ailleurs recommandée par de nombreuses associations, dont la Société française d'Anesthésie et de Réanimation ou la World Federation of Societies of Anaesthesiologists pour la prévention des erreurs médicamenteuses ^[195-197].

Des étiquettes standardisées sur lesquelles figure aussi le mode de dilution, selon le modèle du CHUV (cf. figure 28), permettent par ailleurs d'assurer que les médicaments sont toujours dilués dans un soluté adéquat, avec lequel le médicament est compatible, et dans un volume suffisant pour assurer sa solubilité, d'autant plus que les administrations se font souvent par pousse-seringues et que, dans ce cas, le volume est restreint à un maximum de 50 ml. Si nécessaire, les pharmaciens peuvent apporter leur contribution, car ils possèdent les compétences nécessaires pour vérifier les concentrations et solutés choisis. Sur les étiquettes du CHUV figurent également la durée de stabilité et/ou des conditions particulières de conservation ou d'administration (par exemple : conservation à l'abri de la lumière). A nouveau, la pharmacie peut aider à valider ces différents paramètres.

La simplification et la standardisation des étiquettes permettent donc de diminuer les erreurs en instaurant une routine dans la préparation des seringues ^[198]. Ceci a pour but de dégager une partie des ressources cognitives du soignant, ressources qu'il pourra affecter à d'autres tâches plus importantes ou requérant plus d'attention de sa part. Déterminer des concentrations fixes permet également d'établir des relations faciles à mémoriser entre vitesse de perfusion et dose administrée (p. ex. héparine à 416.7 U/ml ; 1 ml/h = 100'000 U/j) ^[199].

Outre la dilution, la standardisation des étiquettes permet également d'instaurer une routine par l'utilisation de couleurs, p. ex. agents inducteurs en jaune, tranquillisants en orange, bloqueurs neuromusculaires en rouge fluorescent, narcotiques en bleu, vasopresseurs en violet, anticholinergiques en vert et le reste en blanc ^[195]. Cependant, il convient de rester prudent, car les codes couleur ne sont pas universels ^[200]. Un soignant ayant travaillé dans un autre établissement peut donc avoir connu un code couleur différent et des risques de confusion sont alors à craindre. D'autre part, le bénéfice de

l'utilisation des couleurs est controversé : ce système diminue les risques de se tromper entre deux classes de médicaments (risque inter-classe), mais augmente les risques de confondre les médicaments au sein d'une même classe par non-lecture de l'étiquette (risque intra-classe). Certains auteurs considèrent cependant que les erreurs inter-classes ont des conséquences beaucoup plus graves que les erreurs intra-classes et sont donc favorables à l'utilisation des couleurs ^[193, 201]. Cela a également été le choix des services d'anesthésie et de soins intensifs du CHUV.

L'utilisation d'étiquettes pré-imprimées ne permet cependant pas d'éviter toutes les erreurs. Citons pour preuve une confusion qui s'est fréquemment produite dans nos services de soins intensifs, la sélection d'un flacon d'Actrapid[®] (insuline) à la place de celui de Liquémine[®] (héparine) pour préparer une seringue d'héparine (ou vice versa). Ces confusions ont parfois eu des conséquences assez graves pour les patients qui ont pu ainsi recevoir une surdose d'insuline par exemple. Malgré une conservation dans des lieux différents (l'Actrapid[®] au frigo, la Liquémine[®] dans l'armoire à médicaments), il arrive que les deux flacons se retrouvent ensemble sur le plan de travail lors de la préparation concomitante des deux médicaments. Or, ces flacons présentent une légère ressemblance qui peut induire en erreur. Le faux flacon est sélectionné, mais la seringue est préparée normalement. L'étiquette collée sur la seringue indique bien « héparine », alors que la seringue contient en réalité de l'insuline (ou inversement).

Par ailleurs, la standardisation des concentrations et des solutés permet également d'améliorer la gestion des compatibilités. En effet, les résultats de compatibilités sont toujours associés à une concentration et à un soluté donnés. Le fait de les standardiser permet de ne considérer plus qu'un seul soluté et une seule concentration lorsqu'on souhaite tester au laboratoire la compatibilité entre des produits ou l'évaluer en fonction des informations trouvées dans la littérature.

Comme les médicaments injectables administrés sont très nombreux (plus de 150 principes actifs différents répertoriés durant l'étude), il serait logiquement très difficile de créer et de stocker une étiquette spécifique pour chaque médicament. On pourrait alors envisager de les imprimer au fur et à mesure des besoins, sur des imprimantes à étiquettes dédiées. De telles machines sont en cours d'évaluation. En attendant leur éventuelle implémentation dans les services, des étiquettes ont été développées au CHUV pour les médicaments les plus fréquemment utilisés, surtout pour ceux administrés en pousse-seringues. Pour les autres, une étiquette vierge est disponible. Par contre, pour

assurer la sécurité de leur préparation, ils ont tous été introduits dans le Système d'Information Clinique MetaVision[®] avec un soluté et un volume final recommandés. Ce sont les infirmiers responsables de MetaVision[®] qui ont introduit les données, ces dernières ayant ensuite été validées par un pharmacien. Le problème actuel est que cette validation n'a été assurée qu'une seule fois. Or, les données évoluent constamment, avec l'introduction de nouveaux principes actifs, de nouvelles spécialités, de nouveaux protocoles, ... Il s'agira donc mettre en place un suivi régulier par un pharmacien des informations médicamenteuses nouvellement introduites dans MetaVision[®].

2. Conservation des médicaments intraveineux après préparation

2.1 stabilité

Comme mentionné dans le chapitre 4 de la partie théorique du présent document, on considère en général que les médicaments destinés à l'usage intraveineux sont microbiologiquement stables pendant 24 heures après l'ouverture de l'ampoule/fiole et la préparation du médicament. Cependant, dans les services de soins intensifs, les patients reçoivent beaucoup de médicaments par voie intraveineuse et une grande partie d'entre eux sont administrés en perfusion continue. S'il fallait changer toutes les perfusions continues chaque 24 heures, le nombre de manipulations associées à ces changements serait très élevé et les risques de contamination pourraient s'en trouver augmentés. Sur la base de diverses études et recommandations ^[48-56], il a donc été décidé que les perfusions seraient changées toutes les 72 heures seulement, sauf si la stabilité physico-chimique ou microbiologique ne le permettait pas. En effet, des principes actifs tels que l'insuline ne sont chimiquement pas très stables et leur validité a été fixée à 24 heures. Par ailleurs, d'autres médicaments, comme le propofol, ou les nutriments parentéraux totaux (TPN), sont considérés comme microbiologiquement peu stables, du fait de leur milieu lipidique propice à la croissance bactérienne. L'utilisation de Disoprivan[®] est donc limitée par son fournisseur à une durée de 8 heures, tandis que les TPN sont à changer toutes les 24 heures.

Ceci représente beaucoup de règles différentes et, dans le contexte professionnel très chargé que connaissent les soignants des soins intensifs, ces règles peuvent être oubliées une fois ou l'autre. Pour pallier ces déficiences, un système tel que celui mis en place aux soins intensifs du CHUV, à savoir l'inscription sur l'étiquette de la durée maximale de

stabilité, semble être efficace, compte tenu du faible pourcentage de perfusions observées dont la durée de stabilité était dépassée. Pour que ce système soit vraiment efficace, il faut que tous les médicaments dont la stabilité est inférieure à 72 heures aient une étiquette spécifique pré-imprimée. En effet, les seringues ayant un volume final de 35-50 ml, il y a de fortes chances pour que, quels que soient les débits, elles soient vides avant la fin des 72 heures. Par contre, pour les médicaments dont la stabilité est inférieure, il serait important de vérifier qu'ils bénéficient tous d'une étiquette pré-imprimée, quelle que soit leur fréquence d'utilisation. Ainsi, l'information sur la stabilité serait toujours à la disposition des soignants même, et a fortiori, pour les médicaments moins souvent utilisés et dont la durée de stabilité est donc moins connue. Alternativement, on pourrait mentionner leur stabilité dans le Système d'Information Clinique mais, à moins que l'infirmier ne reporte l'information sur l'étiquette vierge, celle-ci ne sera pas disponible pour le soignant lorsqu'il fait son « tour de lit » et vérifie à cette occasion tous les médicaments du patient. Le fait d'avoir l'information disponible sur les étiquettes pré-imprimées permet au contraire aux infirmiers de vérifier à chacun de leur contrôle si les médicaments doivent être changés ou non.

Les problèmes de stabilité les plus fréquemment rencontrés dans notre étude étaient dus au Disoprivan[®]. Ce médicament est fourni en seringues prêtes à l'emploi, sur lesquelles peu de soignants rajoutent une étiquette pré-imprimée mentionnant sa courte stabilité de 8 heures. Et comme il n'y a pas, sur l'étiquette de l'industrie, d'emplacement spécifique prévu pour indiquer l'heure d'ouverture, il est difficile de savoir quand ce médicament a été posé (on peut le vérifier dans le Système d'Information Clinique, mais les heures de changement n'y sont pas forcément toujours reportées de façon fiable). A la suite de notre étude, ce problème avait été mentionné à l'industrie concernée pour qu'elle ajoute sur ses étiquettes un emplacement destiné à indiquer la date et l'heure de la pose, mais cette remarque isolée n'a pas eu grand impact jusqu'à présent. A défaut, il faudrait renforcer l'emploi systématique des étiquettes pré-imprimées pour ce médicament dans les unités de soins intensifs.

2.2 protection de la lumière

La protection du principe actif contre la lumière est un problème particulier qui pourra également influencer la conservation des médicaments après leur préparation. Le fabricant de l'Adalat[®] a résolu ce problème en fournissant son médicament prêt à l'emploi

dans une seringue ambrée avec une tubulure noire. De même, les BAF (mélange bupivacaïne-adrénaline-fentanyl), préparés par la pharmacie du CHUV, sont également accompagnés d'un suremballage noir, afin de protéger l'adrénaline de la lumière. Pour les autres médicaments par contre, il est important que l'information figure quelque part, idéalement sur l'étiquette qui est sous les yeux des soignants au moment de la préparation. Vu le nombre limité de produits concernés, on peut imaginer qu'une étiquette soit pré-imprimée pour chacun d'entre eux. Par ailleurs, il pourrait être important de mentionner s'il faut protéger tout le système ou seulement la seringue. Comme nous l'avons vu précédemment, ceci peut varier en fonction des débits usuels d'administration des médicaments. Si la place disponible sur l'étiquette ne permet pas de préciser ce détail, on peut aussi décider que, dans le doute, tout doit être systématiquement protégé de la lumière, à chaque fois que la mention « tenir à l'abri de la lumière » figure sur l'étiquette.

3. Voie d'administration des médicaments intraveineux

Dans nos services de soins intensifs, il n'y a pas vraiment de système mis en place pour aider au bon choix de la voie d'administration (centrale versus périphérique). Comme une grande majorité des patients de ces services (70-80%) sont au bénéfice d'une voie centrale, ce problème se pose peu souvent. Néanmoins, une difficulté peut survenir lorsqu'un patient n'a que des voies périphériques (c'est le cas par exemple à la suite d'une thrombolyse) ou s'il a déjà beaucoup de médicaments sur la voie centrale et que le soignant souhaite isoler sur une autre voie un médicament pouvant potentiellement poser un problème de compatibilités. Le risque principal lié à l'administration inappropriée d'un médicament par voie périphérique est la survenue de phlébites si le produit injecté est hyperosmolaire ou irritant.

On pourrait donc envisager d'établir une liste des médicaments phlébogènes, liste affichée dans la pharmacie et qui rappellerait aux soignants quels médicaments ne doivent pas être administrés par voie périphérique. On pourrait également introduire l'information dans le Système d'Information Clinique. Pour le cas particulier du KCl, observé à plusieurs reprises dans notre étude en solution trop concentrée sur une voie périphérique, on pourrait aussi envisager d'établir deux étiquettes pré-imprimées, intitulées KCl central et KCl périphérique, avec leurs dilutions spécifiques.

4. Compatibilités entre médicaments intraveineux

4.1 source d'information : littérature

Comme l'ont montré divers chapitres du présent travail, la question des compatibilités entre médicaments est un problème auquel sont souvent confrontés les infirmiers de soins intensifs et pour la résolution duquel on est encore loin de bénéficier de toutes les informations nécessaires.

Dans la littérature, on trouve une grande quantité d'informations, mais il faut garder à l'esprit deux limites. D'une part, les données de compatibilités sont souvent établies pour des paires de médicaments. Or, le nombre de médicaments par voie est souvent supérieur à deux. Ainsi, même si trois médicaments sont compatibles deux à deux, il n'est pas absolument certain qu'ils le seront toujours une fois mélangés tous les trois. Le problème se complique encore à chaque ajout d'un médicament supplémentaire. D'autre part, la compatibilité entre deux médicaments dépend non seulement du principe actif lui-même, mais également de son sel, voire des excipients. L'halopéridol, par exemple, est compatible avec le chlorhydrate de morphine mais pas avec le sulfate de morphine. Un autre exemple est celui du rémifentanil qui, comme nous l'avons vu dans la dernière étude (chapitre 5 de la partie pratique), est incompatible avec le furosémide dans du GlucoSaline, mais compatible dans du Ringer-lactate Stocker. Les données de la littérature sont donc à considérer avec précaution.

4.2 sources d'information : tests en laboratoire

Les tests en laboratoire représentent une alternative intéressante pour obtenir des informations de compatibilités lorsque ces dernières ne figurent pas dans la littérature ou encore pour trouver l'origine de précipités observés.

Les tests en éprouvette sont faciles à mettre en œuvre, rapides, peu coûteux, peu gourmands en matériel et les résultats sont disponibles dans des délais très courts, mais ils ne permettent pas de détecter une éventuelle dégradation non visible des principes actifs. D'autre part, ils ne sont pas tout à fait représentatifs d'une administration en Y, mais plutôt d'une administration en mélange. Les tests tels que nous les avons réalisés tentent de prendre en compte ce problème : l'utilisation de différentes proportions permet de simuler des administrations à des débits variables et le mélange 1 : 1 sans agitation de mieux imiter un système en Y.

De leur côté, les simulations dynamiques que nous avons réalisées durant ce travail sont plus représentatives de la réalité des soins intensifs, puisqu'elles utilisent le même matériel, les mêmes médicaments et les mêmes conditions qu'en pratique. Cependant, cette méthode nécessite beaucoup de temps (mise en place et réalisation du test, développement d'une méthode de dosage), de matériel (pompes, pousse-seringues, tubulures, rampes, cathéters) et de produits (médicaments à tester, solvants et réactifs en fonction de la méthode de dosage choisie) et est donc beaucoup plus onéreuse.

Le choix de la méthode de test va donc dépendre du temps et des moyens à disposition. Le contexte dans lequel est effectué le test peut également influencer la méthode choisie. Si on recherche la cause d'une incompatibilité observée, un test en éprouvette est suffisant, puisque le précipité ou le changement de couleur va être visible. Si on souhaite répondre à une question ponctuelle pour un patient donné, un test en éprouvette, même moins exhaustif, pourra fournir une réponse dans un délai très bref et ainsi renseigner rapidement l'infirmier en charge du patient (par exemple, si aucun changement n'est observé pendant une heure après le début du test, on peut envisager de commencer l'administration chez le patient, tout en continuant le test sur plusieurs heures au laboratoire pour s'assurer de la compatibilité à long terme). Par contre, si l'on souhaite obtenir des informations sur la compatibilité de l'une ou l'autre association de médicaments couramment utilisée, pour les introduire dans un tableau de compatibilités par exemple, les deux méthodes peuvent être utilisées, mais un dosage des principes actifs donnera des indications plus fiables. Si le dosage s'accompagne d'une simulation dynamique, les informations obtenues seront encore plus proches de la réalité d'une administration en Y.

