



HAL
open science

Incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses : état de l'art et perspectives

Lugan Flacher

► **To cite this version:**

Lugan Flacher. Incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses : état de l'art et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04461203

HAL Id: dumas-04461203

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04461203>

Submitted on 16 Feb 2024

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES MÉDICAMENTEUSES :
ÉTAT DE L'ART ET PERSPECTIVES**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 12/02/2024

Par M. Lugan FLACHER

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Pierrick BEDOUCH (tuteur universitaire)

Membres :

Mme le Dr Claire CHAPUIS (directrice de thèse)

Mme le Pr Valérie SAUTOU

Mme Mathilde LAGABRIELLE

L'UFR 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.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

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

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de thèse, Dr Claire Chapuis, pour sa patience infinie, sa disponibilité et son soutien constant tout au long de ces deux années. Je suis fier que tu m'aies autant challengé et de ce qui en est sorti. Mes sincères remerciements aux membres du jury, Pr Pierrick Bedouch, Pr Valérie Sautou et Mathilde Lagabrielle ; et mention spéciale à Ahcène Boumendjel et Dominique Charlety, qui, bien qu'ils n'aient pas fait partie du jury, ont joué un rôle tout aussi important dans ce voyage intellectuel. À tous les infirmiers et soignants d'hémato, là où tout a commencé il y a plus de trois ans, merci. Merci aussi à tous les membres de la direction qualité - Louise, Sébastien, Pierre - mon passage chez vous m'a marqué et je suis fier de vous avoir rencontrés. Enfin, je ne pourrais remercier tous les membres du CHU de Grenoble ou de l'Université Grenoble Alpes, mais merci à vous.

À Morgane, mon pilier du quotidien, ma complice, le Yin de mon Yang. Sans toi, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui. Tu es mon roc dans les moments difficiles et ma joie toujours. Je t'aime. (Et n'oublions pas André Dédé bien sûr !).

Je tiens également à remercier mes familles - Flacher, Manchon et Fournier - pour avoir été le moule qui m'a forgé et mes premiers et inébranlables soutiens. Il faudrait une page entière pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Maman, papa, vous avez essuyé tous les coups et m'avez (en toute prétention, formidablement) bien éduqué, vous pouvez être fiers. Je vous embrasse et vous remercie tous : les sages, le club des vétérans - Annie, Jacky, Michel, Cosette -, les moins sages et la belle-famille Tata, Tonton, Evan, Margot, Abel, Lou, Yannick, Véro, Karo, Alex, Yo et Clo.

Mes amis de toujours, les meilleurs, les inclassables - Bob, Chavrier, Vic, Ju, Coco, Max, Rémi - je peux compter sur vous à chaque instant, vous êtes une source de motivation les gars. On se connaît par cœur alors pas besoin d'en dire plus, on fêtera ça comme on sait faire.

Enfin, un grand merci à Momo & Bapt, Trist & la bande, Matthieu, Thomas, à l'équipe Smartox, au DMH et bien sûr à la famille DrugOptimal. Vous êtes tous de formidables rencontres et votre soutien dans les différents aspects de ma vie et de ma recherche ont été précieux.

AVANT-PROPOS

Au point de rencontre de la pharmacie et des sciences de la matière, l'incompatibilité physico-chimique (IPC) des médicaments se dresse comme une thématique aussi importante que complexe. À travers les âges, la science a cherché à comprendre et maîtriser ce phénomène, tant pour garantir la sécurité des malades que pour renforcer l'effet des traitements. Cette thèse, en tentant de relier les différentes considérations, perspectives et solutions de la littérature, représente un essai dans cette quête de compréhension.

Le premier volet de ce travail offre un état de l'art, faisant ressortir, à travers les écrits, la richesse, l'évolution et les mécanismes de l'IPC. Le deuxième segment de cette thèse se concentre sur l'IPC des médicaments intraveineux en pratique clinique. Cette partie met en avant l'état des lieux actuel, les méthodes d'étude et de lutte, et enfin, l'impact de la technologie numérique et de l'intelligence artificielle dans la gestion des IPC.

