



**HAL**  
open science

# Évaluation d'un programme de réduction des incompatibilités physico-chimiques en réanimation médicale au CHU de Grenoble

Zahir Berkane

► **To cite this version:**

Zahir Berkane. Évaluation d'un programme de réduction des incompatibilités physico-chimiques en réanimation médicale au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01344203

**HAL Id: dumas-01344203**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01344203>**

Submitted on 11 Jul 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

<p><b>EVALUATION D'UN PROGRAMME DE REDUCTION DES INCOMPATIBILITES PHYSICOCHIMIQUES EN REANIMATION MEDICALE AU CHU DE GRENOBLE</b></p>
---

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

BERKANE Zahir

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 29/06/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Dr BEDOUCH Pierrick

Membres :

Madame le Dr CHAPUIS Claire, Directrice de thèse

Madame le Pr SCHWEBEL Carole

Monsieur le Pr WOUESSIDJEWÉ Denis

Madame LAGABRIELLE Mathilde

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen : SEVE Michel  
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

**PROFESSEURS EMERITES**

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>OUKACINE</b>	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie (D.P.M)



## MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

<b>BEDOUC</b>	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

## PROFESSEURS CERTIFIES

<b>FITE</b>	Andrée
<b>GOUBIER</b>	Laurence

## PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

## PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

## ***N'ABANDONNE JAMAIS***

*Quand les choses vont vraiment mal comme elles savent si bien le faire quelquefois,  
Quand la route sur laquelle tu chemines péniblement semble s'achever au sommet d'une  
colline,*

*Quand les fonds sont bas et que les dettes culminent,*

*Tu voudrais sourire, et tu dois pousser des soupirs,*

*Quand le souci te pousse dans la déprime,*

*Repose-toi si tu veux... mais n'abandonne pas.*

*La vie est si étrange avec ses revers et ses détours  
Comme chacun de nous a pu l'apprendre un jour,  
et beaucoup qui ont été abattus par un échec  
auraient pu réussir s'ils avaient persévéré...*

*N'abandonne pas même si tout te semble aller lentement,*

*car un souffle peut apporter la réussite.*

*Le succès n'est que l'envers de l'échec.  
Et tu ne peux jamais savoir à quelle distance  
se trouve le but, qui peut être très proche  
alors qu'il te semble si lointain.*

*Aussi, continue la lutte au plus fort du combat car c'est  
quand tout te semble perdu que tu ne dois pas abandonner*

***Mouloud Mammeri***

# Remerciements

A Madame le **Docteur Claire Chapuis**, ce fut un grand plaisir de faire mon stage en réanimation médicale et travailler avec toi, et une chance de t'avoir comme directrice de thèse. Je te remercie énormément pour m'avoir proposé ce sujet et pour tout ce temps et soutien que tu m'as accordé.

Au président du jury Monsieur le **Docteur Pierrick Bedouch**, tous mes remerciements pour avoir accepté de présider le jury, ceci est un honneur pour moi.

A Monsieur le **Professeur Denis Wouessidjewe**, vos enseignements ont été précieux. C'est un honneur de vous avoir comme membre de jury de ce travail.

A Madame le **Professeur Carole Schwebel**, merci de m'avoir accueilli dans votre service et d'avoir accepté de faire partie du jury. J'espère que ce travail répondra à vos attentes et aboutira.

A Mathilde, ce fut un grand plaisir de travailler avec toi. Ça me fait également plaisir de t'avoir comme membre de jury de ce travail.

A toute l'équipe de Réanimation Médicale du CHU de Grenoble, pour votre accueil, expertise, vos réponses et disponibilités. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans vous.

A tous les membres de ma famille, petits et grands, pour votre soutien et amour, je vous aime énormément.

A tous mes amis, merci pour votre présence à mes côtés durant toutes ces années.

# Sommaire

Remerciements .....	5
Avant-propos .....	9
Liste des abréviations .....	10
Liste des figures .....	11
Liste des tableaux .....	12
Définitions .....	13
Compatibilité / Incompatibilité : .....	13
Stabilité/ instabilité : .....	13
Iatrogène médicamenteuse .....	14
Les voies d'abord.....	15
Voie Veineuse Centrale (VVC) .....	15
Picc line (Peripherally Inserted Central Catheter) .....	16
Cathéter périphérique .....	16
PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE .....	17
I- Le circuit du médicament et les erreurs médicamenteuses (EM) .....	18
I.1 Le processus de prise en charge thérapeutique .....	18
I.2 Les erreurs médicamenteuses .....	20
I.3 Erreurs liées à l'administration médicamenteuse en réanimation .....	23
II- Les incompatibilités physico-chimiques (IPC) .....	25
II.1 Incompatibilités physiques (visibles) : .....	26
Réactions acide-base .....	27
Solubilité .....	27
Dégagement gazeux .....	28
Rupture d'émulsion.....	28
Adsorption et désorption.....	28
Complexation .....	29
II.2 Incompatibilités chimiques (visibles ou invisibles) : .....	29
Changement de pH.....	29
Réactions d'oxydo-réduction .....	30

Photoréaction .....	31
Hydrolyse .....	31
II.3 Facteurs pouvant favoriser les incompatibilités .....	31
Temps de contact .....	31
Concentration .....	32
pH.....	32
Température .....	32
Lumière .....	33
Solvant .....	33
III- Conséquences cliniques.....	34
IV- Etudes sur les IPC et leurs limites .....	39
V- Gestion des IPC .....	42
V.1 Ouvrages de référence et bases de données .....	42
Handbook on Injectable Drugs par L. Trissel .....	42
Base de données Micromedex® 2.0 .....	43
King Guide to parenteral admixtures .....	43
Base de données Stabilis 4.0 .....	43
V.2 Outils pratiques .....	44
Le pharmacien et la question des IPC : .....	48
Gestion pratique d'une IPC : Quelle démarche pour résoudre une question d'incompatibilités? .....	49
Objectif de l'étude .....	51
PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE .....	52
I- Introduction.....	53
II- Matériels et méthodes.....	55
II.1 Organisation générale de l'étude.....	55
Phase I (octobre 2013 à décembre 2013): .....	55
Phase II (réévaluation des pratiques, mars 2015) .....	58
Phase III (concerne uniquement la gestion des rampes, septembre 2015).....	58
II.2 Collecte des données et analyse statistique.....	58
II.3 Considérations éthiques .....	59

III- Résultats .....	59
III.1 Audit des IDE sur la préparation des injectables.....	59
III.2 Gestion des rampes .....	60
VI. Discussion .....	65
Annexes .....	70
Bibliographie.....	86
Le serment de Galien.....	96

# Avant-propos

Ce travail de thèse s'inscrit dans un contexte global d'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge thérapeutique entreprise par le pôle pharmacie en collaboration avec le pôle de médecine aiguë au CHU de Grenoble depuis de nombreuses années. Il vise à uniformiser la préparation et l'administration des médicaments injectables au sein de l'unité de réanimation médicale.

La prise en charge des patients en réanimation médicale est très complexe : d'une part par le caractère urgent de la prise en charge et d'autre part par l'état pathologique des patients qui nécessite dans de nombreux cas le recours à l'intubation et à la sédation, celles-ci conditionnent ensuite la voie d'administration des médicaments, qui est donc le plus souvent parentérale.

Le recours à la voie parentérale pose une vraie problématique, puisque l'administration se fait principalement en utilisant des cathéters veineux centraux composés de « lumières » distinctes dont le nombre est le plus souvent inférieur au nombre de médicaments administrés qui sont généralement en nombre très important. Cela conduit à un contact entre les médicaments qui peut aboutir à des incompatibilités physico-chimiques (IPC), et qui peuvent avoir des conséquences sur la sécurité des patients et l'efficacité thérapeutique. Leur maîtrise représente un enjeu majeur dans la prise en charge médicamenteuse.

Nous nous sommes focalisés dans cette thèse sur la problématique des IPC que ce soit lors de la préparation ou l'administration des médicaments injectables. Les autres problèmes de préparation et d'administration de ces médicaments ne seront pas abordés en détail.

Nous avons réalisé une étude observationnelle concernant la préparation et l'administration des médicaments injectables, suivie de la mise en place d'actions correctives et préventives (CAPA) et d'une phase de réévaluation des pratiques suite à l'intervention.

# Liste des abréviations

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**APS** : Armoires à Pharmacie Sécurisées

**CAPA** : Corrective Actions Preventive Actions

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CBUM** : Contrat de Bon Usage des Médicaments

**DHOS** : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

**EM** : Erreur Médicamenteuse

**EIM** : Evénement Indésirable Médicamenteux

**FDA** : Food and Drug Administration

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IDE** : Infirmier Diplômé d'Etat

**INR** : International Normalized Ratio

**IPC** : Incompatibilité Physico-Chimique

**pH** : potentiel Hydrogène

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**SFPC** : Société Française de Pharmacie Clinique

**USI** : Unité de Soins Intensifs

## Liste des figures

Figure 1. Classification des événements indésirables médicamenteux (EIM) (d'après P. Muff 2005).....	14
Figure 2. Schéma représentatif d'une voie veineuse centrale (VVC) et un exemple d'un point d'insertion (7).....	15
Figure 3. Exemple d'une PICC LINE avec son point d'insertion (8).....	16
Figure 4. Exemple d'une Voie veineuse périphérique avec son point d'insertion (9).....	16
Figure 5. Circuit du médicament « Le macro processus du circuit du médicament » (11).....	18
Figure 6. Sécurisation du circuit du médicament d'après Bedouch et al (13).....	19
Figure 7. Le fromage suisse de REASON (5).....	20
Figure 8. Oxydation de l'adrénaline selon E.Di Paolo- SMIA .....	30
Figure 9. Hypothèse de formation du précipité de Ceftriaxone de calcium.....	35
Figure 10. Schéma général de l'étude pour l'uniformisation des pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables en réanimation médicale CHU de Grenoble ..	56
Figure 11. Données déclaratives des IDE concernant l'étiquetage des médicaments injectables en pourcentages .....	60
Figure 12. Représentation graphique du nombre d'IPC et du nombre d'utilisation de la classe médicamenteuse lors des trois audits .....	63
Figure 13. Probabilité d'avoir une IPC selon le nombre de médicaments par voie.....	64

## Liste des tableaux

Tableau I. Exemples de pH extrêmes de certains médicaments(37).....	30
Tableau II. Influence des facteurs selon la configuration de la perfusion (37).....	33
Tableau III. Exemple de médicaments avec des pH acides et alcalin (10).....	47
Tableau IV. Comparaison des différents outils utilisés pour la gestion des IPC.....	47
Tableau V. Données déclaratives des IDE sur la préparation et l'administration des médicaments injectables.....	60
Tableau VI. Caractéristiques des patients et données sur les IPC (nombre, pourcentage, analyse en fonction des audits,...).....	61
Tableau VII. Comparaison des pourcentages d'IPC entre les audits (Pourcentage = nombre d'IPC concernant la classe médicamenteuse rapporté à l'utilisation de cette dernière (observée au moment du passage). .....	62
Tableau VIII. Tableau comparatif des résultats obtenus dans certaines études concernant les incompatibilités médicamenteuses.....	68

# Définitions

## Compatibilité / Incompatibilité :

Deux médicaments sont dits compatibles lorsque l'un n'entraîne pas une dégradation de l'autre de plus de 10% (c'est-à-dire que 90% ou plus de la substance active est encore disponible dans le mélange à la fin de la période d'observation), ni de précipitation ou tout autre changement de l'aspect de la solution, son pH, son potentiel d'oxydo-réduction (1). Généralement, une perte inférieure ou égale à 5% de la substance est préférable car cette perte peut correspondre à la formation de produits toxiques.

Lorsque deux médicaments sont mis en contact l'un avec l'autre, il faut s'assurer qu'ils sont compatibles. La notion d'incompatibilité physicochimique (IPC) est à différencier de celle de l'interaction médicamenteuse. Les interactions se produisent *in vivo* en raison des processus pharmacocinétiques de l'organisme ou de la pharmacodynamie des médicaments (modification de l'effet d'un produit suite à l'administration d'un autre produit en potentialisant ou minimisant ses effets thérapeutiques ou indésirables), alors que les incompatibilités surviennent généralement avant que les médicaments n'atteignent la circulation générale du patient, principalement dans une poche ou une ligne de perfusion (2). Ce sont des réactions chimiques ou physicochimiques reproductibles entre un ou plusieurs composants de médicaments mis en contact à l'occasion d'une administration par la même voie. Ces réactions peuvent également se produire entre un médicament et un solvant, un adjuvant (conservateur, tampon, stabilisateur...), un récipient ou un dispositif médical (3).

## Stabilité/ instabilité :

La stabilité est définie par la capacité d'une molécule à conserver au moins 90% de sa concentration initiale (3). En pratique, nous préférons la valeur de 95 % car les produits de dégradation peuvent être toxiques (1). L'instabilité quant à elle est le résultat de réactions continues et irréversibles, aboutissant à la formation d'entités chimiques distinctes, inactives et /ou potentiellement toxiques. Une instabilité n'est pas forcément visible.

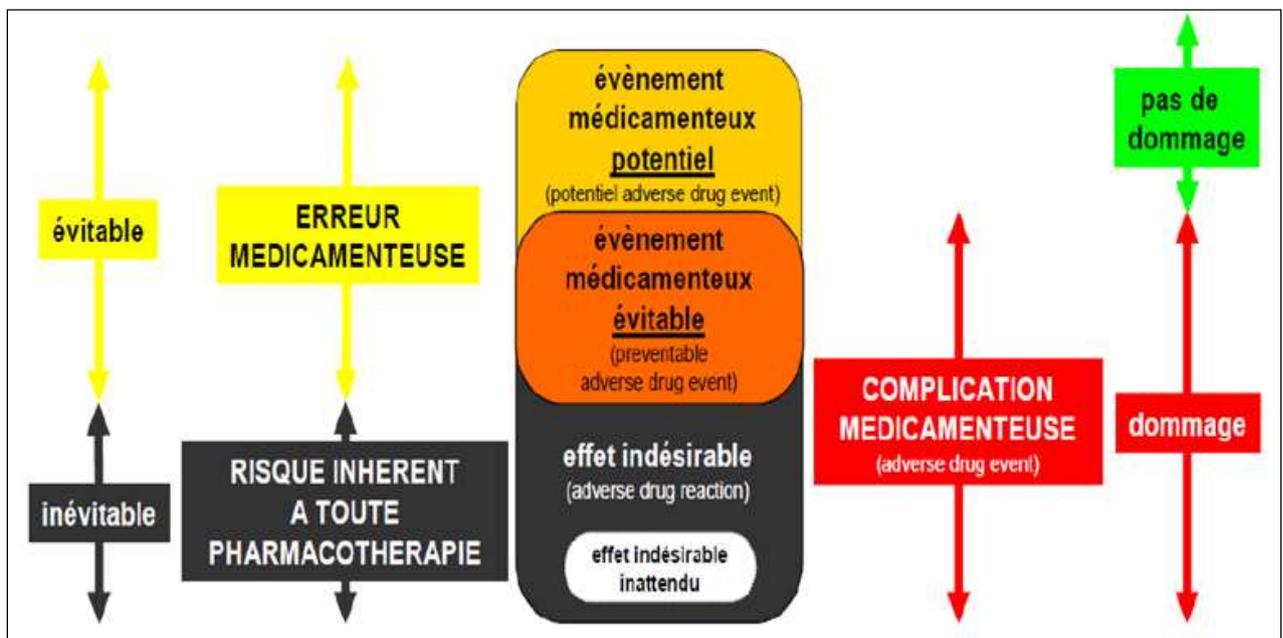
## Iatrogène médicamenteuse

"L'iatrogénèse est l'ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé" (4).

"L'iatrogénèse médicamenteuse correspond à la pathologie ou toute autre manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou de plusieurs médicaments" (5).

L'erreur médicamenteuse (EM) fait partie de l'iatrogénèse médicamenteuse. "Elle correspond à l'écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge médicamenteuse du patient. L'EM représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable médicamenteux (EIM)". Par définition, l'EM est donc évitable (figure 1) (5)(6).

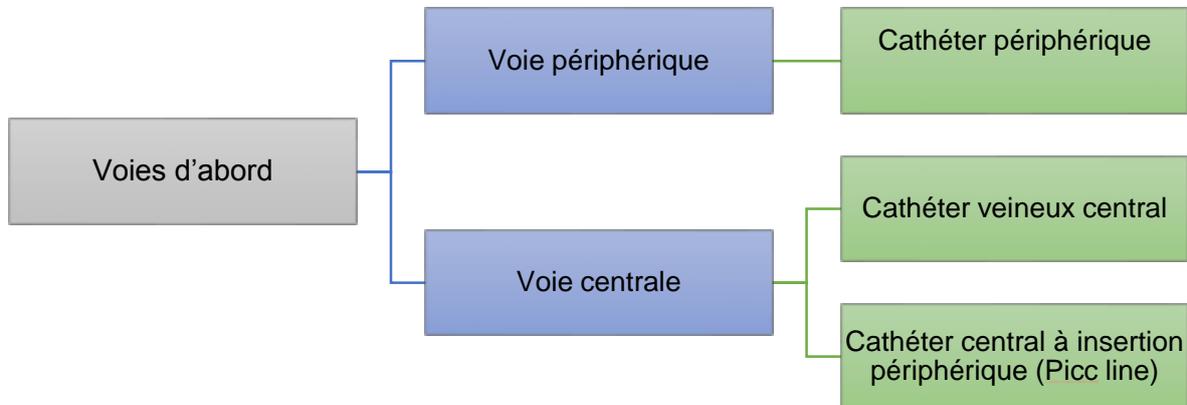
Exemple : un patient traité au long cours par Coumadine® (anti-vitamine K) en situation de sous-dosage non détectée suite à l'absence de surveillance de l'INR (International Normalized Ratio). Il y a alors un risque thromboembolique majeur (5).



*Figure 1. Classification des événements indésirables médicamenteux (EIM) (d'après P. Muff 2005)*

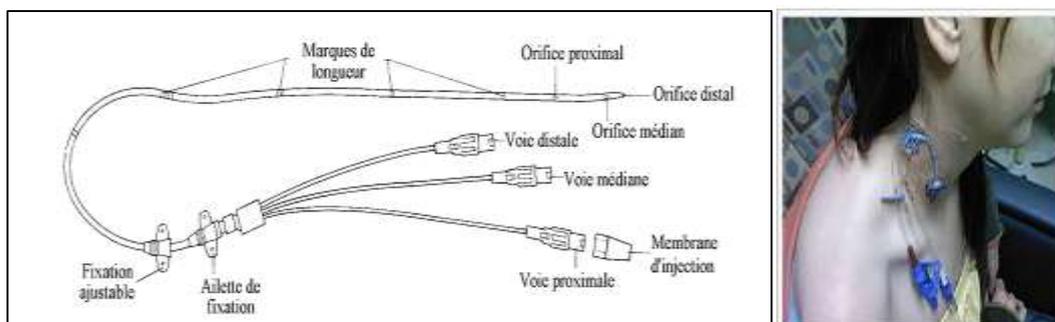
## Les voies d'abord

Le schéma suivant représente les principales voies d'abord utilisées pour l'administration des médicaments injectables.



### Voie Veineuse Centrale (VVC)

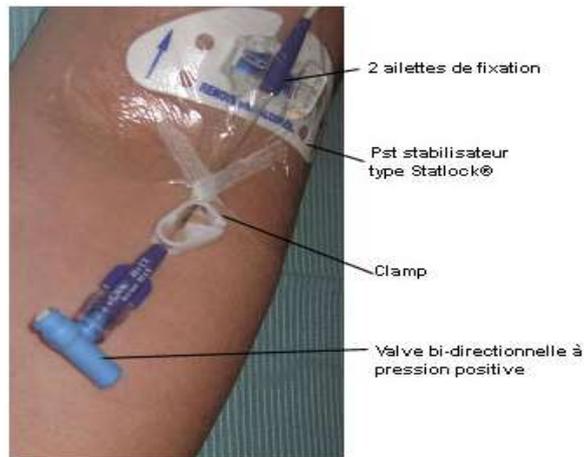
C'est un dispositif médical qui donne accès à un vaisseau dont le débit sanguin est élevé. Il permet alors même l'administration de préparations hyper-osmolaires. C'est également la voie pour l'administration de médicaments toxiques qui endommagent le capital veineux (irritants, pH agressifs,...) ou pour l'administration de grands volumes. Il peut être mono-lumière ou multi-lumières, et dans ce dernier cas, le cathéter est subdivisé en 2 canaux (ou plus) complètement isolés l'un de l'autre, ce qui permet aux médicaments perfusés dans chacune des voies de ne pas être en contact avant d'atteindre la circulation générale. Le débit sera alors suffisamment élevé pour les diluer rapidement, réduisant de ce fait le risque d'IPC (figure 2).



**Figure 2. Schéma représentatif d'une voie veineuse centrale (VVC) et un exemple d'un point d'insertion (7)**

## **Picc line (Peripherally Inserted Central Catheter)**

Le Picc line est un cathéter central inséré par une veine périphérique du bras et dont la partie distale se situe au niveau de la veine cave supérieure. Les veines les plus utilisées sont : la basilique, la céphalique ou l'axillaire (figure 3).



*Figure 3. Exemple d'une PICC LINE avec son point d'insertion (8)*

## **Cathéter périphérique**

La voie veineuse périphérique (VVP) est un dispositif médical tubulaire muni d'une aiguille-guide interne destiné après effraction à être introduit dans le système cardiovasculaire veineux périphérique pour une durée limitée, permettant d'infuser des liquides dans la circulation sanguine par voie parentérale (médicaments intraveineux ou encore solutés d'hydratation ou de correction de la volémie notamment) (figure 4).



*Figure 4. Exemple d'une Voie veineuse périphérique avec son point d'insertion (9)*

# **PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE**

# I- Le circuit du médicament et les erreurs médicamenteuses (EM)

## I.1 Le processus de prise en charge thérapeutique

Les traitements médicamenteux sont de plus en plus complexes, surtout en milieu hospitalier. Le circuit du médicament comporte quatre phases successives impliquant différents acteurs : la prescription médicale, la dispensation pharmaceutique, l'administration par le personnel soignant, le médecin ou le patient lui-même, et le suivi et la réévaluation de la prise en charge qui peuvent être réalisés par l'ensemble de ces acteurs (10) (11)(figure 5). La prise en charge médicamenteuse est donc un processus complexe qui s'explique par :

- ✓ la diversité des pathologies, leur degré d'urgence et de gravité ;
- ✓ la diversité des thérapeutiques et celle des terrains des patients ;
- ✓ l'intervention de différents acteurs dont les rôles sont complémentaires ;
- ✓ l'enchaînement de nombreuses étapes réalisées en des lieux géographiquement différents ;
- ✓ la superposition d'un réseau de communication informelle au circuit régulier et formalisé de l'information pour faciliter la coordination des tâches et des activités.