Comme nous l'avons vu, les compatibilités peuvent dépendre de la spécialité considérée. Ainsi, le problème déjà relativement complexe des compatibilités tend à se compliquer encore lorsque l'hôpital décide, notamment pour des raisons économiques, de changer la spécialité figurant dans sa liste des médicaments. Le problème peut également se poser lorsque l'industrie décide de retirer un médicament du marché et qu'il faut le remplacer par un produit qui n'est pas tout à fait équivalent. C'est le cas notamment pour l'Actrapid[®], une insuline humaine largement utilisée dans les hôpitaux mais que la firme a décidé de retirer du marché fin 2011-début 2012 et de remplacer par du NovoRapid[®] (insuline aspart). Ni le principe actif ni les excipients ne sont tout à fait les mêmes entre ces deux spécialités. Les

données de compatibilités valables pour l'Actrapid[®], notamment celles étudiées durant ce travail de thèse, ne seront ainsi pas forcément applicables au produit de remplacement.

4.3 transmission de l'information aux équipes soignantes

Une fois en possession de toutes ces informations, il reste à trouver le meilleur moyen de les transmettre au personnel soignant, sous une forme à la fois exhaustive et facile d'utilisation. Classification des médicaments en fonction de leur pH, logiciels spécifiques ou tableaux de compatibilités sont autant de moyens de gérer ces compatibilités au quotidien.

La méthode de Schaffhouse, consistant à différencier visuellement les médicaments acides des basiques, semble avoir fait ses preuves, puisque le taux d'incompatibilités relevées est passé de 15% avant à 2% après l'implémentation de ce système^[73]. Ce dernier est facile à comprendre et à intégrer et il n'engendre ni coûts ni risques supplémentaires. Par ailleurs, l'implémentation de ce système a aidé les soignants à prendre conscience du problème des compatibilités, ce qui a conduit à une augmentation du nombre de cathéters multivoies placés chez les patients.

Du côté des logiciels, B.Braun, par exemple, propose un programme intitulé KIK (Kompatibilität im Katheter^[202]), dans lequel le demandeur introduit les médicaments souhaités ainsi que les différentes voies veineuses du patient ; le programme propose alors un « arrangement » en fonction de ces voies. Plusieurs hôpitaux, notamment en Suisse alémanique, travaillent avec ce logiciel. Cela nécessite évidemment la présence d'ordinateurs auprès des patients, ce qui, avec la généralisation des Systèmes d'Information Clinique, n'est plus vraiment un problème à l'heure actuelle, particulièrement aux soins intensifs. Ce programme peut être une aide intéressante, mais il n'aura pas forcément une réponse à tous les problèmes.

Quant aux tableaux de compatibilités, leurs avantages (visualisation rapide, résultat clair) sont contrebalancés par plusieurs inconvénients (système figé dans lequel ne figurent pas forcément les concentrations et solutés admissibles, compatibilités de médicaments seulement par paires, informations « simplistes », manque de données sur encore un grand nombre d'associations). Pour améliorer la qualité de ces tableaux, les informations manquantes peuvent être complétées petit à petit suite à des tests en laboratoire tels que ceux réalisés dans cette étude. De plus, il faudrait également mentionner systématiquement les concentrations et solutés pour lesquels les résultats de compatibilité

sont valables, exercice d'autant plus facile si les dilutions ont été standardisées au préalable.

Un exemple de tableau plus dynamique est celui réalisé par un pharmacien pour les soins intensifs de l'hôpital de Sion^[68], tableau dans lequel figurent les médicaments et leur concentration. Pour chaque association, les informations peuvent être : *compatible*, *incompatible*, *à éviter* ou *à considérer*. Pour ces dernières, des petites fiches annexes permettent de préciser certains détails, tels que les concentrations maximales tolérées ou d'autres informations permettant de gérer plus précisément une situation donnée.

L'étude de De Giorgi et al. mentionnée précédemment^[65] a évalué plusieurs de ces systèmes. Selon cette étude, des tableaux comme celui du CHUV ou de Sion ont obtenu un score d'exactitude relativement bon (213 et 230 / 250 points respectivement) et un score d'exhaustivité moyen (150 et 138 / 250 points respectivement). Le score d'applicabilité, par contre, était très bon pour le tableau du CHUV, meilleur même que pour le Trissel (266 vs 250 points). L'idéal serait d'avoir un outil précis, complet, facile à utiliser, exhaustif et détaillé, mais un tel instrument n'est pas évident à établir et la majorité des systèmes disponibles sont le résultat de compromis.

Il est intéressant de noter ici que la méthode des soins intensifs du CHUV consistant à séparer les différents types de médicaments en fonction de la voie d'administration peut contribuer à diminuer les risques d'incompatibilités. En effet, il n'est alors pas nécessaire de prouver les compatibilités entre tous les médicaments, mais uniquement entre ceux d'une même classe.

D'autre part, la standardisation de la concentration des médicaments les plus couramment utilisés aux soins intensifs peut également permettre d'améliorer les questions de compatibilités. Celles-ci n'auraient en effet plus qu'à être testées dans un seul soluté et pour une seule concentration. Le groupe de travail SIPHAROM cherchant à uniformiser ces concentrations au niveau régional, cela permettrait même d'élargir le champ d'applicabilité des résultats de compatibilités à toute une région (par exemple la Suisse romande). Il reste cependant une difficulté : les hôpitaux négociant indépendamment le prix de leurs médicaments, ils n'auront pas nécessairement le même fournisseur pour un même médicament. Des différences dans les compatibilités peuvent alors survenir à ce niveau, car les excipients ne sont pas forcément identiques selon les fournisseurs (p. ex. comportement différent de la dopamine de Bichsel par rapport à celle de Fresenius).

En résumé, le choix de la méthode de transmission de l'information aux équipes soignantes va dépendre de l'hôpital considéré et devra tenir compte de nombreux paramètres (p. ex. types de patients, types de médicaments, présence ou non d'un pharmacien, langue, utilisation d'un système de prescription informatisée). Les utilisateurs finaux seront donc probablement les mieux placés pour choisir l'outil le plus adéquat ^[203].

5. Généralisation de la méthode visuelle au détriment des tests par dosage

Les tests visuels sont bien plus avantageux que les tests par dosage, et ceci à tous points de vue. L'idéal serait donc de pouvoir remplacer les dosages par des tests en éprouvette. Mais est-ce systématiquement envisageable ? Les résultats obtenus lors de nos deux études avec simulation dynamique pourraient permettre de le penser. En effet, toutes les associations qui se sont révélées visuellement compatibles l'étaient également lors des dosages. Ce point mérite cependant réflexion. Un travail supplémentaire de recherche, développé dans le chapitre suivant « Perspectives », serait nécessaire pour pouvoir généraliser cette constatation.

6. Rôle(s) du pharmacien

Les études réalisées dans le cadre de ce travail ont montré que le pharmacien peut jouer un rôle important pour aider les soignants à utiliser les médicaments de façon optimale. L'attribution d'un pharmacien clinicien à un service de soins est bien évidemment un atout important. Du fait de sa présence et de ses connaissances, celui-ci sera à même de répondre aux questions du personnel soignant (questions qui, par expérience, sont plus spontanément posées à une personne présente que transmises via une hotline), de détecter d'éventuels problèmes ou questions générales à résoudre, d'intervenir sur un point précis lors d'une visite, etc.

Mais un important travail de fond au sein de la pharmacie est tout autant nécessaire. Que ce soit pour valider les dilutions et autres informations dans le Système d'Information Clinique ou pour effectuer des tests de compatibilités au laboratoire, d'autres compétences pharmaceutiques sont nécessaires. Ce travail de thèse a permis de mettre en valeur ces différents aspects de la profession de pharmacien hospitalier et de montrer la complémentarité entre le travail en clinique et le travail plus fondamental en laboratoire.

7. Limites de l'étude

Les recherches présentées dans le cadre de ce travail de thèse ont bien évidemment leurs limites, détaillées ici.

Lors de la première étude (chapitre 1 de la partie pratique), seuls ont été considérés les médicaments observés durant les visites aux patients. Il s'agissait donc surtout des médicaments perfusés en continu et d'une partie des médicaments administrés en mini-perfusion. Les autres perfusions de courte durée, de même que les bolus, n'ont pas vraiment pu être pris en compte, ni dans l'évaluation de leur stabilité, ni dans celle de leur compatibilité.

De plus, pour évaluer les compatibilités entre les différents médicaments observés, il nous a fallu tenir compte des informations de la littérature qui, comme nous l'avons vu, ne sont souvent établies qu'entre deux médicaments seulement. Ainsi, les compatibilités ont été estimées par paires, mais sans qu'on puisse réellement affirmer que la combinaison de plus de deux produits ait également été possible sans risque.

Enfin, la composition des seringues/poches a été considérée comme correcte si les informations figurant sur l'étiquette l'étaient. Cependant, une erreur dans leur contenu est toujours possible. Pour s'en assurer, on pourrait envisager de doser ce contenu, hypothèse proposée dans le chapitre « Perspectives » ci-après.

Par ailleurs, dans les études évaluant la compatibilité des médicaments cardio-actifs (chapitre 4 de la partie pratique) ou celles du rémifentanil et sufentanil (chapitre 5 de la partie pratique), l'instrumentation utilisée pour les dosages a représenté une limite importante. En effet, on souhaitait doser des mélanges dans des intervalles de temps restreints (toutes les heures ou deux heures) mais ces dosages nécessitaient l'utilisation de deux méthodes HPLC complètement différentes (p. ex. dobutamine-nitroprussiate de sodium) ou une préparation très longue des échantillons (p. ex. sufentanil, propofol). Dans ces cas, les teneurs ont parfois été mesurées un peu plus tard que l'heure à laquelle elles auraient dû l'être. Cela aurait pu poser des problèmes d'interprétation si des dégradations avaient été mises en évidence. Comme les teneurs se sont finalement avérées inchangées, cela n'a pas porté à conséquence. De tels tests seraient cependant plus sûrs avec une instrumentation mieux adaptée (LC/MS par exemple).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

1. Conclusions

Le présent travail a montré qu'une collaboration entre un service de soins et la pharmacie de l'hôpital peut permettre d'optimiser la gestion des médicaments intraveineux. Nos résultats ont illustré l'aide que peut constituer la mise à disposition d'un tableau de compatibilités, la participation à la standardisation des étiquettes, la collaboration à la mise à jour du Système d'Information Clinique MetaVision[®], la mise à disposition d'informations, certaines investigations au laboratoire ou encore la présence d'un pharmacien sur site pour les services de soins.

Dans notre institution, la collaboration de la pharmacie avec les soins intensifs est ainsi déjà clairement établie, mais plusieurs autres services pourraient être proposés pour améliorer encore la gestion des médicaments intraveineux. Quelques exemples sont présentés ci-après, comme autant de perspectives possibles pour prolonger ce travail de thèse.

2. Perspectives

2.1 préparation de médicaments prêts à l'emploi

Grâce à ses unités de production et de contrôle de qualité, une pharmacie d'hôpital peut proposer un service particulier pour diminuer les risques d'erreurs lors de la préparation des médicaments intraveineux, service inspiré des CIVAS (Centralised IntraVenous Additive Services) anglo-saxons : la fourniture de seringues prêtes à l'emploi pour certains médicaments^[204, 205]. Les buts recherchés seraient de diminuer le nombre d'étapes nécessaires à l'administration d'un médicament (plus de nécessité de sélectionner le médicament d'origine, le soluté ou le contenant final ni de calculer la dilution ou la concentration finale) et d'augmenter la certitude que le médicament est correctement étiqueté^[201]. Un tel service nécessite un travail préliminaire assez important de la part de la pharmacie (identification des médicaments concernés, formulation galénique, recherche et mise au point d'une méthode de dosage, études de stabilité), travail qui peut cependant s'avérer avantageux sur le long terme en ce qui concerne l'amélioration de la qualité des traitements et de la sécurité des patients. C'est pourquoi, avant de se lancer dans la

production de seringues prêtes à l'emploi, il est important d'évaluer l'impact pharmaco-économique de ces préparations. Cela permet d'identifier les médicaments les mieux à même de bénéficier de ce service. Il faut pour cela tenir compte de nombreux paramètres : fréquence d'utilisation dans les services de soins, nombre de services de soins concernés, coûts, durée de stabilité du médicament après fabrication, ressources nécessaires, risques d'erreurs liés au principe actif envisagé, etc.

A titre d'exemple, on pourrait réfléchir à l'opportunité de développer des seringues prêtes à l'emploi soit d'insuline, soit d'héparine pour supprimer les confusions constatées entre ces deux produits lors de leur préparation dans les unités de soins (cf. chapitre précédent). La fourniture de l'un de ces deux médicaments en seringues prêtes à l'emploi pourrait permettre d'éviter ces erreurs.

Ceci étant, il faut cependant se garder de vouloir trop en faire. En effet, des seringues ainsi préparées par la même pharmacie d'hôpital auraient de grandes chances de beaucoup se ressembler (même seringue, même étiquette, même suremballage) et pourraient de ce fait augmenter le risque de confusion entre les produits lors de leur sélection dans l'armoire des médicaments.

Néanmoins, la pharmacie du CHUV a commencé à explorer cette voie et une pharmacienne réalise actuellement son travail de diplôme en étudiant la faisabilité et la stabilité de seringues d'amiodarone prêtes à l'emploi pour les soins intensifs notamment. A côté de ses rôles en pharmacie clinique ou au laboratoire d'analyse, rôles déjà décrits dans le chapitre « Discussion » précédent, une autre facette du pharmacien hospitalier, celle de galéniste, peut ainsi également apporter son aide aux services de soins intensifs pour diminuer les risques d'erreurs.

2.2 analyse de l'impact de l'environnement sur les erreurs de préparation/administration

Même si les taux d'erreurs relevés lors de la préparation et de l'administration des médicaments intraveineux étaient relativement bas, il est toujours possible de mieux faire. Ainsi pourrait-on envisager d'évaluer l'impact de l'environnement sur la survenue des erreurs pour définir s'il est possible de les diminuer encore : ergonomie des places disponibles pour la préparation des médicaments (en tenant également compte de l'éclairage et de l'exposition au bruit), rangement des médicaments dans les armoires/tiroirs/frigos, facilité d'accès aux divers systèmes d'aide (p. ex. dilutions, tableau

de compatibilités), organisation du travail, choix des spécialités pharmaceutiques, formes galéniques ou dosages disponibles, etc.

Une étude d'analyse de risques de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) ^[206, 207] pourrait aider à mieux percevoir les activités à l'origine des problèmes et à mieux cibler les domaines où agir, ceux où l'impact sur la diminution des erreurs sera le plus élevé.

2.3 contrôle des médicaments préparés dans l'unité de soins

Dans l'étude présentée au chapitre 1 de la partie pratique, nous avons affirmé que la préparation des seringues ou poches de médicaments était conforme lorsque les informations mentionnées sur l'étiquette étaient correctes. Cependant, ces affirmations se basaient sur la composition théorique des seringues/poches, mais rien ne nous a prouvé que leur contenu correspondait effectivement à leur étiquetage (il n'y a par exemple pas eu d'observation directe de la préparation). Pour s'assurer de cela, on pourrait envisager de refaire une étude où l'on récolterait les derniers millilitres des seringues ou poches pour les doser et vérifier leur contenu, leur concentration ou encore l'adéquation du soluté utilisé ^[208, 209]. On pourrait également en profiter pour évaluer la charge bactérienne de ces préparations, ceci afin de confirmer que les recommandations de changement de poche/seringue toutes les 72 heures ne sont pas dommageables pour les patients.

2.4 choix de la méthode pour les tests de compatibilités

Comme discuté dans le chapitre précédent, il serait utile de pouvoir se passer des tests de compatibilités par dosage. Cela pourrait être le cas si l'on arrivait à prouver que des tests visuels sont suffisants. Il faudrait sélectionner une série d'associations de deux ou trois médicaments et, comme nous l'avons fait dans cette étude, les tester selon les deux méthodes, visuelle et par dosage. On pourrait sélectionner un certain nombre d'associations connues pour être compatibles ou au contraire incompatibles et vérifier la concordance entre les résultats obtenus selon les deux méthodes. Pour les tests par dosage, il n'y aurait pas forcément besoin de procéder à des simulations dynamiques, mais au moins de mesurer la teneur des médicaments mélangés dans l'éprouvette. Il pourrait d'ailleurs s'avérer plus facile et moins onéreux de préférer une méthode telle que l'électrophorèse capillaire (EC) à l'HPLC.