Cette thèse espère apporter un éclairage utile aux professionnels de santé dans leur approche des défis liés aux incompatibilités médicamenteuses.

Il est important de noter que l'auteur de la thèse est cofondateur de DrugOptimal, société mentionnée dans ce manuscrit.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
AVANT-PROPOS	6
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
I – État de l’art.....	13
1. Tour d'horizon historique et pratique	13
1.1 Champ d’application.....	13
1.2 Histoire et origines	24
1.2.1 Origines de l’association de substances dans le contexte médical	25
1.2.2 Évolution de la compréhension des incompatibilités	27
1.2.3 Conceptualisation de l’incompatibilité et compréhension primitive	31
1.2.4 Développement de la connaissance des incompatibilités chimiques.....	32
1.2.5 Approfondissement des incompatibilités physico-chimiques	35
1.2.6 Évolution des incompatibilités médicamenteuses à l’ère de la consommation et de la technologie.....	38
2. Mécanismes et enjeux	42
2.1 Incompatibilités Physiques	42
2.1.1 Généralités	42
2.1.2 Exemples	43
2.2 Incompatibilités chimiques	48
2.2.1 Généralités	48
2.2.2 Réactions acido-basiques.....	49
2.2.3 Réactions d’oxydo-réduction.....	56
2.2.4 Réactions d’hydrolyse	60

II - IPC en pratique clinique et perspectives : cas des médicaments injectables.....	72
3. État des lieux	72
3.1 Contexte	72
3.2 L'IPC dans les services critiques en chiffres	73
3.3 Conséquences des incompatibilités.....	74
3.3.1 Perte d'efficacité et toxicité pour le patient.....	74
3.3.1.1 Généralités	74
3.3.1.2 Exemple de la perte d'efficacité : cas du midazolam.....	76
3.3.1.3 Exemple de la toxicité particulière.....	77
3.3.2 Préoccupations des soignants	80
3.3.3 Temps perdu / passé	83
3.3.4 Dépenses de santé.....	84
3.4 Méthodes d'études de l'IPC.....	87
3.4.1 Méthodes visuelles d'évaluation	87
3.4.2 Méthodes instrumentales	88
3.4.3 Recommandations et bonnes pratiques.....	92
3.5 Solutions de lutte et limites.....	96
3.5.1 Présentation des solutions.....	96
3.5.2 Limites	100
4. Intérêt du digital dans la lutte contre les IPC	103
4.1 Apports de la prédiction informatique : étude sur la base de données de DrugOptimal.....	104
4.1.1 Introduction	104
4.1.2 Matériel et méthodes	105
4.1.3 Résultats.....	107
4.1.4 Discussion.....	113
4.2 Pertinence clinique de l'utilisation d'une solution logicielle.....	114

4.2.1	Enquête qualitative auprès des pharmaciens	116
4.2.1.1	Introduction.....	116
4.2.1.2	Matériel et Méthodes	116
4.2.1.3	Résultats	118
4.2.1.4	Discussion	119
4.2.2	Étude d'utilisation d'un logiciel infirmier : le cas e-harvis	120
4.2.2.1	Introduction.....	120
4.2.2.2	Matériel et méthodes	120
4.2.2.3	Résultats	121
4.2.2.4	Discussion	123
4.3	Conclusion	125
	Bibliographie.....	127
	ANNEXE I – Protocole expérimental d'étude des incompatibilités.....	168