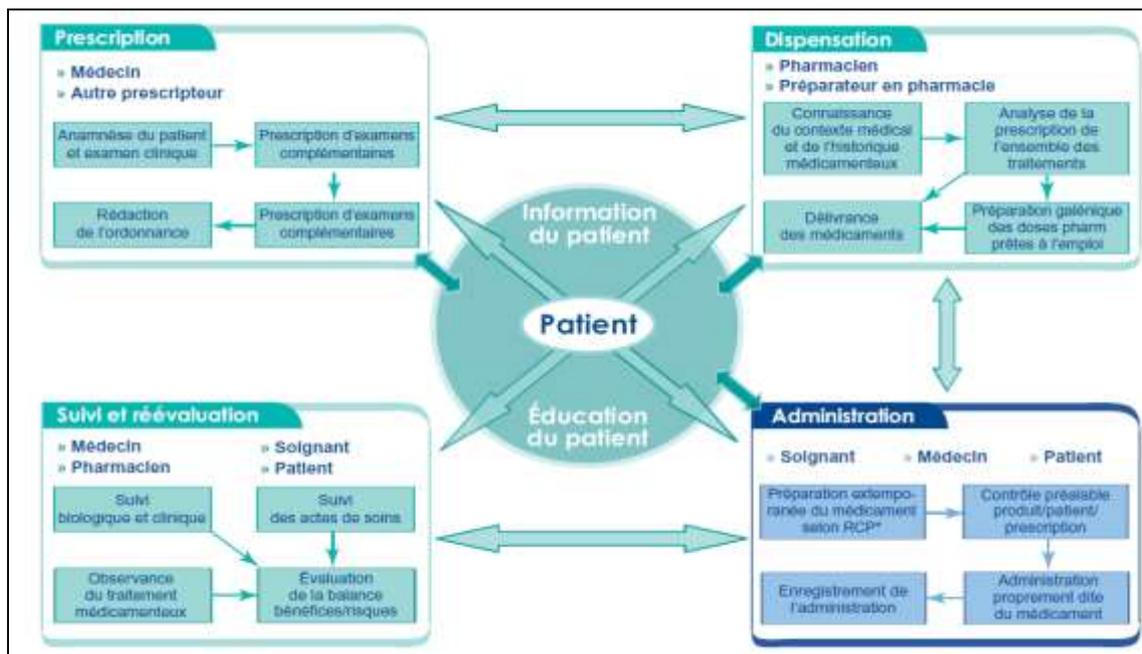
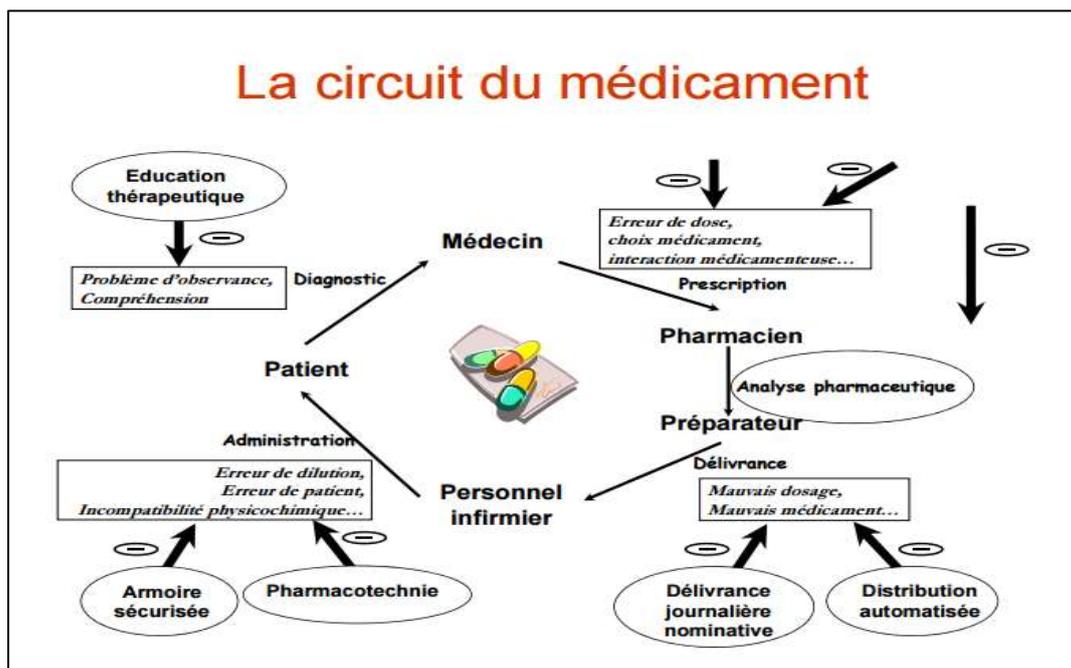


Figure 5. Circuit du médicament « Le macro processus du circuit du médicament » (11)

*Exemple : la démarche entreprise par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble depuis 1994*

La sécurisation du circuit du médicament est un enjeu majeur du Contrat de Bon Usage des Médicaments (CBUM) et de la démarche d'accréditation des établissements de santé (12). L'organisation de la sécurisation du circuit du médicament a été décrite par Bedouch *et al* (figure 6).



*Figure 6. Sécurisation du circuit du médicament d'après Bedouch et al (13)*

La démarche engagée depuis 1994 au CHU de Grenoble s'appuie sur :

1. L'informatisation du circuit du médicament qui permet le respect du cadre réglementaire et limite l'iatrogénèse, en optimisant notamment la circulation de l'information entre les différents acteurs.
2. Le développement de l'automatisation de la distribution du médicament aux unités de soins qui s'appuie sur l'utilisation d'automates au sein de la pharmacie centrale. Elle intègre également le déploiement en unité de soins des Armoires à Pharmacie Sécurisées (APS) (14).
3. L'intégration de pharmaciens cliniciens en unité de soins pour développer des services de pharmacie clinique.

## I.2 Les erreurs médicamenteuses

A cause de la complexité du circuit du médicament, quel que soit le mode de la prise en charge des patients, les EM sont d'occurrence élevée et chaque étape du circuit peut être le moment d'une erreur. Ces erreurs résultent le plus souvent d'une conjonction de causes multiples, techniques, humaines ou organisationnelles (figure 7).

Les EM seraient la quatrième cause d'EIM et la septième cause de mortalité responsable d'environ 7000 décès évitables par an aux États-Unis. D'ailleurs, les Américains sont les premiers à s'intéresser à cette problématique (15).

En France, peu de données étaient disponibles avant la publication des résultats de l'Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) menée entre avril et juin 2004 (13). Elle a été suivie de deux autres études : SECURIMED (Etude d'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé) (16) et la deuxième étude ENEIS de 2009 (17). Ces études mettent en évidence l'importance de l'iatrogénèse en France et plus particulièrement de l'iatrogénèse médicamenteuse, notamment au cours des hospitalisations (13). Elles montrent la fréquence mais aussi la grande diversité des EM (18).

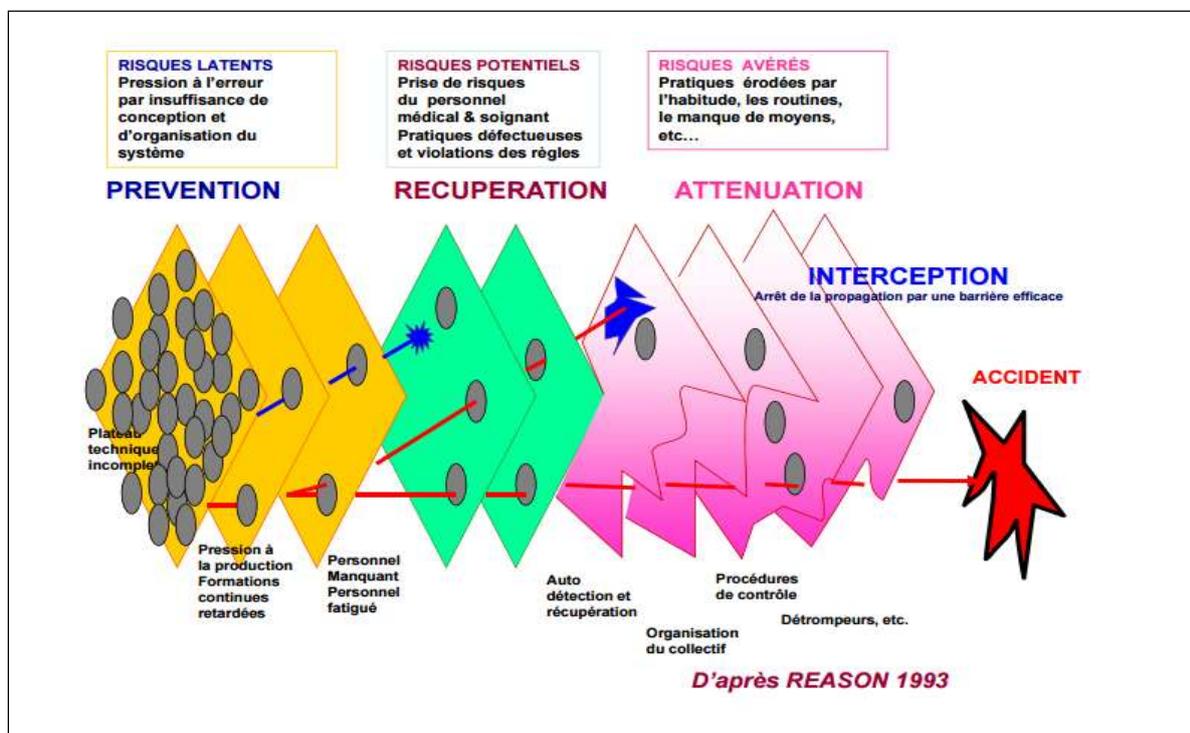


Figure 7. Le fromage suisse de REASON (5)

ENEIS 2004 a montré que l'incidence des événements indésirables graves identifiés au cours de l'hospitalisation est de 6,6 pour 1000 journées d'hospitalisation. Parmi ces événements indésirables graves, plus du quart était associé à des produits de santé (28 %) et majoritairement aux médicaments (20 %), ce qui représente 50 000 à 100 000 séjours hospitaliers par an en France. Cette étude présente uniquement l'incidence des EIM graves (13). L'analyse d'autres études antérieures réalisées en France et à l'étranger laisse supposer qu'un séjour hospitalier sur dix est marqué par un EIM dont le tiers est qualifié de grave. L'analyse des EIM graves montrait que la moitié étaient évitables et sont ainsi qualifiées d'EM (13). ENEIS 2009 a montré des résultats similaires (18).

Les études (nationales ou internationales) montrent de grandes disparités de résultats. Ceci est lié à des taux de notifications variables en fonction du niveau de culture du signalement des services, à des organisations variées du circuit ou à des approches méthodologiques différentes dans les études (18).

L'impact des EM sur la mortalité confirme le réel besoin de mettre en place des programmes de prévention et la sécurisation du circuit du médicament constitue une priorité des établissements de santé depuis de nombreuses années (19).

Dès la première démarche de certification, la Haute autorité de santé (HAS) impose aux établissements de santé de conduire une politique de gestion des risques sanitaires (20). Dans cette optique, la loi de santé publique du 09 août 2004 énonce 5 objectifs dont 3 relatifs à la diminution des EIM.

La Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) a publié en 2004 un document de travail relatif à la prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé. Ce document a été proposé comme outil d'aide aux professionnels de santé et contribue à la prévention des événements médicamenteux évitables liés aux dysfonctionnements du circuit du médicament » (21).

La sécurisation du circuit du médicament a été renforcée par la parution du Décret du 24 août 2005 relatif au CBUM. Le dispositif contractuel instauré par le décret du 31 octobre 2008 entraîne pour les établissements de santé des engagements visant notamment à améliorer et à sécuriser le circuit du médicament et ceci sous forme d'un programme pluriannuel d'actions (22).

La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, dite loi HPST, est une réforme majeure du système de soins en France. Concernant les EM, la loi mentionne que *"Les établissements élaborent et mettent en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et de gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leur activité"* (23).

La création du Guichet des EM en mai 2008 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), actuellement ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), constitue une étape importante dans l'appropriation du concept d'EM (20). Cependant, la prise de conscience s'installe aussi grâce aux démarches initiées par les professionnels de santé eux-mêmes. Elle débute notamment par la synthèse de Schmitt sur le risque lié au médicament suivie de la publication du Dictionnaire Français de l'EM par la SFPC (4). Elle est renforcée comme nous l'avons vu précédemment par les deux études ENEIS qui étaient révélatrices de l'importance du phénomène et de son caractère évitable.

Pour améliorer la sécurité et la qualité de la prise en charge médicamenteuse des Français, il est nécessaire d'identifier et de comprendre les enjeux de cette prise en charge et de considérer les erreurs, défaillances et dysfonctionnements comme des événements de non qualité de cette activité de soins (20). Il est également important que les professionnels concernés connaissent bien ce circuit et appliquent les bonnes pratiques dans la réalisation de leurs tâches (18).

Les EM peuvent survenir à n'importe quelle étape du circuit du médicament comme démontré par l'étude multicentrique pour l'évaluation de la revue des erreurs et de leur iatrogénie liées aux médicaments (MERVEIL), réalisée en 2009 par 77 établissements hospitaliers sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Pour les 306 EM identifiées, les trois étapes les plus fréquemment rencontrées étaient l'administration (34 %), la délivrance (18 %) et la prescription (16 %) du médicament (24). Ces chiffres montrent que tous les acteurs du circuit du médicament sont concernés par l'EM et mettent en évidence l'importance d'agir en étroite collaboration afin de détecter et corriger ces erreurs. Ainsi, la résolution des EM nécessite une réflexion globale de l'établissement sur l'ensemble du processus allant de l'approvisionnement en médicament à l'administration au patient (13).

### **I.3 Erreurs liées à l'administration médicamenteuse en réanimation**

Les unités de soins intensifs (USI) sont créées pour les patients le plus souvent extrêmement dépendants dont le pronostic vital est parfois mis en jeu et celles-ci représentent un environnement avec un haut risque de survenu d'évènement iatrogènes (19). Les EM dans ces unités sont fréquentes, graves et prévisibles. Le risque accru d'EIM pour ces patients est lié au grand nombre de médicaments administrés (deux fois plus élevé par rapport aux patients hospitalisés en unités de soins généraux), aux changements aigus dans le fonctionnement des organes (modification de la pharmacocinétique des médicaments), et à la durée de l'hospitalisation qui est souvent longue. A titre d'illustration, l'incidence des événements indésirables dans une unité de réanimation est de 19 événements par 1000 patients jours, alors que le taux déclaré pour les unités de soins généraux est de 10 événements par 1000 patients-jours (25)(26). La prise en charge des patients polypathologiques et souvent polymédiqués, est très complexe et des EM peuvent survenir à n'importe quelle étape du circuit du médicament. Ces erreurs peuvent aboutir à des EIM parfois graves (25).

Des études ont rapporté la fréquence des EM en USI en considérant les différentes étapes du circuit du médicament. Les erreurs d'administration sont souvent nombreuses (27)(28)(29). A noter également que cette étape est la dernière du circuit qui peut permettre d'éviter de porter préjudice au patient.

Les auteurs Taxis et Barber répertorient 265 erreurs durant l'observation de 483 préparations et 447 administrations de médicaments injectables. Les causes principales sont la faible connaissance des procédures et la complexité des équipements. Les erreurs de préparation surviennent dans 32 cas (7%), les erreurs d'administration dans 155 cas (36%) et les deux types d'erreurs dans 25 cas (6%). Un taux d'erreurs de 14 % est observé lors de la préparation des médicaments qui requiert plusieurs étapes (50 erreurs sur 345 préparations nécessitant plusieurs étapes) (30).

Tissot *et al* ont conduit une étude au Centre Hospitalier Universitaire de Besançon dans un service de réanimation médicale. Ils ont montré un taux d'EM de 6.6 % (132 EM sur 2009 interventions infirmières lors de la préparation et l'administration des médicaments). La répartition des EM était la suivante : 19 IPC (18.6%), 41 erreurs de dosage (7.2%), 29

erreurs de débit d'administration (6%), 24 erreurs de préparation (4.2%), 10 erreurs de technique d'administration (1.6 %) et 9 erreurs de moment d'administration (3.7 %). Cette étude a également mis en évidence l'importance clinique de ces erreurs qui n'étaient pas fatales mais 26 (20%) étaient potentiellement mortelles et 55 (42 %) entraînant des conséquences cliniques.

Les classes thérapeutiques impliquées dans la survenue de ces EM diffèrent en fonction des études. Kane Gill *et al* rapportent que les plus importantes classes impliquées sont les antimicrobiens, analgésiques et anticoagulants (25). Calabrese *et al* concluent que les médicaments associés aux EM sont les substances vasoactives (32.6%) et les sédatifs-analgésiques (25.7%) (29). Cependant, selon l'étude *IATROREF*, la plus répandue des EM est l'administration d'insuline (19). Nous constatons donc que les médicaments impliqués sont différents, probablement à cause de l'hétérogénéité des services et des méthodologies des études réalisées.

## II- Les incompatibilités physico-chimiques (IPC)

A l'hôpital, les médicaments sont principalement administrés par voie orale ou par voie intraveineuse (IV). Dans les USI, la voie IV est plus utilisée car les patients présentent des pathologies sévères nécessitant un effet rapide de leurs traitements. De plus, les malades sont fréquemment intubés et/ou sédatisés, la voie veineuse reste alors la seule disponible (31). Les traitements nécessitent souvent l'administration simultanée de plusieurs médicaments et la perfusion continue est une pratique courante afin de permettre une adaptation rapide des posologies et une manipulation plus aisée pour le personnel soignant (10)(32). Il faut noter que les médicaments injectables, nécessitent une vigilance plus soutenue lors de la prescription, de la préparation et de l'administration, car ils utilisent une voie d'administration à haut risque (33).

Afin de faciliter les accès fréquents aux veines, nous utilisons des dispositifs médicaux particuliers : les cathéters. Les médicaments sont injectés directement ou perfusés sur une plus longue durée (quelques minutes à plusieurs jours). Les solutions à perfuser sont administrées soit par simple gravité, soit par l'action mécanique de pompes ou de pousse-seringues, permettant d'assurer un débit plus constant (31).

Les associations médicamenteuses par voie injectable font appel à des plans d'administration complexes (12). Le terme «perfusion complexe» décrit la perfusion intraveineuse d'un nombre de médicaments supérieur au nombre d'accès veineux qui est souvent limité, c'est ce que nous appelons les perfusions en Y. Dans ce cas, deux ou plusieurs médicaments sont administrés sur la même voie (34)(32). Cette pratique comporte des risques iatrogènes, comme l'apparition d'incompatibilités médicamenteuses (32).

L'idéal, c'est d'éviter de mélanger différentes solutions parentérales. Or, plusieurs médicaments seront inévitablement amenés à entrer en contact car leur administration sur des voies séparées n'est pas toujours possible (2). L'utilisation de la voie parentérale implique donc la maîtrise et le contrôle de paramètres physico-chimiques tels que la compatibilité avec les solvants et la stabilité du produit après dilution et après contact avec d'autres médicaments (31). A ce sujet, les auteurs Taxis et Barber estiment que l'administration simultanée de médicaments potentiellement incompatibles est responsable de la majorité des erreurs associées à l'administration par voie parentérale (30). Afin d'éviter l'incompatibilité, les infirmiers suggèrent plus de voie d'accès, cependant les dispositifs d'accès veineux chez des patients

gravement malades sont associés à des problématiques découlant de complications mécaniques, infectieuses et thrombotiques (35).

Selon l'article L5111-1 du CSP, le médicament est "toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique" (36). Le médicament est donc avant tout une substance ou composition, ce qui lui confère des propriétés physicochimiques propres à lui. De véritables réactions chimiques peuvent se produire entre deux injectables ou entre un injectable et son contenant. Cette incompatibilité peut avoir lieu entre deux principes actifs, entre un principe actif et un excipient, un solvant ou encore un ion (37). La majorité des réactions d'incompatibilité médicamenteuse dépendent de la concentration des médicaments et du temps de contact entre eux (2).

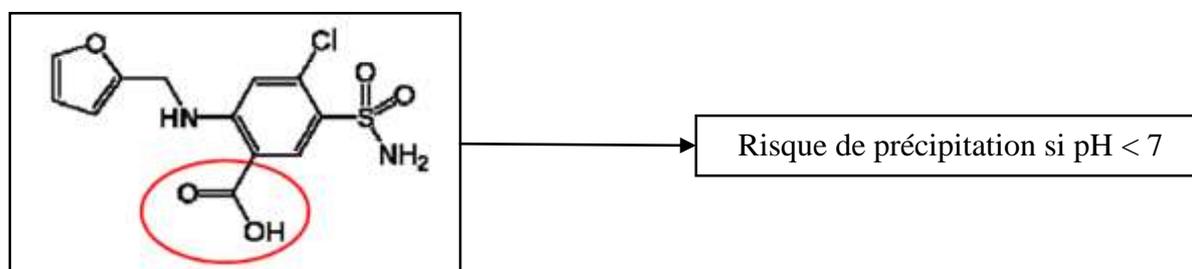
Nous pouvons distinguer deux types d'incompatibilités : les incompatibilités physiques des incompatibilités chimiques.

## **II.1 Incompatibilités physiques (visibles)**

Elles se manifestent par la formation d'un précipité, l'apparition d'une coalescence, d'une coloration, ou d'un dégagement gazeux etc. La plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base formant des substances non ionisées peu solubles ou des co-précipités d'ions. Ces réactions sont parfois réversibles et peuvent être prévenues en évitant les mélanges incompatibles. La majorité de ces incompatibilités dépendent de la concentration des produits. Ceci est à prendre en considération lorsqu'un service utilise les données de la littérature. Il faut se baser sur des données utilisant les mêmes concentrations que celles administrées dans le service concerné (10).

## Réactions acide-base

Il s'agit de la précipitation de la forme acide ou basique (ion) d'un sel, consécutive à un changement de pH (10)(3). La forme ionisée perd ou gagne un proton (selon qu'elle soit basique ou acide) et passe à une forme non ionisée, ce qui peut limiter considérablement son caractère hydrosoluble et entraîner sa précipitation. Par exemple, le Furosémide sodique ayant un pH proche de 9 risque de précipiter dans un milieu avec un pH inférieur à 7 (Mélange au G5% qui a un pH entre 4.5 et 6 par exemple). En effet, dans le furosémide sodique, la fonction acide est ionisée. La diminution du pH (mélange avec du G5%) entraîne la formation d'un acide sous forme neutre conduisant à sa précipitation.



## Solubilité

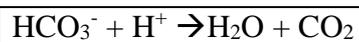
"La solubilité est la capacité d'une substance (soluté) à se dissoudre dans une autre substance (solvant), pour former un mélange homogène (solution)" (38). Chaque substance a une solubilité spécifique pour chaque solvant donné. En thermodynamique, la solubilité est une grandeur physique désignant la concentration massique maximale du soluté dans le solvant, à une température et une pression données. La solution ainsi obtenue est alors saturée (38). Il y a donc un équilibre entre la fraction solubilisée et la fraction non solubilisée. Lorsque l'on dépasse la solubilité d'une substance dans un solvant, on sursature la solution qui devient instable et un précipité risque de se former (3). Par exemple, le Mannitol 10% est une solution non saturée stable alors que le Mannitol 20% est une solution saturée (proche de la sursaturation) avec risque de précipitation si la température est inférieure à 15°C.

La solubilité est dépendante de nombreux paramètres comme la nature du solvant (organique ou aqueux), la polarité du soluté, le pH du solvant (principe actif ionisable ou non, pKa), la température, la concentration du soluté, etc, ....L'ajout de co-solvants ou la

modification de pH permet d'augmenter la solubilité (exemple : Amiodarone et le polysorbate 80 (tween))(3).

### **Dégagement gazeux**

Il s'agit de réactions chimiques libérant du dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> (10), résultat de la réaction entre des médicaments contenant des groupements carbonyles et des médicaments acides comme le montre la schéma réactionnel suivant (3) :



Par exemple, lorsque le bicarbonate de sodium possédant un pH entre 7 et 8,5 est en contact avec un médicament acide comme l'amphotéricine B ou l'amiodarone (3).

### **Rupture d'émulsion**

Une émulsion est un système dispersé composé de 2 liquides non miscibles (aqueux et huileux), dont l'un est dispersé dans l'autre à l'aide d'un tensioactif. Il existe plusieurs médicaments sous forme d'émulsion, nous citons par exemple le Diprivan<sup>®</sup> et le Nutriflex Lipid Special<sup>®</sup> (10).

Certains facteurs, tel qu'un changement de pH, de concentration ou la présence d'électrolytes, peuvent influencer la stabilité d'une émulsion et provoquer une séparation irréversible des 2 phases (10). C'est le cas du Propofol (Diprivan<sup>®</sup>) si administration par la même voie avec des sels de calcium ou de magnésium (3).

### **Adsorption et désorption**

Certains principes actifs ou composants de médicaments peuvent être adsorbés par la surface des contenants (tubulures, seringues,... etc.) ou au contraire ce sont les composants plastiques de ces dispositifs qui peuvent être relargués (désorbés) dans la solution médicamenteuse. Pour éviter ces problèmes, nous utilisons des récipients en verre ou en polypropylène et les tubulures en polyéthylène (10). A titre d'exemple, la nitroglycérine peut

être adsorbée sur du matériel (poches et tubulures) en chlorure de polyvinyle ou en polyuréthane ce qui nécessite l'utilisation du verre ou polypropylène (3). Une étude anglaise montre que l'insuline s'adsorbe sur le chlorure de polyvinyle et le polyéthylène, et cette adsorption est d'autant plus prononcée quand la vitesse d'administration est lente (39).

### **Complexation**

C'est la formation de chélats ou complexes insolubles. Elle se produit très souvent entre une fonction acide carboxylique et un cation divalent. Nous aurons une diminution significative de la solubilité en phase aqueuse à cause du masquage de la fonction initialement ionisée. C'est le cas de la Ceftriaxone (Rocéphine®) combinées aux sels de calcium ou de magnésium.

## **II.2 Incompatibilités chimiques (visibles ou invisibles)**

Il s'agit de réactions d'oxydo-réductions, de changement de pH, de photo-réaction, d'hydrolyse...etc. Ces incompatibilités peuvent entraîner la dégradation d'un produit aboutissant à l'inactivation du principe actif ou la formation d'un composé toxique. Ces changements peuvent être visibles ou invisibles (plus difficilement évitables).