Une généralisation à toutes les associations paraît cependant difficilement envisageable. En tenant compte de leur formule chimique ainsi que de leur composition, on pourrait probablement définir des principes actifs, ou plus précisément des spécialités, pour lesquelles d'éventuelles incompatibilités seraient essentiellement physiques, donc visibles. Dans ces cas-là, de simples tests en éprouvette seraient suffisamment prédictifs des (in)compatibilités et des dosages systématiques ne seraient pas nécessaires. Des dosages resteraient cependant probablement d'actualité avec des produits connus pour être problématiques, par exemple l'adrénaline ou le nitroprussiate de sodium, qui changent de couleur sans qu'on puisse visuellement déterminer quel est leur degré de dégradation, ou le propofol et sa forme galénique particulière, ou l'insuline, connue pour être peu stable chimiquement, ou encore des spécialités contenant des co-solvants.

2.5 poursuite des tests de compatibilités

Ce travail de thèse pourrait se poursuivre quasiment indéfiniment, puisque les compatibilités de nombreuses associations de deux médicaments n'ont pas encore fait l'objet de tests spécifiques. Le sujet est d'autant plus vaste que de nouveaux médicaments injectables sont mis sur le marché chaque année. Une identification simple et rapide des spécialités pour lesquelles des tests visuels suffisent permettrait alors un gain de temps important sans entraîner de baisse dans la qualité et la fiabilité des résultats.

De plus, si l'on envisage d'étendre les données de compatibilités à des associations de trois ou quatre médicaments, chemin à parcourir sera encore long et parsemé d'embûches...

REFERENCES

REFERENCES

- [1] Delaloye Valia. Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs : évaluation et validation des pratiques infirmières. Travail de diplôme DESS. Pharmacie du CHUV, Lausanne, 2006.
- [2] Dauphin Alain, Cazalaa Jean-Bernard, Pradeau Dominique, et al. Les solutés de perfusion : histoire d'une forme pharmaceutique majeure née à l'hôpital. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2003; 91: 219-38.
- [3] Société d'histoire de la pharmacie. Dictionnaire d'histoire de la pharmacie, des origines à la fin du XIX^{ème} siècle. Paris : Olivier Lafont, Pharmathèmes; 2003.
- [4] Dupont M. Dictionnaire historique des Médecins, dans et hors de la médecine. Paris : Larousse; 1999.
- [5] C.H.A.R (Club de l'Histoire de l'Anesthésie et de la Réanimation). Injection et perfusion intraveineuse de 1628 à nos jours. <http://www.histanestrea-france.org/SITE/Injection-et-perfusion.html>. Site consulté en mars 2011.
- [6] Patrick Loodts. Médecins de la grande guerre. <http://www.1914-1918.be>. Site consulté en mars 2011.
- [7] Millam D. The history of intravenous therapy. *J Intraven Nurs*. 1996; 19: 5-14.
- [8] Cosnett JE. The origins of intravenous fluid therapy. *Lancet*. 1989; 1: 768-71.
- [9] Millam D. A century of progress of IV therapy. *National Intravenous Therapy Association*. 1981; 4: 25-7.
- [10] Le Petit Larousse illustré. Paris : Larousse; 2011.
- [11] Pharmacopée Européenne 7.0. Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM); 2011.
- [12] O'Shaughnessy WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenised salts into the venous system. *The Lancet*. 1831; 17: 366-71.
- [13] Seibert FB. Fever producing substance found in some distilled waters. *Am J Physiol*. 1923; 67: 90-104.
- [14] Seibert FB, Mendel LB. Protein fevers-with special reference to casein. *Am J Physiol*. 1923; 67: 105-23.
- [15] Seibert FB, Mendel LB. Temperature variations in rabbits. *Am J Physiol*. 1923; 67: 83-9.
- [16] Seibert FB. The cause of many febrile reactions following intravenous injections. *Am J Physiol*. 1925; 71: 621-51.

- [17] Bourn JM, Seibert FB. The bacteriology of twelve distilled waters. *Am J Physiol.* 1925; 71: 652-9.
- [18] Société d'histoire de la pharmacie. <http://www.shp-asso.org>. Site consulté en mars 2011.
- [19] Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. Goodman & Gilman, Les Bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments. 9th edition. Maidenhead : McGraw-Hill; 1998.
- [20] Brody TM, Larner JL, Minneman KP. Human Pharmacology : molecular to clinical. 3rd edition. St. Louis : Mosby; 1998.
- [21] Sauvageon X, Viard P. Les produits de l'anesthésie. Rueil-Malmaison : Arnette; 2001.
- [22] Jacob LS. National Medical Series : Pharmacology. 4th edition. Hong Kong : Williams & Wilkins; 1996.
- [23] Micromedex[®] 1.0 (Healthcare Series) [online version]. Greenwood Village : Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2011. <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- [24] UpToDate [online version]. Waltham : UpToDate Inc.; 2011. <http://www.uptodate.com>
- [25] Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material. 3rd edition. London, Chicago : Pharmaceutical Press; 2004.
- [26] Knox C, Wishart D. DrugBank 3.0 [online version]. Alberta; 2011. <http://www.drugbank.ca>
- [27] Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. Québec : Les Presses de l'Université de Montréal; 2005.
- [28] Compendium Suisse des Médicaments. Basel : Documed SA; 2011.
- [29] FachInfoService. Monographie Disoprivan[®] [online version]. Frankfurt am Main : Rote Liste; 2011. <http://www.fachinfo.de>.
- [30] Le Dictionnaire Vidal. Monographie Diprivan[®]. 86^{ème} édition. Issy-Les-Moulineaux : Vidal; 2010.
- [31] Schipke JD, Korbmacher B, Sunderdiek U. GIK in cardiac surgery: still under debat. Amsterdam : Elsevier B.V.; 2009. www.scitopics.com. Site consulté en mai 2011.
- [32] Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293: 437-46.
- [33] Angelos MG, Murray HN, Gorsline RT, et al. Glucose, insulin and potassium (GIK) during reperfusion mediates improved myocardial bioenergetics. *Resuscitation.* 2002; 55: 329-36.

- [34] Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40: 192-9.
- [35] Halimi S. [Insulin in acute coronary syndromes]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004; 97 Spec No 3: 63-70.
- [36] Commission Permanente des Médicaments. Administration intraveineuse de chlorure de potassium - document de consensus CPM. Lausanne : CPM; 2003.
- [37] AHFS Drug Information. 46th edition. Bethesda : ASHP; 2004.
- [38] Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11: 413-7.
- [39] Marino PL. The ICU book. 2nd edition. Baltimore : Williams & Wilkins; 1998.
- [40] Lefor AT, Bogdonoff DL, Geehan D, et al. Critical Care on Call. New York : McGraw-Hill; 2002.
- [41] Merrer J, De JB, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 700-7.
- [42] Fiche technique de la Station de Perfusion Orchestra. Fresenius; 2004.
- [43] Gattlen L., Voirol P., Pannatier A., et al. Développement d'étiquettes pré-formatées pour les médicaments injectables en soins intensifs adultes. Poster présenté aux 15^{èmes} Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Dijon; 2009.
- [44] Guide pratique de la nutrition parentérale. 2^{ème} édition. Montréal : Association des Pharmaciens des Etablissements de Santé du Québec (A.P.E.S); 1998.
- [45] Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 16th edition. Bethesda : ASHP; 2011.
- [46] King Guide to parenteral admixtures [online version]. Napa : King Guide Publications, Inc.; 2011.
- [47] Hygiène, Prévention et Contrôle de l'Infection. EMS – Manuel – Perfusion – administration de médicaments : fiche technique. Lausanne; 2009.
- [48] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. <http://www.cdc.gov>. Site consulté en avril 2011.
- [49] Société Française d'Hygiène Hospitalière - Haute Autorité de Santé. Service des recommandations professionnelles. Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques. Paris; 2005.
- [50] Commission spécialisée Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques (Haut Conseil de la Santé Publique). Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. *Hygiènes*. 2010; 18.

- [51] Hygiène, Prévention et Contrôle de l'Infection. Cathéter veineux périphérique : pose, pansement, soins et surveillance : recommandations. Lausanne; 2010.
- [52] Band JD, Maki DG. Safety of changing intravenous delivery systems at longer than 24-hour intervals. *Ann Intern Med.* 1979; 91: 173-8.
- [53] Maki DG, Botticelli JT, LeRoy ML, et al. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48- vs 72-hour intervals. 72 hours is safe and cost-effective. *JAMA.* 1987; 258: 1777-81.
- [54] Josephson A, Gombert ME, Sierra MF, et al. The relationship between intravenous fluid contamination and the frequency of tubing replacement. *Infect Control.* 1985; 6: 367-70.
- [55] Raad I, Hanna HA, Awad A, et al. Optimal frequency of changing intravenous administration sets: is it safe to prolong use beyond 72 hours? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22: 136-9.
- [56] Webster J, Clarke S, Paterson D, et al. Routine care of peripheral intravenous catheters versus clinically indicated replacement: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008; 337: a339.
- [57] Grenet I, Hazebroucq G. [Physicochemical incompatibility of injectable drugs: practical considerations]. *Thérapie.* 1995; 50: 191-5.
- [58] Newton DW. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. *Am J Hosp Pharm.* 1978; 35: 1213-22.
- [59] Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 348-57.
- [60] Zeller FP, Anders RJ. Compatibility of intravenous drugs in a coronary intensive care unit. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20: 349-52.
- [61] Hartke K, Hartke H, Mutschler E, et al. Arzneibuch-Kommentar. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2004.
- [62] Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 13rd edition. Bethesda : ASHP; 2005.
- [63] Trissel LA, Leissing N. Trissel's Tables of Physical Compatibility. Lake Forest : Multimatrix, Inc.; 1996.
- [64] King Guide to parenteral admixtures [online version]. Napa : King Guide Publications, Inc.; 2005.
- [65] De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, et al. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 520-9.
- [66] Thériaque [online version]. Le Kremlin Bicêtre : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM); 2011.
<http://www.theriaque.org/compatibilities/incompatibilities/home.cfm>.
- [67] Vigneron J et al. Stabilis 3.0. CHU-Nancy : Infostab; 2005.
<http://www.stabilis.org>.

- [68] Bensimon E. *Perfysi v.2*. Sion : ICHV; 2007.
- [69] B.Braun Medical AG. KIK 3.0 Kompatibilität im Katheter. Rastede : oData GmbH & Co. KG; 2002.
- [70] Young TE, Mangum B. Neofax. Montvale : Thomson Healthcare; 2007.
- [71] King Guide to parenteral admixtures. Wall chart. 2008.
- [72] Di Paolo E et al. *Compatibilité des médicaments injectables administrés en Y*. Lausanne : Pharmacie du CHUV - soins intensifs et continus de pédiatrie; 2006.
- [73] Vogel K I, Burki R, Denzler U, 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.
- [74] Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 14th edition. Bethesda : ASHP; 2007.
- [75] Riess ML, Strong T. Near-embolization of a rubber core from a propofol vial. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1020-1.
- [76] Backhouse CM, Ball PR, Booth S, et al. Particulate contaminants of intravenous medications and infusions. *J Pharm Pharmacol*. 1987; 39: 241-5.
- [77] Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, et al. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 514-20.
- [78] DeLuca PP, Rapp RP, Bivins B, et al. Filtration and infusion phlebitis: a double-blind prospective clinical study. *Am J Hosp Pharm*. 1975; 32: 1001-7.
- [79] Schroeder HG, DeLuca PP. Particulate matter assessment of a clinical investigation on filtration and infusion phlebitis. *Am J Hosp Pharm*. 1976; 33: 543-6.
- [80] Turco SJ, Davis NM. Detrimental effects of particulate matter on the pulmonary circulation. *JAMA*. 1971; 217: 81-2.
- [81] Lye ST, Hwang NC. Glass particle contamination: is it here to stay? *Anaesthesia*. 2003; 58: 93-4.
- [82] Nehen AM, Damgaard-Jensen L, Hansen PE. Foreign body embolism of retinal arteries as a complication of carotid angiography. *Neuroradiology*. 1978; 15: 85-8.
- [83] Thorne LB, Collins KA. Speedballing with needle embolization: case study and review of the literature. *J Forensic Sci*. 1998; 43: 1074-6.
- [84] Fields TA, McCall SJ, Reams BD, et al. Pulmonary embolization of microcrystalline cellulose in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 624-7.
- [85] Johns T. Intravenous filters, panacea or placebo? *J Clin Nurs*. 1996; 5: 3-6.
- [86] Walpot H, Franke RP, Burchard WG, et al. [Particulate contamination of infusion solutions and drug additives within the scope of long-term intensive therapy. 1. Energy dispersion electron images in the scanning electron microscope-REM/EDX]. *Anaesthetist*. 1989; 38: 544-8.

- [87] Garvan JM, Gunner BW. The harmful effects of particles in intravenous fluids. *Med J Aust.* 1964; 2: 1-6.
- [88] Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. *Can J Anaesth.* 1998; 45: 347-51.
- [89] Shaw NJ, Lyall EG. Hazards of glass ampoules. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 291: 1390.
- [90] Winding O, Gronvall J, Faarup P, et al. Sequelae of intrinsic foreign-body contamination during selective renal angiography in rabbits. *Radiology.* 1980; 134: 321-6.
- [91] Brekkan A, Lexow PE, Woxholt G. Glass fragments and other particles contaminating contrast media. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1975; 16: 600-8.
- [92] Araud D, Moreau R, Vignon H. [Particles in injectable solutes. 3. Influence of perfusion of massive solutes containing particles of known concentration and diameter, in rabbits]. *J Med Lyon.* 1972; 53: 239-44.
- [93] Ball PA. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003; 6: 319-25.
- [94] Wong LC, Chang H, Su JM, et al. Pulmonary granulomatosis associated with insoluble fillers in a heroin addict. *J Formos Med Assoc.* 2003; 102: 198-201.
- [95] Roger M, Rognum TO, Ingum J, et al. [Intravenous abuse of crushed tablets. A case with fatal outcome]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1990; 110: 2080-1.
- [96] Houck RJ, Bailey GL, Daroca PJ Jr., et al. Pentazocine abuse. Report of a case with pulmonary arterial cellulose granulomas and pulmonary hypertension. *Chest.* 1980; 77: 227-30.
- [97] Ganesan S, Felo J, Saldana M, et al. Embolized crosopovidone (poly[N-vinyl-2-pyrrolidone]) in the lungs of intravenous drug users. *Mod Pathol.* 2003; 16: 286-92.
- [98] Khanna D, Drehmer TJ. Intravenous drug abuse mimicking vasculitis. *South Med J.* 2001; 94: 505-7.
- [99] Segal A, Dowling JP, Ireton HJ, et al. Granulomatous glomerulonephritis in intravenous drug users: a report of three cases in oxycodone addicts. *Hum Pathol.* 1998; 29: 1246-9.
- [100] McColl MD, Tait RC, Greer IA, et al. Injecting drug use is a risk factor for deep vein thrombosis in women in Glasgow. *Br J Haematol.* 2001; 112: 641-3.
- [101] Cook RC, Fradet G, English JC, et al. Recurrence of intravenous talc granulomatosis following single lung transplantation. *Can Respir J.* 1998; 5: 511-4.
- [102] Lynn KL, Pickering W, Gardner J, et al. Intravenous drug use and glomerular deposition of lipid-like material. *Nephron.* 1998; 80: 274-6.
- [103] Vella EJ, Edwards CW. Death from pulmonary microembolisation after intravenous injection of temazepam. *Br Med J.* 1993; 307: 26.