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Arbre décisionnel pour la compatibilité des médicaments avec les aliments.....	23
Figure 2 - Frise chronologique : évolution de l'IPC	25
Figure 3 - Tablette cunéiforme traitant de remèdes médicaux.....	26
Figure 4 – Extrait de Sushruta Samhita sur les associations entre bons et mauvais aliments..	27
Figure 5 - Extrait du papyrus Ebers	27
Figure 6 - Extrait du Corpus hippocratique.....	28
Figure 7 - Extrait du cinquième livre des simples de Galien	29
Figure 8 - Extrait du Livre des simples de Galien sur les qualités et facultés des médicaments ...	30
Figure 9 - Extrait du Canon d'Avicenne.....	31
Figure 10 - Extrait de « Cours de Chymie » de Lémery sur la torréfaction de l'opium.....	33
Figure 11 - Incompatibilités physiques	43
Figure 12 - Risques liés à l'écrasement des médicaments	45
Figure 13 - Oxydation du Sildenafil.....	57
Figure 14 - Oxydation de l'Atorvastatine	58
Figure 15 – Mécanisme général de l'hydrolyse	60
Figure 16 - Hydrolyse basique	61
Figure 17 - Hydrolyse basique des macrolides	62
Figure 18 - Hydrolyse acide	63
Figure 19 - Solutions de lutte contre l'hydrolyse.....	68
Figure 20 - Courbe dose-réponse du midazolam avec et sans IPC	77
Figure 21 - Coûts associés à l'IPC	86
Figure 22 - Solutions de lutte contre l'IPC des formes injectables.....	99
Figure 23 - Nombre d'IPC décrites selon la source	108
Figure 24 - Typologie et nombre de couples décrits selon la source	108
Figure 25 - Nombre de couples incompatibles selon Handbook	108
Figure 26 - Nombre de couples incompatibles selon Stabilis	109
Figure 27 – Changements de couleur en mélange.....	110
Figure 28 – Précipitation en mélange.....	110
Figure 29 – Changements physique selon le ratio entre médicaments	111
Figure 30 – Nombre de couples compatibles/incompatibles selon la source.....	111
Figure 31 - Compatibilité des couples selon la source.....	112

Figure 32 - Nombre de connexions au logiciel e-harvis	121
Figure 33 - Nombre d'incompatibilités enregistrées par médicament.....	121
Figure 34 - Actions des infirmiers sur l'organisation des perfusions	122
Figure 35 - Couples de médicaments les plus fréquents enregistrés	122
Figure 36 - Requêtes de consultation des recommandations de préparation et administration...	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Liste non-exhaustive des propriétés d'un médicament influençant sa compatibilité	19
Tableau 2 - Exemples d'incompatibilités chimiques	49
Tableau 3 - Limites des solutions de lutte contre l'IPC.....	102

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACRONYME	SIGNIFICATION
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DM	Dispositif Médical
EC50	Concentration Efficace 50%
EDTA	Éthylènediaminetétraacétique
FDA	Food and Drug Administration
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
IA	Intelligence Artificielle
ICH	International Council for Harmonisation
IM	Intramusculaire
IPC	Incompatibilité Physico-Chimique
IV	Intraveineuse
LAD	Logiciel d'Aide à la Dispensation
LAP	Logiciel d'Aide à la Prescription
NPT	Nutrition Parentérale Totale
NaCl	Chlorure de Sodium
PA	Principe Actif
pH	Potentiel Hydrogène
PK/PD	Pharmacocinétique/Pharmacodynamique
pKa	Constante de Dissociation
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC	Sous-Cutané
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SSR	Service de Soins de Suite et de Réadaptation
USA	United States of America
VVC	Voie Veineuse Centrale

I – ÉTAT DE L'ART

1. Tour d'horizon historique et pratique

1.1 Champ d'application

Le terme d'incompatibilité médicamenteuse renvoie depuis près de 400 ans aux problèmes d'interactions des médicaments (1,2), il se divise depuis le début du 19^{ème} siècle en incompatibilité physique, chimique et pharmacologique, dont la dernière fait référence aux interactions entre principes actifs et leurs cibles directes et indirectes, soit l'interaction médicamenteuse pharmacologique (3–6).

L'incompatibilité physico-chimique (IPC), plus spécifiquement, se réfère à l'impossibilité d'un médicament à s'accorder avec une condition donnée, résultant en un changement physique ou chimique délétère. Comme il sera démontré plus loin, les incompatibilités peuvent survenir à diverses étapes, de la synthèse du médicament à son passage dans l'organisme, et peuvent être influencées par une multitude de facteurs, qu'ils soient intrinsèques au médicament lui-même ou liés à des éléments extérieurs.