### **Changement de pH**

Le pH est un facteur très important dans la stabilité des substances. En effet, de nombreuses substances sont instables à des pH basiques (au-dessus de 7) ou acides (au-dessous de 7). C'est le cas par exemple de l'**Esomeprazole** (INexium®) qui est détruit en milieu acide. Pour pallier à cette problématique, les comprimés de INexium® sont protégés du suc gastrique par un enrobage gastrorésistant permettant ainsi au principe actif d'atteindre intact l'intestin (son lieu d'absorption) (10). L'ajout d'une substance à caractère acide ou basique dans une solution peut provoquer un changement de son pH et entraîner la dégradation du produit. Des solutions tampons sont alors souvent utilisées pour stabiliser le pH d'un médicament et éviter sa dégradation.

Le pH est un paramètre critique pour la stabilité et la compatibilité des médicaments. Certaines solutions sont très basiques et d'autres très acides. Des changements de pH importants peuvent

entraîner des réactions, ainsi, il faut éviter le contact entre ces deux extrêmes sous peine d'observer une réaction type acide-base. Le tableau suivant est un exemple d'illustration :

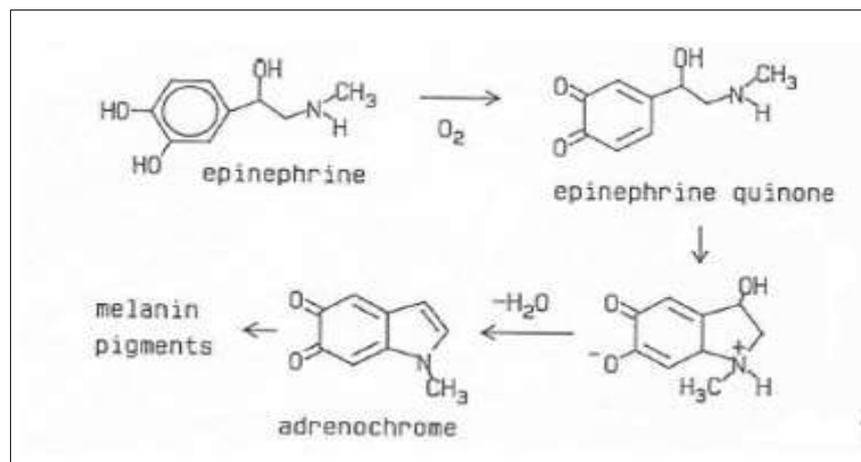
Médicaments à pH acide (< 7)		Médicaments à pH basique (> 7)	
Adrénaline	pH = 3	Aciclovir	pH = 11
Morphine	pH = 3.5	Furosémide	pH = 9
Vancomycine	pH = 3	Co-trimoxazole	pH = 10
Midazolam	pH = 4	Ganciclovir	pH = 9

*Tableau I. Exemples de pH extrêmes de certains médicaments(37)*

### Réactions d'oxydo-réduction

Ce sont des réactions d'échanges d'électrons entre deux molécules modifiant la charge et aboutissant à un changement des propriétés physico-chimiques(10).

- L'oxydation est la perte d'électrons. Elle est catalysée par l'oxygène, la lumière, les ions  $\text{OH}^-$ , les ions de métaux lourds,... etc. L'utilisation des antioxydants et d'emballages foncés ou de conservation sous atmosphère inerte (exp : Cystéine et azote dans Perfalgan<sup>®</sup>) permet de retarder l'oxydation grâce (exp : adrénaline et le disulfite).
- La réduction quant à elle est le gain d'électrons. Elle se passe rarement avec les médicaments.



*Figure 8. Oxydation de l'adrénaline selon E.Di Paolo- SMIA*

## **Photoréaction**

La photolyse est la décomposition du produit lors de l'exposition à la lumière (la vitesse de la dégradation dépend de la nature et de l'intensité de la lumière) et ceci lors du stockage (exp : furosémide → à conserver dans l'emballage original, ne pas déconditionner) et/ou l'administration (exp : nifédipine → flacon opaque, seringue opaque et tubulure opaque) (3).

## **Hydrolyse**

C'est l'attaque par l'eau des liaisons chimiques fragiles du produit, entraînant une décomposition et une inactivation ou activation. C'est le cas du valaciclovir (prodrogue) qui est rapidement et presque entièrement transformé en aciclovir (produit antiviral actif) et valine.

## **II.3 Facteurs pouvant favoriser les incompatibilités**

Les réactions décrites précédemment peuvent être influencées par de nombreux facteurs, ce qui complexifie la problématique des IPC. Nous détaillons ci-après les facteurs pouvant influencer aussi bien la stabilité physico-chimique d'une substance que les compatibilités entre plusieurs médicaments :

### **Temps de contact**

C'est le temps que met le médicament pour parcourir la distance entre l'arrivée dans la tubulure commune et le torrent circulatoire (plus le temps de contact est long, plus le risque de réaction augmente), c'est pourquoi lors de l'utilisation des données de la littérature, il faut bien vérifier si les temps de contact entre les médicaments testés correspondent à ceux observés dans l'unité de soins. Certaines réactions à l'origine d'incompatibilités sont immédiates (telle la formation d'un complexe insoluble de phosphate de calcium), d'autres sont plus longues et peuvent nécessiter plusieurs heures (exp : le mélange du midazolam à 5 mg/mL avec la ciprofloxacine à 2 mg/mL et la formation de particules en 8h) (37).

## Concentration

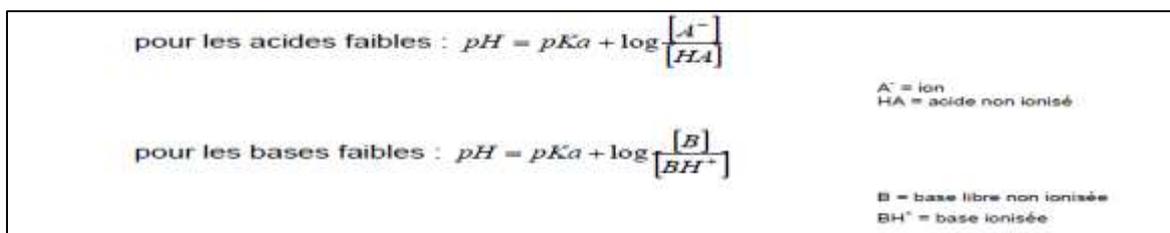
D'une manière générale, les produits sont plus stables en solution diluée car plus une solution médicamenteuse sera concentrée et plus l'équilibre d'une potentielle réaction chimique avec un autre médicament sera en faveur de la formation des produits de cette réaction. Néanmoins, pour certains médicaments, la stabilité est meilleure en solution concentrée en raison de la présence d'excipient stabilisant en quantité plus importante.

## pH

La réactivité acide-base d'un principe actif faiblement ionisé est liée à son pKa et à sa concentration, mais également au pH de la solution ainsi qu'à la force ionique, la température et la composition du solvant. Les produits sont moins solubles sous leur forme non ionisée (car ils sont moins hydratés).

Les équations de Henderson-Hasselbalch ci-dessous permettent de déduire que les acides faibles sont plus solubles dans une solution dont le pH se situe au moins 2 unités au-dessus de leur pKa et les bases faibles dans une solution dont le pH se situe au moins 2 unités en-dessous de leur pKa. Ainsi, des sels de calcium, sodium ou potassium d'acides formeront des précipités si le pH de la solution est inférieur à [pKa + 2]. De même, des sels acides d'amines précipiteront si le pH est supérieur à [pKa - 2].

Dans ce contexte, le pH des différentes solutions mises en contact peut influencer la stabilité du mélange, surtout si une des spécialités a un effet tampon.



## Température

Une augmentation de la température favorise les réactions chimiques. Ceci entraîne une accélération des réactions de dégradation des produits.

## Lumière

La lumière peut provoquer l'oxydation ou l'hydrolyse des principes actifs en solution. Ces réactions peuvent être retardées par l'utilisation d'emballages foncés (exp : verre brun, aluminium, plastique brun ou noir) comme nous l'avons expliqué précédemment.

## Solvant

Le médicament injectable est reconstitué et/ou dilué dans un solvant compatible. Cependant, certains principes actifs sont incompatibles avec tel ou tel solvant (pour des raisons de pH notamment). Nous citons l'exemple de la caspofugine qui est compatible avec le NaCl 0,9% mais pas avec le G5%. Ce dernier peut entraîner sa cristallisation.

Les co-solvants tels que l'éthanol et l'alcool benzylique entrant dans la formulation d'un injectable dans l'objectif d'optimiser la solubilité du principe actif, peuvent altérer la limpidité des autres médicaments avec lesquels ils pourraient être en contact. De plus, la dilution d'une solution mère peut entraîner la précipitation du principe actif, qui est à l'origine peu soluble en phase aqueuse, mais dont la solubilité apparente a été augmentée par l'utilisation de co-solvants.

La présence d'anions et/ou de cations en tant qu'excipient ou comme médicament peut conduire à la formation des complexes insolubles. Par exemple, un précipité de phosphate de calcium résultant de l'administration simultanée des ions phosphates inorganiques ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) et des ions calcium (chlorure ou gluconate de calcium).

Tous ces différents facteurs seront plus ou moins importants en fonction des modalités de mélange : dans une même poche de perfusion (dilué), dans une même seringue (concentré) et en Y (le plus fréquent) comme le montre le tableau suivant :

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

*Tableau II. Influence des facteurs selon la configuration de la perfusion (37)*

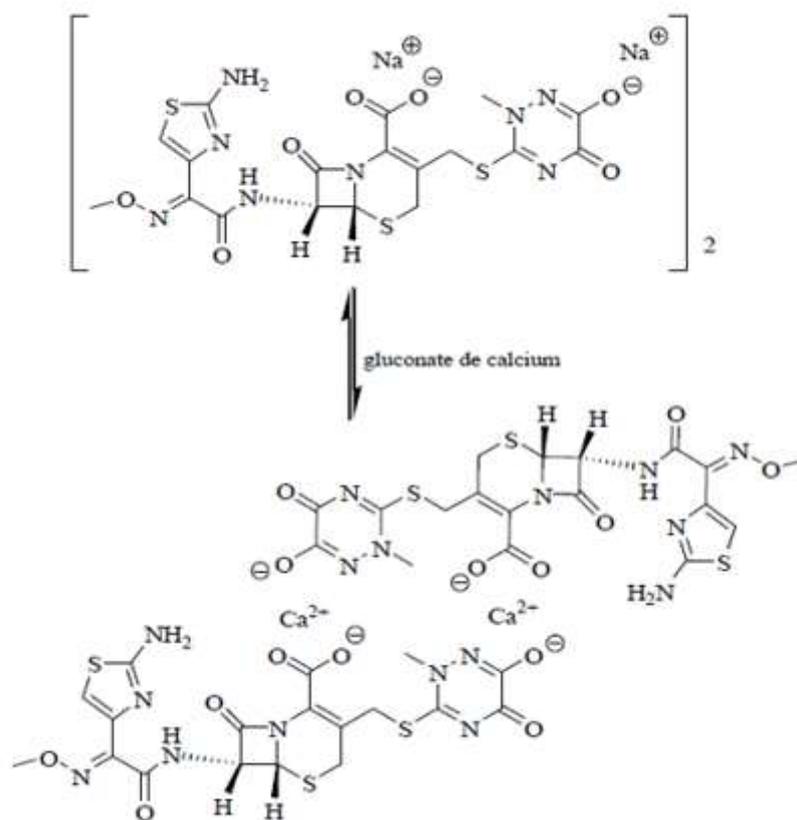
### III- Conséquences cliniques

Les phénomènes décrits dans le chapitre précédent peuvent conduire à l'inactivation du principe actif aboutissant à la réduction de l'efficacité thérapeutique, la formation de dérivés toxiques ou la précipitation des produits. Le risque dans ce dernier cas est l'obstruction de la lumière du cathéter ou, pire encore, l'injection au patient, provoquant ainsi des thromboses et/ou s'accumulant dans les organes (reins et poumons notamment). Les conséquences des IPC sont donc critiques et une prise en charge s'impose (37).

En 1996, une lettre de l'AFSSAPS a rapporté 3 décès et un accident grave chez des prématurés ou des nouveau-nés traités de façon concomitante par de la Ceftriaxone injectable et le gluconate de calcium (40) (41). La longue demi-vie de cet antibiotique rend possible une seule administration quotidienne en IV. Il est largement utilisé dans le traitement d'infections graves, particulièrement en pédiatrie (41). Ces accidents étaient liés à la formation d'un précipité cristallin dans la tubulure et/ou le parenchyme pulmonaire ou rénal des patients. Il s'agissait d'une IPC entre la Ceftriaxone et le gluconate de Calcium (figure 9). L'agence souligne qu'il est recommandé d'administrer la Ceftriaxone seule, par une voie séparée et qu'il ne faut pas mélanger les solutions de cet antibiotique à d'autres médicaments contenant du calcium. Une modification du RCP a été effectuée pour éviter tout risque d'IPC (40).

Encore en 2002, un cas de décès a été rapporté à la suite de l'administration de gluconate de calcium et de Ceftriaxone chez un nouveau-né, et cela malgré des voies d'abord et des heures d'injection différentes. Ceci suggère donc une précipitation in vivo. Ce cas a conduit à l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance et les résultats de cette analyse ont confirmé que, du fait de son risque de précipitation avec les sels de calcium, la Ceftriaxone peut être à l'origine d'accidents graves voire fatals chez le nouveau-né et le prématuré, et de lithiases biliaires et rénales, notamment chez le nourrisson et l'enfant.

L'agence a jugé nécessaire, suite à ces événements et au vu de ces résultats, de modifier de nouveau les RCP des médicaments injectables à base de Ceftriaxone (Rocéphine® et ses génériques) afin de renforcer les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Effets indésirables » et « Incompatibilités ».



**Figure 9. Hypothèse de formation du précipité de Ceftriaxone de calcium**

En 2007, la *Food and Drug Administration* (FDA) publie une alerte avertissant du danger d'administrer la Rocephine® (Ceftriaxone sodique) avec des médicaments contenant du calcium tel que la nutrition parentérale. Le document décrit des cas de réactions fatales en néonatalogie ou des précipités ont pu être observés dans les reins et les poumons de nouveaux nés. Cette incompatibilité entraîne des risques cardio-pulmonaires réels chez le nouveau-né, qui doivent être connus (2). Il y a une possibilité de voir ce type d'interaction chez les patients de tout âge même si il n'y a pas eu de cas signalés chez les patients autres que les nouveau-nés (42). Suite à ces accidents, Le couple Ceftriaxone – calcium est ainsi bien documenté. Cependant, s'agissant d'autres IPC, très peu de données sont disponibles.

L'existence d'une IPC peut conduire à d'autres conséquences extrêmement graves comme l'occlusion et le dysfonctionnement de cathéters réduisant potentiellement l'efficacité

du traitement (échec thérapeutique) et les risques associés à la nécessité du changement de voies veineuses : thromboses, sepsis, insuffisance veineuse chronique, l'embolie pulmonaire, le pneumothorax et le risque hémorragique (43). Ces erreurs pourraient être prévenues, mais le manque de données dans la littérature et l'absence de guidelines standardisées compliquent la prise en charge (44).

En 1994, une alerte de la FDA fait mention de 2 détresses respiratoires suite à la combinaison de sel de calcium et de phosphate dans l'alimentation parentérale. Les concentrations du calcium et du phosphore dans la formule étaient dans les normes. Ceci suggère que d'autres facteurs contribuent à la cristallisation (la durée du stockage de la NP, la température, pH,..) (45) (46) (47). Deux décès ont été également rapportés chez deux jeunes femmes avec des infections pelviennes. Leur autopsie a révélé des embolies pulmonaires diffuses contenant du phosphate de calcium (37)(2). Depuis, diverses stratégies ont été déployées pour limiter le risque de formation de phosphate de calcium peu soluble. Nous citons à titre d'illustration, le remplacement des sels de calcium et de phosphate inorganiques par des sels organiques, moins susceptibles de précipiter et le recours à des courbes de précipitation pour que les concentrations critiques de ces deux électrolytes ne soient pas dépassées (2).

Une association a également été mise en évidence entre une forte charge particulaire (contamination du perfusât) due à la précipitation et l'apparition d'un Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique (SIRS) (48). Les SIRS sont responsables d'altérations physiopathologiques importantes chez les patients, Ils se manifestent par une réaction inflammatoire généralisée induisant une vasodilatation et des lésions endothéliales diffuses. Les SIRS constituent une vraie problématique en USI, ils peuvent affecter entre 40 et 50% des patients (48) (49) (50).

Jack *et al* ont conduit une étude prospective, monocentrique dans l'objectif d'évaluer l'effet de la filtration sur la réduction des complications incluant le SIRS, le sepsis, les défaillances d'organes et les thromboses, chez les enfants en USI pédiatrique. Au total, 807 patients ont été randomisés selon deux groupes, un groupe témoin (contrôle) et un groupe pour lequel un filtre en ligne était disposé dans le montage de perfusion. Cet étude a permis de mettre en évidence une réduction significative du taux global des complications ( $n = 166$  [40.9 %] vs.  $n = 124$  [30.9 %];  $P = 0.003$ ) en faveur du groupe filtre. La même conclusion a été émise en ce qui concerne le risque de développer un SIRS ( $n = 123$  [30.3 %] vs.  $n = 90$  [22.4 %];  $P = 0.01$ ), témoignant ainsi de l'impact de la contamination particulaire du perfusât sur ce risque (48).

Ces mêmes auteurs ont étudié ensuite l'effet de la filtration sur la réduction des complications chez des enfants atteints de pathologie cardiaque. Une réduction significative du taux de SIRS a été montrée (-11.3 %; intervalle de confiance 95 % de -21.8 à -0.5 %) en faveur du groupe filtre ce qui confirme les résultats observés auparavant (50).

Boehne *et al* ont ensuite évalué l'influence de la filtration en ligne sur la fonction de différents organes en se basant sur les résultats de l'étude citée précédemment. Les deux groupes ont été comparés en ce qui concerne les différences de taux d'incidence de dysfonctionnement des différents organes. La différence en faveur du groupe filtre été statistiquement significative sur le plan respiratoire (-5,06%; IC 95% : -9,52 à -0,59%), rénales (-3.87%; IC 95% : -0.15% à -7,58) et hématologique (-3.89%; IC 95% : -7,26 à -0,51%). Aucune différence n'a été démontrée pour les effets cardiovasculaires, hépatiques ou dysfonctionnement neurologique entre les deux groupes. Ces résultats soutiennent donc l'hypothèse de l'effet néfaste de particules sur la fonction des organes. Ces particules peuvent chez des patients en USI notamment conduire à des détériorations de la microcirculation et induire des hypercoagulabilités et des réactions inflammatoires avec des effets délétères sur les fonctions des organes (43).

Ces études montrent bien l'apport des filtres en ligne en termes de réduction des complications liées à la formation des particules, mais des études sur leurs avantages et inconvénients doivent être réalisées afin de s'assurer de leur innocuité (adsorption du produit).

Et au final, nous parlerons de l'inactivation du produit. Nous prenons comme exemple les anti-infectieux. Ces derniers ont été étudiés du fait de l'importance de l'inactivation. En effet, pour d'autres médicaments, la baisse de l'activité peut être compensée par une augmentation de la vitesse du pousse-seringue, car l'effet recherché est immédiatement évaluable (exemple des sédatifs). L'effet des anti-infectieux est plus indirect et l'efficacité se verra sur la destruction des micro-organismes.

L'importance du phénomène est augmentée du fait de la tendance actuelle à perfuser les antibiotiques sur une durée plus longue. Citons comme exemple, la perfusion prolongée de pipéracilline-tazobactam ou de carbapénèmes, voire en continu comme c'est le cas de la vancomycine et la ceftazidime. Ces perfusions prolongées sont justifiées par l'efficacité sur la destruction des bactéries. Voici quelques exemples :

- les aminosides peuvent être inactivés par la carbénicilline (51) ou précipiter par contact avec l'héparine (52).
- la ceftazidime pour laquelle une incompatibilité avec la vancomycine, la nicardipine, le midazolam et le propofol a été mise en évidence (53).
- la vancomycine a largement été étudiée, en raison de son utilisation en perfusion continue. Les incompatibilités ont nombreuses, nous citons celles avec plusieurs  $\beta$ -lactamines (pipéracilline/tazobactam, ceftazidime,..) ainsi qu'avec le propofol, l'acide valproïque, la phénytoïne, la méthylprednisolone et le furosémide (53).

## IV- Etudes sur les IPC et leurs limites

La stabilité des mélanges de produits pharmaceutiques et leurs compatibilités est un domaine vaste. A ce sujet, les données de la littérature sont rares et parfois contradictoires. Néanmoins, de nombreuses études ont montré que des médicaments étaient régulièrement administrés ensemble alors qu'ils étaient incompatibles ou qu'aucune donnée sur leur compatibilité n'était disponible (10).

Une méta-analyse a montré qu'il y a beaucoup plus de données sur les incompatibilités physiques que sur les incompatibilités chimiques (45% vs 9%). Les auteurs ont montré aussi que les informations existent seulement pour 441 sur 820 combinaisons possibles (54%). Sur ces 441 combinaisons, 67 (15%) étaient incompatibles et 39 (9%) pour lesquelles nous avons des informations contradictoires (35).

La concentration des médicaments variait selon les études et ces dernières divergeaient sur d'autres points (32). En effet, la méthodologie des études est différente conduisant à des informations contradictoires dans 10 % des cas (35). C'est le cas par exemple avec Husson *et al* qui trouvaient des résultats contradictoires sur la compatibilité de l'héparine et l'ondansetron avec la nutrition parentérale comparés à ceux énoncés par Trissel *et al*. Les auteurs émettent l'hypothèse que ces résultats sont peut-être dus à la différence de concentration des mélanges, de la composition de la nutrition parentérale et de la méthode de simulation de la perfusion en Y(31).

En plus des informations contradictoires, la plupart des articles publiés ont fourni seulement des évaluations partielles, et ne cherchent pas sur tous les aspects de la stabilité et de la compatibilité médicamenteuse. Certains articles fournissent des évaluations de la stabilité/compatibilité physique et de la stabilité chimique (54) mais la majorité sont consacrés uniquement à l'aspect physique ou examinent seulement la stabilité chimique (1) (55).

A titre d'illustration, une étude évalue la compatibilité « physique » de l'héparine à 10 U.mL-1 ou à 5000 U.mL-1 en mélange avec différents antibiotiques (la Cefazoline® à 10 mg.mL-1, l'ampicilline à 10 mg.mL-1, la pipéracilline à 40 mg.mL-1 et la vancomycine à 2,5 mg.mL-1). Les auteurs vont, cependant, plus loin en testant, de plus, l'efficacité in vitro de l'héparine après mélange à l'un des antibiotiques de l'étude (mesure du temps de céphaline activée). Les auteurs ne constatent aucun précipité ni changement de couleur et l'activité de l'héparine n'a montré aucune variation significative (56).

Une autre limite est que les études rendent compte de la réaction engendrée par le mélange de seulement deux médicaments à la fois et à des concentrations bien précises (32). Cela n'a rien de surprenant compte tenu de la complexité, la difficulté et le coût de la réalisation de telles recherches. Parfois, le pH de la solution résultante ainsi que la concentration en principe actif sont évalués (1).

Il faut aussi noter que constater la précipitation ou tout autre changement physique peut constituer une incompatibilité. Cependant, l'absence de tels changements n'exclut pas une détérioration chimique. Dans certains cas, les médicaments initialement désignés comme étant compatibles en raison d'une absence de changement visuel ont ensuite démontré subir une décomposition chimique. De même, la stabilité chimique n'exclut pas la présence de niveaux inacceptables de particules. Citons par exemple le cas de la leuovorine calcique et le fluorouracile pour lesquels des analyses HPLC ont montré la stabilité chimique pendant de longues périodes dans plusieurs études, mais des années plus tard, des épisodes répétés de colmatage du filtre ont conduit à la découverte de quantités inacceptables de particules dans des mélanges de ces médicaments (1).

Enfin, bien que les articles scientifiques à propos des mécanismes d'IPC soient abondants, certains médicaments sont peu investigués malgré leur usage très courant (37).

Au vu de toutes ces constatations, les données de la littérature ne sont donc valables que dans les conditions d'expérience ne correspondant pas toujours à la pratique clinique. L'information trouvée doit être interprétée avec prudence avant d'être appliquée dans la pratique quotidienne.

Malgré le fait que les données qualitatives sur les incompatibilités médicamenteuses soient nombreuses, seules quelques études ont évalué les problèmes de compatibilités physico-chimiques dans la pratique quotidienne des unités de soins. Parmi celles-ci, on peut citer (57) (37) :

- Une étude britannique conduite chez des patients adultes de soins intensifs. Elle a mis en évidence que, sur 42 couples de médicaments observés, aucune information de compatibilité n'était disponible dans 48% des cas (37).
- Une étude réalisée au Canada, dans 13 services de réanimation, met en évidence que 8.5% des patients avait des associations inappropriées (40 associations médicamenteuses pour 37 patients). Pour 25 patients sur les 37, il était possible de réorganiser les médicaments

sur les voies d'abord pour éviter ces associations. La majorité (77,8%) des associations inappropriées ne disposait pas de données de stabilité dans la littérature. Parmi les limites de cette étude, la prise en compte uniquement des perfusions continues (37).