- [104] Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, et al. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child*. 1992; 67: 1475-7.
- [105] Hill SE, Heldman LS, Goo ED, et al. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996; 20: 81-7.
- [106] Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition: a case report and description of the high-resolution CT findings. *Chest*. 1999; 115: 892-5.
- [107] McNearney T, Bajaj C, Boyars M, et al. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 1352-4.
- [108] Knowles JB, Cusson G, Smith M, et al. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1989; 13: 209-13.
- [109] Lumpkin MM. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51: 1427-8.
- [110] Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med*. 1985; 312: 78-82.
- [111] Bethune K, Allwood M, Grainger C, et al. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition*. 2001; 17: 403-8.
- [112] Ball PA, Bethune K, Fox J, et al. Particulate contamination in parenteral nutrition solutions: still a cause for concern? *Nutrition* 2001; 17: 926-9.
- [113] Bach A, Bottiger BW. [Microfilters within the scope of infusion therapy--possibilities and problems in retention of microbial and particle contaminants]. *Zentralbl Chir*. 1994; 119: 268-75.
- [114] no author listed. Particles in veins. *Br Med J*. 1973; 1: 307.
- [115] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51: 1-29.
- [116] Walpot H, Franke RP, Burchard WG, et al. [Particulate contamination of infusion solutions and drug additives in the framework of long-term intensive therapy. 2. An animal model]. *Anaesthesist*. 1989; 38: 617-21.
- [117] Niden AH, Aviado DMJ. Effects of pulmonary embolism on the pulmonary circulation with special reference to arteriovenous shunts in the lung. *Circ Res*. 1956; 4: 67-73.
- [118] Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*. 2000; 22: 415-23.
- [119] Van den Bemt P, Egberts AC. Drug-related problems: definitions and classification. *EJHP Practice*. 2007; 13: 62-4.

- [120] National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP): About Medication Errors. <http://www.nccmerp.org>. Site consulté en mai 2011.
- [121] Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. 2000; 12: 69-76.
- [122] Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67: 599-604.
- [123] Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995; 274: 35-43.
- [124] Kelly WN. Pharmacy contributions to adverse medication events. *Am J Health Syst Pharm*. 1995; 52: 385-90.
- [125] Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm*. 1990; 47: 555-71.
- [126] Van den Bemt P. Drug Safety in Hospitalised Patients. Travail de thèse. Groningen University; 2002.
- [127] Wolf ZR, Hicks R, Serembus JF. Characteristics of medication errors made by students during the administration phase: a descriptive study. *J Prof Nurs*. 2006; 22: 39-51.
- [128] Buckley MS, Erstad BL, Kopp BJ, et al. Direct observation approach for detecting medication errors and adverse drug events in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8: 145-52.
- [129] Armitage G. Human error theory: relevance to nurse management. *J Nurs Manag*. 2009; 17:193-202.
- [130] Westbrook JI, Rob MI, Woods A, et al. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf*. 2011 Aug 23 [Epub ahead of print].
- [131] Tang FI, Sheu SJ, Yu S, et al. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. *J Clin Nurs*. 2007; 16: 447-57.
- [132] O'Shea E. Factors contributing to medication errors: a literature review. *J Clin Nurs*. 1999; 8: 496-504.
- [133] Hughes RG, Blegen M.A. Medication Administration Safety. In. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Vol.2; 2011; p. 397-457.
- [134] Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1897-903.
- [135] Grasso BC, Genest R, Jordan CW, et al. Use of chart and record reviews to detect medication errors in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv*. 2003; 54: 677-81.

- [136] Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, et al. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59: 436-46.
- [137] Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DL, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68: 227-40.
- [138] Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care.* 2003; 12 Suppl 2: ii39-ii45.
- [139] Wu AW, Pronovost P, Morlock L. ICU incident reporting systems. *J Crit Care.* 2002; 17: 86-94.
- [140] Cowley E. Assessing and preventing medication errors in home care. *Home Health Care Consultant.* 2000; 7: 33-40.
- [141] Cohen H. Protecting patients from harm: reduce the risks of high-alert drugs. *Nursing.* 2007; 37: 49-55.
- [142] Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med.* 2006; 34: 415-25.
- [143] Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1694-700.
- [144] Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, et al. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care.* 2003; 15 Suppl 1: i49-i59.
- [145] Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, et al. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care.* 2008; 21: 110-6.
- [146] Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, et al. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1592-8.
- [147] Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: Executive summary session. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60: 1046-52.
- [148] Hussain E, Kao E. Medication safety and transfusion errors in the ICU and beyond. *Crit Care Clin.* 2005; 21: 91-110, ix.
- [149] Paparella S. "Get smart" about infusion devices. *J Emerg Nurs.* 2009; 35: 52-4.
- [150] Hatcher I, Sullivan M, Hutchinson J, et al. An intravenous medication safety system: preventing high-risk medication errors at the point of care. *J Nurs Adm.* 2004; 34: 437-9.
- [151] Apkon M, Leonard J, Probst L, et al. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13: 265-71.
- [152] Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, et al. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65: 1834-40.

- [153] van den Bemt PM, Fijn R, van der Voort PH, et al. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002; 30: 846-50.
- [154] James KL, Barlow D, McCartney R, et al. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. *Int J Pharm Pract*. 2009; 17: 9-30.
- [155] Brady AM, Malone AM, Fleming S. A literature review of the individual and systems factors that contribute to medication errors in nursing practice. *J Nurs Manag*. 2009; 17: 679-97.
- [156] Anselmi ML, Peduzzi M, Dos Santos CB. Errors in the administration of intravenous medication in Brazilian hospitals. *J Clin Nurs*. 2007; 16: 1839-47.
- [157] Pellicciotti JdS, Kimura M. Medications errors and health-related quality of life of nursing professionals in intensive care units. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010; 18: 1062-9.
- [158] Weingart SN, Pagovich O, Sands DZ, et al. What can hospitalized patients tell us about adverse events? Learning from patient-reported incidents. *J Gen Intern Med*. 2005; 20: 830-6.
- [159] Donchin Y, Gopher D, Olin M, et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1995; 23: 294-300.
- [160] Bracco D, Favre JB, Bissonnette B, et al. Human errors in a multidisciplinary intensive care unit: a 1-year prospective study. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 137-45.
- [161] Andrews LB, Stocking C, Krizek T, et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet*. 1997; 349: 309-13.
- [162] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997; 277: 307-11.
- [163] Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995; 10: 199-205.
- [164] Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 59: 815-7.
- [165] Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci*. 2003; 25: 104-11.
- [166] Cousins DH, Sabatier B, Begue D, et al. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care*. 2005; 14: 190-5.
- [167] Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995; 274: 29-34.

- [168] Birks RJ, Simpson PJ. Syringe labelling--an international standard. *Anaesthesia*. 2003; 58: 518-9.
- [169] Bates DW. Medication errors. How common are they and what can be done to prevent them? *Drug Saf*. 1996; 15: 303-10.
- [170] Bates DW. Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract*. 1999; 19: 13-7.
- [171] Compendium Suisse des Médicaments. Basel : Documed SA; 2005.
- [172] Keen JH, Baird MS, Allen JH, et al. Mosby's Critical Care and Emergency Drug Reference. 2nd edition. St. Louis : Mosby-Year Book; 1996.
- [173] Shulman R, Drayan S, Harries M, et al. Injectable Drug Administration Guide. London : Blackwell Science Ltd.; 1998.
- [174] Fichier d'administration des Médicaments Injectables (FAMI). Lausanne : Pharmacie du CHUV; 2005.
- [175] Micromedex[®] 1.0 (Healthcare Series) [online version]. Greenwood Village : Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2005.
<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- [176] Thériaque [online version]. Le Kremlin Bicêtre : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM); 2004.
<http://www.theriaque.org/compatibilities/incompatibilities/home.cfm>.
- [177] Wedekind CA, Fidler BD. Compatibility of commonly used intravenous infusions in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Nurse*. 2001; 21: 45-51.
- [178] Commission Permanente des Médicaments. Recommandations d'utilisation de la phénytoïne intraveineuse - bulletin d'information CPM n° 2-03. Lausanne : CPM; 2003
- [179] Catalogue de présentation des produits B.Braun, chapitre IV-1.2. 2005.
- [180] Tissot E, Cornette C, Demoly P, et al. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 353-9.
- [181] Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, et al. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*. 2000; 22: 88-91.
- [182] Trissel LA. Drug compatibility differences with propofol injectable emulsion products. *Crit Care Med*. 2001; 29: 466-8.
- [183] United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia. The national formulary. USP 33th, NF 28th ed. Rockville (MD): The Convention; 2010.
- [184] Chiu MF, Schwartz ML. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 1997; 54: 64-5.

- [185] Chalmers JR, Bobek MB, Militello MA. Visual compatibility of amiodarone hydrochloride injection with various intravenous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58: 504-6.
- [186] Hasegawa GR, Eder JF. Visual compatibility of amiodarone hydrochloride injection with other injectable drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1984; 41: 1379-80.
- [187] Hasegawa GR, Eder JF. Visual compatibility of dobutamine hydrochloride with other injectable drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1984; 41: 949-51.
- [188] Seto W, Trope A, Carfrae L, et al. Visual compatibility of sodium nitroprusside with other injectable medications given to pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58: 1422-6.
- [189] Dasta JF, Hale KN, Stauffer GL, et al. Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short-term compatibility of intravenous critical-care drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1988; 45: 2361-6.
- [190] Yamashita SK, Walker SE, Choudhury T, et al. Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1996; 53: 1048-51.
- [191] Schulz LT, Elder EJ Jr., Jones KJ, et al. Stability of Sodium Nitroprusside and Sodium Thiosulfate 1:10 Intravenous Admixture. *Hosp Pharm.* 2010; 45: 779-84.
- [192] Cooreman S, Deprez C, Martens F, et al. A comprehensive LC-MS-based quantitative analysis of fentanyl-like drugs in plasma and urine. *J Sep Sci.* 2010; 33: 2654-62.
- [193] Merry AF, Anderson BJ. Medication errors--new approaches to prevention. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21: 743-53.
- [194] Momtahan K, Burns CM, Jeon J, et al. Using human factors methods to evaluate the labelling of injectable drugs. *Healthc Q.* 2008; 11: 122-8.
- [195] Foster P. Drug syringe labelling. *Anaesthesia.* 2003; 58: 99-100.
- [196] Shannon J, O'Riain S. Introduction of "international syringe labelling" in the Republic of Ireland. *Ir J Med Sci.* 2009; 178: 291-6.
- [197] Levrat Q, Troitzky A, Levrat V, et al. [Syringe drug labels: a French national survey]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008; 27: 384-9.
- [198] Fasting S, Gisvold SE. Adverse drug errors in anesthesia, and the impact of coloured syringe labels. *Can J Anaesth.* 2000; 47: 1060-7.
- [199] Merry AF, Webster CS, Connell H. A new infusion syringe label system designed to reduce task complexity during drug preparation. *Anaesthesia.* 2007; 62: 486-91.
- [200] Christie IW, Hill MR. Standardized colour coding for syringe drug labels: a national survey. *Anaesthesia.* 2002; 57: 793-8.

- [201] Merry AF, Shipp DH, Lowinger JS. The contribution of labelling to safe medication administration in anaesthetic practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011; 25: 145-59.
- [202] B.Braun Melsungen AG. KIK 4.6 Kompatibilität im Katheter. Rastede : oData GmbH & Co. KG; 2011.
- [203] Gschwind L, Kaestli LZ, De Giorgi I, et al. Decision-support tools to manage drug incompatibilites: evaluation by nurses. Poster présenté oster présenté au congrès de l'ESCP, Lyon; 2010.
- [204] Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr.* 2011; 69: 30-7.
- [205] Glavin RJ. Drug errors: consequences, mechanisms, and avoidance. *Br J Anaesth.* 2010; 105: 76-82.
- [206] Montesi G, Lechi A. Prevention of medication errors: detection and audit. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67: 651-5.
- [207] Williams E, Talley R. The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee. *Hosp Pharm.* 1994; 29: 331-6, 339.
- [208] Parshuram CS, Ng GY, Ho TK, et al. Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2483-7.
- [209] Parshuram CS, To T, Seto W, et al. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ.* 2008; 178: 42-8.

ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau de stabilité des principaux médicaments des soins intensifs

STABILITE DES MEDICAMENTS APRES DILUTION

Médicaments / perfusions	24 Heures	48 Heures	72 Heures	Abri lumière
Adrénaline dans Gluc 5% ou NaCl 0.9%	Chgt aux 24 H.			
Bicarbonate de sodium	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Brevibloc	Chgt aux 24 H.			
Cordarone dans Gluc 5%	Chgt aux 24 H.			
Corotrop dans Gluc 5%	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Dilzem dans NaCl 0.9% ou Gluc 5%	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Dobutamine (Dobutrex) dans Gluc 5% ou NaCl 0.9%	ok	Chgt aux 48 H.		
Dopacard dans Gluc 5%	Chgt aux 24 H.			
Dopamine	ok	Chgt aux 48 H.		
Dormicum dans NaCl 0.9% ou Gluc 5%	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Fentanyl	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Fluimucil dans Gluc 5%	Chgt aux 24 H.			
Isoket	Chgt aux 24 H.			
Insuline (Actrapid)	Chgt aux 24 H.			
Lasix dans NaCl 0.9% (ou Gluc 5%)	Chgt aux 24 H.			
Liquémine dans NaCl 0.9% ou Gluc 5%	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Loprésor	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Minirin dans NaCl 0.9%	perf. courte < 24 H			
Morphine dans NaCl 0.9% ou Gluc 5%	ok	ok	Chgt aux 72 H.	
Nipruss dans Gluc 5%	Chgt aux 24 H.			oui
Nitroglycérine	ok	Chgt aux 48 H.		
Noradrénaline dans Gluc 5% ou NaCl 0.9%	Chgt aux 24 H.			
Pentotal	Chgt aux 24 H.			
Propofol	Chgt aux 12 H.			
Vasopressine	Chgt aux 24 H.			
Rivotril	Chgt aux 24 H.			
Sandostatin dans NaCl 0.9%	Chgt aux 24 H.			
Trandate dans Gluc 5%	Chgt aux 24 H.			
Tranxilium	Chgt aux 6 H.			
Ventolin	Chgt aux 24 H.			
Xylocard	ok	ok	Chgt aux 72 H.	

ANNEXE 2

Protocole de recherche**PROTOCOLE DE RECHERCHE SOUMIS A LA COMMISSION D'ETHIQUE DE LA
RECHERCHE CLINIQUE DE LA FACULTE DE MEDECINE****1. Titre de l'étude :**

**ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS PAR VOIE PARENTÉRALE AUX SOINS
INTENSIFS ADULTES : ÉVALUATION ET VALIDATION DES PRATIQUES
INFIRMIÈRES PAR LA LITTÉRATURE ET DES ESSAIS EN LABORATOIRE**

2. Date de l'envoi du protocole à la commission d'éthique :

Janvier 2005

Date prévue pour le début de l'étude :

Mars 2005

3. Investigateur principal :

V. Delaloye, pharmacienne, Service de Pharmacie, CHUV

Investigateurs responsables :

Dr. P. Voirol, pharmacien, Service de Pharmacie, CHUV

L. Gattlen, infirmier coordinateur matériel et développements, SIC-SIM, CHUV

Pr. A. Pannatier, pharmacien-chef, Service de Pharmacie, CHUV

Co-investigateurs :

Pr. R. Chioleró, médecin-chef, SIC, CHUV

Pr. M-D. Schaller, médecin-chef, SIM, CHUV

Ph. Maravic, ICS, SIC, CHUV

Ph. Blonde, ICUS, SIC, CHUV

N. Zehnder, ICUS, SIC, CHUV

R. Allaire, ICUS, CB, CHUV

F. Kuffer, ICS, SIM, CHUV

A. Gerber, ICUS, SIM respiratoires, CHUV

Th. Szostek, ICUS, SIM coronaires, CHUV

Lieu de l'étude :

Division des Soins Intensifs de médecine (SIM),

CHUV, Lausanne

Service des Soins Intensifs de Chirurgie et Centre des Brûlés (SIC), CHUV, Lausanne

4. Mise en perspective de l'étude**4.1. Etat des connaissances :**

N.B. les mots accompagnés d'une étoile sont définis en fin de document

La voie parentérale est la principale voie d'administration des médicaments chez les patients de soins intensifs. Ces patients présentant souvent des défaillances multiples d'organes, ils sont susceptibles de recevoir de nombreux traitements différents. Par ailleurs, le nombre de voies disponibles pour l'abord parentéral est relativement limité, et certains produits thérapeutiques doivent être administrés en perfusion continue sur 24 heures. Dans ce contexte, il est fréquent que plusieurs médicaments doivent couler en même temps sur la même voie.

De plus, il n'est pas rare qu'aux soins intensifs, les patients soient sous hémofiltration ; dans ces cas-là, il arrive que des médicaments soient également administrés par les cathéters de dialyse à trois lumières, durant la filtration, particulièrement s'il n'y a pas assez d'autres voies disponibles.