Comprendre les dimensions de la problématique est essentiel pour maîtriser les IPC et garantir la sécurité et l'efficacité des traitements médicamenteux. Dans ce contexte, via une recherche des articles traitant du sujet au travers de ses différentes dimensions, cette partie de la thèse explorera les contours des incompatibilités physico-chimiques des médicaments, en abordant les principales catégories et considérations pertinentes.

Nature de l'incompatibilité

Au cœur du sujet se trouve la nature même de l'incompatibilité, qui peut être soit physique, soit chimique (7).

L'incompatibilité physique se réfère à des changements dans la forme ou l'état d'un médicament. L'incompatibilité chimique est le résultat d'interactions réactives entre les molécules, conduisant à une dégradation ou à la formation de nouveaux composés.

Certaines IPC peuvent être visibles ou invisibles (7). Une réaction acido-basique peut être source de précipitation, mais la quantité de particules, leur taille et la concentration initiale en médicament (souvent en milligrammes) rendent parfois impossible à l'œil nu d'observer l'incompatibilité. Au-delà de l'œil humain, de nombreuses réactions chimiques seront subtiles et nécessiteront des techniques d'analyse spécifiques, telles que les changements conformationnels, la dégradation moléculaire ou la genèse d'impuretés par exemple. Dans leur article, Foinard et al. précisent que l'absence de précipitation ne signifie pas une absence de réaction (8).

Étapes du cycle de vie du médicament

Dans le monde médical et pharmaceutique, le terme d'incompatibilité physique ou chimique est employé dans des contextes différents selon qu'il soit abordé par un chimiste, un formulateur ou encore un soignant. Certains témoignent de l'incompatibilité physico-chimique d'un principe actif à subir une étape de production à haute température, tandis que d'autres relatent de l'impossibilité d'une molécule active à être administrée au patient avec une autre.

L'IPC peut survenir à de nombreuses étapes du cycle de vie du médicament : de la formulation à son utilisation clinique. L'étude de la compatibilité à l'échelle de la pré-formulation et la formulation cible plus spécifiquement les modalités de production, les compatibilités entre excipients et principes actifs, et la stabilité dans des conditions données lors des tests accélérés (9–11).

Lors de la production, du stockage et de la distribution, la compatibilité du médicament est surveillée vis-à-vis des contraintes environnementales, temporelles et matérielles (12,13).

En utilisation clinique, ce sont les interactions entre médicaments et les modalités de préparation et administration qui pourront influencer sur la compatibilité (14).

Par exemple, lors de l'étape de synthèse, il est possible de parler d'incompatibilité chimique lorsque certaines méthodes traditionnelles de formation d'amide s'avèrent incompatibles avec des substrats spécifiques, nécessitant l'adoption de nouvelles approches pour une synthèse réussie (15). Aussi, lors de l'intégration de techniques de purification en ligne dans la synthèse en flux continu, des défis tels que le choix inapproprié de résines épuratrices ou les problèmes avec la nanofiltration peuvent surgir, soulignant d'autres formes d'incompatibilités chimiques dans le processus de synthèse (16). Pour citer un dernier exemple, le Professeur AHCÈNE

Boumendjel et ses équipes évoquent notamment la notion d'incompatibilité chimique pour la synthèse de quinolone avec la présence de substituants sensibles à l'oxydation (17) ou la présence de fonctionnalités sensibles avec une acétophénone pour sa réduction en aminoflavone (molécules anticancéreuses) (18).

Dans le contexte de la formulation des médicaments, l'accent est très souvent mis sur la compatibilité du principe actif avec les excipients (19), comme pour l'incompatibilité entre l'hydrocortisone et le captopril avec le stéarate de magnésium, où la fonction hydroxyle des principes actifs se lie au groupe carboxylique du stéarate de magnésium par liaison hydrogène (20). Du côté opposé, lors de la manipulation du médicament pour son administration au patient, la compatibilité de la substance active est, par exemple, souvent remise en question quand un médicament injectable est amené à entrer en contact avec un autre dans les lignes de perfusion (21), comme les perfusions de nutrition parentérale avec l'aciclovir et la caspofungine par exemple (22).