- Une étude allemande a été réalisée sur les prescriptions de 100 patients en rétrospectif. Elle met en évidence que sur 3617 associations, 7,2% étaient incompatibles. Suite à cette constatation, des protocoles ont été mis en place. Une étude prospective a donc été menée et montré la réduction de 58% des associations inappropriées après la mise en place de ces plans d'action (57) (37).
- Gikic *et al.* ont étudié la situation dans le service pédiatrique de soins intensifs d'un CHU pendant 30 jours. Ils ont observé que 26 médicaments différents ont été utilisés dans les traitements des 19 patients, chaque ordonnance ayant comporté en moyenne 6,5 spécialités ( $\pm 2,8$ ). Parmi toutes ces administrations, 3,4% étaient incompatibles entre elles (58).
- Une étude Suisse en soins intensifs de l'adulte durant 4 mois a montré que sur 1913 combinaisons différentes recensées, 4,4% étaient incompatibles. Ces faibles fréquences de couples incompatibles ont été obtenues grâce à certaines démarches préventives, comme un code couleur sur les étiquettes des médicaments en fonction de leur pH (59).
- Une étude en république tchèque conduite en prospectif chez 82 patients dans deux unités : médicale et chirurgicale. Les auteurs ont trouvé un taux d'incompatibilité de 6.82% sur 220 combinaisons observées dans l'unité médicale et 2.16% sur 139 dans l'unité chirurgicale (60).
- En France, nous avons déjà évoqué l'étude conduite par Tissot *et al* en 1999. Ces auteurs ont observé 19 IPC sur 102 actes infirmiers (18.6%)(28). Plus récemment encore, Nouvel *et al* ont conduit une étude observationnelle prospective dans les deux services de réanimation du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS). Les résultats montrent que le nombre moyen de médicaments injectables par patient était de  $6,7 \pm 2,5$ . Au total, 8.5 % des 962 associations médicamenteuses étaient incompatibles et 39.6 % sont sans données disponibles (61).

## V- Gestion des IPC

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la prise en charge de pathologies lourdes en réanimation implique des polymédications justifiant des plans d'administration complexes. Des accidents iatrogènes évitables relevant d'IPC lors de mélanges inappropriés de médicaments injectables ont été décrits. Organiser l'administration des médicaments pour éviter les incompatibilités est donc essentiel pour améliorer la qualité de la prise en charge thérapeutique du patient en proposant une aide à la gestion des médicaments sur les voies d'abord. Le personnel médical doit s'assurer, entre autres, que l'administration de différents médicaments intraveineux ne porte pas préjudice au patient (62).

Face à la question d'IPC aux conséquences potentielles graves et dont la fréquence est probablement sous-estimée, le principe de précaution prévaut. Il faut également considérer le risque lié à la pose de cathéters veineux supplémentaires chez un patient (2).

Il existe très peu de recommandations portant sur le management clinique des IPC des médicaments intraveineux (in vivo). Néanmoins, le pharmacien et le soignant ont à disposition quelques ouvrages de référence et bases de données contenant des résultats de tests d'incompatibilités entre les médicaments. La plupart de ces données ont été obtenues après analyse des mélanges 1:1 de couples de médicaments en solution (in vitro). La recherche de particule visible (à l'œil nue) ou de particules non visibles (par blocage de la lumière) permet d'évaluer la compatibilité physique. La compatibilité chimique quant à elle est évaluée par un dosage par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) (2). Lorsque les données sont absentes, il est utile de réaliser des tests d'évaluation visuelle de compatibilité physique directement dans l'unité hospitalière concernée (62).

Pour obtenir des informations globales sur les compatibilités ou incompatibilités démontrées pour un médicament, on retrouve plusieurs outils :

### V.1 Ouvrages de référence et bases de données

#### **Handbook on Injectable Drugs par L. Trissel**

Il regroupe en monographies, par principe actif, les informations issues des publications. Chaque monographie comporte un grand nombre d'informations : Le pH après reconstitution, l'osmolarité de la solution obtenue, la photosensibilité, le comportement en fonction de la

température, ou bien encore la compatibilité avec tel ou tel type de matériau,... Les données sont regroupées dans des tableaux résumant les compatibilités en mélange et/ou lors de l'administration en Y avec d'autres médicaments pour des concentrations données.

### **Base de données Micromedex® 2.0**

Elle regroupe les données en monographies par principe actif, ainsi que des recommandations à propos de leur administration. Les monographies sont plus courtes, ce qui en fait une référence plus facilement utilisable en pratique que le Handbook.

### **King Guide to parenteral admixtures**

C'est un guide payant sous forme papier et accessible par Internet.

### **Base de données Stabilis 4.0**

Son but est la bonne utilisation des médicaments injectables en milieu hospitalier. En Français. La base de données est mise à jour très régulièrement et d'accès gratuit à des monographies de compatibilité des médicaments avec les solvants, la lumière, la température, la nutrition parentérale, les autres médicaments. Mais il est nécessaire de se familiariser avec les logos, l'interface est alors très interactive, ce qui permet de trouver rapidement la réponse souhaitée, bien que celle-ci soit encore une fois soumise aux concentrations étudiées.

Ce sont des ouvrages réalisés à partir de l'ensemble des publications sur la problématique des IPC. Ces données ont toutefois plusieurs limites comme nous l'avons détaillé dans le chapitre précédent :

- Tout d'abord, elles ne sont valables que pour les concentrations et les durées de contact testées in vitro. Ainsi, elles ne peuvent servir de façon formelle que si les concentrations des médicaments à administrer dans les unités de soins sont inférieures ou égales aux concentrations testées. De plus, les mélanges testés ne contiennent que deux médicaments à la fois (étude de la compatibilité pour des couples de médicaments uniquement). Les résultats obtenus ne sont donc valables que dans les conditions expérimentales, qui ne correspondent pas toujours à la pratique clinique. L'information trouvée doit donc être interprétée avec prudence avant d'être appliquée à chaque situation.
- Certains médicaments testés ne l'ont pas été dans tous les solvants disponibles (par exemple uniquement dans du NaCl ou dans du G5) et la composition de certains médicaments peut varier d'un pays à l'autre. Les données ne sont donc formellement valables que dans les

conditions expérimentales, c'est-à-dire que si le solvant utilisé et la composition du médicament sont les mêmes (2).

- Certains médicaments, bien que leur usage soit pourtant très courant, restent peu étudiés. Nous citerons le cas du paracétamol ou du Phloroglucinol (Spasfon®).
- Finalement, comme nous l'avons déjà évoqué, il y a une abondance des articles sur les mécanismes d'IPC mais moins sur la fréquence dans le milieu hospitalier (57). En plus, ce sont souvent des références américaines et compliquées à utiliser en routine.

En somme, les catalogues disponibles sur le sujet sont, certes, très riches en informations, mais demeurent très théoriques et difficiles à appréhender par le personnel soignant en vue d'une réponse rapide à un problème pratique où le temps fait fréquemment défaut. Ces données, d'extrapolation délicate, sont ainsi soumises à l'interprétation et ne sont donc guère adaptées aux réalités d'un service hospitalier au quotidien. C'est pourquoi, certains hôpitaux ont mis en place des stratégies pour faciliter le travail des soignants et éviter les mélanges de produits incompatibles (10). Dans plusieurs hôpitaux de France et de Suisse, des documents internes, rédigés par des pharmaciens, ont donc vu le jour afin de faciliter l'accès des soignants aux informations IPC. Ces outils seront détaillés dans le chapitre suivant.

## **V.2 Outils pratiques**

Pour prévenir les IPC, plusieurs outils sont utilisables dans les services hospitaliers :

- Des tableaux à double entrée, listant les produits couramment utilisés dans un service hospitalier donné et indiquant s'ils sont compatibles entre eux et à des concentrations bien précises. Cependant, ce type de tableau doit être utilisé avec précautions s'il n'a pas été conçu pour l'unité de soins concernée car des changements de solvants, de concentrations, de température ou de pratiques, peuvent engendrer des données différentes.
- Des bases de données spécifiques peuvent également être créées et mises à disposition des services afin de contrôler les compatibilités physico-chimiques des produits utilisés.

- Des fiches de recommandations, des guides d'utilisations, des cours en lignes et des communications orales
- Des codes couleurs en fonction du pH des produits utilisés

Le système documentaire mis en place par les pharmaciens des hôpitaux de Lausanne et de Genève est le plus important de ces outils. Ce système s'appuie sur les références bibliographiques énoncées dans la partie précédente (Trissel, Micromedex, King,...). Il se compose :

- De fiches de recommandations où les questions à se poser sont clairement abordées et les concepts inhérents au problème IPC sont rappelés.

Lien internet : <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/incompat.pdf>

- D'un tableau type matrice de compatibilité des médicaments injectables. Néanmoins, ce tableau n'est pas complet, notamment pour les médicaments, non commercialisés aux USA, qui ont fait l'objet de peu d'études et pour lesquels nous disposons que de données partielles. Il faut également préciser que les compatibilités, lors d'association de trois médicaments ou plus qui est une pratique courante en USI, sont rarement documentées.

Lien internet : [http://pharmacie.hugge.ch/infomedic/utilismedic/HUG\\_CompatAdm\\_DCI.pdf](http://pharmacie.hugge.ch/infomedic/utilismedic/HUG_CompatAdm_DCI.pdf)

Ils existent également des tableaux type matrice selon le type d'activités:

Service oncologie : [http://files.chuv.ch/internet\\_docs/pha/medicaments/pha\\_phatab\\_compatibilitecytos.pdf](http://files.chuv.ch/internet_docs/pha/medicaments/pha_phatab_compatibilitecytos.pdf)

Service pédiatrie : [http://files.chuv.ch/internet\\_docs/pha/medicaments/pha\\_phatab\\_compatibilitessip.pdf](http://files.chuv.ch/internet_docs/pha/medicaments/pha_phatab_compatibilitessip.pdf)

- Des guides adaptés aux types de service :
  - Guide d'administration des médicaments injectables chez l'adulte :  
Lien internet : [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/adulte\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/adulte_admin_medic_inj.pdf)
  - Guide d'administration des médicaments injectables couramment utilisés en pédiatrie par voie parentérale :  
Lien internet : [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf)

- En plus de ce système documentaire, nous avons :
  - o Des communications orales afin de sensibiliser aussi bien les étudiants que le personnel (médecins, pharmaciens, infirmiers), nous citons comme exemple le Symposium « Perfusion, Médicaments et Incompatibilités ». XVe Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Février 2014, Grenoble, France.  
Au sein du CHU de Grenoble, le problème a été pris en compte depuis plusieurs années et a fait l'objet de posters d'aide à la préparation et à l'administration destinés au personnel infirmier ainsi que des communications orales d'information et de sensibilisation
  - o Des cours en ligne se trouvant sur le portail de l'Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophones. Nous retrouvons également divers cours sur internet mis en place par les professionnels de différents établissements de santé notamment ceux des USI.
  - o Des tableaux plus simples insistant sur la non-compatibilité des médicaments avec des pH très différents, le tableau III donne des exemples de produits avec des pH acide et alcalin. De manière générale, il est recommandé d'éviter d'administrer simultanément des médicaments présentant des pH en solution très différents sur une même voie. En effet, des écarts de pH importants peuvent entraîner des précipitations dans la ligne de perfusion (22).
- Une autre solution proposée est l'utilisation de codes couleurs pour éviter les incompatibilités entre acides et bases : étiquetage avec des couleurs des différents pH sur les étiquettes de rangement des médicaments (63) :
  - Groupe **rouge**: médicament IV avec pH acide ou avec incompatibilité fréquente avec le groupe bleu
  - Groupe **jaune**: médicament IV avec pH neutre ou avec compatibilité fréquente à l'intérieur du groupe
  - Groupe **bleu**: médicament IV avec pH basique ou avec incompatibilité fréquente avec groupe rouge
  - Groupe **noir**: médicament devant être administré seul

<b>Médicaments acides : pH &lt; 7</b>			
<b>Médicament</b>	<b>pH</b>	<b>Médicament</b>	<b>pH</b>
Amiodarone HCl	4,1	Gentamycine sulfate	3 – 5,5
Atropine sulfate	3 – 6,5	Halopéridol lactate	3 – 3,6
Buprénorphine HCl	3,5 - 5,5	Midazolam HCl	3
Adrénaline	3	Morphine HCl	3.5
Clonazepam	3,5	Norépinéphrine bitartate	3 – 4,5
Dobutamine HCl	2,5 – 5,5	Ondansetron HCl	3,3 – 4
Dopamine HCl	2,5 – 4,5	TPN (nutrition parentérale totale)	5,0 – 6,0
Doxorubicine HCl	2,5–4	Vancomycine HCl	2,5 – 4,5
<b>Médicaments alcalins : pH &gt; 7</b>			
<b>Médicament</b>	<b>pH</b>	<b>Médicament</b>	<b>pH</b>
Acétazolamide sodique	9,2 – 9,6	Furosémide sodique	8,0 – 9,3
Aciclovir sodique	10,5 – 11,6	Ganciclovir sodique	11
Allopurinol sodique	11,1 – 11,8	Phénobarbital sodique	8,5 – 10,5
Azathioprine sodique	9,6	Phénytoïne sodique	12,0 – 12,5
Co-trimoxazole	10	Thiopental sodique	10,2 – 11,2

**Tableau III. Exemple de médicaments avec des pH acides et alcalin (10)**

Une étude datant de 2010 a évalué l'intérêt de ces différents référentiels et outils dans la prévention des IPC, à la fois pour les équipes pharmaceutiques et infirmières. Les auteurs ont donc étudié quatre critères afin de les comparer via un score global (précision, complétude, exhaustivité et applicabilité des outils) (tableau IV), après sélection de 40 combinaisons de médicaments incompatibles (44).

Tool	Time	Design	Ergonomics	Reliability	Usefulness	Applicability score <sup>a</sup>
pH	150	46	58	18	26	298
CHUV	150	39	38	18	21	266
Ref	50	50	50	50	50	250
King	100	32	34	23	21	211
NeoF	75	37	40	21	18	191
Perf	50	36	34	39	32	191
Thé	27	42	41	39	38	188
Stab	33	27	13	29	10	112
KIK	27	22	21	18	17	105

*Ref* Trissel's Handbook \*  
*The* Thériaque database, *Perf* Perfysi database, *CHUV* CHUV's cross-table, *King* King cross-table wall chart, *NeoF* Neofax handbook, *Stab* Stabilis database, *pH* pH cross-table, *KIK* software  
<sup>a</sup> See Appendix for calculation details

**Tableau IV. Comparaison des différents outils utilisés pour la gestion des IPC**

Le meilleur score global est obtenu lors de l'utilisation de la base de données Thériaque. Elle permet de détecter les IPC avec une spécificité et une sensibilité supérieures à 94%. Thériaque constitue ainsi un excellent support décisionnel dans la détermination des cas d'IPC. Cependant, le pH a eu le plus important score pour l'applicabilité (44).

## **Le pharmacien et la question des IPC :**

L'implication de la profession de pharmacien dans les questions concernant la compatibilité des médicaments administrés par voie IV remonte à plus de 50 ans. Le premier document de recherche publié sur ce sujet est paru en 1955 dans l'ancien Bulletin de la Société Américaine des Pharmaciens d'hôpitaux. Robert C. Bogash, le directeur du département de pharmacie à Lenox Hill Hospital à New York, a écrit un article intitulé «compatibilités et incompatibilités de certains médicaments à administration parentérale" où il a présenté les résultats de compatibilité sur un éventail de combinaisons de médicaments. Il a également noté l'importance de la prise de conscience pharmaceutique par rapport à ces phénomènes (1).

Le pharmacien a un rôle très important en raison de son expérience clinique et de son expertise dans la compréhension des phénomènes physico-chimiques associés aux incompatibilités médicamenteuses. En effet, les études pharmaceutiques permettent d'avoir un bagage scientifique complet dans la chimie du médicament, ceci n'est pas le cas des autres professions de la santé. Il peut sensibiliser le personnel sur les mélanges à proscrire et ceux à favoriser, et soutenir les équipes médico-soignantes dans la gestion des perfusions sur les différentes voies d'abord, en offrant une formation au chevet du malade ou en élaborant des tableaux de compatibilités médicamenteuses en fonction des données de la documentation scientifique ou de tests *in vitro* qu'il peut réaliser lui-même au laboratoire (2) (12). La capacité à prévoir le comportement des acides et des bases en solution est d'un apport très important pour la bonne utilisation des médicaments.

L'absence de données publiées peut constituer une limite et poser problème dans certaines situations. C'est le cas par exemple lors de l'administration d'un médicament à des concentrations plus élevées que celles testées *in vitro* ou l'administration d'une nutrition parentérale dont la composition varie pour chaque produit. Les tests effectués directement par le pharmacien ou le soignant peuvent alors être très utiles pour prévenir l'incompatibilité.

Alors que des données d'incompatibilité représentent une contre-indication claire à l'administration concomitante de médicaments dans une même poche ou en Y, l'absence de telles données comme nous l'avons bien précisé précédemment (cas de données inexistantes ou portant sur des concentrations inférieures à celles administrées dans l'unité de soins) représente une zone grise où une décision doit être prise en fonction du contexte et de façon pluridisciplinaire. Dans cette situation, le pharmacien clinicien peut apporter une réelle valeur ajoutée en analysant la situation en pratique. Il peut également apporter son expertise dans le domaine des dispositifs médicaux qui peuvent être utilisés pour prévenir les IPC. Généralement, le recours à des filtres en ligne peut fournir une sécurité supplémentaire en cas de précipitation d'un médicament comme nous l'avons évoqué précédemment. D'autre part, de nouveaux dispositifs prometteurs permettant une séparation physique des fluides administrés de manière concomitante apparaissent sur le marché (64). Enfin, nous rappelons que l'évaluation de données de compatibilité est subjective et que leur interprétation peut varier d'un pharmacien à un autre (44). Une évaluation des cas compliqués par plusieurs pharmaciens cliniciens est donc souhaitable.

La prévention des IPC fait donc partie intégrante des missions du pharmacien clinicien qui travaille dans les services à hauts risques où la voie injectable est de loin la plus utilisée.

## **Gestion pratique d'une IPC : Quelle démarche pour résoudre une question d'incompatibilités?**

Les questions d'IPC d'origine médicamenteuse sont souvent complexes surtout en milieu hospitalier et plus particulièrement dans les USI. En pratique quotidienne, pour le personnel soignant, voici quelques règles à respecter pour prévenir les incompatibilités (2)(10). Il est nécessaire de procéder par étapes et en collaboration avec le pharmacien clinicien:

- 1-** Le patient a-t-il d'autres accès veineux? Est-il possible de lui poser une voie veineuse supplémentaire? Un des médicaments pourrait-il être administré par une autre voie?
- 2-** Données de littérature : Existe-t-il dans la littérature ou les bases de données spécialisées, des données de compatibilité des médicaments concernés, aux concentrations utilisées ?
- 3-** Expérience pratique : Avons-nous déjà une expérience pratique de ce type de mélange? Il est important de rester prudent même si les mélanges sont connus car certaines réactions ne

sont pas nécessairement visibles à l'œil nu et les conditions peuvent changer d'une fois à l'autre (différence de concentration utilisées, de solvant, de temps de contact,... etc.)

4- Données du fabricant : Les fabricants des produits pharmaceutiques ont-ils des données de compatibilités spécifiques pour ces produits ?

En effet, les fabricants récoltent parfois les données des utilisateurs et peuvent nous renseigner sur la compatibilité de leur produit avec d'autres médicaments utilisés en association. Ils peuvent aussi avoir réalisé des tests d'incompatibilités entre leur produit et les médicaments ou solvants les plus souvent utilisés en même temps.

5- Propriétés physico-chimiques des produits : Les produits sont-ils stables, ont-ils un caractère plutôt acide ou basique ?

Les analogues chimiques ou famille de médicaments réagissent souvent de façon similaire et leurs caractéristiques chimiques permettent de prédire le type de réaction attendue.

6- Solvants utilisés : Les deux solutions le plus couramment utilisées, ont des pH différents : (Glucose 5% ou 10% : pH entre 4.5 et 5) ; (NaCl 0.9 % : pH entre 7.0 et 7.5)

7- Favoriser la prudence : Il faut savoir que pour un mélange de médicaments, nous n'avons pas toujours de données concernant sa compatibilité physico-chimique. Favoriser la prudence et recommander autant que possible de passer les produits séparément peut alors s'avérer utile.

8- Surveiller l'administration et le suivi du patient : il faut contrôler visuellement la solution à injecter avant toute administration. Il est également important de surveiller les signes cliniques du patient et de penser à une éventuelle IPC lors de diminution ou d'absence d'effet thérapeutique.

En résumé :

- Il faut toujours se demander si les produits sont compatibles avant de les mélanger ou les administrer en Y.
- Etablir des fiches pour les médicaments courants et qui posent souvent des problèmes d'IPC :
  - Médicaments acides et basiques : ne pas administrer par la même voie veineuse des médicaments extrêmement acides et basiques
  - La nutrition parentérale

- La prudence s'impose en cas d'absence de données : si l'administration concomitante de deux médicaments pour lesquels il n'existe pas de données de compatibilité sur la même voie est inévitable, il faut au minimum minimiser le temps de contact entre eux en les administrant plutôt en Y et en évitant les prolongateurs (toujours placer la connexion au plus proche du patient).
- Bien rincer les tubulures entre deux administrations de solutions médicamenteuses
- Contrôler visuellement une solution avant de l'administrer à la recherche de particules visibles
- Le sang et ses dérivés doivent toujours passer sur une voie veineuse dédiée
- Et faire des tests de laboratoire si nécessaire afin de vérifier la compatibilité entre médicament

## Objectif de l'étude

Comme nous l'avons bien précisé, les infirmiers de réanimation prennent en charge des patients complexes, polypathologiques et recevant de nombreux médicaments administrés pour la plupart par voie intraveineuse. Ils sont donc confrontés quotidiennement aux problématiques de préparation et d'administration de ces médicaments, alors répartis en fonction des voies d'abord et des équipements des patients. Le contact entre les injectables peut induire la survenue d'incompatibilités physico-chimiques (IPC).

L'objectif principal de notre travail est d'uniformiser et rendre adaptées en les sécurisant les pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables au sein de l'unité de réanimation médicale au CHU de Grenoble. Pour cela, une étude prospective observationnelle mono-centrique a été conduite entre octobre 2013 et octobre 2015. Elle visait à évaluer les pratiques de préparation et l'administration des médicaments injectables, de quantifier les IPC par observation directe des rampes, et de mettre en place des outils permettant d'uniformiser les pratiques et de maîtriser la problématique des IPC.

## **PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE**

# I- Introduction

La problématique des IPC, est particulièrement pertinente en unité de réanimation. Beaucoup de médicaments sont administrés par voie injectable, simultanément et très souvent en continu (60). Dans ce contexte, se pose la question de l'administration simultanée de plusieurs médicaments sur une même voie d'abord, en sachant que le nombre de voies est souvent limité chez ces patients (61). Les prescriptions évoluent tout au long de la journée, favorisant ainsi le risque d'administration simultanée de spécialités pharmaceutiques incompatibles, et comportent, le plus souvent, une dizaine de spécialités avec des plans de perfusion plus ou moins complexes.

Les médicaments injectables sont souvent préparés au sein même de l'unité (mélange ou dilution) ou réceptionnés sous forme prête à l'emploi. Ils se mélangent ensuite dans les tubulures lors de l'administration, ce contact peut conduire à des IPC avec une perte d'efficacité ou toxicité (65), ou un risque de précipités (obstruction du cathéter, emboles, Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique (SIRS)) (47)(48)(66).

L'étude Advanced réalisée en réanimation médicale au CHU de Grenoble a montré que 5% des VVC sont changées prématurément sur dysfonctionnement (15% pour les cathéters périphériques). Quelle est alors la part de l'obstruction due aux IPCs dans ces dysfonctionnements ?, qui ont par ailleurs, une incidence économique non négligeable et des risques associés à la nécessité du changement de voies veineuses (thromboses, sepsis, insuffisance veineuse chronique, embolie pulmonaire).

Les documents officiels et les études réalisées en matière d'IPC, sont peu nombreux, et ne sont pas aisément transposables en pratique quotidienne en USI (recommandations contraignantes, données partielles, méthodologies différentes). A ce sujet, et suite aux recommandations de la FDA concernant la Ceftriaxone et le calcium, certains auteurs mettent en lumière l'une des plus grandes difficultés du problème IPC en termes pratiques : comment réorganiser les schémas d'administration dans la pratique quotidienne d'une unité de soin pour réussir à se conformer aux avis des autorités compétentes ? (67).