Outre la question de la dilution du principe actif (soluté* et concentration), l'administration des médicaments par voie parentérale peut donc poser un certain nombre de problèmes : stabilité de la préparation à administrer, incompatibilités* physico-chimiques entre plusieurs médicaments, voie et mode d'administration à utiliser, ...

Dans les services des soins intensifs adultes du CHUV, le mode de dilution et la stabilité d'une trentaine de médicaments couramment utilisés en pousse-seringue ont été clairement établis (étiquettes pré-imprimées pour seringues, tableau de stabilité). Le service de pharmacie a également rédigé un tableau qui regroupe les données disponibles dans les ouvrages (Trissel, 2003 ; Trissel et Leissing, 1996) et banques de données informatiques (Micromedex, 2004 ; King et al., 2004 ; Thériaque, 2004), concernant les compatibilités entre divers médicaments. Mais ce tableau n'est de loin pas complet, notamment pour les médicaments, non commercialisés aux USA, qui ont fait l'objet de peu d'études et pour lesquels on ne dispose donc que de données lacunaires de stabilité et/ou de compatibilités. Il faut également noter que les compatibilités lors d'association de trois médicaments ou plus sont rarement documentées.

Dans la littérature, on trouve de nombreux articles concernant la stabilité et/ou les compatibilités d'un principe actif particulier. Par contre, seuls quelques travaux ont évalué les problèmes de compatibilités physico-chimiques dans la pratique journalière des unités de soins. Parmi ceux-ci, on peut mentionner une étude britannique réalisée chez des patients adultes de soins intensifs (Dean et al., 1996) qui a mis en évidence que, sur 42 combinaisons de médicaments réalisées, aucune information de compatibilité n'était disponible dans 48% des cas. Une autre étude (Gikic et al., 2000), menée aux soins intensifs de pédiatrie du CHUV, a montré que sur 151 combinaisons, 16 (10,3%) étaient non documentées.

D'autre part, si la pharmacocinétique de certains médicaments lors d'hémofiltration continue est bien connue, particulièrement celle des antibiotiques, il n'en va pas de même pour d'autres principes actifs, pour lesquels les données disponibles sont plus lacunaires, voire inexistantes.

4.2. But de l'étude :

Le but principal de cette étude est d'évaluer et de valider les pratiques infirmières pour la préparation et l'administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs adultes. Dans les cas où les données ne sont pas disponibles dans la littérature, les compatibilités et/ou stabilités de certains produits ou mélanges relevants seront déterminées en laboratoire.

Lors de cette étude, il s'agira également d'identifier les médicaments administrés par les cathéters de dialyse lors d'hémofiltration continue et de rechercher si des données concernant leur « filtrabilité » et leur utilisation lors d'hémofiltration figurent dans la littérature.

4.3. Justification :

Cette étude est considérée comme prioritaire par le groupe de travail « pharmacie » des soins intensifs, composés d'infirmiers des SIC et des SIM. Aucune étude prospective sur le sujet n'a été réalisée au sein de ces services au CHUV.

Les données recueillies doivent permettre de faire un état des lieux et de valider les pratiques en cours ainsi que la pertinence et l'utilité des documents à disposition (tableaux), afin de garantir et d'améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments injectables. Cette étude doit également permettre de compléter les données de stabilité et de compatibilités de mélanges non documentés à l'heure actuelle par la réalisation de travaux en laboratoire.

5. Plan général :

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et monocentrique, réalisée sur une période de trois mois dans les deux services de soins intensifs adultes du CHUV, le service des soins intensifs de chirurgie et centre des brûlés (SIC-CB) ainsi que la division des soins intensifs de médecine (SIM).

Les médicaments administrés par voie parentérale seront relevés à partir du dossier de chaque patient hospitalisé (données issues de MetaVision* et dossier papier). Parallèlement, une observation directe au lit du patient permettra de déterminer les différents branchements réalisés et voies d'administration utilisées. Finalement, l'infirmière en charge du patient sera au besoin interrogée pour obtenir des compléments d'information, notamment sur les médicaments injectés de manière intermittente et qui ne sont donc pas forcément administrés au moment de l'observation.

Calendrier :

récolte des données	: mars – juin 2005
analyse des données	: mars – août 2005
tests en laboratoire	: 2 ^{ème} semestre 2005 et 2006

6. Sélection des sujets :

- Critères d'inclusion : tous les patients hospitalisés dans les services de soins intensifs de chirurgie et de médecine, présents les jours d'observation (du lundi au vendredi, sauf les jours fériés), pendant 13-15 semaines entre mars et juin 2005, et recevant au moins deux médicaments par voie parentérale, ou au moins un médicament par un cathéter de dialyse, en injection ou en perfusion continue ou intermittente.
- Critères d'exclusion : patients recevant moins de deux médicaments par voie parentérale, sauf si la voie d'administration est un cathéter de dialyse.

En considérant un nombre de patients d'environ 2300 par an pour l'ensemble des deux services concernés, la durée d'étude devrait permettre d'inclure environ 600 patients, nombre suffisant pour évaluer la majorité des médicaments importants administrés aux soins intensifs.

7. Méthodes d'investigation :

7.1. Recueil des données :

Chaque jour, la liste des patients présents sera imprimée à partir des bases de données internes utilisées dans chaque service.

Les informations suivantes seront extraites du dossier de soins (MetaVision*), du dossier médical papier, de l'observation directe au lit du patient et, si nécessaire, d'Archimède* :

- Données sur le patient :
 - nom et prénom
 - date de naissance
 - date d'entrée aux soins intensifs
 - poids, taille
 - diagnostics
 - allergies médicamenteuses
 - données particulières (restriction hydrique, fonction rénale, ...)

- Données sur les voies d'administration :
 - type de voies disponibles
 - nombre de voies disponibles
 - types de dispositifs d'administration (nombre de lumières pour les cathéters, ...)

- Données sur les médicaments :
 - nom du médicament (spécialité) + DCI
 - dose administrée
 - concentration de la solution administrée
 - solvant* utilisé pour la reconstitution
 - soluté* utilisé pour la dilution
 - volume final
 - mode d'administration (perfusion continue, intermittente, intraveineuse directe, ...)
 - contenant
 - débit ou fréquence d'administration
 - heure de début et de fin de traitement
 - information(s) particulière(s)

- Données sur l'administration :
 - voie d'administration de chaque médicament (voie artérielle, cathéter veineux central ou périphérique, cathéter de dialyse, ...)

Au besoin, une interview de l'infirmière en charge du patient permettra d'obtenir des informations supplémentaires sur les médicaments injectés de manière intermittente :

- nom du médicament (spécialité) + DCI
- dose administrée
- concentration de la solution administrée + solvant* de reconstitution
- voie d'administration
- interruption ou non des autres médicaments pendant l'injection
- rinçage de la voie avant/après l'administration
- information(s) particulière(s)

Chez les patients présents plusieurs jours de suite dans le service, une revue journalière dans MetaVision* sera nécessaire pour voir si des médicaments ont été stoppés et/ou ajoutés, ou si les voies d'abord ont changé. Dans ces cas, les nouvelles données seront inscrites sur les documents de récolte de données.

7.2. Saisie et confidentialité :

Afin d'anonymiser les résultats, un code (numéro) sera attribué à chaque patient. Les données seront introduites dans une base de données informatique (FileMaker Pro 5.5).

7.3. Analyse des données :

Les modalités de reconstitution, dilution, administration, compatibilités seront comparées avec les données de la littérature (Compendium Suisse des Médicaments 2005 ; King et al., 2005 ; Micromedex, 2005 ; Thériaque, 2004 ; Trissel, 2005 ; Trissel et Leissing, 1996 ; dossiers de l'industrie ; recherche sur Medline).

Sur ces bases bibliographiques, il sera déterminé si la reconstitution, la dilution, la durée d'utilisation et les voies d'administration correspondent aux recommandations ou non.

En ce qui concerne les compatibilités, les différentes associations (médicament - médicament ou médicament - soluté*) seront, sur la base des informations de la littérature, classées en :

- associations compatibles
- associations incompatibles
- associations non documentées

En l'absence de consensus international sur l'interprétation des données de la littérature concernant les compatibilités physico-chimiques, les critères suivants seront appliqués : pour les médicaments *administrés en Y*, il est admis que le temps de contact est compris entre 15 et 60 minutes et que le risque principal est une dégradation physique, notamment la formation d'un précipité ; par contre, pour les médicaments *en mélange* dans la même perfusion, de même que pour les associations principe actif – soluté*, il sera tenu compte à la fois des compatibilités physico-chimiques et de la stabilité des principes actifs en solution.

7.4. Analyses en laboratoire :

Il faut préciser que les données mentionnées dans les ouvrages et banques de données de référence ne sont souvent pas strictement identiques aux conditions rencontrées en clinique. Il peut y avoir des différences dans les sels et les solutés* utilisés ou dans les concentrations, les contenants, les températures, les conditions de luminosité, les temps ou modes de contact testés. Dans ces cas-là, les résultats de la littérature doivent être traités avec prudence et leur interprétation doit prendre en compte ces différences.

Si les informations tirées de la littérature correspondent à des situations qui s'éloignent trop de celles rencontrées au CHUV, de même que si elles sont contradictoires ou non documentées, des essais de stabilité et de compatibilité seront effectués en laboratoire (laboratoire de contrôle qualité de la pharmacie du CHUV). Ces essais seront réalisés dans les mêmes conditions et sur les mêmes mélanges que ceux préparés et administrés en clinique. Si le nombre d'associations à tester s'avère important, les mélanges les plus couramment utilisés seront analysés en priorité, pour autant que les appareils à disposition au laboratoire permettent de le faire.

7.5. Perspective d'étude clinique :

Puisque le devenir des médicaments administrés par les cathéters de dialyse durant une hémofiltration n'est pas toujours connu, il pourrait également être utile de s'y intéresser. Dans ce cas, il faudrait procéder à des prélèvements sanguins chez les patients hémofiltrés pour doser ensuite les substances dans le sérum prélevé. Dans l'état actuel, il est cependant difficile de connaître la fréquence de ce type d'administration ainsi que les principes actifs concernés et donc de déterminer si une étude doit être effectuée sur l'un ou l'autre de ces médicaments. C'est pourquoi, durant cette première phase d'étude, il est

prévu que les médicaments ainsi administrés soient simplement répertoriés ; si les observations le justifient, une deuxième étude pourra suivre, dans laquelle des prélèvements sanguins seront effectués. Cette seconde partie se déroulerait à partir du deuxième semestre 2005. Dans ce cas, un nouveau protocole sera soumis à la commission d'éthique.

8. Surveillance médicale : néant

9. Rôle des infirmières :

Transmission d'informations relatives aux modalités d'administration de certains médicaments, en fonction des besoins de l'investigateur et de leur disponibilité.

10. Médicaments : néant

Aucun médicament n'est administré dans le cadre de l'étude elle-même.

11. Evaluation des risques : néant

Assurances : étant donné que, dans les étapes de recueil des données et d'analyse en laboratoire des mélanges non documentés dans la littérature, il n'y a aucune implication directe sur la prise en charge du patient, il n'y a pas lieu de prévoir une assurance spécifique à l'étude.

12. Formulaires d'information et de consentement :

Le corps médical et le personnel infirmier des deux services seront informés oralement des buts et du déroulement de cette étude avant le démarrage de celle-ci. Les patients n'étant pas directement impliqués dans la phase de récolte des données, il n'y a pas lieu de prévoir une feuille d'information et de consentement à leur intention.

13. Sources de financement :

Cette étude est réalisée dans le cadre du travail de diplôme d'une pharmacienne qui effectue un DESS (diplôme d'études supérieures spécialisées) en pharmacie hospitalière ; cette formation post-graduée est financée par le service de pharmacie du CHUV. Les frais d'analyses pour les essais de stabilité et de compatibilité seront pris en charge par le fonds du DESS, alimenté par la CUSO (Conférence Universitaire de Suisse Occidentale).

14. Références :

Bing CM, Chamallas SN, Hayes M, Nowobilski-Vasilios A, Panella-Spangler M, Zelle P. Extended Stability for Parenteral Durgs. 2nd edition, ASHP, Bethesda, USA, 2003

Dean B, Poolmann R. Are incompatibilities a problem? A study into the administration of multiple drug infusions in an ICU. Pharmacy in Practice. 1996; 6 : 371-2.

Chevrel G, Descotes J, Grauvogel JM, Mathieu H, Pierron C. Le Vademecum des médicaments injectables. MMI Editions, Paris, France, 2001.

Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. Pharm World Sci. 2000; 22 : 88-91.

Grenet I, Hazebroucq G. Physicochemical incompatibility of injectable drugs : practical considerations. Therapie. 1995; 50(3) : 191-5

King JC et al. Guide to parenteral admixtures (CD). St-Louis: Hudnell; 2005.

Micromedex® Healthcare Series. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA, 2005. Accessible sur www.thomsonhc.com.

Thériaque, banque de données sur le médicament. GIE SIPS, Kremlin Bicêtre, France, 2005. Accessible sur www.theriaque.org.

Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 13th edition, ASHP, Bethesda, USA, 2005.

Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. Multimatrix Inc., Chicago, USA, 1996.

Trissel LA. Compatibility issues in parenteral administration. PDA J Pharm Sci Technol. 1995; 49(6) : 309-13

15. Glossaire :*** Archimède :**

Application informatique sécurisée du CHUV qui gère l'archivage des dossiers médicaux

*** incompatibilité :**

interférence physico-chimique entre deux substances ayant lieu dans le contenant et/ou le dispositif d'administration et conduisant à une diminution de la qualité thérapeutique du (ou des) médicament(s) impliqué(s). On peut les classer en deux catégories :

- incompatibilités **physiques** : modifications visibles (œil nu ou microscope) des solutions : précipitation, dégagement gazeux, changement de couleur, etc.
- incompatibilités **chimiques** : dégradation d'un ou plusieurs des composants d'un mélange, conduisant à une perte de plus de 10% du(des) produit(s).

Ces incompatibilités peuvent être de type :

- médicament-médicament
- médicament-solvant* ou médicament-soluté*
- médicament-contenant
- médicament-dispositif médical

Remarque :

Il est important de distinguer les incompatibilités physico-chimiques des interactions médicamenteuses, ce dernier terme étant réservé aux phénomènes qui surviennent dans l'organisme (interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques).

*** MetaVision :**

Logiciel informatique utilisé aux soins intensifs pour la gestion des soins des patients

*** soluté :**

Liquide utilisé pour la dilution d'un médicament qui est sous forme liquide (ex. NaCl 0.9%, glucose 5%, ...)

*** solvant :**

Liquide utilisé pour la reconstitution d'une poudre lyophilisée (ex. eau stérile, NaCl 0.9%, ...)

Signatures :

V. Delaloye



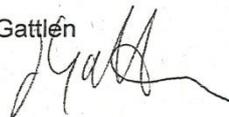
P. Voirol



A. Pannatier



L. Gattien



ANNEXE 3

Feuille de récolte de données

Identification patient

Nom : Prénom : Sexe : Date de naissance : / /

Service : Date d'entrée : / / Date de sortie : / / Taille : cm

Informations médicales

Diagnostic :

Antécédents :

Allergies :

Remarques particulières (ex. restriction hydrique, ...):

date					
poids (kg)					
créatinine (µmol/l)					
Cl _{cr} (ml/min)					

Voies d'administration

KT central : lumières : 1 2 3 4 Début : / Fin : /

KT périphérique 1 : Début : / Fin : /

KT périphérique 2 : Début : / Fin : /

KT périphérique 3 : Début : / Fin : /

Swan Ganz : lumières : 2 3 + introducteur Début : / Fin : /

KT artériel : Début : / Fin : /

KT dialyse : lumières : 2 3 Début : / Fin : /

Autre voie : type : Début : / Fin : /

Date : Heure :

Schéma d'administration

The diagram shows a human figure with various medical devices and catheters. On the left, there are two dialysis machines connected to the patient's arms. On the right, there are two more dialysis machines. A Swan Ganz catheter is shown inserted into the patient's chest, connected to a central line. An Intro SG catheter is shown inserted into the patient's stomach, connected to a central line. The diagram is used to record the flow rate (ml/h) for each device.