Élément d'incompatibilité

Un médicament peut réagir physiquement ou chimiquement avec un autre, mais également avec une multitude d'autres composés : les aliments, les composés biologiques (protéines, membranes, vitamines, etc.) et les matières, telles que les excipients, les conditionnements et les dispositifs médicaux (23–26). Le niveau de complexité de ces interactions est également variable, avec parfois l'implication de plusieurs principes actifs dans des milieux complexes (27). De nombreux exemples seront abordés au cours de cette thèse.

Il est intéressant cependant d'illustrer ici l'étendue du domaine d'application de l'IPC en abordant les interactions des médicaments avec les composés et mécanismes biologiques. Dans l'organisme, à l'inverse des interactions médicamenteuses pharmacologiques qui régissent les interactions entre principes actifs et récepteurs, l'IPC résulte des interactions physiques et chimiques des molécules dans le corps. Par exemple, l'administration d'une solution hypotonique peut entraîner la lyse des hématies par la dilution du sang et l'entrée d'eau dans les globules rouges, il s'agit alors d'une incompatibilité physique (28). Également, certains médicaments chélateurs tels que l'EDTA, par interaction chimique, se lient à des ions dans le sang tels que le calcium et peuvent provoquer des hypocalcémies, parfois mortelles (29).

Enfin, les interactions entre médicaments et matière sont fréquentes, il est possible que le médicament adhère aux matériaux avec lesquels il est en contact (notamment les tubulures de perfusion et de nutrition) ou que la matière elle-même des dispositifs se libère au contact des médicaments. La suite de cette thèse abordera plus spécifiquement les réactions physiques d'adsorption et de lixiviation. Les travaux du Pr Valérie Sautou et ses équipes ont permis de mettre en lumière de nombreuses compatibilités et incompatibilités entre médicaments et dispositifs médicaux (DM), comme l'étude entre le propofol et le polychlorure de vinyle (PVC) par exemple (30) ou encore celle de l'adsorption de l'insuline dans les matériaux en PVC ou polyéthylène (PE) (31). Il ressort notamment dans une des études que les nouveau-nés ont des taux urinaires de DEHTP (marqueur de l'exposition aux phtalates) supérieurs en service de soins critiques qu'en-dehors (32). La principale source d'exposition étant les DM, ceci signe le risque associé à l'utilisation de matériaux en PVC, exposant les nouveaux nés à des matières associées à des troubles de la reproduction et du développement neurologique.

Caractéristiques du patient

Il y a une part de l'incompatibilité qui peut parfois être attribuée aux composantes génétiques, physiopathologiques, à l'état et à l'âge du patient. L'état d'hydratation ou la présence d'une hypocalcémie dans les exemples précédents peuvent être des facteurs aggravants vis-à-vis de l'utilisation de solutions hypotoniques et d'EDTA respectivement. Aussi, les diabétiques ont parfois un taux de glucose (glycémie) élevé dans le sang, qui peut parfois être supérieur à 5-6 g/L, soit plus concentré qu'une solution commerciale de Glucose 5%. Ceci peut être un facteur favorisant de certaines réactions pour des médicaments incompatibles naturellement avec le glucose, comme la phénytoïne par exemple (33,34).

Parmi les autres exemples de facteurs individuels, il y a les réactions acides-bases causées par les formes ophtalmologiques, possiblement modifiées par l'état du corps vitré. En effet, la plupart des médicaments pour injection intravitréenne peuvent être tamponnés par un vitré intact (35). Également, le taux de fer plasmatique peut influencer sur les mécanismes d'oxydoréduction des médicaments tels que l'acide ascorbique (36,37).