Les infirmiers, responsables de l'organisation des médicaments sur les différentes voies d'abord, ont des connaissances insuffisantes sur la problématique des IPC. Dans les USI adulte,

18.6 % des erreurs infirmières concernent les IPC (28) (45). Le manque de données et la difficulté d'extrapolation conduisent à des questionnements quotidiens concernant la préparation et l'administration des médicaments injectables. Ils doivent ainsi se tourner vers les documents rédigés en interne qui reposent sur un travail long et complexe de recueil et d'analyse des données disponibles dans la vaste source que constitue la littérature scientifique. Cet exercice permet d'obtenir des éléments de réponse adaptés aux besoins.

Dans le cadre de la démarche d'amélioration continue entreprise par l'unité de réanimation médicale depuis des années, nous nous sommes posé la question suivante : *les pratiques du service sont-elles conformes aux recommandations ?*

L'objectif de ce travail était l'uniformisation des pratiques au sein de l'unité de réanimation médicale, pour réduire le risque d'EM en général et d'IPC plus particulièrement. Il évalue les pratiques de préparations et d'administration des médicaments injectables intraveineux avant et après la mise en place d'un ensemble d'actions correctives et préventives (CAPA) permettant de sécuriser et faciliter cette étape du circuit du médicament.

## **II- Matériels et méthodes**

### **II.1 Organisation générale de l'étude**

En septembre 2013, nous avons constitué un groupe de travail multidisciplinaire (infirmiers, pharmaciens, médecins) au sein de l'unité de réanimation médicale du CHU de Grenoble (2200 lits), pour évaluer les pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables et mettre en place les mesures nécessaires pour assurer une meilleure prise en charge thérapeutique pour les patients. L'unité comporte 18 lits répartis sur 4 offices de 4 ou 6 patients avec 2 infirmiers par office fonctionnant en 2 fois 12 heures. Les prescriptions médicales et la traçabilité de l'administration sont informatisées (logiciel REASIC, Clinisoft, General Electrics).

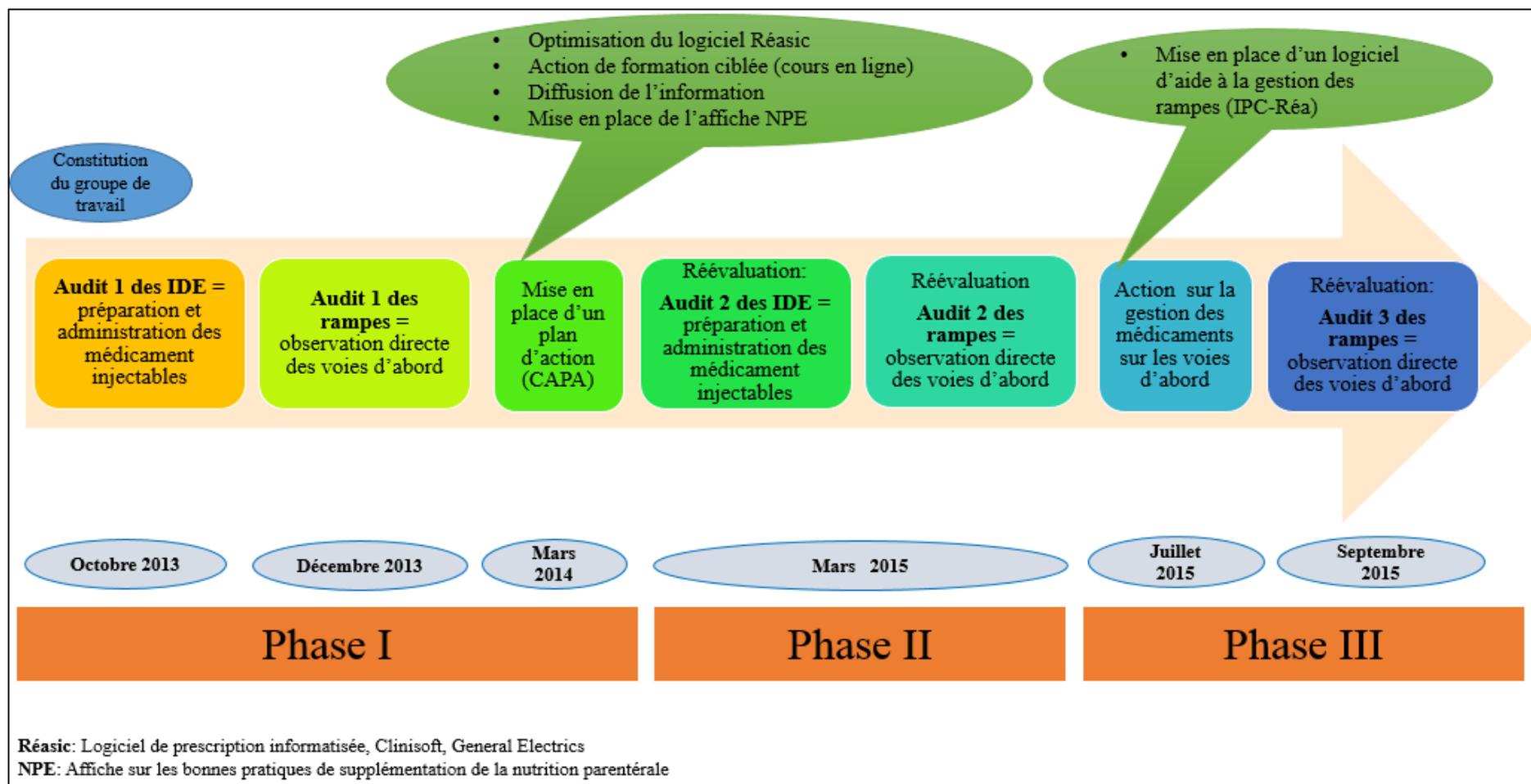
Nous avons réalisé une étude observationnelle mono centrique prospective de type avant/ après mise en place d'un ensemble d'actions correctives et préventives. L'étude est réalisée en 3 phases (figure 10). Pour les phases I et II, nous avons réalisé une évaluation des pratiques infirmières (audit IDE) lors de la préparation et l'administration des médicaments injectables ainsi qu'une observation directe des médicaments sur les voies d'abord (audit 1 et audit 2 des rampes). Lors de la phase III, seule l'observation des voies d'abord a été réalisée (audit 3 des rampes).

#### **Phase I (octobre 2013 à décembre 2013)**

Nous avons procédé à un état des lieux afin d'évaluer nos pratiques en termes de préparation et d'administration des médicaments injectables :

- a) L'évaluation des pratiques IDE a été effectuée par les IDE membres du groupe de travail grâce à des entretiens avec les membres de l'équipe IDE sur leurs habitudes de préparation et d'administration de 21 médicaments présélectionnés.

Cette évaluation a été réalisée en octobre 2013 avec un effet surprise (enquête sur 4 jours). Le questionnaire, anonyme pour être fiable et avoir une objectivité lors des réponses, était semi directif visant à recueillir les données déclaratives des IDE sur leurs pratiques. Il comporte des informations sur l'ancienneté de l'agent dans le service, la connaissance et l'utilisation des guides institutionnels et la traçabilité des injectables.



*Figure 10. Schéma général de l'étude pour l'uniformisation des pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables en réanimation médicale CHU de Grenoble*

- b) L'évaluation des pratiques de gestion des médicaments sur les voies d'abord et quantification des IPC par l'observation directe de ces voies réalisée en décembre 2013.

Chaque audit de rampes était réalisé 2 fois par semaine pendant 3 semaines (7 jours au total) par 2 observateurs dont l'un était constant sur toutes les observations. Toutes les observations ont été effectuées le matin entre 8h et 10h. Pour l'audit 1, l'observation des rampes a été effectuée en décembre 2013.

L'observation a concerné tous les patients présents au sein de l'unité. Les seules conditions étaient d'inclure des patients majeurs possédant au moins un accès veineux. Nous n'avons considéré que les médicaments administrés au moment de notre passage, par voie parentérale que ce soit en continu ou en discontinu. Nous n'avons pas différencié entre une administration en Y et dans une même poche.

Nous avons considéré les IPC avec les attentes, vecteurs, et programmes mais pas celles avec le solvant de dilution. Dans le cas où un médicament ne peut être solubilisé dans un solvant, et si ce dernier est présent comme médicament, nous n'avons pas considéré l'association comme IPC.

Tous les médicaments ont été analysés en termes de compatibilité ou incompatibilité à l'aide d'une matrice à double entrée issue des ouvrages de référence et des études disponibles sur la problématique des IPC.

Suite aux résultats obtenus lors de l'audit des IDE et de l'audit 1 des rampes, nous avons mis en place un ensemble d'actions qui sont :

- L'optimisation du logiciel REASIC pour que toutes les prescriptions soient fiables et pour prendre en compte les erreurs de solvant et de dilution. Les prescriptions disponibles dans le logiciel précisent donc systématiquement : le solvant, le volume de dilution, la durée d'administration, les précautions particulières quand il y en a (annexe 1) ;
- Un tableau récapitulatif des IPC avec un format poche pour faciliter son utilisation, sachant qu'une matrice à double entrée existait déjà dans le service depuis de nombreuses années ;
- La mise en place de l'affiche sur les bonnes pratiques de supplémentation de la nutrition parentérale (annexe 2) ;
- Un apport théorique à l'ensemble de l'équipe (cours en ligne pour les IDE et médecins prescripteurs, information des résultats à l'ensemble de l'équipe) ;

## **Phase II (réévaluation des pratiques, mars 2015)**

Nous avons réévalué les pratiques en mars 2015 afin de mesurer la pertinence des actions mises en place suite à l'état des lieux de départ, en utilisant les mêmes outils que lors de la phase I (audit des IDE par un questionnaire semi-directif, gestion des médicaments sur les voies d'abord par observation directe des rampes (audit2)).

## **Phase III (concerne uniquement la gestion des rampes, septembre 2015)**

Suite aux résultats de l'audit 2 des rampes, nous avons mis en place, en juillet 2015, un logiciel d'aide à la gestion des médicaments sur les voies d'abord. Ce logiciel a été créé à partir des données de la matrice à double entrée sous forme papier, elle-même issue d'autres sources bibliographiques (68) (69) (70), par un des membres du groupe de travail pluridisciplinaire. Ce logiciel nommé IPC-Réa est déployé au sein du service pour réduire les IPC. Il est accessible en ligne et est doté d'un accès sécurisé par identifiant et mot de passe. Il est adapté aux médicaments les plus utilisés en réanimation. Il intègre à ce jour 87 spécialités médicamenteuses et 289 IPC. Le principe consiste à entrer les différents médicaments de la prescription médicamenteuse d'un patient. Le logiciel analyse, par la suite, les IPC potentielles entre médicaments et également entre médicaments et solvants que nous avons répertoriés et propose un schéma de répartition de ces médicaments sur les voies d'abord (annexe 3).

Un 3<sup>ème</sup> audit des rampes a donc été réalisé en septembre 2015 pour évaluer l'apport du logiciel dans la maîtrise des IPC.

## **II.2 Collecte des données et analyse statistique**

Nous avons construit notre base de données en utilisant Microsoft Excel 2013 et les IPC sont évaluées avec le logiciel IPC-Réa. Pour l'analyse statistique des données, nous avons utilisé les tests suivants (test de comparaison de moyennes (Student, Wilcoxon, Anova à un facteur ou Kruskal-Wallis), test de comparaison de pourcentages (KHI2 ou probabilité exacte de Fisher), test de corrélation). Les tests non paramétriques ont été utilisés dans les cas où les

conditions de validité des tests paramétriques n'étaient pas remplies. Tous les tests ont été réalisés avec un risque de première espèce alpha de 5%.

## **II.3 Considérations éthiques**

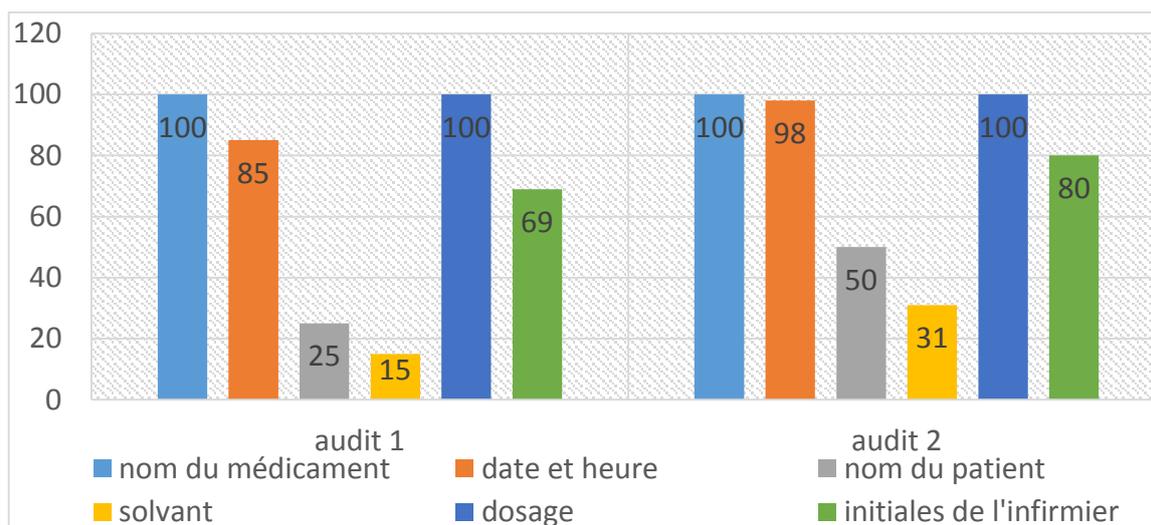
L'étude a consisté en une évaluation des pratiques de soins infirmiers et un programme d'amélioration de la qualité sans modification de la prise en charge thérapeutique directe des patients, ainsi leur consentement n'a pas été demandé. L'étude a reçu cependant l'approbation du comité d'éthique du CHU de Grenoble.

## **III- Résultats**

### **III.1 Audit des IDE sur la préparation des injectables**

La figure 11 représente les résultats obtenus lors de l'audit des IDE en phase I et II concernant la préparation et l'étiquetage des médicaments injectables. 48 IDE ont participé à cette évaluation de pratiques (98% du staff infirmier de l'unité). La participation au cours en e-learning a été très suivie par l'équipe soignante et médicale (n = 67 soit 89%).

Le taux de conformité de la préparation des injectables est faible (45%). Il est de 34% pour les antibiotiques. Les motifs de non-conformité sont pour 50% des volumes insuffisants, pour 20% des médicaments non protégés de la lumière, pour 15% des solvants inadéquats ou des administrations trop rapides. La mise à jour du logiciel de prescription électronique semble être bénéfique dans la préparation des médicaments injectables et leur étiquetage. Même si les scores ne sont pas tout à fait optimaux, les pratiques ont été améliorées.



**Figure 11. Données déclaratives des IDE concernant l'étiquetage des médicaments injectables en pourcentages**

Les IDE ont signalé avoir moins de difficultés dans la préparation de médicaments IV après les interventions, mais plus de difficultés dans l'organisation des médicaments sur les rampes (tableau V).

Difficultés rapportées par les IDE lors de la préparation des médicaments injectables	Audit 1	Audit 2
Choix du solvant	48%	23%
Choix du volume	56%	54%
Gestion des voies	62%	87%
Méconnaissance des IPC	77%	31%
Écart entre prescription sur le logiciel et bonnes pratiques	81%	35%

**Tableau V. Données déclaratives des IDE sur la préparation et l'administration des médicaments injectables**

## III.2 Gestion des rampes

Les résultats de l'observation directe des rampes durant les 3 audits sont représentés dans le tableau VI (le détail des résultats est rapporté en annexe 4).

Les données d'observation issues de 57 patients, 121 observations portant sur 773 médicaments contre 39 patients, 120 observations, impliquant 797 médicaments ont été analysés au cours de l'audit 1 et 2 respectivement (l'utilisation des différents médicaments est représentée en annexes 5,6, 7, et 8). Lors de l'audit 1, les patients avaient 2,7 ( $\pm$  0.8) voies

veineuses en moyennes contre 3,2 ( $\pm$  0.7) lors de l'audit 2. Les IPC persistent malgré les mesures préventives avec une IPC au moins dans 30 % des observations. Les médicaments impliqués ont montré des taux différents avant (héparine sodique, anti-infectieux, nicardipine, nutrition parentérale et électrolytes) et après (héparine sodique, sédatifs, curares, nutrition parentérale) la mise en place de l'ensemble des actions.

Caractéristiques	Audit 1	Audit 2	Audit 3
Nombre total d'observations (nombre de patients)	121 (57)	120 (39)	88 (45)
Nombre de médicaments (Nombre médicaments par observation)	773 (6.4)	797 (6.6)	598 (6.8)
Nombre de voies par observation en moyenne	2,7	3.2	2.9
Nombre d'opportunités d'IPC entre médicaments	1087	940	824
Nombre d'IPC total	43	50	23
Nombre d'IPC total / Nombre d'opportunités d'IPC (%)	3,95	5,31	2.79
Nombre d'observations concernées par une IPC (%)	37 (30.6)	37 (30.1)	18 (20.4)
Nombre de patients concernés par une IPC (%)	21 (36.9)	19 (48.7)	14 (31.1)
Nombre moyen de médicaments par observation en présence d'IPC (en absence d'IPC)	8.2 (5.6)	8.8 (5.3)	8.3 (6.4)
Nombre moyen d'opportunités par observation en présence d'IPC (en absence d'IPC)	13.9 (6.8)	12.1 (6)	14.5 (8)
Nombre moyen de voies chez les patients présentant une IPC (sans IPC)	2.8 (2.6)	3.5 (3.1)	3.2 (2.8)

**Tableau VI. Caractéristiques des patients et données sur les IPC (nombre, pourcentage, analyse en fonction des audits,..)**

Dans l'audit 3, nous avons 45 patients et 88 observations, L'analyse des observations met en évidence 23 IPC. Nous constatons une tendance globale à la diminution des IPC sur la plupart des médicaments avec une significativité statistique sur certaines classes médicamenteuse (figure 12). En effet, les tests statistiques montrent qu'il y a moins d'IPC concernant l'héparine sodique ( $p$ -value = 0.04), les curares ( $p$ -value = 0.05), le solumedrol et l'hydrocortisone ( $p$ -value = 0.03) dans l'audit 3 en comparaison à l'audit 2 (l'annexe 9 représente tous les résultats des tests statistiques effectués). Seule une tendance à l'augmentation des IPC en comparaison à l'audit 2 est notée concernant les classes médicamenteuses antalgiques et électrolytes (Tableau VII).

Spécialités	Audit 1			Audit 2			Evolution A1→A2	Audit 3			Evolution A2→A3
	Utilisation	IPC +	% IPC	Utilisation	IPC +	% IPC		Utilisation	IPC +	% IPC	
Héparine sodique	80	15	18.75	69	21	30.43	+ 62 %	43	6	13.95	- 54 %
Insuline rapide	66	1	1.51	74	3	4.05	+ 168 %	42	0	0	- 100 %
Amines	37	0	0	45	0	0	=	34	0	0	=
Sédation (Dexmedetomidine. Propofol. Midazolam)	41	5	12.19	76	13	17.10	+ 40 %	40	4	10	- 41,5
Antalgiques (Morphine. Alfentanil. Sufentanyl. Rémifentanyl. Nefopam)	72	3	4.16	82	3	3.65	- 12.25 %	46	4	8.69	+ 136%
Curares (Cisatracurium)	0	0	0	16	8	50		7	0	0	- 100%
Solumedrol + Hydrocortisone	11	4	36.36	26	9	34.61	- 4.81 %	12	0	0	- 100 %
Anti-infectieux	59	13	22.03	47	6	12.76	- 42 %	35	4	11.42	- 10%
Électrolytes (Na. K. Mg. Ca. Phocytan)	208	13	6.25	99	4	4.04	- 35.4 %	143	7	4.89	+21 %
Nutrition parentérale	25	13	52	36	15	41.66	- 20 %	23	8	34.78	- 16.5%
Pantoprazole	7	4	57.14	11	6	54.54	- 4.5 %	10	5	50	- 8%
Nicardipine	12	6	50	13	0	0	- 100 %	9	0	0	=
Autres spécialités	54	9	16.66	81	12	14.81	- 11 %	56	8	14.28	- 3.5%

Utilisation : nombre de fois où la spécialité médicamenteuse est observée lors de l'observation directe des rampes ; IPC+ : nombre de fois où une IPC est observée avec la classe médicamenteuse ; % IPC : nombre de fois où une IPC est observée lors de l'observation directe des rampes rapporté au nombre de fois où la spécialité médicamenteuse est observée.

**Tableau VII. Comparaison des pourcentages d'IPC entre les audits (Pourcentage = nombre d'IPC concernant la classe médicamenteuse rapporté à l'utilisation de cette dernière (observée au moment du passage)).**

Le détail de tous les médicaments impliqués dans l'apparition des IPC ainsi que leur contribution dans celles-ci est rapporté dans les annexes 10, 11, et 12).

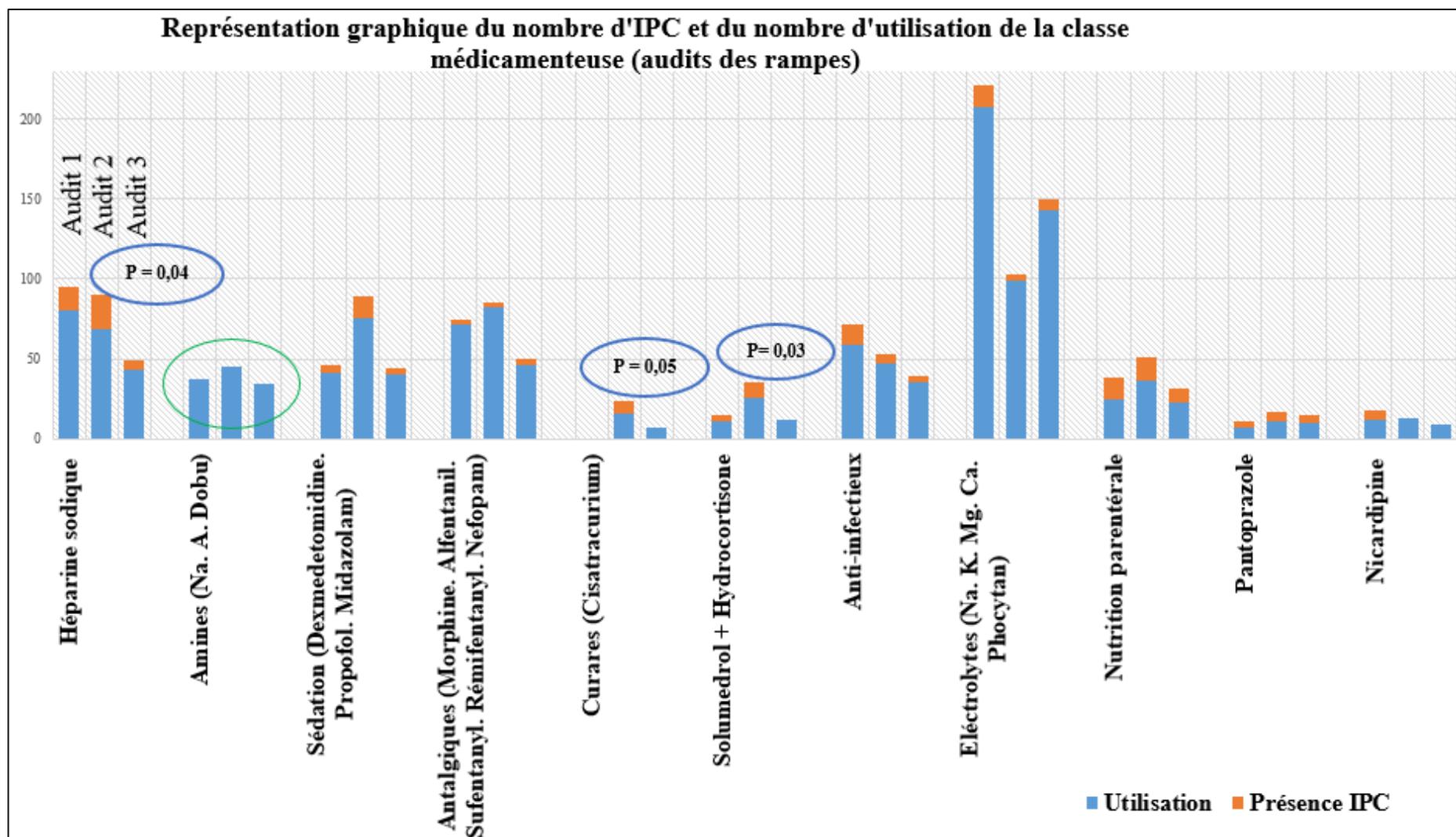
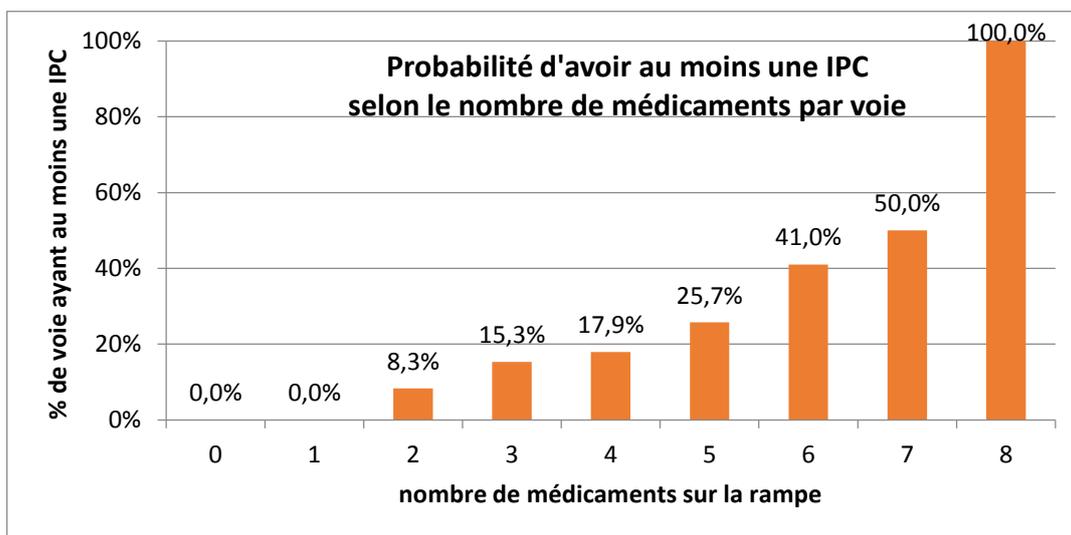


Figure 12. Représentation graphique du nombre d'IPC et du nombre d'utilisation de la classe médicamenteuse lors des trois audits

Le nombre de médicaments IV est plus élevé chez les patients avec IPC, même si le nombre de lumières est aussi plus élevé chez ces patients. Le nombre d'IPC augmente donc avec le nombre de médicaments IV (figure 13). Nous constatons que dès lors que le patient a 5 médicaments sur une voie, la probabilité d'avoir une IPC est supérieur à 25 %.