Remarques

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Médicaments

Date : du / / au / /

Perfusions continues												
Médicament	Quantité	Solvant	Volume	Soluté	Volume	Concentration	Contenant	Doses	Débits	Début (t+h)	Fin (t+h)	Remarques
1.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
2.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
3.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
4.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
5.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
6.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
7.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
8.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
9.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
10.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
11.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h
12.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h

Perfusions discontinues

Médicament	Dose	Solvant	Volume	Soluté	Volume	Concentration	Contenant	Débit	Durée	Horaire	Début/fin	Voie	Interruption	Rinçage
1.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
2.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
3.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
4.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
5.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
6.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
7.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
8.	ml	ml	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> F ml/h	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O

Bolus

Médicament	Dose	Solvant	Volume	Concentration	Horaire	Début / fin	Voie	Interruption	Rinçage
1. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
2. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
3. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
4. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
5. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
6. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
7. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
8. ml	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O

médicament	DCI	présentation	concentration	NaCl	G5%	stabilité	références				Remarques
							Compendium	Mosby	UCL	Trissel	
Disoprivan PFS	propofol	ser 1000 mg / 50 ml	20 mg/ml	-	-	8 h	X				SIA CHUV : 20 mg/ml
Dobutamine	dobutamine HCl	fio 250 mg / 50 ml	5 mg/ml	(X)	(X)	48 h (24 h si dilution)	X				SIA CHUV : 5 mg/ml
Dopacard	dopexamine HCl	amp 50 mg / 5 ml	0.4-0.8 mg/ml	X	X	24 h	X				- maintenant, produit hors commerce (10/2005)
Dopamine	dopamine HCl	fio 250 mg / 10 ml	6.25 mg/ml (0.8-3.2, max 8 mg/ml)	X	X	48 h	X				SIA CHUV : 6.25 mg/ml ds NS
Dornicum	midazolam	amp 50 mg / 10 ml	ivd : 5 mg/ml perfusion : 0.015-0.2 mg/ml -> 5 mg/ml	-	-	immédiat	X				- selon Compendium : 15 mg dans 100-1000 ml
Ephedrine	ephedrine HCl	amp 50 mg / 10 ml	5 mg/ml	-	-	24 h	X				- SIA CHUV : 1 mg/ml ds G5% (évt plus concentré)
Erythrocin	erythromycine lactobionate	fio sec 1 g / (20 ml)	max 5 mg/ml	X	-	8 h	X				
Esmeron	rocuronium bromure	amp 50 mg / 5 ml	ivd : 10 mg/ml perfusion : 0.5-2 mg/ml	-	-	immédiat	X				
Etopophos	etoposide phosphate	fio sec 1 gr / (50 ml)	min 0.1 mg/ml - 20 mg/ml	X	X	168 h	X				stabilité retenue par le secteur "cytostatiques" de la pharmacie
Floxapen	fluoxaciline sodique	fio sec 1 g	10 mg/ml	X	X	24 h	X				
Fluimucil	N-acétylcystéine	fio 5000 mg / 25 ml	max env. 50 mg/ml	X	X	24 h	X				volume de dilution non précisé; concentration déduite des posologies recommandées pour les intoxications
Garamyline	gentamicine sulfate	amp 80 mg / 2 ml	dose ds 50-200 ml	X	X	24 h	X				
Glucosaline 2:1	glucose, NaCl	flex 250, 500 ou 1000 ml	glucose 3.3%, NaCl 0.3%	-	-	72 h	X				
Glucose 5%	glucose	flex 50-1000 ml	5%	-	-	72 h	X				
Glucose 10%	glucose	flex 250, 500 ou 1000 ml	10%	-	-	48 h	X				
Glucose 20%	glucose	flex 500 et 1000 ml	20%	-	-	48 h	X				
Glucose 50%	glucose	flex 1000 ml	50%	-	-	48 h	X				
Glypressine	terlipressine	fio sec 1 mg / (5ml)	ivd : 0.2 mg/ml	-	-	24 h	X				stabilité extrapolée de Minirin
Haldol	haloperidol	amp 5 mg / 1 ml	5 mg/ml	-	-	12 h	X				
Kiacid	clarithromycine lactobionate	fio sec 500 mg / (10 ml)	max 2 mg/ml (min 250 ml)	X	X	6 h TA, 48 h frigo	X				
Konakion MM	phytomenadione	amp 10 mg / 1 ml	ivd : 10 mg/ml; + facile avec 1 mg/ml perfusion : ds 100 ml	X	X	immédiat	X				administrer à l'abri de la lumière
Lesix	furosemide	amp 20 mg / 2 ml	1-10 mg/ml	X	-	24 h	X				
Liquamine	heparine sodique	amp 25000 U / 5 ml	ivd : 5000 U/ml, ou ds 50-100 ml perfusion : à diluer, volume peu précis	X	X	24 h	X				SIA CHUV : 1 mg/ml ds NS (évt plus concentré)
Magnesium sulfate	magnesium sulfate	amp 1000 mg / 10 ml	ivd : max 200 mg/ml, sinon, à diluer perfusion : ds 500-1000 ml; max 100 mg/ml	X	X	72 h	X				- selon UCL : dose ds 25-50 ml
Mandokef	cefamandole nafate	fio sec 2 gr / (100 ml)	10-20 mg/ml	X	X	72 h	X				- SIA CHUV : 416.7 U/ml ds G5% ou NS
Mannitol 20%	mannitol	flacon 20 gr / 100 ml	20%	-	-	24 h	X				
Maxipime	cefepime HCl	fio sec 2 gr / (10 ml)	20-40 mg/ml	X	X	18 h	X				
Merocem	meropenem trihydrate	fio sec 1 gr	1-20 mg/ml	X	X	8 h (2h si G5)	X				
Metronidazole	metronidazole	flex 500 mg / 100 ml	5 mg/ml	-	-	24 h	X				
Minirin	desmopressine acétate	amp 4 mcg / 1 ml	dose ds 10-50 ml (0.08-0.4 mcg/ml)	X	-	24 h, abri de la lumière	X				selon UpToDate : concentrations entre parenthèses
morphine	morphine HCl	amp 10 mg / 1 ml	ivd : 0.5-3.75 mg/ml perfusion : 0.1-1 mg/ml	X	X	72 h	X				- concentration plus concentrée possible
NaBic	sodium bicarbonate	flacon 1.4% 500 ml	1.4%	-	-	24 h	X				- SIA CHUV : 1 mg/ml ds G5% ou NS
NaCl 0.45%	sodium chlorure	flex 500 ml	0.45%	-	-	24 h	X				
NaCl 0.9%	sodium chlorure	flex 50-1000 ml	0.9%	-	-	72 h	X				
NaCl 10%	sodium chlorure	amp 10% 10 ml	10%	-	-	72 h	X				
Nexium	esomeprazole sodique	fio sec 40 mg	8 mg/ml (5 ml) min 0.4 mg/ml (max 100 ml)	X	-	12 h	X				
Nimotop	nimodipine	fio 10 mg / 50 ml	0.2 mg/ml	-	-	10 h sans protection lumière	X				- doit être passé en Y avec NS ou G5% dans un rapport 1:4 (min 1000 ml / jour), utiliser du matériel sans PVC
Nipruss	nitroprussiate de Na	fio sec 60 mg / (2-3 ml)	0.3-1.2 mg/ml (0.05-1 mg/ml)	-	-	24 h avec protection lumière	X				- SIA CHUV : 0.2 mg/ml

médicament	DCI	présentation	concentration	NaCl	G5%	stabilité	références				Remarques
							Compendium	Mosby	UCL	Trissel	
Nitroglycérine	nitroglycérine	fo 50 mg / 50 ml	0.1-0.4 mg/ml	X	X	48 h	X	X	X	X	- utiliser du matériel sans PVC - SIA CHUV : 1 mg/ml
Noradrénaline	noradrénaline tartrate	amp 10 mg / 10 ml	0.04-0.16 mg/ml ou 0.008-0.032 mg/ml	X	X	24 h	X	X	X	X	- SIA CHUV : 0.06, 0.12 ou 0.3 mg/ml ds G5% ou NS
Norcuron	vecuronium bromure	fo sec 10 mg / (5 ml)	1-2 mg/ml, peut être dilué plus si nécessaire	(X)	(X)	24 h	X	X	X	X	selon fabricant, voie veineuse non recommandée, mais peut être utilisée si nécessaire, volume min = 10 ml selon Bedard M. Intravenous drug therapy manual, 21th ed Ottawa, 1999
Nozitan	levomepromazine maléate	amp 25 mg / 1 ml	2.5 mg/ml	X	-	4 h	X	X	X	X	selon fabricant, voie veineuse non recommandée, mais peut être utilisée si nécessaire, volume min = 10 ml selon Bedard M. Intravenous drug therapy manual, 21th ed Ottawa, 1999
Nutriflex per (40/80)	nutrition binaire	flex 1000 ml	perfusion : 20-50 mcg/ml	X	X	4 h	X	X	X	X	se conserve 5 jours au frigo et 1 jour à TA
Nutriflex special 70/240	nutrition binaire	flex 1000 ml	perfusion : ds min 50 ml	-	-	48 h	X	X	X	X	
Nutrisic standard	nutrition ternaire	flex 1952 ml	perfusion : ds min 50 ml	-	-	48 h	X	X	X	X	
Orfirl	valproate de sodium	amp 300 mg / 3 ml	perfusion : ds min 50 ml	-	-	24 h	X	X	X	X	
Orgaran	danaparotide sodique	amp 750 U / 0.6 ml	à diluer, concentration à choisir selon dose (100-400 U/h)	X	X	24 h	X	X	X	X	selon Bedard M. Intravenous drug therapy manual, 21th ed Ottawa, 1999
Pénicilline G	benzylpenicilline	fo sec 1 ou 10 mio U	idéalement, 10 ml / 1 mio U (=100 ml)	X	X	24 h	X	X	X	X	la dose peut aussi être diluée dans 1-2 litres pour une administration journalière continue
Pentothal	thiopental sodique	fo sec 500 mg	idv : 2-5% (idéale < 2.5%)	X	X	24 h	X	X	X	X	
Perfalgan	paracétamol	fo sec 2500 mg	perfusion : 0.2-0.4 %	X	X	24 h	X	X	X	X	
Péthidine	péthidine HCl	fo 1 gr / 100 ml	10 mg/ml	-	-	immédiat	X	X	X	X	
Phenhydant injectable	phénytoïne sodique	amp 100 mg / 2 ml	idv : 10 mg/ml	X	(X)	24 h	X	X	X	X	
Phenhydant pour perf	phénytoïne sodique	amp 250 mg / 5 ml	perfusion : 1-10 mg/ml	-	-	12 h	X	X	X	X	
Physiogel	gélatine succinylée	fo 750 mg / 50 ml	NE PAS DILUER	X	X	24 h	X	X	X	X	
Pitressin	vasopressine	fo 500 ml	1.5-3 mg/ml	-	-	24 h	X	X	X	X	
Piattinol	cisplatine	amp 20 U / 1 ml	0.1-1 U/ml	X	X	24 h	X	X	X	X	- stabilité extrapolée de Mimirin - SIA CHUV : 1 U/ml ds G5% - stabilité retenue par le secteur "cytostatiques" de la pharmacie
Potassium chlorure	potassium chlorure	fo 50 mg / 100 ml	max 0.4 mg/ml	X	-	72 h	X	X	X	X	
Potassium phosphate	potassium phosphate	fo 50 mmol / 50 ml	voie centrale : pousse-seringue : 1 mmol/ml pompe : max 0.08 mmol/ml voie périphérique : max 0.04 mmol/ml	X	X	72 h	X	X	X	X	- selon Commission Permanente des Médicaments - N.B. selon CPM, en périphérique, slit 0.02-0.03 mmol/ml - SIA CHUV : si pousse-seringue : 1 mmol/ml
Primperan	metoclopramide	amp 10 mmol / 10 ml	voie centrale : pousse-seringue : 1 mmol/ml pompe : max 0.08 mmol/ml voie périphérique : max 0.04 mmol/ml	X	X	24 h	X	X	X	X	pour les dilutions, extrapolation à partir du KCl
Prograf	tacrolimus	amp 10 mg / 2 ml	idv : 5 mg/ml	-	-	24 h	X	X	X	X	
Pronesty	procaïnamide	amp 5 mg / 1 ml	perfusion : dans 50 ml	X	(X)	24 h	X	X	X	X	- utiliser du matériel sans PVC - volume total / 24 h = 20-500 ml
Propofol	propofol	fo 1000 mg / 10 ml	0.004-0.1 mg/ml (rec: 50 mcg/ml)	X	X	24 h	X	X	X	X	- données controversées de compatibilité avec G5% - si restriction hydrique, solution plus concentrée possible SIA CHUV : 10 mg/ml
Prostigmine	néostigmine méthylsulfate	fo 500 mg / 50 ml	2-8 mg/ml	X	X?	24 h	X	X	X	X	
Protamine	protamine HCl	amp 0.5 mg / 1 ml	2-10 mg/ml	X	X	6 h si dilution, sinon 8 h	X	X	X	X	
Rapidacaine	lidocaïne HCl	fo 5000 U / 5 ml	idv : peut être dilué	X	X	24 h	X	X	X	X	normalement en ivc, peut être administré en perfusion, mais pas de données de stabilité
Refidan	lepirudine ADNr	fo 5, 10 ou 20 mg / 1 ml	perfusion : mode d'administration non connu	X	X	immédiat	X	X	X	X	SIA CHUV : 10 mg/ml
Reopro	abciximab	fo sec 50 mg / (1 ml)	idv : 5 mg/ml	X	X	24 h	X	X	X	X	
Rimactan	rifampicine sodique	amp 10 mg / 5 ml	à diluer, volume non précisé	X	X	12 h	X	X	X	X	- selon Mosby : 9 mg / 250 ml = 36 mcg/ml - SIA CHUV : 28.8 mcg/ml ds G5% ou NS
Ringer/Lactate	KCl, NaCl, CaCl ₂ , lactate	fo sec 300 mg / (5 ml) flex 250, 500 ou 1000 ml	1.2 mg/ml, si restr hydr : max 6 mg/ml	X	X	6 h	X	X	X	X	
				-	-	172 h	X	X	X	X	

médicament	DCI	présentation	concentration	NaCl	G5%	stabilité	références				Remarques		
							Compendium	Mosby	UCL	Trissel		AHFS	
Ringer/Lactate Stocker	KCl, NaCl, CaCl ₂ , lactate	flex 500 ou 1000 ml											
Rivofril	donazéepam	amp 1 mg / 1 ml	lvd : 0.5 mg/ml perfusion : min 11.8 mcg/ml (1 mg ds 85ml) (10)20-40(50) mg/ml			- 72 h							doit être dilué avec solvant d'origine avant utilisation - SIA CHUV : 41.7 mcg/ml ds G5%
Rocéphine	ceftriaxone sodique	fo sec 2000 mg				- 24 h							
Rymonom	propafénone HCl	amp 70 mg / 20 ml				X							
Sandimmun	ciclosporine	amp 50 mg / 1 ml				X							
Sandostatine	octreotide acétate	amp 0.1 mg / 1 ml				X							
Simulect	basiliximab	fo sec 20 mg / (+ 5 ml)				X							
Sintényl	fentanyl citrate	amp 0.5 mg / 10 ml				X							
Soldactone	carfénatoate de potassium	fo sec 200 mg / (+ 2 ml)				X							
Solmuco	N-acétylcystéine	amp 300 mg / 3 ml				X							
Solu-Cortef	hydrocortisone	fo sec 100 mg / (2 ml)				X							
Solu-Medrol	succinate sodique	fo sec 500 mg / (4 ml)				X							
Sufenta	méthylprednisolone succinate sodique	fo sec 125 mg / (+ 2 ml)				X							
Syntocion	sufentanil	amp 50 mcg/1 ml ou 250 mcg/5ml				X							
Tamibacor	oxytocine	amp 5 U / 1 ml				X							
Tavanic	flécaimide acétate	amp 150 mg / 15 ml				X							
Tazobac	levofloxacine	fo 500 mg / 100 ml				X							
Temesta	piperacilline sodique + tazobactam sodique	fo sec 2.5 gr / (50 ml) fo sec 4.5 gr / (50 ml)				X							
Thymoglobuline	lorazepam	amp 4 mg / 1 ml				X							
Tienam	immuno anti-thymocyte	fo sec 25 mg / (+ 5 ml)				X							
Tora-Dol	imipenem/cilastatine Na	fo sec 500 mg / (100 ml)				X							
Trandate	ketorolac trométhamine	amp 30 mg / 1 ml				X							
Trasylol	lébétalol HCl	amp 100 mg / 20 ml				X							
Ulliva	aprotinine	fo 500'000 U / 50 ml				X							
Vancocin	remifentanyl HCl	fo sec 1 et 5 mg / (1 et 5 ml)				X							
Vectarion	vancomycine HCl	fo sec 500 mg / (10 ml)				X							
Venofler	almitrine biarséiate	fo sec 15 mg / (+ 5 ml)				X							
Virend	fer	amp 100 mg / 5 ml				X							
VivraVeineuse	voriconazole	fo sec 200 mg / (19 ml)				X							
Vitarubin-Depot	doxycycline hyclate	amp 100 mg / 5 ml				X							
Xigris	hydroxocobalamine acétate	amp 1 mg / 1 ml				X							
Zanitic	hydroxyéthylamidon drotécopine alpha	flex 6% 500 ml				X							
Zinacef	cefuroxime sodique	fo sec 5 mg / (2.5 ml)				X							
Zoran	ranitidine HCl	amp 50 mg / 5 ml				X							
Zovirax	cefuroxime sodique	fo sec 1.5 gr / (20 ml)				X							
	ondansetron HCl	amp 4 mg / 2 ml				X							
	acclovir sodique	fo sec 250 mg / (10 ml)				X							
						X							on peut aussi faire une mini-perf d'une heure à 25 mg/ml