Pour finir, l'âge a son importance : le faible accès veineux, la polymédication, la restriction en fluides et les bas débits de perfusion sont des facteurs facilitant la survenue et aggravant l'IPC, rendent ainsi l'administration intraveineuse critique en service de néonatalogie et pédiatrie (38).

De façon plus anecdotique, une capacité de déglutition altérée peut rendre incompatible certains traitements entre eux, tels que l'eau gélifiée avec le macrogol (39). Ce dernier serait en capacité de réduire la viscosité de l'eau gélifiée, et aurait été responsable de fausses routes conduisant parfois jusqu'au décès.

Formes pharmaceutiques

La littérature révèle que la totalité des formes pharmaceutiques est concernée par l'IPC, certaines représentent en revanche un intérêt plus spécifique pour les soignants. Les médicaments injectables ont été cités et seront traités plus en profondeur dans cette thèse, mais d'autres formes sont aussi concernées : les médicaments oraux, topiques, les aérosols, les solutions buvables, les suppositoires, et bien d'autres.

Les comprimés par exemple, peuvent être amenés à être écrasés, principalement pour les populations pédiatriques et gériatriques pour des raisons de difficulté de déglutition ou d'observance. Certains médicaments sont alors incompatibles avec ces changements physiques, car ils sont susceptibles d'empêcher le principe actif d'être correctement délivré dans l'organisme (40). L'un des cas les plus évident est celui des médicaments à libération prolongée, car leur forme galénique est conçue pour une lente libération du principe actif. D'autre part, écrasés et mélangés, les différents médicaments et leurs excipients réagiront éventuellement entre eux. Cette problématique est fréquente dans les établissements pour personnes âgées, dont les médicaments écrasés sont souvent amenés à être mélangés dans des pochettes. Il revient alors à appréhender les différentes compatibilités entre excipients et principes actifs : le paracétamol par exemple, souvent formulé avec du stéarate de magnésium (excipient lubrifiant), sera incompatible avec l'aspirine si les médicaments viennent à être mélangés, car les cations de la substance active s'adsorbent à la surface du stéarate de magnésium, rendant l'aspirine indisponible biologiquement (41,42).

Également, les médicaments per os peuvent aussi être administrés via des véhicules alimentaires mous - parfois chauds - ou dans des jus, ceci peut être la cause d'autres IPC. De façon générale et sans rupture anticipée de la forme physique, de nombreux médicaments sont incompatibles avec la nourriture ou des aliments spécifiques, car ils sont susceptibles de réduire leur absorption digestive par exemple (43,44). Une sous-partie suivante traitera spécifiquement des IPC des médicaments avec l'alimentation.

En-dehors des formes orales, les traitements topiques sont aussi concernés par l'IPC.

Parmi les exemples, il y a celui du stéarate de polyoxyéthylène et de certains antimicrobiens. L'excipient est utilisé particulièrement en tant qu'émulsifiant dans les crèmes à destination médicale (Previsone®) et également dans les nettoyants pour le visage, les lotions, crèmes et shampoings. Si une pommade à base de chloramphénicol, pénicilline ou tétracycline est appliquée sur la peau après utilisation d'un agent topique contenant du stéarate de polyoxyéthylène, alors l'activité antimicrobienne des médicaments sera réduite (90,91).

Enfin, les aérosols font l'objet d'incompatibilités, pour des raisons de combinaisons souvent. En effet, les patients qui doivent inhaler plusieurs médicaments ont parfois des aérosols contenant des mélanges, cependant à nouveaux, ils peuvent être sources d'IPC, telles que des combinaisons Pulmozyme®-Ventolin® ou Atrovent®-Lomudal® par exemple (92,93).

Pour les mêmes raisons, les collyres ophtalmiques seront sources d'incompatibilité, certaines préparations extemporanées feront l'objet de mélanges incluant plusieurs principes actifs, comme la formulation de tropicamide, phényléphrine et cyclopentolate par exemple (94).