**Figure 13. Probabilité d'avoir une IPC selon le nombre de médicaments par voie**

Nous avons également examiné le nombre d'opportunités d'IPC. Pour chaque observation nous notons le nombre de possibilités (= paire de médicaments intraveineux) sur chaque lumière et nous les ajoutons pour chaque observation. Nous pouvons exprimer le nombre d'IPC sur le nombre de possibilités qui donne 3,9 %, 5.3 %, et 2.8 % pour les audits 1, 2, et 3 respectivement.

Et enfin nous avons analysé l'apport du logiciel IPC-Réa. Ce logiciel permet d'éviter 81 des 116 IPC médicament-médicament recensées (70%) sans changement dans le nombre de voies que présentent nos patients. Il permettrait d'éviter 90.5 % des IPC dès lors que les patients sont équipés de VVC à 4 lumières.

## VI. Discussion

Nous avons effectué une évaluation des pratiques infirmières concernant la préparation et l'administration des médicaments injectables avant et après la mise en place d'un plan d'actions pour l'amélioration des pratiques. L'audit de pratique des IDE a fait l'objet de participation massive, ce qui traduit une sensibilisation à la problématique des IPC suite à la réalisation de ce travail.

Concernant l'observation directe des rampes, nous constatons la persistance post interventionnelle des IPC dans l'audit 2 malgré l'optimisation de l'outil informatique de prescription. En effet, l'analyse des observations de rampes a permis de recenser 50 IPC. Si les IPC sont désormais connues de l'équipe IDE, la gestion des rampes reste problématique.

La typologie des patients, la charge de travail, et le nombre restreint d'accès veineux peuvent avoir été des facteurs limitant pour diminuer le nombre d'IPC dans l'audit 2. Cependant, les résultats nous permettent d'affirmer que les patients les plus graves (déterminés en fonction du score SOFA- annexe 13) ne sont pas ceux ayant le plus d'IPC, que la charge de travail (déterminée en fonction du NEMS score- annexe 14) n'influence pas la survenue d'IPC et que plus les patients ont des médicaments plus il y a d'IPC. Cela peut s'expliquer par un nombre limité de voies et des difficultés de répartition des médicaments sur les voies.

Lorsque nous trouvons au moins une IPC dans une observation, le patient avait en moyenne 8.2 médicaments dans l'audit 1 et 8.8 dans l'audit 2 contre 5.6 dans l'audit 1 et 6.4 dans l'audit 2 chez les patients sans IPC. Nous constatons donc que le nombre de médicaments est plus élevé chez les patients présentant une IPC malgré le fait que le nombre de voies est aussi plus élevé chez ces patients (cathéters périphériques ajoutés).

Concernant les classes médicamenteuses impliquées, nous ne trouvons pas les mêmes couples de médicaments responsables des IPC dans les 3 audits. Ceci est dû au fait que les traitements ne sont pas les mêmes entre les trois périodes d'observations. En effet, la typologie des patients n'est pas la même à cause des changements de la saison (décembre, mars et septembre respectivement), mais il semble que les médicaments impliqués dans les IPC dans l'audit 1 ne sont pas trouvés dans l'audit 2, à l'exception de l'héparine et de la nutrition parentérale (mélange ternaire). Ceci peut s'expliquer aussi par une attention particulière des infirmiers vis-à-vis des IPC identifiées et connues, et qui conduit à l'observation d'incompatibilités sur d'autres classes médicamenteuses mises en contact. Ces médicaments

étaient responsables de la majorité des IPC observées. Ce sont des médicaments très utilisés en réanimation. Ces résultats rejoignent ceux trouvés par M. Nouvel *et al* qui estiment que les médicaments identifiés, sources d'IPC représentent 70,4 % des prescriptions médicamenteuses, et font partie du top dix des consommations annuelles médicamenteuses dans leur service (61).

L'audit 3 montre une tendance globale des IPC à la baisse, et ce même si le logiciel n'est pas systématiquement utilisé par le personnel infirmier. Environ un tiers des IDE interrogés déclare que le logiciel permet de gagner du temps et qu'il est simple d'utilisation mais qu'elles ne l'utilisent que lorsqu'ils éprouvent le besoin, la plupart du temps, quand ils estiment qu'il y a trop de médicaments pour s'en sortir avec le logiciel de prescription. Les tests statistiques sont significatifs pour certaines classes médicamenteuses. Sur d'autres, il y a une tendance à la baisse du nombre d'IPC sans atteindre la significativité statistique. Ceci est probablement lié à un manque de puissance statistique (difficulté de monter une différence significative sur des pourcentages qui ne sont pas très élevés à la base). L'utilisation de gros effectifs permettrait de montrer des diminutions statistiquement significatives du nombre d'IPC entre les périodes d'observation.

Il est à noter que sur les trois audits, il n'y avait aucune IPC retrouvée avec les catécholamines. En effet, un travail a été effectué par le groupe de travail catécholamines qui a permis de traiter la problématique de l'administration des médicaments vasoactifs. Ils ont émis la recommandation de réserver une voie pour ces substances qui doivent être administrées à une vitesse très régulée. Ceci peut justifier l'absence d'IPC liées à cette classe médicamenteuse sur les trois périodes d'observation et aussi les difficultés rencontrées pour gérer le reste de médicaments sur les autres voies d'abord qui sont en nombre très limité (71).

Le logiciel IPC-réa permettrait d'éviter 90.5 % des IPC avec un cathéter à 4 lumières. Cette étude met en évidence la nécessité d'au moins 4 lumières pour réduire les incompatibilités entre médicaments. Cependant, il faut rester vigilant quant aux conséquences cliniques liées à la mise en place de voies supplémentaires chez les patients. Nous espérons réduire encore plus les incompatibilités médicamenteuses grâce à l'implémentation du logiciel et son utilisation systématique, et ceci pour une meilleure sécurité de nos patients et efficacité des traitements. Nous espérons également un gain de temps pour les IDE dans l'organisation des rampes grâce au logiciel.

Les EM rencontrées lors de la préparation et de l'administration des médicaments ont été analysées dans de nombreuses études (30)(28)(72)(73). Certaines de ces études proposent des

méthodes de détection et des actions à mener afin de le réduire (13) (74). D'autres études ont évalué plus précisément les IPC entre les médicaments injectables qui posent un vrai problème notamment en USI (60) (61) (63) (35). Nous constatons des disparités dans les méthodologies employées et les résultats obtenus dans les études effectuées pour analyser l'ampleur de la problématique IPC. Nous ne pouvons pas comparer nos résultats avec ces études car les services concernés (patients, traitements), la méthodologie, les ressources utilisées pour l'analyse, les postulats de départ ne sont pas les mêmes. Le tableau VIII recense quelques-unes et donne des chiffres les concernant.

Nous pouvons remarquer cependant que nos résultats obtenus lors de l'observation des rampes sont proches de la majorité des résultats rapportées par ces études. Le faible pourcentage des IPC recensé dans la majorité des études peut s'expliquer par un ensemble d'actions déjà menées dans les différents services, comme par exemple le déploiement des tableaux à doubles entrées et l'étiquetage des médicaments en fonction du pH.

	<b>Notre étude</b>	<b>Nouvel <i>et al</i> (61)</b>	<b>Matchoka <i>et al</i> (60)</b>	<b>Bertche <i>et al</i> (57)</b>	<b>Taxis <i>et al</i> (75)</b>	<b>Gikic <i>et al</i> (58)</b>	<b>Tissot <i>et al</i> (28)</b>	<b>Westbrook <i>et al</i> (72)</b>
<b>Nombre de patients</b>	329	42	82	25	106	19	26	NA
<b>Nombre total d'administration IV</b>	2168	Non documenté	525	160	430	Non documenté	Non documenté	568
<b>Moyenne de médicaments administrés par patient</b>	6.6	6.7	6.4	6.4	4.1	6.5	Non documenté	Non documenté
<b>Nombre de couples de médicaments</b>	2851	962	359	516	NA	175	102	Non documenté
<b>Les bases de données sur des IPC</b>	Logiciel IPC –Réa	Stabilis® et handbook on injectable drugs 17 <sup>ème</sup> édition	handbook on injectable drugs	Base de données KIK 3.0	Instructions du fabricant	Plusieurs sources de données	Recherche systématique des données	Recherche systématique des données
<b>Couples incompatibles</b>	116 (4.1 %)	81 (8.5 %)	18 (5 %)	30 (5.8 %)	12 (3 %)	6 (3.4 %)	19 (18.6 %)	3(0.5 %)

*Tableau VIII. Tableau comparatif des résultats obtenus dans certaines études concernant les incompatibilités médicamenteuses*

Notre étude était réalisée sur 3 périodes différentes, ce qui rend l'analyse des résultats très difficile. Cependant, nous avons effectué une observation directe des rampes contrairement à d'autres études qui ont émis le postulat que tous les médicaments étaient administrés au même moment ce qui peut sur-estimer le nombre d'IPC rencontrées (61).

Nous n'avons pas considéré les solvants de dilution qui peuvent être sources d'incompatibilités et nous avons considérés l'absence de données sur la compatibilité comme une non-IPC. Cela peut sous-estimer le nombre d'IPC rencontrées. Un travail portant sur toutes les entités chimiques présentes sur des périodes identiques serait donc d'un apport important.

En conclusion, cette démarche permet aux patients la sécurité de la prise en charge thérapeutique, aux infirmiers une meilleure gestion des voies d'abord et un gain de temps dans la préparation des médicaments injectables, et aux médecins une facilité considérable lors de la prescription. Notre étude a montré que des étapes successives comportant la sensibilisation des professionnels à la problématique des IPC, la mise en place d'interventions et l'utilisation d'un logiciel dédié proposant un schéma d'administration adapté permettent de réduire les incompatibilités. Un projet d'étude multicentrique pour démontrer l'apport du logiciel IPC-Réa associé à des cathéters 4 lumières dans la réduction des complications liées à ces cathéters est en cours.

## Annexes

Annexe 1 : Exemple d'une prescription sur le logiciel REASIC .....	71
Annexe 2 : Supplémentation de la nutrition parentérale par voie générale en réanimation.....	72
Annexe 3 : Logiciel d'aide à la gestion des médicaments sur les voies d'abord (IPC-Réa) ....	73
Annexe 4 : Ensemble des résultats obtenus lors de l'audit des rampes (déc 2013; mars 2015; sept 2015) .....	76
Annexe 5 : Les différentes spécialités observées lors de l'audit 1 ainsi que leur fréquence ...	77
Annexe 6 : Les différentes spécialités observées lors de l'audit 2 ainsi que leur fréquence ...	78
Annexe 7 : Les différentes spécialités observées lors de l'audit 3 ainsi que leur fréquence ...	79
Annexe 8 : Les spécialités utilisées (observées) lors des trois audits sous forme de classes ...	80
Annexe 9 : Tests statistiques de comparaison des pourcentages d'IPC obtenus lors des trois audits pour chaque classe médicamenteuse.....	80
Annexe 10 : Les IPCs constatées lors de l'audit 1 .....	81
Annexe 11 : Les IPCs constatées lors de l'audit 2 .....	83
Annexe 12 : Les IPCs constatées lors de l'audit 3 .....	84
Annexe 13 : IPC et gravité des patients (score SOFA) .....	85
Annexe 14 : IPC et charge de travail IDE (NEMS score).....	85

## Annexe 1 : Exemple d'une prescription sur le logiciel REASIC

Administration traitement - Intervalle

MERONEM 1G PDR INJ

• Heure 30/05/2016 02:35 / 8 h

• Quantité 2 g 2 FL

Dosage

• Voie IV

• Fluides SODIUM CHL 0.9% EC... 50 ml

Commentaires

Note

Utiliser immédiatement après dilution (max 60 min)  
 1g/50ml NaCl 0.9% ou G5%

IPC: pantoprazole, CaCl, aciclovir, thiopental, diazepam

Interactions

OK Annuler Aide...

The screenshot displays the REASIC software interface. At the top, there is a patient information bar and a menu bar. Below this is a toolbar with various icons. The main area is a data table with columns for time (20:30, 21:00, 21:30, 22:00, 22:30, 23:00, 23:30, 00:00, 00:30, 01:00, 01:30, 02:00, 02:30, 03:00, 03:30, 04:00, 04:30) and rows for different medical categories: THERAPIE LIQUIDE, PSE/PROTOCOLE, TRAITEMENT, NOTES TRAITEMENT, CONSTANTES REA3, DIURESE REA3, and VENTILATION REA3. A modal window titled 'Administration traitement - Intervalle' is open, showing the details for 'MERONEM 1G PDR INJ'. The window includes fields for 'Heure' (30/05/2016 02:35), 'Quantité' (2 g), 'Dosage' (2 FL), 'Voie' (IV), and 'Fluides' (SODIUM CHL 0.9% EC... 50 ml). There is also a 'Note' field with instructions and a list of interactions.

# Annexe 2 : Supplémentation de la nutrition parentérale par voie générale en réanimation



## SUPPLÉMENTATION DE LA NUTRITION PARENTERALE PAR VOIE CENTRALE EN RÉANIMATION

M. Richard<sup>1</sup>, R. Meyer<sup>2</sup>, M. Zuber-Bühler<sup>3</sup>, M. J. Robin-Delorme<sup>4</sup>, E. Fassin<sup>5</sup>, M. Lagarde<sup>6</sup>, C. Jaja<sup>7</sup>, F. Le Goff<sup>8</sup>, B. De Oliveira<sup>9</sup>, C. Chassat<sup>10</sup>  
<sup>1</sup>Unité Pharmacie - <sup>2</sup>Unité Diabétologie - <sup>3</sup>Unité PCMC - <sup>4</sup>Unité Assistance Nutritionnelle  
 Associés par la COVACIM et la Commission des Soins infirmiers  
 Octobre 2013, Oct 2014, avril 2015

---

**RAPPELS**

La NP est administrée via un cathéter veineux central sauf pour le PERINUTRIFLEX®/PERIKARVEN® qui sont administrés sur une voie périphérique.  
 La NP devant être administrée sur une voie séparée (ex : cathéter veineux central), il existe plusieurs types de poches : infusibles (ex : Citrat®), ou préparations hospitalières (ex : 1514 ML).  
 La NP n'est pas une sésame, la supplémentation des poches n'est pas.  
 Les échanges ioniques (glucides + protéines + lipides) sont des préparations complexes dont la stabilité galénique est difficilement prévisible à cause du grand nombre d'interférences possibles.

→ Tout ajout de complément modifiant ses caractéristiques peut entraîner une déstabilisation de l'émulsion avec un risque d'embolie. Ce sont les proportions d'émulsion lipidique de calcium (Na, K, Ca, Mg), de glucose et d'acides aminés qui conditionnent la stabilité du mélange [1].

---

**RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES MÉDICAMENT ET NP**

**LES AJOUTS POSSIBLES DANS LA POCHE**

Les ajouts directs possibles dépendent de la composition de chaque poche (Tab. 1)

Tab. 1 : Composition et ajouts possibles dans les différentes poches de Nutrition Parentérale par voie centrale disponibles au CHU

Composition	OLIBEL NP <sup>®</sup>			OLIBEL NP-E <sup>®</sup>			SHOFKARVEN <sup>®</sup>			BASE 1514 ML
	1000	2000	3000	1000	2000	3000	1000	1477	1476	
Glucose (g)	10,5	14	7	10,5	14	7	10,5	14	14,76	
Protéines (g)	2,5	5	1,5	2,5	5	1,5	2,5	5	5	
Lipides (g)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
Calcium Na (g)	0	0	0,002	0,01	0,02	0,03	0	0	0	
Protéines K (g)	0	0	1,17	1,17	1,17	1,17	0	0	0	
Magnésium Na (g)	0	0	0,007	0,01	0,01	0,01	0	0	0	
Calcium K (g)	0	0	0,14	0,14	0,14	0,14	0	0	0	
Phosphate (g)	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	
NaCl (g)	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	
KCl (g)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
CaCl <sub>2</sub> (g)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
MgSO <sub>4</sub> (g)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
NaHCO <sub>3</sub> (g)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
NaOH (g)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

**⚠ Les ions multivaents (calcium Ca<sup>2+</sup>, magnésium Mg<sup>2+</sup>, phosphate) sont source d'instabilité des solutions. Si une supplémentation est indispensable, l'administration doit se faire sur une autre voie.**

→ **LES AUTRES AJOUTS DIRECTS DANS LA POCHE SONT INTERDITS.**

La supplémentation est **EXTEMPORANÉE** et doit se faire dans des conditions d'asepsie par du personnel qualifié.  
 Noter sur une étiquette les ajouts supplémentaires et le coller sur la poche.  
 Ne jamais dériver directement sur les poches.  
 En cas de modification de l'aspect de la poche (coloration, hétérogénéité...), il est préférable de la jeter.





**ADMINISTRATION EN Y AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS**

En cas de perfusion concomitante de médicaments en Y, il est indispensable de se renseigner sur leur compatibilité et d'éviter les incompatibilités (ex : citrate) en effet à éviter un risque d'obstruction du cathéter, un risque embolique pour le patient et aussi un risque de modification des propriétés du médicament et de l'effet attendu du traitement.

Les médicaments perfusés dans le tableau 2 ne doivent jamais être administrés en Y (3).

Dans la mesure du possible, la NP avec lipides devrait être administrée seule (poche unique sur cathéter central), sans autre médicament ou solution antibiotique en Y.

Il n'y a pas d'autre alternative sur les possibilités d'administration.

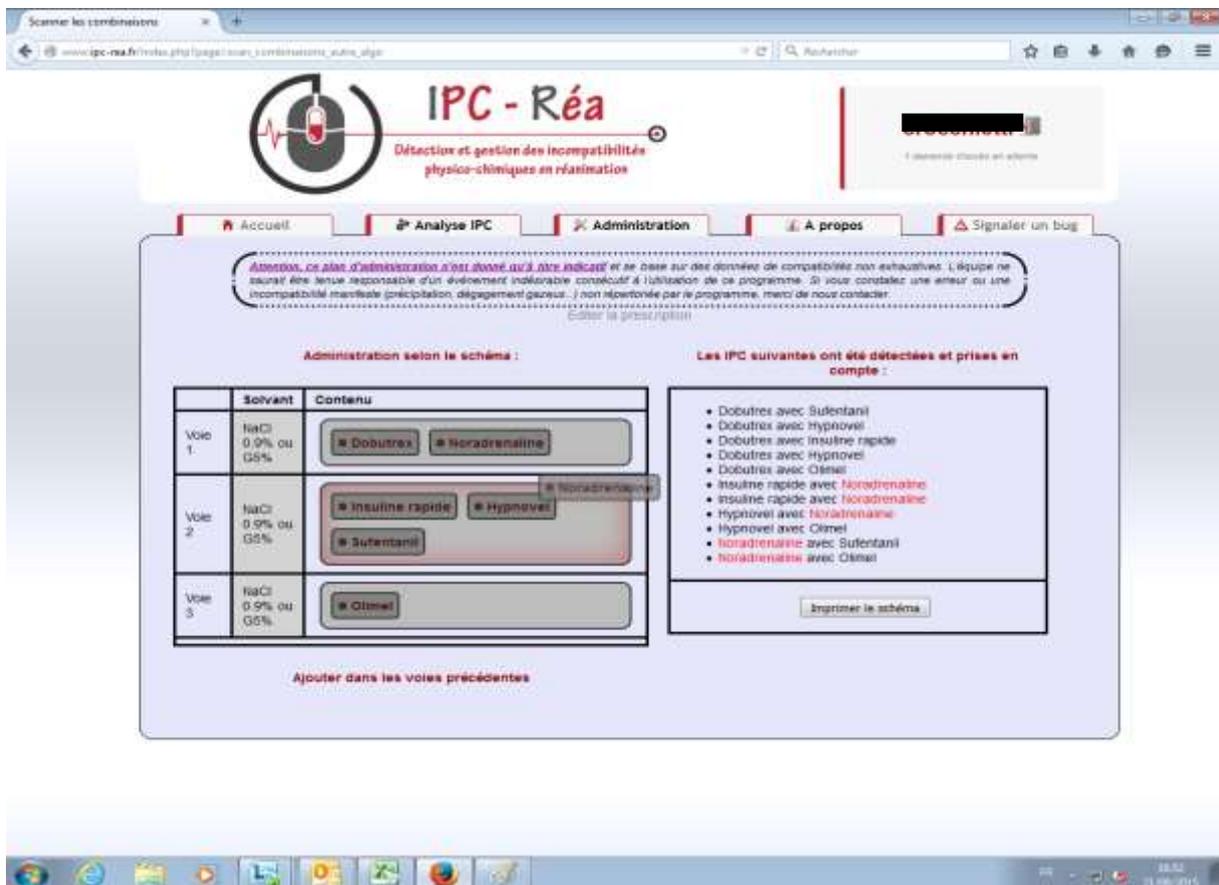
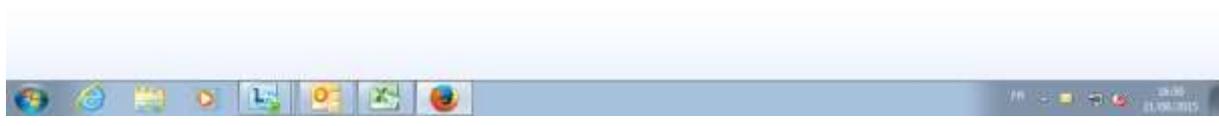
- Arrêter la nutrition si cela dure 10 mg de NaCl 0,9% ou de 0,9%.
- Arrêter le médicament plus vite que 10 mg de NaCl 0,9% ou de 0,9%.
- Reprendre la nutrition si la durée de perfusion de la NP en venant compte des unités d'administration.
- Ne pas administrer du sérum par la même voie / risque de possible agglutination.
- Ne pas administrer en Y les médicaments indiqués dans le tableau.

Pour toute question, contacter le Nutrition Parentérale (poste 60 827), la Pharmacie centrale (poste 65 176) ou la Nutrition Artificielle (poste 60 442).

Tab. 2 : Liste non exhaustive des médicaments dont l'administration en Y d'une poche de nutrition parentérale est formellement interdite.