ANNEXE 5

Fréquence d'utilisation de tous les médicaments injectables observés durant l'étude

n°	Nom du médicament	qté
1	MgSO ₄	421
2	Glucose-NaCl 2 :1	416
3	Actrapid	377
4	Liquémine	357
5	KCl	348
6	Noradrénaline	293
7	NaCl 0.9%	245
8	Glucose 5%	201
9	Lasix	192
10	Propofol	169
11	Ringer-Lactate Stocker	159
12	Dobutamine	131
13	Sintenyl	118
14	Morphine	114
15	Dormicum	90
16	Vitamines agressé	84
17	Nipruss	58
18	KH ₂ PO ₄	53
19	Cordarone	46
20	Vitamines standard	41
21	Augmentin	39
22	Voluven	37
23	Dopamine	30
24	Culot érythrocytaire (CE)	29
25	MgSO ₄ + KH ₂ PO ₄	29
26	Rivotril	27
27	Albumine	26
28	Tienam	26
29	BAF2	25
30	Mandokef	25
31	Nitroglycérine Bioren	24
32	Nutrisic standard	23
33	Ultiva	23
34	Corotrop	20
35	Ringer Lactate	20
36	E.T. agressé	19
37	Glucose 20%	19
38	Aminomix 1 + Lipovenös	18
39	Dilzem	18
40	Meronem	17

n°	Nom du médicament	qté
41	Vancocin	16
42	Aggrastat	14
43	Reopro	14
44	Solmucol	14
45	Catapresan	13
46	Vit. agressé + Benerva	13
47	Vitamines TPN	13
48	NaCl 0.45%	12
49	Orfiril	12
50	Zantic	12
51	Antra	11
52	Beloc	11
53	NaHCO ₃	11
54	Phenhydan	10
55	Solu-Medrol	10
56	Temesta	9
57	Maxipime	8
58	Métronidazole Bioren	8
59	Sandostatine	8
60	BAF1	7
61	Benerva	7
62	E.T. PLUS	7
63	MgSO ₄ + KCl	7
64	Norcuron	7
65	Rocéphine	7
66	Sufenta	7
67	Tazobac	7
68	Zinacef	7
69	Zofran	7
70	Aminomix 1	6
71	Klacid	6
72	Pentothal	6
73	Pitressin	6
74	Prograf	6
75	Rapidocaïne	6
76	Sandimmun	6
77	Vit. standard + Benerva	6
78	CaCl 8.8%	5
79	Diflucan	5
80	Glucose 10%	5

n°	Nom du médicament	qté
81	Glucose 50%	5
82	Soldactone	5
83	Floxapen	4
84	Minirin	4
85	Nutriflex special 70/240	4
86	Perfalgan	4
87	Plasma frais congelé (PFC)	4
88	Plaquettes	4
89	Solu-Cortef	4
90	TPN	4
91	Vit-Cernevit + Benerva	4
92	Cefazolin-Biochemie	3
93	Cellcept	3
94	Ciproxine	3
95	Clamoxyl	3
96	Digoxine	3
97	Konakion MM	3
98	Nimotop	3
99	Orgaran	3
100	Primperan	3
101	Simulect	3
102	Tavanic	3
103	Acide folique	2
104	Anexate	2
105	Beco 5	2
106	Ephédrine	2
107	Erythrocin	2
108	Glypressine	2
109	NaCl 10%	2
110	Nozinan	2
111	Péthidine	2
112	Physiogel	2
113	Prostigmine	2
114	Rimactan	2
115	Thymoglobuline	2
116	Tora-Dol	2
117	VFend	2
118	Vibraveineuse	2
119	Actilyse	1
120	Adalat	1

n°	Nom du médicament	qté
121	Adrénaline	1
122	Ambisome	1
123	Amikin	1
124	Aspegic	1
125	Bactrim	1
126	Cancidas	1
127	Diamox	1
128	Dopacard	1
129	Esmeron	1
130	Etopophos	1
131	Garamycin	1
132	Haldol	1
133	KCl + KH ₂ PO ₄	1
134	Mannitol	1
135	MgSO ₄ + calcium glubionate	1
136	MgSO ₄ + KCl + Liquémine	1
137	Nexium perfusion	1
138	Nutriflex péri (40/80)	1
139	Pénicilline G	1
140	Platinol	1
141	Pronestyl	1
142	Protamin ICN	1
143	Refludan	1
144	Rytmonorm	1
145	Syntocinon	1
146	Tambocor	1
147	Trandate	1
148	Trasylol	1
149	Vectarion	1
150	Venofer	1
151	Vitamines TPN + Benerva	1
152	Vitarubin-Dépôt	1
153	Vit-Cernevit + Konakion	1
154	Xigris	1
155	Zovirax	1

ANNEXE 6

Associations de deux ou plusieurs médicaments les plus fréquemment rencontréesvoie proximale

- Cordarone[®] / dobutamine / noradrénaline / entretien
- Cordarone[®] / Corotrop[®] / dobutamine / noradrénaline / entretien
- dobutamine / Nipruss[®] / entretien
- dobutamine / noradrénaline / entretien
- dopamine / noradrénaline / entretien
- Nipruss[®] / noradrénaline / entretien

voie médiane

- Disoprivan[®] / entretien
- Disoprivan[®] / Dormicum[®] / entretien
- Dormicum[®] / Sintenyl[®] / entretien

voie distale

- Actrapid[®] / Liquémine[®] / entretien
- Actrapid[®] / Liquémine[®] / MgSO₄ / entretien
- Actrapid[®] / Lasix[®] / Liquémine[®] / MgSO₄ / entretien
- Actrapid[®] / KCl / MgSO₄ / morphine / entretien
- Actrapid[®] / KCl / MgSO₄ / Sintenyl[®] / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Liquémine[®] / MgSO₄ / morphine / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Liquémine[®] / MgSO₄ / Sintenyl[®] / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Lasix[®] / MgSO₄ / morphine / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Lasix[®] / MgSO₄ / Sintenyl[®] / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Lasix[®] / Liquémine[®] / MgSO₄ / morphine / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Lasix[®] / Liquémine[®] / MgSO₄ / Sintenyl[®] / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Liquémine[®] / entretien
- Actrapid[®] / KCl / Lasix[®] / Liquémine[®] / entretien
- Actrapid[®] / Dormicum[®] / KCl / MgSO₄ / entretien
- Actrapid[®] / Dormicum[®] / KCl / Liquémine[®] / MgSO₄ / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / MgSO₄ / morphine / entretien

- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / MgSO₄ / Ultiva[®] / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / MgSO₄ / Sintenyl[®] / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / MgSO₄ / Sufenta[®] / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / Liquémine[®] / MgSO₄ / morphine / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / Liquémine[®] / MgSO₄ / Ultiva[®] / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / Liquémine[®] / MgSO₄ / Sintenyl[®] / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / Liquémine[®] / MgSO₄ / Sufenta[®] / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / MgSO₄ / morphine / Liquémine[®] / Dormicum[®] / entretien
- Actrapid[®] / Disoprivan[®] / KCl / MgSO₄ / Sintenyl[®] / Liquémine[®] / Dormicum[®] / entretien
- Disoprivan[®] / KCl / MgSO₄ / entretien
- KCl / entretien
- KCl / Lasix[®] / entretien
- KCl / Liquémine[®] / entretien
- KCl / Lasix[®] / Liquémine[®] / entretien
- Lasix[®] / entretien
- Lasix[®] / Liquémine[®] / entretien
- MgSO₄ / entretien
- MgSO₄ / KCl / entretien
- MgSO₄ / Lasix[®] / entretien
- MgSO₄ / Liquémine[®] / entretien
- MgSO₄ / KCl / Lasix[®] / entretien
- MgSO₄ / KCl / Liquémine[®] / entretien
- MgSO₄ / Lasix[®] / Liquémine[®] / entretien
- MgSO₄ / KCl / Lasix[®] / Liquémine[®] / entretien
- KCl / MgSO₄ / entretien
- KCl / MgSO₄ / morphine / entretien

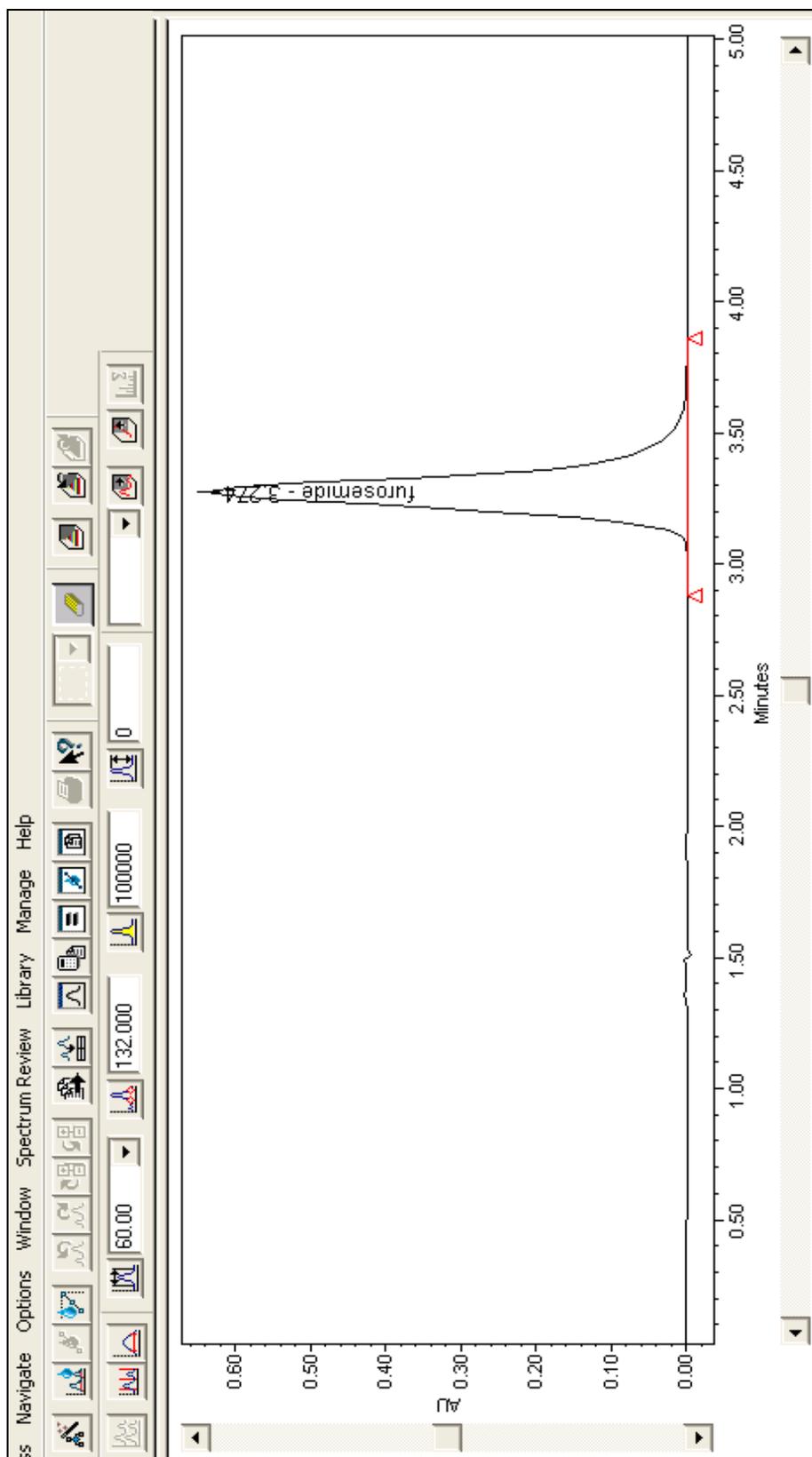
ANNEXE 7

Composition des tampons utilisés pour évaluer la solubilité du furosémide en fonction du pH

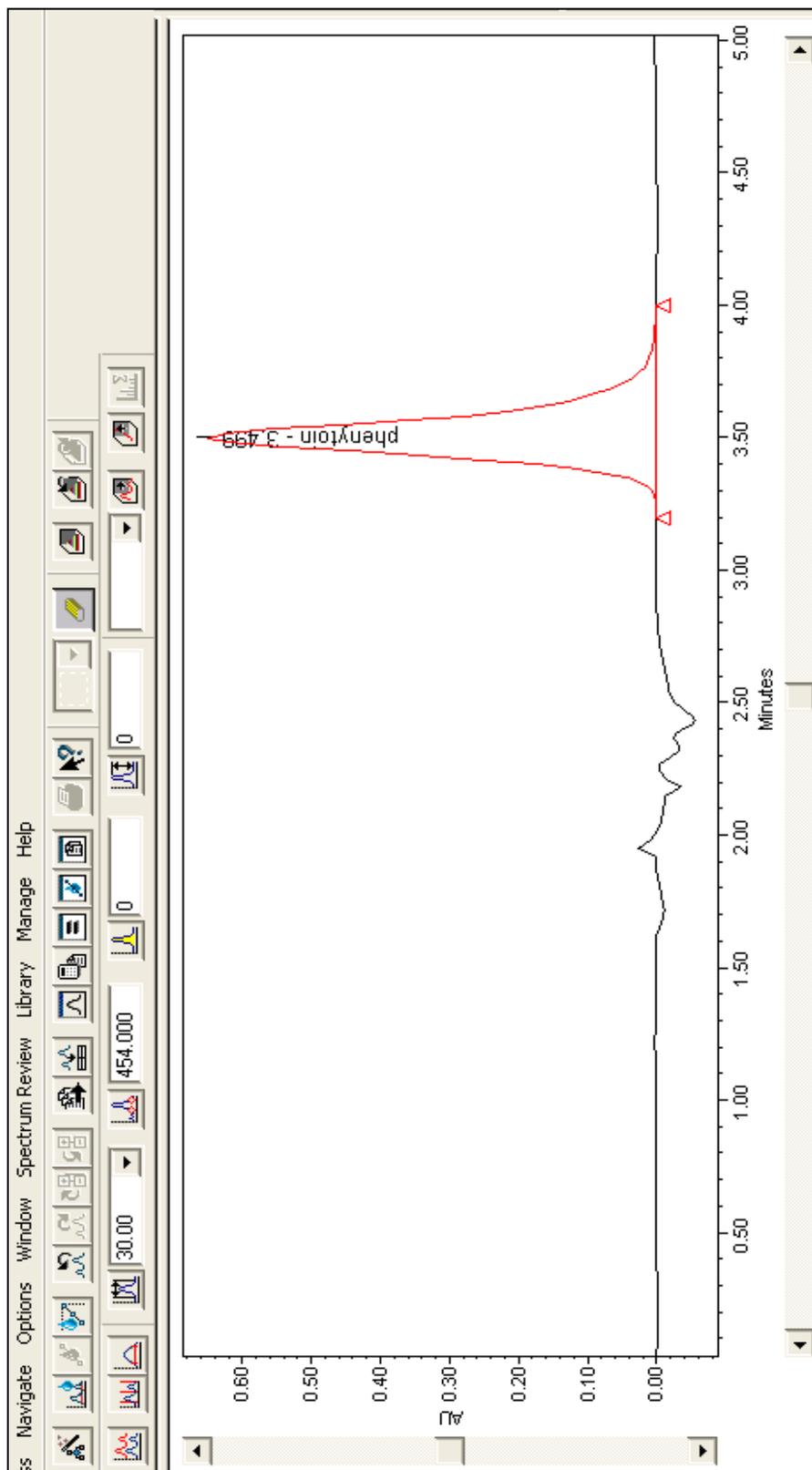
Composition des différents tampons utilisés pour estimer la solubilité du furosémide en fonction du pH ; les quantités mentionnées sont suffisantes pour un volume final de 250.0 ml.