Les médicaments ophtalmologiques peuvent donc entrer en interaction avec d'autres médicaments, comme la vancomycine et la ceftazidime, mais ils peuvent également entrer en IPC avec des lentilles ou encore des bactéries, comme la ciprofloxacine avec la lors d'une kératite bactérienne (35). Des phénomènes de précipitation, dépôt cristallin, retard d'épithélialisation ou encore de toxicité tissulaire sont alors observés.

Enfin, les formes intramusculaires destinées à la psychiatrie notamment peuvent être source de mélanges. Une étude ayant analysé la compatibilité de seringues de solutions coadministrées de psychotropes a mis en évidence qu'environ un couple sur deux s'avérait incompatible (45).

Propriétés et caractéristiques des médicaments

Les propriétés d'un médicament vont influencer grandement sa compatibilité avec les autres substances ou conditions. Ces propriétés peuvent être celles du principe actif (propriétés propres à la molécule) ou de sa formulation (propre à la spécialité du laboratoire). Parmi celles-ci, on peut noter tout particulièrement la solubilité du principe actif et des excipients, la présence ou non de fonctions chimiques réactives/dégradables, le pKa des différentes fonctions chimiques,

la viscosité, la concentration. Dans le Tableau 1, une liste non-exhaustive des propriétés et éléments de considération des médicaments (46–48).

Tableau 1 - Liste non-exhaustive des propriétés d'un médicament influençant sa compatibilité

Propriétés du principe actif	Propriétés de la formulation
Solubilité	Photostabilité/Thermostabilité
Caractère hydrophile/lipophile	Viscosité
Photostabilité/Thermostabilité	Tension superficielle
Réactivité des fonctions chimiques	Densité (solide)
pKa	pH
Propension à l'agrégation, absorption, adsorption	Excipients et leurs propriétés
Chiralité	Concentration (PA et excipients)
Potentiel redox	Force ionique
Toxicité	Réactivité chimique (excipients)
Biodégradabilité	Résistance mécanique (solides)
Hygroscopicité	Tension interfaciale (émulsions)
Affinité pour les membranes	Concentration micellaire critique
Potentiel mucoadhésif	
Potentiel d'ionisation	
Point isoélectrique	

Conditions environnementales

L'environnement peut jouer un rôle crucial dans la compatibilité d'un médicament avec certaines actions ou conditions. Par exemple, certaines contraintes environnementales peuvent créer des changements physiques ou chimiques et rendre un médicament incompatible avec un stockage prolongé. Aussi, l'environnement peut favoriser des réactions compromettant la stabilité du médicament. Un exemple concret serait une température élevée qui, en favorisant l'hydrolyse, peut rendre un médicament incompatible avec la présence d'eau. Ces facteurs sont décrits dans l'ouvrage "Drug Stability and Chemical Kinetics" de Muhammad Akash et Kanwal Rehman (49).

En premier lieu, il y a les conditions climatiques, telles que la température, l'humidité ou encore l'exposition à des conditions de congélation ou de dégel (50–52).

Au sujet de la température, bien que des variations délétères puissent se produire lors des processus de production et de conservation des médicaments, il reste probable que les médicaments soient exposés à des relativement hautes températures après leur production. Les médicaments subiront ce risque principalement avec les populations jeunes et âgées, auprès desquelles les traitements sont parfois mélangés à des véhicules alimentaires. Les aliments chauds seront alors capables de dégrader le principe actif. C'est le cas de certaines tétracyclines (53), d'ailleurs aussi responsables de la génération de produits de dégradation, et de la vitamine C par exemple (54).

L'exposition lumineuse et radiative ainsi que l'exposition atmosphérique (oxygène, dioxyde de carbone, pression, pollution particulaire) influencent également la stabilité et la compatibilité des médicaments (55–57).

De façon plus anecdotique, parmi les conditions extrêmes, il y a les vols spatiaux par exemple. Outre l'altération de la physiologie, la stabilité physique et chimique est une des causes de la complexité des traitements médicamenteux dans l'espace, et elle fait l'objet d'études, notamment dans l'optique de missions à longues durées (56,58). L'article de Priti et al. publié en 2017 liste les conditions uniques liées aux vols spatiaux, qui comprennent la microgravité, les vibrations excessives, le vide poussé, les variations d'humidité, les différences de température et des rayonnements excessifs.