Médicament	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Antibiotiques</b>											
Aclorvat ZOVIRAX®											
Ampicilline CLAMOXYL®											
Amoxicilline + Acide clavulanique AUGMENTIN®											
Cefazolin FORTUM®											
Cloxaciline ORBINE®											
Fluorocéfotriane TRIFLUCAN®											
Clarithromycine GENTILIN®											
Empirème TIENAM®											
Métronidazole METROCLIN®											
Tétracycline MESCINE®											
<b>Antifongiques</b>											
Fluconazole											
Méthylprednisolone SOLU-MEDROL®											
Métoprolol HYPROVEL®											
Nitroglycérine NITRAN®											
Propofol DOPHASE®											
Propofol SCOBUREM®											
<b>Autres</b>											
Opioids DICOLINE NATIVELLE®											
<b>Autres médicaments</b>											
Calcitonine INOCALM®											
Chlorure de potassium MORPHE®											
Endostatine ZOPHREN®											
5-Fluorouracil FLUCOURACIL®											
Sulfate de sodium											
Sulfate de calcium											







**Annexe 4 : Ensemble des résultats obtenus lors de l'audit des rampes (déc 2013; mars 2015; sept 2015)**

	<b>Audit 1</b>	<b>Audit 2</b>	<b>Evolution audit 1=&gt; 2</b>	<b>Audit 3</b>	<b>Evolution audit 2=&gt; 3</b>	<b>Evolution audit 1=&gt; 3</b>
Temps d'observations (jours)	7	7	=	6	≈	≈
Nbre total d'observations	121	120	≈	88	(-) 26 %	(-) 26.7 %
Nbre de patients observés	57	39	(-) 31.5%	45	(+) 15.4 %	(-) 21 %
Nbre total de médicaments (sans vecteurs)	773	797	(+) 3.1 %	598	(-) 25 %	(-) 22.6 %
Nbre total de voies	326	381	(+) 16.8	258	(-) 32.3 %	(-) 20.9 %
Nbre médic/observation en moyenne	6.38	6.64	≈	6.79	≈	≈
Nbre médic/ voie en moyenne	2.91	2.24	(-) 23%	2.27	≈	(-) 22 %
Nbre de voies / observation en moyenne	2,69	3.17	(+) 18 %	2.93	(-) 7.6 %	(+) 9 %
Pourcentages d'observations avec VVC	77	91.7	(+) 18.2 %	75	(-) 16.5	(-) 2.6 %
Nbre total d'opportunités d'IPC entre médicaments	1087	940	(-) 13.5 %	824	(-) 12.3 %	(-) 24.2 %
Nbre d'opportunités / observation en moyenne	8.98	7.89	(-) 12.1 %	9.36	(+) 18.6 %	(+) 4.2 %
Nombre d'opportunités / voie en moyenne	3.33	2.46	(-)26.1 %	3.19	(+) 29.7 %	(-)4.2 %
Nbre d'IPC total	43	50	(+) <b>16.3 %</b>	23	(-) <b>54 %</b>	(-) <b>46.5 %</b>
Nbre d'observations concernées par une IPC	37	37	=	18	(-) 51.3 %	(-) 51.3 %
% d'observations concernées par une IPC	30.57	30.1	(-)1.9 %	20.45	(-)32 %	(-) 33.1 %
Nombre de patients différents concernés par une IPC	21	19	(-) 9.5 %	14	(-) 26.3 %	(-) 33.3 %
% de patients différents concernés par une IPC	36.84	48.71	(+) 32.2 %	31.11	(-)36.1 %	(-)15.5 %
Nbre moyen de médicaments/observation chez le patient en présence d'IPC	8.16	8.83	(+) 8.2 %	8.27	(-) 6.3 %	(+) 1.3 %
Nbre moyen de médicaments /observation chez le patient en absence d'IPC	5.59	5.3	(-) 5.2 %	6.41	(+) 20.75 %	(+) 14.7 %
Nbre moyen d'opportunités/ observation en présence d'IPC	13.86	12.1	(-) 12.7 %	14.55	(+) 20.2 %	(+) 5 %
Nbre moyen d'opportunités/ observation en absence d'IPC	6.83	6	(-) 41.4 %	8.02	(+) 33.7 %	(+) 17.4 %
Nbre moyen de voies chez les patients présentant une IPC	2.81	3.51	(+) 25 %	3.22	(-) 8.3 %	(+) 14.6 %
Nbre moyen de voies chez les patients sans IPC	2.64	3.06	(+) 16 %	2.85	(-) 6.9 %	(+) 8 %

*Annexe 5 : Les différentes spécialités observées lors de l'audit 1 ainsi que leur fréquence*

Spécialité	Utilisation (nombre de fois)	Fréquence (%)	Spécialité	Utilisation (nombre de fois)	Fréquence (%)
Potassium chlorure	91	11,77	Dobutrex - Dobutamine	3	0,39
Sodium chlorure	90	11,64	G50%	3	0,39
Heparine sodique	80	10,35	Lévoﬂoxacine - Lévoﬂoxacine	3	0,39
Insuline rapide	66	8,54	Ultiva - Remifentanyl	3	0,39
Decan	51	6,60	Zyvoxid - Linezolid	3	0,39
Cernevit	50	6,47	Adrénaline - Adrénaline	2	0,26
Sufentanil – Sufentanil	33	4,27	Albumine Vialebex - Albumine	2	0,26
Noradrénaline - Norepinephrine	32	4,14	Augmentin - Amoxicilline/Ac. Clav.	2	0,26
Hypnovel – Midazolam	29	3,75	Cellcept - Mycophenolate mofetil	2	0,26
Acupan – Nefopam	26	3,36	Dexdor - Dexmedetomidine	2	0,26
Olimel - Mélange ternaire	25	3,23	Erythrocline - Erythromycine	2	0,26
Phocytan - Phosphate disodique	15	1,94	Exacyl - Acide Tranexamique	2	0,26
Loxen - Nicardipine	12	1,55	Ringer Lactate - Lactate	2	0,26
Burinex - Bumetanide	10	1,29	Rocephine - Ceftriaxone	2	0,26
Diprivan - Propofol	10	1,29	Tiberal - Ornidazole	2	0,26
Morphine - Sulfate de morphine	9	1,16	Zovirax - Aciclovir	2	0,26
Dalacine - Clindamycine	8	1,03	Alfentanil - Alfentanyl	1	0,13
Tazocilline - Piperacilline/Tazobactam	8	1,03	Bicarbonate 4,2% - HCO3-	1	0,13
Eupantol - Pantoprazole	7	0,91	Clamoxyl - Amoxicilline	1	0,13
Magnesium sulfate - MgSO4	7	0,91	Cytarabine	1	0,13
Fortum - Ceftazidime	6	0,78	Eupressyl - Urapidil	1	0,13
Solumedrol - Methylprednisolone	6	0,78	Fosfomycine	1	0,13
Calcium chlorure - CaCl2	5	0,65	G5%	1	0,13
Catapressan - Clonidine	5	0,65	Largactil - Chlorpromazine	1	0,13
Cymevan - Ganciclovir	5	0,65	Mannitol	1	0,13
Hydrocortisone - Hémissuccinate d'Hydrocortisone	5	0,65	Metronidazole - Metronidazole	1	0,13
Vancomycine - Vancomycine	5	0,65	Minirin - Desmopressine	1	0,13
Bactrim - Cotrimoxazole	4	0,52	Plaquettes	1	0,13
Cordarone - Amiodarone	4	0,52	Prograf - Tacrolimus	1	0,13
Keppra - Levetiracetam	4	0,52	Tiapridal - Tiapride chlorhydrate	1	0,13
Ketamine - Ketamine	4	0,52	Tranxene - Clorazepate	1	0,13
Merone - Meropenem	4	0,52	Xylocaine - Lidocaïne	1	0,13
Paracétamol	4	0,52	Total	773	100,00

*Annexe 6 : Les différentes spécialités observées lors de l'audit 2 ainsi que leur fréquence*

Spécialité	Utilisation (nombre de fois)	Fréquence (%)	Spécialité	Utilisation (nombre de fois)	Fréquence (%)
Insuline rapide	74	9,28	Ketamine - Ketamine	4	0,50
Heparine sodique	69	8,66	Rovamycine	4	0,50
Cernevit	61	7,65	Spasfon - Phloroglucinol	4	0,50
Decan	61	7,65	Eupressyl - Urapidil	3	0,38
Sodium chlorure	40	5,02	Keppra - Levetiracetam	3	0,38
Sufentanil - Sufentanil	40	5,02	Largactil - Chlorpromazine	3	0,38
Hypnovel - Midazolam	38	4,77	Phocytan - Phosphate disodique	3	0,38
Potassium chlorure	38	4,77	Sandostatine - Octréotide	3	0,38
Diprivan – Propofol	37	4,64	Atarax - Hydroxyzine	2	0,25
Noradrenaline - Norepinephrine	37	4,64	Erythrocline - Erythromycine	2	0,25
Olimel - Mélange ternaire	36	4,52	Fluimucil - Acetylcysteine	2	0,25
Acupan – Nefopam	24	3,01	Meronem - Meropenem	2	0,25
Solumedrol - Methylprednisolone	22	2,76	Paracetamol	2	0,25
Nimbex - Cisatracurium	16	2,01	Tranxene - Clorzepate	2	0,25
Lasilix - Furosemide	15	1,88	Adrénaline - Adrénaline	1	0,13
Loxen - Nicardipine	13	1,63	Albumine Vialebex - Albumine	1	0,13
Vancomycine - Vancomycine	13	1,63	Amiklin - Amikacine	1	0,13
Morphine - Sulfate de morphine	12	1,51	Arganova	1	0,13
Eupantol - Pantoprazole	11	1,38	Augmentin - Amoxicilline/Ac. Clav.	1	0,13
Calcium chlorure - CaCl2	10	1,25	Cymevan - Ganciclovir	1	0,13
Magnesium sulfate - MgSO4	9	1,13	Dalacine - Clindamycine	1	0,13
Zovirax - Aciclovir	8	1,00	Dexdor - Dexmedetomidine	1	0,13
Cordarone - Amiodarone	7	0,88	Droleptan - Droperidol	1	0,13
Dobutrex - Dobutamine	7	0,88	Fortum - Ceftazidime	1	0,13
Salbutamol - Salbutamol	7	0,88	G30%	1	0,13
Tazocilline - Piperacilline/Tazobactam	6	0,75	G50%	1	0,13
Ultiva - Remifentanyl	6	0,75	Laroxyl - Amitriptyline	1	0,13
Exacyl - Acide Tranexamique	5	0,63	Naloxone	1	0,13
Ringer Lactate - Lactate	5	0,63	Seropram - Citalopram	1	0,13
Bactrim - Cotrimoxazole	4	0,50	Tiberal - Ornidazole	1	0,13
Cellcept - Mycophenolate mofetil	4	0,50	Vfend	1	0,13
Hydrocortisone - Hémisuccinate d'Hydrocortisone	4	0,50	Zyvoxid - Linezolid	1	0,13
Ketamine - Ketamine	4	0,50	Total	797	100,00

*Annexe 7 : Les différentes spécialités observées lors de l'audit 3 ainsi que leur fréquence*

Spécialité	Utilisation (nombre de fois)	Fréquence (%)	Spécialité	Utilisation (nombre de fois)	Fréquence (%)
Sodium chlorure	62	10,37	Fortum - Ceftazidime	3	0,50
Potassium chlorure	60	10,03	Keppra - Levetiracetam	3	0,50
Decan	51	8,53	Rocephine - Ceftriaxone	3	0,50
Cernevit	49	8,19	Sandostatine - Octréotide	3	0,50
Heparine sodique	43	7,19	Tranxene - Clorazepate	3	0,50
Insuline rapide	42	7,02	Zyvoxid - Linezolid	3	0,50
Sufentanil – Sufentanil	26	4,35	Bactrim - Cotrimoxazole	2	0,33
Noradrenaline - Norepinephrine	24	4,01	G50%	2	0,33
Hypnovel – Midazolam	23	3,85	Meronem - Meropenem	2	0,33
Olimel - Mélange ternaire	23	3,85	Rovamycine	2	0,33
Diprivan – Propofol	16	2,68	Salbutamol - Salbutamol	2	0,33
Phocytan - Phosphate disodique	13	2,17	Bicarbonate 4,2% - HCO3-	1	0,17
Cordarone – Amiodarone	10	1,67	CGR (concentré de globules rouges)	1	0,17
Dobutrex - Dobutamine	10	1,67	Ciflox - Ciprofloxacine	1	0,17
Eupantol – Pantoprazole	10	1,67	Clamentin	1	0,17
Lasilix – Furosemide	9	1,51	Dalacine - Clindamycine	1	0,17
Loxen - Nicardipine	9	1,51	Dexdor - Dexmedetomidine	1	0,17
Tazocilline - Piperacilline/Tazobactam	8	1,34	Diamox - Acetazolamide	1	0,17
Acupan – Nefopam	7	1,17	Erythrocline - Erythromycine	1	0,17
Morphine - Sulfate de morphine	7	1,17	Exacyl - Acide Tranexamique	1	0,17
Nimbex - Cisatracurium	7	1,17	Ketamine - Ketamine	1	0,17
Solumedrol – Methylprednisolone	7	1,17	Largactil - Chlorpromazine	1	0,17
Ultiva - Remifentanyl	6	1,00	Metoclopramide	1	0,17
Hydrocortisone - Hémissuccinate d'Hydrocortisone	5	0,84	Mycamine	1	0,17
Ringer Lactate – Lactate	5	0,84	Oxynorm - Oxycodone	1	0,17
Vancomycine – Vancomycine	5	0,84	Synactene	1	0,17
Calcium chlorure - CaCl2	4	0,67	Tavanic - Levofloxacine	1	0,17
Eupressyl – Urapidil	4	0,67	Vallium - Diazepam	1	0,17
Magnesium sulfate - MgSO4	4	0,67	Zovirax - Aciclovir	1	0,17
Albumine Vialebex - Albumine	3	0,50	<b>Total</b>	598	100,00

**Annexe 8 : Les spécialités utilisées (observées) lors des trois audits sous forme de classes**

CLASSES MEDICAMENTEUSES	AUDIT 1	AUDIT 2	AUDIT 3	FREQUENCE A1 (%)	FREQUENCE A2 (%)	FREQUENCE A3 (%)
HEPARINE SODIQUE	80	69	43	10.35	8.66	7.19
INSULINE RAPIDE	66	74	42	8.54	9.28	7.02
AMINES	37	45	34	4.79	5.65	5.69
SEDATION (DEXMEDETOMIDINE. PROPOFOL. MIDAZOLAM)	41	76	40	5.30	9.54	6.69
ANTALGIQUES (MORPHINE. ALFENTANIL. SUFENTANYL. REMIFENTANYL. NEFOPAM)	72	82	46	9.31	10.29	7.69
CURARES (CISATRACURIUM)	0	16	7	0.00	2.01	1.17
SOLUMEDROL + HYDROCORTISONE	11	26	12	1.42	3.26	2.01
ANTI-INFECTIEUX	59	47	35	7.63	5.90	5.85
ÉLÉCTROLYTES (NA. K. MG. CA. PHOCYTAN)	208	99	143	26.90	12.42	23.91
NUTRITION PARENTERALE	25	36	23	3.23	4.52	3.85
DECAN + CERNEVIT	101	122	98	13.06	15.30	16.38
PANTOPRAZOLE	7	11	10	0.91	1.38	1.67
NICARDIPINE	12	13	9	1.55	1.63	1.51
AUTRES SPECIALITES	54	81	56	6.99	10.16	9.36
<b>TOTAL</b>	<b>773</b>	<b>797</b>	<b>598</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

**Annexe 9 : Tests statistiques de comparaison des pourcentages d'IPC obtenus lors des trois audits pour chaque classe médicamenteuse**

	A1A2A3		A1A2		A1A3		A2A3	
	Khi2	PEF	Khi2	PEF	Khi2	PEF	Khi2	PEF
Héparine sodique	0.08232	-----	0.09662	-----	0.5002	-----	0.04734	-----
Insuline rapide	-----	0.549	-----	0.6221	-----	1	-----	0.5524
Amines (Na. A. Dobu)	-----	1	-----	1	-----	1	-----	1
Sédation (Dexmedetomidine. Propofol. Midazolam)	-----	0.5352	0.4825	-----	-----	1	0.3037	-----
Antalgiques (Morphine. Alfentanil. Sufentanyl. Rémifentanyl. Nefopam)	-----	0.4139	-----	1	-----	0.4291	-----	0.25
Curares (Cisatracurium)	-----	0.05198	-----	1	-----	1	-----	0.05198
Solumedrol + Hydrocortisone	-----	0.04343	-----	1	-----	0.03727	-----	0.03556
Anti-infectieux	0.2924	-----	0.2165	-----	0.1965	-----	-----	1
Éléctrolytes (Na. K. Mg. Ca. Phocytan)	0.6948	-----	0.4288	-----	0.5905	-----	-----	1
Nutrition parentérale	0.4756	-----	0.4257	-----	0.2297	-----	0.597	-----
Pantoprazole	-----	1	-----	1	-----	1	0.835	-----
Nicardipine	-----	0.0007495	-----	0.005217	-----	0.01858	-----	1
Autres spécialités	0.9343	-----	0.7712	-----	0.7298	-----	0.9113	-----

Khi2 : test de comparaison de pourcentage / PEF : Probabilité Exacte de Fisher  
A1A2A3 : comparaison des pourcentages d'IPC entre les audits 1, 2 et 3 ; A1A2 : comparaison des pourcentages d'IPC entre les audits 1 et 2 ; A1A3 : comparaison des pourcentages d'IPC entre les audits 1 et 3 ; A2A3 : comparaison des pourcentages d'IPC entre les audits 2 et 3

### *Annexe 10 : Les IPCs constatées lors de l'audit 1*

- 43 IPCs au total ; 37 observations sont concernées par ces IPC soit 30.57 % du nombre d'observations total ; 4 observations présentent 2 IPCs ; 1 observation présente 3 IPCs
- 21 patients différents sont concernés par ces IPCs

Médicament 1	Médicament 2	Nombre de fois	Fréquence (%)
Heparine sodique	Olimel - Mélange ternaire	8	18,60
Heparine sodique	Loxen – Nicardipine	4	9,30
Diprivan – Propofol	Morphine - Sulfate de morphine	3	6,98
Solumedrol – Methylprednisolone	Potassium chlorure	3	6,98
Calcium chlorure - CaCl <sub>2</sub>	Eupantol – Pantoprazole	2	4,65
Loxen – Nicardipine	Fortum – Ceftazidime	2	4,65
Tavanic – Levofloxacin	Insuline rapide	2	4,65
Augmentin - Amoxicilline/Ac. Clav.	Olimel - Mélange ternaire	1	2,33
Bactrim – Cotrimoxazole	Insuline rapide	1	2,33
Calcium chlorure - CaCl <sub>2</sub>	Olimel - Mélange ternaire	1	2,33
Calcium chlorure - CaCl <sub>2</sub>	Phocytan - Phosphate disodique	1	2,33
Cordarone – Amiodarone	Phocytan - Phosphate disodique	1	2,33
Cordarone – Amiodarone	Tazocilline - Piperacilline/Tazobactam	1	2,33
Cymevan – Ganciclovir	Tazocilline - Piperacilline/Tazobactam	1	2,33
Cytarabine	Zyvoxid – Linezolid	1	2,33
Diprivan – Propofol	Olimel - Mélange ternaire	1	2,33
Eupantol – Pantoprazole	Olimel - Mélange ternaire	1	2,33
Heparine sodique	Cordarone – Amiodarone	1	2,33
Heparine sodique	Eupantol – Pantoprazole	1	2,33
Heparine sodique	Tavanic – Levofloxacin	1	2,33
Hydrocortisone - Hémissuccinate d'Hydrocortisone	Hypnovel – Midazolam	1	2,33
Insuline rapide	Ketamine	1	2,33
Ketamine	Potassium chlorure	1	2,33
Magnesium sulfate - MgSO <sub>4</sub>	Olimel - Mélange ternaire	1	2,33
Magnesium sulfate - MgSO <sub>4</sub>	Phocytan - Phosphate disodique	1	2,33
Tazocilline - Piperacilline/Tazobactam	Vancomycine	1	2,33
	<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100,00</b>

- L'implication des différentes classes médicamenteuses si on considère les deux médicaments de chaque couple d'IPC (nombre total de 86):

Classes médicamenteuses	Nombre IPC	Fréquence(%)
HEPARINE SODIQUE	15	17,44
ANTI-INFECTIEUX	13	15,12
ELECTROLYTES (Na, K, Mg, Ca, PHOCYTAN) + DECAN + CERNEVIT	13	15,12
NUTRITION PARENTERALE	13	15,12
AUTRES SPECIALITES	9	10,47
NICARDIPINE	6	6,98
SEDATION (DEXMEDETOMIDINE, PROPOFOL, MIDAZOLAM)	5	5,81
SOLUMEDROL + HYDROCORTISONE	4	4,65
PANTOPRAZOLE	4	4,65
ANTALGIQUES (MORPHINE, ALFENTANIL, SUFENTANYL, REMIFENTANYL, NEFOPAM)	3	3,49
INSULINE RAPIDE	1	1,16
AMINES	0	0,00
CURARES (CISATRACURIUM)	0	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>	<b>100,00</b>

### Annexe 11 : Les IPCs constatées lors de l'audit 2

- 50 IPCs au total ; 37 observations sont concernées par ces IPC soit 30.1 % du nombre d'observations total ; 8 observations présentent 2 IPCs ; 1 observation présente 3 IPCs ; 1 observation présente 4 IPCs
- Ces IPCs concernent 19 patients

Médicament 1	Médicament 2	nombre IPC	Fréquence (%)
Heparine sodique	Diprivan – Propofol	7	14,00
Solumedrol – Methylprednisolone	Olimel - Mélange ternaire	7	14,00
Heparine sodique	Olimel - Mélange ternaire	6	12,00
Diprivan – Propofol	Nimbex – Cisatracurium	4	8,00
Heparine sodique	Calcium chlorure - CaCl2	3	6,00
Sandostatine – Octréotide	Eupantol – Pantoprazole	3	6,00
Bactrim – Cotrimoxazole	Insuline rapide	2	4,00
Heparine sodique	Nimbex – Cisatracurium	2	4,00
Lasilix-Furosemide	Morphine - Sulfate de morphine	2	4,00
Diprivan – Propofol	Morphine - Sulfate de morphine	1	2,00
Droleptan – Droperidol	Lasilix-Furosemide	1	2,00
Eupantol – Pantoprazole	Olimel - Mélange ternaire	1	2,00
Heparine sodique	Amiklin – Amikacine	1	2,00
Heparine sodique	Droleptan – Droperidol	1	2,00
Heparine sodique	Largactil – Chlorpromazine	1	2,00
Heparine sodique	Vancomycine – Vancomycine	1	2,00
Hypnovel – Midazolam	Olimel - Mélange ternaire	1	2,00
Ketamine	Insuline rapide	1	2,00
Lasilix-Furosemide	Nimbex – Cisatracurium	1	2,00
Meronem – Meropenem	Eupantol – Pantoprazole	1	2,00
Potassium chlorure	Solumedrol – Methylprednisolone	1	2,00
Solumedrol – Methylprednisolone	Nimbex – Cisatracurium	1	2,00
Zovirax – Aciclovir	Eupantol – Pantoprazole	1	2,00
	Total	50	100

- L'implication des différentes classes médicamenteuses si on considère les deux médicaments de chaque couple d'IPC (nombre total de 100):

Classes médicamenteuses	Nombre IPC	Fréquence (%)
HEPARINE SODIQUE	21	21
NUTRITION PARENTERALE	15	15
SEDATION (DEXMEDETOMIDINE, PROPOFOL, MIDAZOLAM)	13	13
AUTRES SPECIALITES	12	12
SOLUMEDROL + HYDROCORTISONE	9	9
CURARES (CISATRACURIUM)	8	8
ANTI-INFECTIEUX	6	6
PANTOPRAZOLE	6	6
ELECTROLYTES (Na, K, Mg, Ca, PHOCYTAN) + DECAN + CERNEVIT	4	4
INSULINE RAPIDE	3	3
ANTALGIQUES (MORPHINE, ALFENTANIL, SUFENTANYL, REMIFENTANYL, NEFOPAM)	3	3
AMINES	0	0
NICARDIPINE	0	0
TOTAL	100	100