pH	Na ₂ HPO ₄ dihydrate [g]	acide citrique monohydrate [g]	Na ₂ CO ₃ anhydre [g]	NaHCO ₃ [g]
2.00 ± 0.05	0.18	5.15		
3.00 ± 0.05	1.83	4.17		
4.00 ± 0.05	3.43	3.23		
5.00 ± 0.05	4.58	2.55		
6.00 ± 0.05	5.62	1.94		
7.00 ± 0.05	7.28	0.95		
8.00 ± 0.05	8.66	0.14		
9.00 ± 0.05			0.08	2.04
10.00 ± 0.05			1.42	0.98

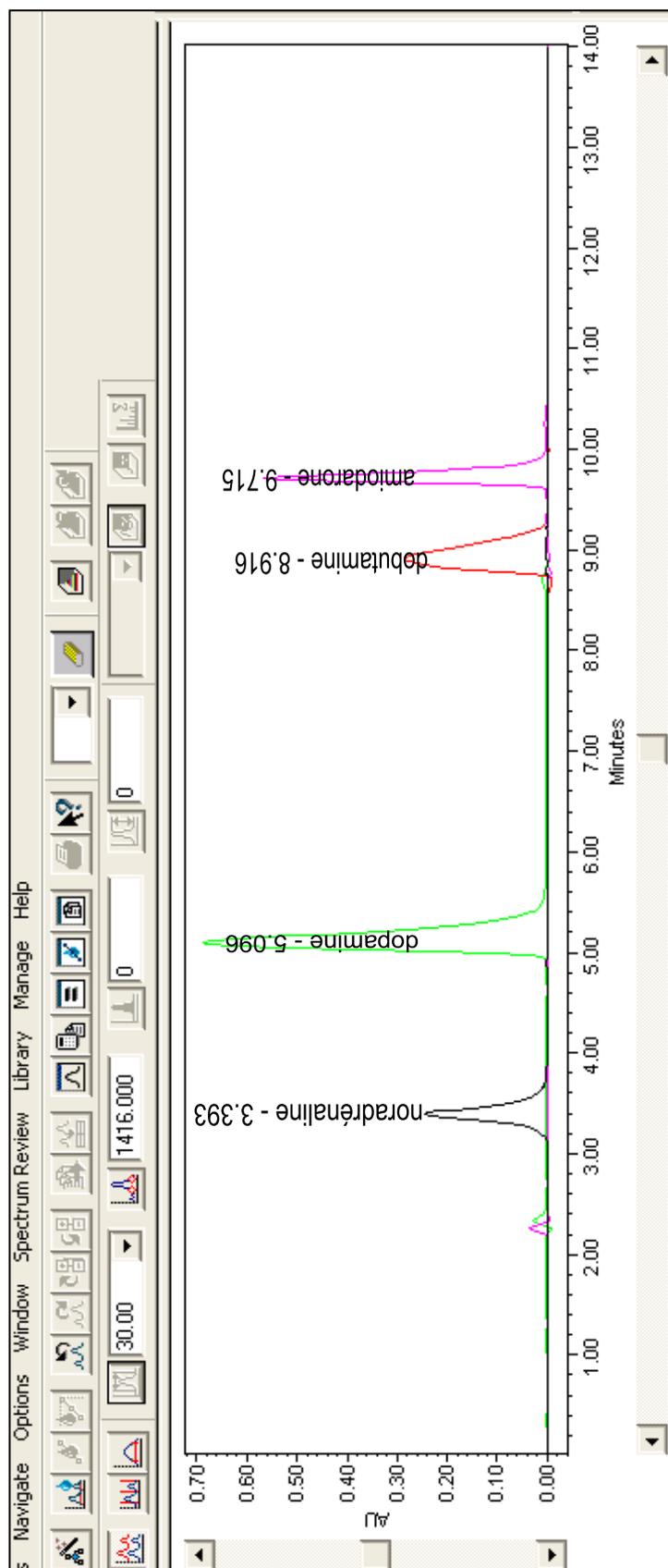
ANNEXE 8

Exemple de chromatogramme : dosage du furosémide

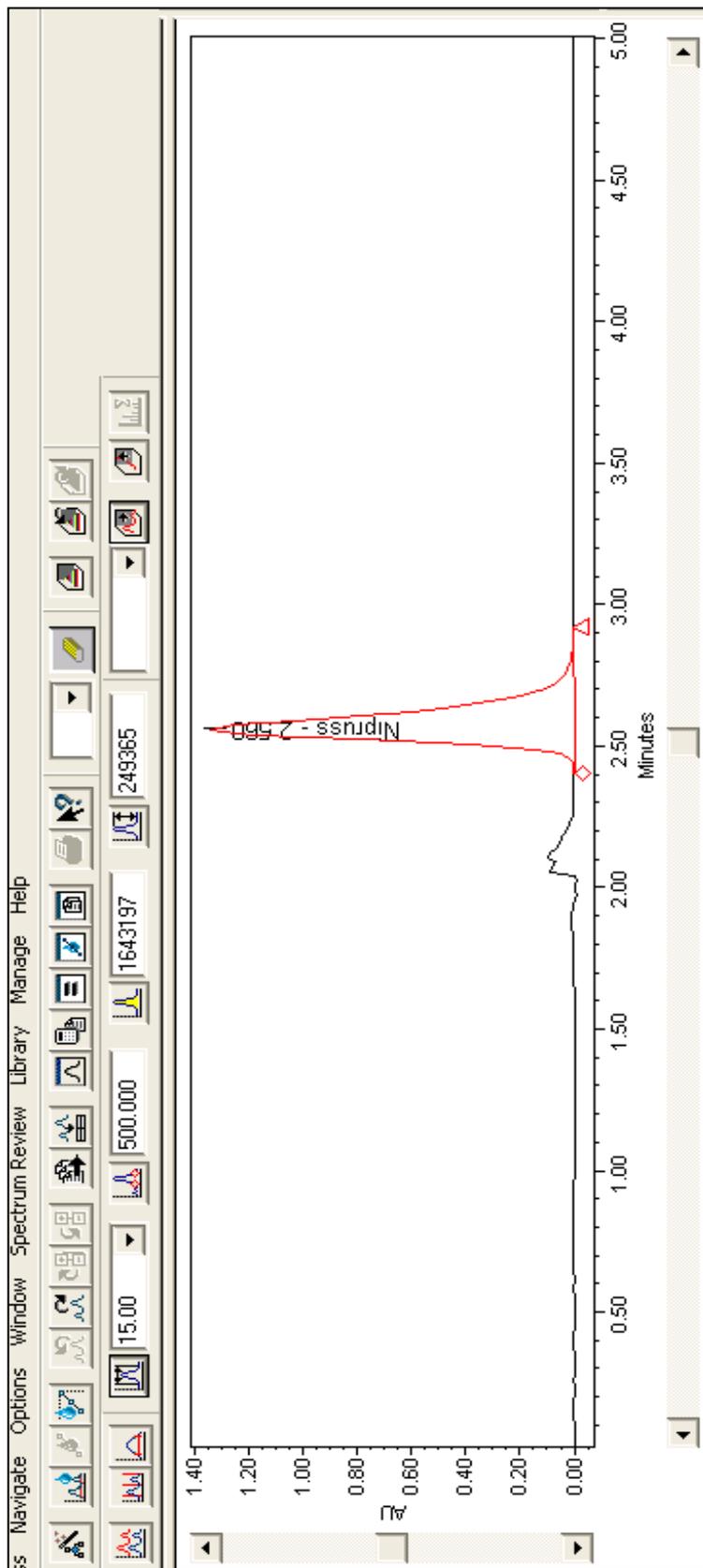
ANNEXE 9

Exemple de chromatogramme : dosage de la phénytoïne

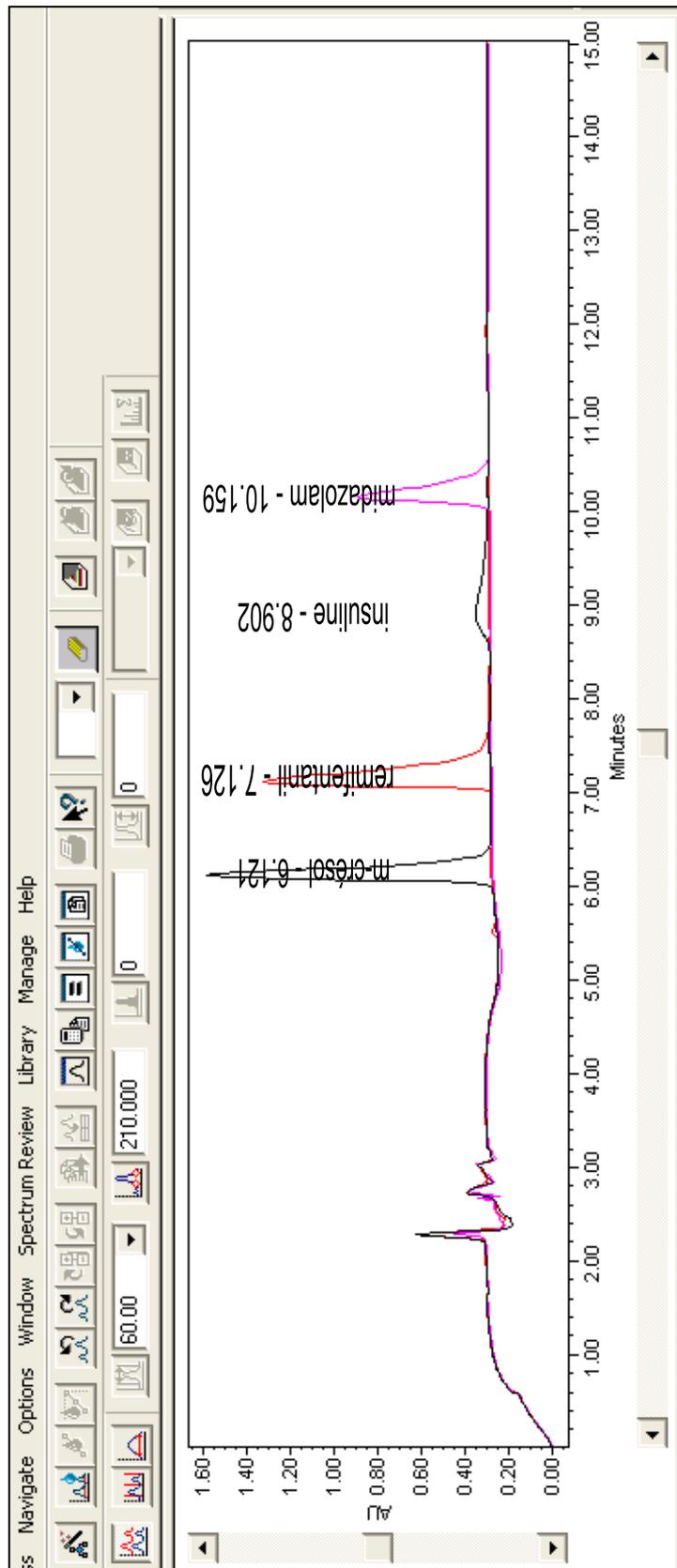
ANNEXE 10

Exemple de chromatogramme : dosage des amines et de l'amiodarone

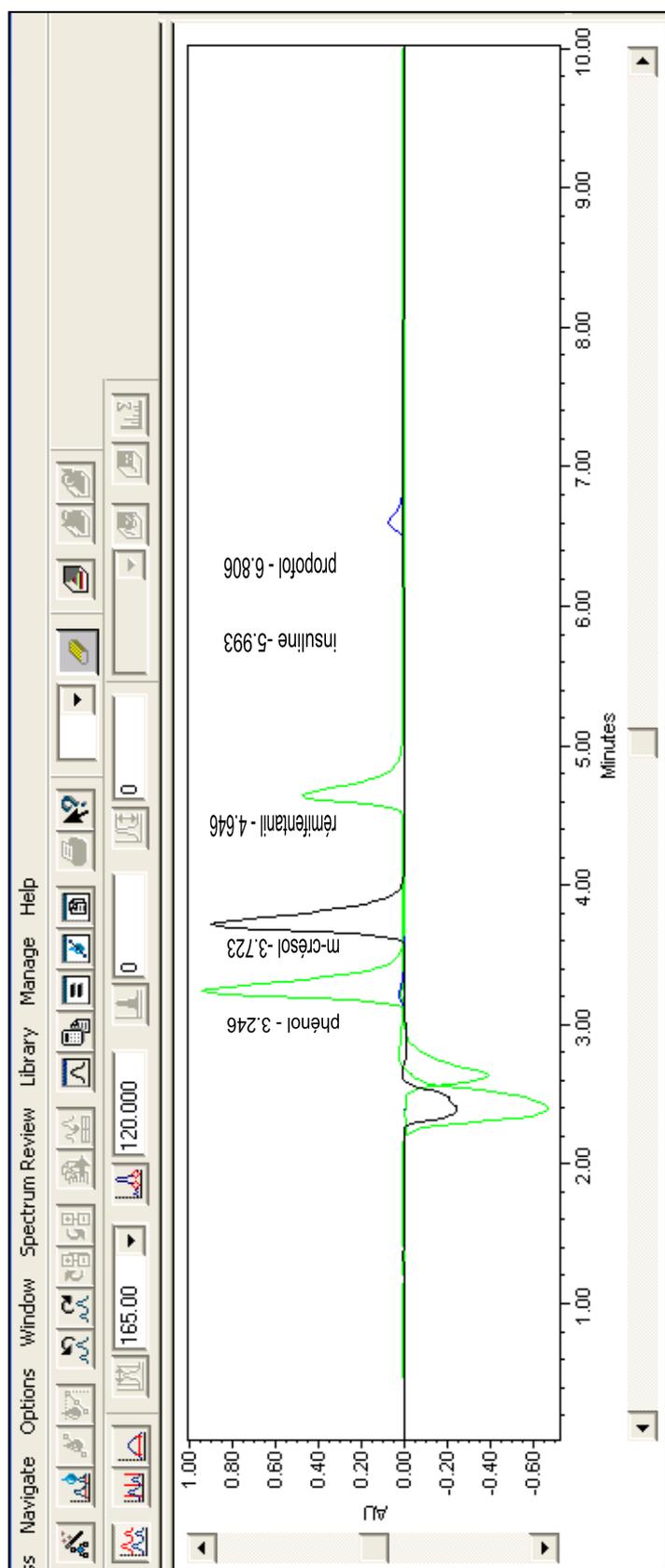
ANNEXE 11

Exemple de chromatogramme : dosage du nitroprussiate de sodium

ANNEXE 12

Exemple de chromatogramme : dosage de rémifentanil-insuline-midazolam

ANNEXE 13

Exemple de chromatogramme : dosage de rémifentanil-insuline-propofol

ANNEXE 14

Exemple de chromatogramme : dosage de sufentanil-insuline-midazolam