### Annexe 12 : Les IPCs constatées lors de l'audit 3

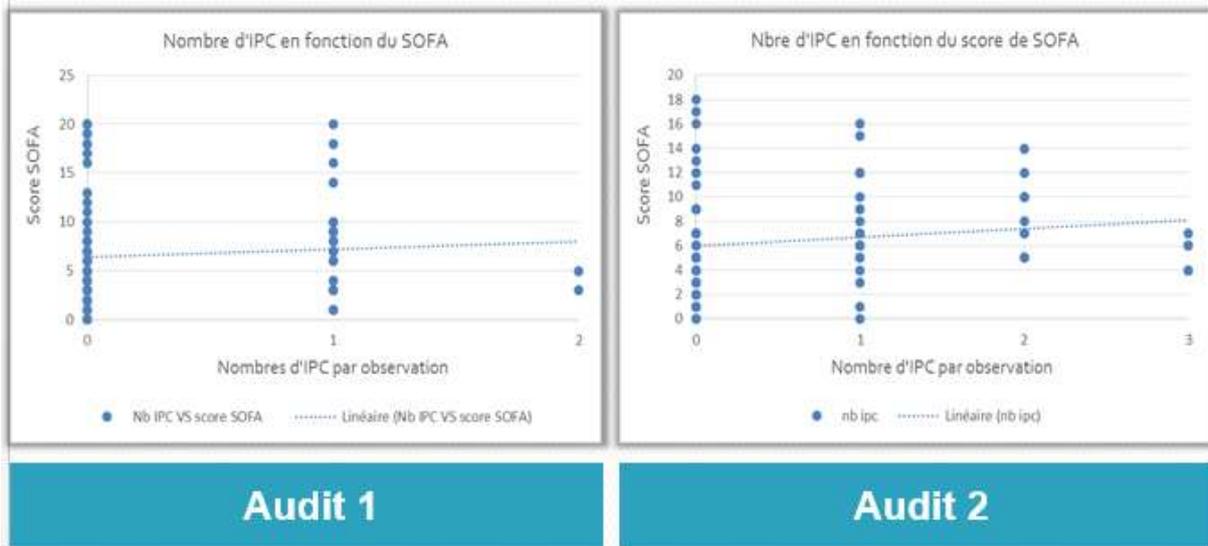
- 23 IPCs au total ; 18 observations sont concernées par ces IPC soit 20.45 % du nombre d'observations total ; 1 observation présente 2 IPCs ; 1 observation présente 5 IPCs
- Ces IPCs concernent 14 patients différents

Médicament 1	Médicament 2	Nombre de fois	Fréquence (%)
Heparine sodique	Olimel - Mélange ternaire	4	17,39
Diprivan – Propofol	Morphine - Sulfate de morphine	3	13,04
Eupantol – Pantoprazole	Olimel - Mélange ternaire	2	8,70
Bicarbonate 4,2% - HCO3-	Olimel - Mélange ternaire	1	4,35
Calcium chlorure - CaCl2	Hypnovel - Midazolam	1	4,35
Eupantol – Pantoprazole	Calcium chlorure - CaCl2	1	4,35
Eupantol – Pantoprazole	Sandostatine - Octréotide	1	4,35
Heparine sodique	Calcium chlorure - CaCl2	1	4,35
Heparine sodique	Eupantol - Pantoprazole	1	4,35
Lasilix-Furosemide	Cordarone - Amiodarone	1	4,35
Lasilix-Furosemide	Morphine - Sulfate de morphine	1	4,35
Magnesium sulfate - MgSO4	Lasilix – Furosemide	1	4,35
Meronem – Meropenem	Calcium chlorure - CaCl2	1	4,35
Phocytan - Phosphate disodique	Cordarone - Amiodarone	1	4,35
Potassium chlorure	Valium – Diazepam	1	4,35
Tazocilline - Piperacilline/Tazobactam	Vancomycine - Vancomycine	1	4,35
Zovirax – Aciclovir	Olimel - Mélange ternaire	1	4,35
	Total	23	100,00

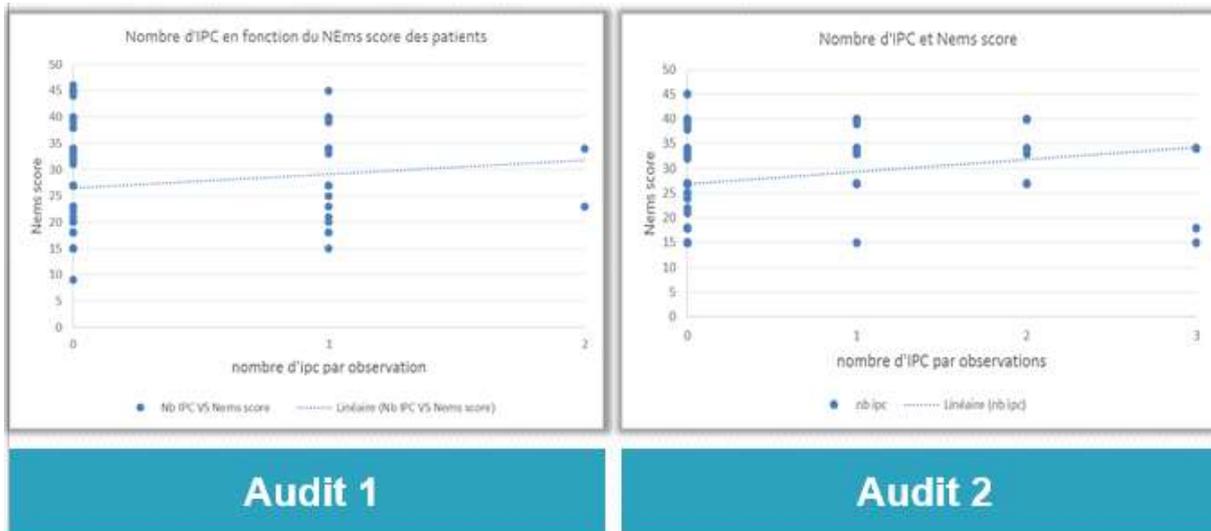
- L'implication des différentes classes médicamenteuses si on considère les deux médicaments de chaque couple d'IPC (nombre total de 46):

CLASSES MEDICAMENTEUSES	Nombre IPC	Fréquence (%)
NUTRITION PARENTERALE	8	17,39
AUTRES SPECIALITES	8	17,39
ELECTROLYTES (Na, K, Mg, Ca, PHOCYTAN) + DECAN + CERNEVIT	7	15,22
HEPARINE SODIQUE	6	13,04
PANTOPRAZOLE	5	10,87
SEDATION (DEXMEDETOMIDINE, PROPOFOL, MIDAZOLAM)	4	8,70
ANTALGIQUES (MORPHINE, ALFENTANIL, SUFENTANYL, REMIFENTANYL, NEFOPAM)	4	8,70
ANTI-INFECTIEUX	4	8,70
INSULINE RAPIDE	0	0,00
AMINES	0	0,00
CURARES (CISATRACURIUM)	0	0,00
SOLUMEDROL + HYDROCORTISONE	0	0,00
NICARDIPINE	0	0,00
TOTAL	46	100,00

**Annexe 13 : IPC et gravité des patients (score SOFA)**



**Annexe 14 : IPC et charge de travail IDE (NEMS score)**



# Bibliographie

1. TRISSEL L. A., Handbook on Injectable Drugs. 15e édition, American Society of Health-System Pharmacists.
2. Guignard B, Sc M, Ph D, Gschwind L, Sc M, Ph D, et al. Les incompatibilités médicamenteuses en 2015 : encore une mission du pharmacien d ' établissement de santé ? 2015;48(3):132–4.
3. Chapuis C. Cours en ligne. Available from: [http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/IfsiGrenoble\\_1011/chapuis\\_claire\\_p02/](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/IfsiGrenoble_1011/chapuis_claire_p02/) consulté le 02/02/2016
4. Clinique P. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 2006. 1-72 p.
5. Allenet B. Cours en ligne. Available from: [http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble\\_1011/allenet\\_benoit/allenet\\_benoit\\_p01/allenet\\_benoit\\_p01.pdf](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/allenet_benoit/allenet_benoit_p01/allenet_benoit_p01.pdf) consulté le 02/03/2016
6. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Available from: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors> consulté le 03/02/2016
7. Voie Veineuse Centrale. Available from: [https://www.google.fr/search?q=voie+veineuse+centrale&espv=2&biw=1366&bih=643&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwjWyM\\_aqYnNAhUK1xoKHZ0IAkUQ\\_AUIBigB](https://www.google.fr/search?q=voie+veineuse+centrale&espv=2&biw=1366&bih=643&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwjWyM_aqYnNAhUK1xoKHZ0IAkUQ_AUIBigB) consulté le 05/06/2016
8. PICC Line. Available from: [https://www.google.fr/search?q=piccline&espv=2&biw=1366&bih=643&tbm=isch&source=lnms&sa=X&ved=0ahUKEwjbn8-Xq4nNAhVEiRoKHcH1CkwQ\\_AUIBigB&dpr=1](https://www.google.fr/search?q=piccline&espv=2&biw=1366&bih=643&tbm=isch&source=lnms&sa=X&ved=0ahUKEwjbn8-Xq4nNAhVEiRoKHcH1CkwQ_AUIBigB&dpr=1) consulté le 05/06/2016
9. Catheter Veineux Périphérique. Available from: [https://www.google.fr/search?q=voie+veineuse+p%C3%A9riph%C3%A9rique&espv=2&biw=1366&bih=643&tbm=isch&source=lnms&sa=X&ved=0ahUKEwjkvtrfqnNAhWHMBoKHe9jC-kQ\\_AUIBigB](https://www.google.fr/search?q=voie+veineuse+p%C3%A9riph%C3%A9rique&espv=2&biw=1366&bih=643&tbm=isch&source=lnms&sa=X&ved=0ahUKEwjkvtrfqnNAhWHMBoKHe9jC-kQ_AUIBigB) consulté le 05/06/2016
10. Laure-Zoé Kaestli NV-F. Administration de médicaments par voie parentérale et incompatibilités physico-chimiques. 2006;1–8.
11. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2013;

12. Notre H, Secours B, Vigneulles P De. Amélioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables : proposition et évaluation d'un guide de compatibilité physico-chimique. 2007;26(3):143–50.
13. Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu ??, Foroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé: données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Ann Pharm Fr.* 2009;67(1):3–15.
14. Chapuis C, Bedouch P, Detavernier M, Durand M, Francony G, Lavagne P, et al. Automated drug dispensing systems in the intensive care unit: a financial analysis. *Crit Care [Internet].* 2015;19:318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26349855>
15. Theissen A, Orban JC, Fuz F, Guerin JP, Flavin P, Albertini S, et al. Responsabilité liée aux erreurs médicamenteuses: Données SHAM. *Ann Pharm Fr [Internet].* Elsevier Masson SAS; 2015;73(2):133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2014.07.001>
16. Direction de L'Hospitalisation et de L'Organisation de Soins (DHOS), Etude d'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé, octobre 2009,128 pages).
17. DREES, Enquête Nationale sur les événements indésirables liés aux soins observés en établissement de santé.
18. VERGER P. La POLITIQUE du MÉDICAMENT en ÉHPAD.
19. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Vesin A, Schwebel C, Arnodo P, Lefrant JY, et al. Selected medical errors in the intensive care unit: Results of the IATROREF study: Parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(2):134–42.
20. SFPC. La Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés – REMED. 2014.
21. Ministère de la Santé et des Sports. Dossier Médicament: “Le circuit du médicament dans les établissements de santé”. Available from: URL: <http://www.sante-sports.gouv.fr/le-circuit-du-medicament-dans-les-etablissements-de-sante.html>
22. Ministère de la Santé et des Solidarités, Décret no 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2005.
23. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé

et aux territoires. JORF du 22 juillet 2009. p.12184.

24. Pignard J, Cosserant S, Traore O, Souweine B, Sautou V. Sécurisation de la perfusion en milieu hospitalier : de l'analyse de risques a priori au plan d'action d'amélioration des pratiques. *Ann Pharm Françaises* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;74(2):154–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003450915000851>
25. Kane-Gill S, Rea RS, Verrico MM, Weber RJ. Adverse-drug-event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit. *Am J Heal Pharm*. 2006;63(19):1876–81.
26. Camiré E, Moyen E, Stelfox HT. Medication errors in critical care: Risk factors, prevention and disclosure. *Cmaj*. 2009;180(9):936–43.
27. Wheeler DW, Degnan BA, Sehmi JS, Burnstein RM, Menon DK, Gupta AK. Variability in the concentrations of intravenous drug infusions prepared in a critical care unit. *Intensive Care Med*. 2008;34(8):1441–7.
28. 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* [Internet]. 1999 Apr;25(4):353–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10342507>
29. 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.
30. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(5):343–7.
31. Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, Séguier J-C, Brossard D. Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments. (ii) : médicaments perfusés en Y. *Nutr Clin Métabolisme* [Internet]. 2003 Jun;17(2):72–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0985056203000268>
32. Juan EP, Sc M, Sc M, Cerdá SA, Sc M, Rubert MA, et al. Compatibilité physique de médicaments administrés dans l'unité de soins intensifs. 2015;48(3):146–52.
33. Safety NP. Fiche 7 . Administration des formes injectables. 2009;49–55.
34. Hacin L, Mainar A, Édouard B. Évaluation Des Bases De Données Médicamenteuses Disponibles Sur Le Marché Français. *Ann Pharm Françaises* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;71(2):123–34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000345091200168X>

35. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. 2010;38(9).
36. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867> consulté le 14/04/2016
37. Nouvel M, Lepape A. Administration des médicaments par voie parentérale : incompatibilités médicamenteuses physicochimiques. 2015;
38. Wikipedia solubilité. Available from: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Solubilit%C3%A9> consulté le 05/07/2016
39. Zahid N, Taylor KMG, Gill H, Maguire F, Shulman R. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2008;80(3):e11–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882270800096X> <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882270800096X>
40. ANSM. Available from: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ceftriaxone-et-incompatibilites-physico-chimiques-particulierement-avec-les-solutions-contenant-des-sels-de-calcium-Modifications-des-Resumes-des-Characteristi> consulté le 16/05/2016
41. Rocéphine I V. Accidents mortels sous ceftriaxone (rocéphine<sup>o</sup> i.v.). 2015;335(4):290–1.
42. FDA. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152863.htm> consulté le 16/05/2016
43. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2013;13:21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3571889&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Giorgi I De, Guignard B, Bonnabry CFP. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. 2010;520–9.

45. Kanji S, Lam J, Goddard RD, Johanson C, Singh A, Petrin L, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother.* 2013;47(5):637–43.
46. Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 1989;13(2):209–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2496252>
47. McNearney T, Bajaj C, Boyars M, Cottingham J, Haque A. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci.* 2003;48(7):1352–4.
48. Brent BE, Ko H. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit : a prospective , randomized , controlled trial. 2012;1008–16.
49. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;77:3–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006>
50. Sasse M, Dziuba F, Jack T, K??ditz H, Kaussen T, Bertram H, et al. In-line Filtration Decreases Systemic Inflammatory Response Syndrome, Renal and Hematologic Dysfunction in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. *Pediatr Cardiol.* 2015;1270–8.
51. Henderson JL, Polk RE, Kline BJ. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. *Am J Hosp Pharm* [Internet]. 1981 Aug;38(8):1167–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6455916>
52. Tyler LS, Rehder TL, Davis RB. Effect of gentamicin on heparin activity. *Am J Hosp Pharm* [Internet]. 1981 Apr;38(4):537–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7282683>
53. Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1179–82.
54. Knudsen L, Eisend S, Haake N, Kunze T. Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* [Internet]. 2014;21(3):161–6. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84901250791&partnerID=tZOtx3y1>

55. Wade J, Cooper M, Ragan R. Simulated Y-Site Compatibility of Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam. *Hosp Pharm* [Internet]. 2015;50(5):376–9. Available from: <http://archive.hospital-pharmacy.com/doi/10.1310/hpj5005-376>
56. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, Stang L, Etches W, Lee B. Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2005 Nov;56(5):951–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155063>
57. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of Intravenous Drug Incompatibilities in an Intensive Care Unit. 2014;1–10.
58. 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* [Internet]. 2000;22(3):88–91. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30724528>\n <http://dx.doi.org/10.1023/A:1008780126781>\n <http://novacat.nova.edu:4550/resserv?sid=EMBASE&issn=09281231&id=doi:10.1023/A:1008780126781&atitle=Evaluation+of+physicochemica>
59. Humbert-Delaloye V. Concomitant administration of intravenous drugs in the ICU: evaluation of physico-chemical compatibilities. Available from: [http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/recherche/pha\\_poster\\_2009escp\\_compatibilites.pdf](http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/recherche/pha_poster_2009escp_compatibilites.pdf)
60. Machotka O, Manak J, Kubena A, Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. 2015;159(4):652–6.
61. Nouvel M, Parat S, Lepape A, Piriou V. Évaluation de la prescription et de l'administration des anti-infectieux en réanimation polyvalente et unité de surveillance continue : E . P . A . A . R . U Administration des médicaments par voie parentérale en réanimation : évaluation des incompatibi. *Ann Fr Anesth Reanim* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;33:A224–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2014.07.378>
62. Tollec S, Pharm D, Touzin K, Sc B, Sc M, Pelletier E, et al. Évaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d' autres médicaments intraveineux usuels. 2013;46(1).
63. 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”]. *Anaesthetist* [Internet]. 2003 May;52(5):409–12. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750824>

64. Perez M, Décaudin B, Foinard A, Barthélémy C, Debaene B, Lebuffe G, et al. Compatibility of medications during multi-infusion therapy: A controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2015;34(2):83–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352556815000363>
65. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2012;2(1):28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407719/pdf/2110-5820-2-28.pdf>
66. Lehr H-A, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Feb 15;165(4):514–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850345>
67. Gin A, Walker S. Notice to Hospitals Regarding Ceftriaxone-Calcium Incompatibility: What's a Clinician to Do? *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 2009 Mar;62(2):157–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22478884>
68. A.Trissel L. Handbook on injectable drugs 16th edition.
69. American society of health system pharmacist.
70. CHUV. Available from: [http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/medicaments/pha\\_phatab\\_compatibilitessip.pdf](http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/medicaments/pha_phatab_compatibilitessip.pdf)
71. Ricard J-D, Martin Y, Botcherby C, Villard S, Kalinowski H, Blivet A, et al. Relais des catécholamines en réanimation. *Réanimation* [Internet]. 2011;20(2):138–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-011-0220-8>
72. Westbrook JI, Rob MI, Woods A, Parry D. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf* [Internet]. 2011 Dec;20(12):1027–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690248>
73. Cuesta-Montero P, Domingo-Chiva E, Plata-Paniagua S, Monsalve- Naharro J, Montalban-Moreno B, Jimenez-Vizuete J, et al. Incidence of Medication Errors in a Surgical Intensive Care Unit. Analisis and Improvement Measures Implemented. *Intensive Care Med Exp* [Internet].

2015;3(Suppl 1):A75. Available from: <http://www.icm-experimental.com/content/3/S1/A75>

74. Montesi G, Lechi A. Prevention of medication errors: detection and audit. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2009 Jun;67(6):651–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19594533>
75. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ* [Internet]. 2003;326(7391):684. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=152365&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

**THESE SOUTENUE PAR : ZAHIR BERKANE**

**EVALUATION D'UN PROGRAMME DE REDUCTION DES INCOMPATIBILITES  
PHYSICOCHIMIQUES EN REANIMATION MEDICALE AU CHU DE GRENOBLE**

**Conclusion**

Les infirmiers de réanimation prennent en charge des patients complexes, polyopathologiques, recevant de nombreux médicaments administrés pour la plupart par voie intraveineuse. Ils sont confrontés quotidiennement aux problématiques de préparation et d'administration de ces médicaments, alors répartis en fonction des voies d'abord et des équipements des patients. Le contact entre les médicaments injectables peut induire la survenue d'incompatibilités physico-chimiques (IPC), potentiellement responsables de la formation de précipités avec risque d'embolies, de réactions inflammatoires, d'obstruction de cathéter, voire d'une perte d'efficacité thérapeutique. Les études disponibles sur les IPC sont orientées sur l'évaluation des incompatibilités entre des couples de médicaments mis en contact *in vitro* à des concentrations bien précises et traitent peu celles rencontrées dans la pratique de soins quotidienne.

Nous avons réalisé dans un premier temps une revue de la bibliographie concernant les IPC (introduction à la problématique, types d'IPC, référentiels, bases de données et études disponibles, conséquences et gestion des IPC en pratique quotidienne).

Dans un deuxième temps, nous avons présenté le travail réalisé au sein de l'unité de réanimation médicale (18 lits) au CHU de Grenoble (2200 lits) sur la problématique IPC. Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective mono-centrique par observation directe des voies d'abord et effectuée par trois audits (décembre 2013 : 121 observations / mars 2015 : 120 observations/ septembre 2015 : 88 observations ; 1 observation correspondant à 1 patient par jour). Les principaux médicaments concernés par les IPC lors de l'audit 1 sont les anti-infectieux, l'héparine et la nutrition parentérale. L'analyse des observations met en évidence 43 IPC qui concernent 21 patients sur 57 observés. Globalement, les IPC augmentent avec le nombre de médicaments par voie. Des actions

correctives ont ensuite été déployées en 2014: mise à jour du logiciel de prescription et diffusion d'un cours en e-learning pour le personnel infirmier et les médecins prescripteurs. L'audit 2 montre la persistance post interventionnelle des IPC avec 50 IPC recensées. Elles concernent 19 patients sur les 39 observés. Si les IPC sont désormais connues de l'équipe infirmière, la gestion des rampes reste problématique. Les patients les plus graves ne sont pas les patients ayant le plus d'IPC, la charge de travail n'influence pas la survenue d'IPC et plus les patients ont des médicaments, plus il y a d'IPC. Cela peut s'expliquer par un nombre limité de voies ou des difficultés de répartition des médicaments sur les voies. Suite à ces résultats, un logiciel d'aide à la répartition des médicaments injectables sur les voies, « IPC-Réa », a été mis en place en été 2015. Il a été réalisé à partir des référentiels et études existants sur les IPC. Il propose un schéma de répartition de ces médicaments sur les voies d'abord. L'audit 3 a montré une tendance globale des IPC à la baisse (héparine, sédation, anti-infectieux, nutrition parentérale) et ce même si le logiciel n'est pas systématiquement utilisé par le personnel infirmier. Cet audit met en évidence 23 IPC qui concernent 14 patients sur les 45 observés. L'utilisation du logiciel IPC-Réa permet de diminuer les IPC. Il permettrait de diminuer de 70% les IPC sans changement dans le nombre de voies d'abord chez les patients et de 90.5 % avec voie veineuse centrale à 4 lumières. L'utilisation de VVC à 4 lumières peut donc être d'un apport considérable pour la maîtrise de la problématique des IPC.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 16/06/16

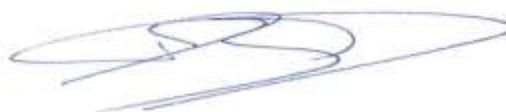
**LE DOYEN**

**LE PRESIDENT DE LA THESE**

Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE



**Pr. Michel SEVE**



**Dr. Pierrick BEDOUCH**

# Le serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes.*



## Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

# EVALUATION D'UN PROGRAMME DE REDUCTION DES INCOMPATIBILITES PHYSICOCHIMIQUES EN REANIMATION MEDICALE AU CHU DE GRENOBLE

Thèse soutenue le 29 juin 2016 par ZAHIR BERKANE

## Résumé

Les incompatibilités physico-chimiques (IPC) constituent une vraie problématique en réanimation en raison du nombre élevé de médicaments injectables utilisés et du nombre souvent limité de voies veineuses disponibles.

Cette thèse présente dans un premier temps une revue des données disponibles sur la problématique des IPC (types, référentiels, outils pratiques, études, conséquences cliniques), et dans un deuxième temps le travail effectué dans l'unité de réanimation médicale (18 lits) au CHU de Grenoble (2200 lits) afin d'évaluer les pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables dans un objectif d'uniformisation des pratiques et de réduction des IPC.

Nous avons réalisé une étude mono-centrique observationnelle de type avant / après la mise en place d'un ensemble d'actions correctives, entre octobre 2013 et octobre 2015. Trois audits par observation directe des médicaments sur les voies d'abord ont été effectués en décembre 2013 (audit 1, 121 observations), mars 2015 (audit 2, 120 observations), et septembre 2015 (audit 3, 88 observations), 1 observation correspondant à 1 patient/1 jour.

Les résultats obtenus montrent que les IPC observées concernent les médicaments utilisés quotidiennement, que la sensibilisation du personnel et la mise en place d'un logiciel d'aide à la gestion des médicaments injectables sur les rampes permettent de diminuer les IPC. En effet, les IPC rencontrées lors des audits 1 et 2 ne sont pas retrouvées dans l'audit 3 (héparine, sédation, curares, anti-infectieux, nutrition parentérale). L'utilisation systématique du logiciel d'aide à la répartition des médicaments sur les voies sans IPC développé permettrait d'éviter 70% des IPC sans aucun changement dans le nombre de voies veineuses chez le patient et de 90.5 % dès lors que le patient est équipé d'une voie veineuse centrale à 4 lumières. L'utilisation de VVC à 4 lumières peut donc être d'un apport considérable pour maîtriser les IPC.

MOTS CLES : incompatibilités physico-chimiques (IPC), réanimation, sécurité médicamenteuse

ADRESSE : *[Données à caractère personnel]*

FILIERE : Pharmacie Option Industrie