Hormis l'exposition chimique qui reste très importante (variations de pH, solvants et substances réactives, etc.), il y a la compatibilité d'un médicament - avec ou influencée par - l'exposition mécanique ou la contamination.

Certains composés seront plus sensibles que d'autres aux chocs, à l'agitation ou aux changements de pression, comme pour les aérosols en altitude par exemple (59,60) ou les suspensions avec l'agitation, dont l'absence de geste peut modifier la libération attendue du médicament (61). Enfin, un médicament aqueux ou sans conservateur sera probablement plus sensible à la contamination microbienne que des médicaments anhydres ou à haute teneur en alcool, c'est le cas des médicaments intraveineux par exemple. Ils sont donc incompatibles avec des dilutions - soit des changements physiques des médicaments - hors asepsie. Il en est de même pour ces médicaments avec la contamination particulaire ou chimique, qui peut être introduite durant le processus de production, mais aussi le stockage ou la manipulation du médicament.

Lieu de l'incompatibilité

Comme évoqué plus haut, l'incompatibilité peut se produire lors de l'étape de production, de stockage ou de manipulation des médicaments, il s'agit alors d'IPC exogènes. Cependant, il est aussi possible que des réactions physiques ou chimiques indésirables aient lieu dans le corps du patient, celles-ci réfèrent donc à l'incompatibilité endogène.

En effet, il peut s'agir d'une dissolution modifiée du principe actif dans un pH gastro-intestinal changé, d'une précipitation favorisée par les phosphates sanguins, ou de réactions encore plus complexes (62,63). Par exemple, l'incompatibilité entre certains anticorps dilués dans du glucose et le plasma sanguin (26). Effectivement, les anticorps monoclonaux sont parfois formulés dans des tampons acides et une faible force ionique, ils sont ensuite dilués dans une solution de glucose. En apparence, il n'y a pas d'incompatibilité physique ou chimique après la dilution. Cependant, lorsque cette solution est administrée dans la circulation sanguine, alors une agrégation des protéines se produit, impliquant une perte de substance active pour le patient ainsi qu'un risque de toxicité (une augmentation de la libération de cytokines, marqueurs de l'activation immunitaire, a été montrée). Cette réaction s'explique car, d'une part, certaines protéines plasmatiques sont susceptibles d'atteindre leur point isoélectrique, et d'autre part, la faible force ionique diminue les répulsions électrostatiques entre les protéines, ceci favorise la formation d'agrégats insolubles entre les anticorps et les protéines plasmatiques.

Situation alimentaire

La consommation alimentaire entraîne des changements physiologiques, notamment une augmentation du pH gastrique, une augmentation de la sécrétion acide, un ralentissement de la vidange gastrique, une augmentation de la sécrétion biliaire et une augmentation du flux sanguin splanchnique et hépatique (64). Ces changements ont un impact direct sur la capacité du médicament à traverser les barrières digestives et atteindre la circulation systémique, caractérisée par la solubilité et la perméabilité. Par exemple, un pH gastrique plus élevé peut diminuer la solubilité et la dissolution des composés ioniques (65).

Des classes de médicaments ont été établies afin de catégoriser les médicaments selon leur solubilité et leur perméabilité, il s'agit des BCS (Biopharmaceutics Classification System). Ainsi, les médicaments de classe I, hautement solubles et perméables (propranolol,

théophylline, zidovudine), sont beaucoup absorbés et peuvent donc être administrés indépendamment de la situation alimentaire.

La problématique revêt une importance particulière, spécialement vis-à-vis du temps de contact entre les substances, qui est prolongé dans l'organisme et est dépendant du temps de vidange gastrique (66). Bien que la compatibilité entre les médicaments et les différents aliments nécessite encore de nombreuses études, beaucoup de scientifiques s'y sont déjà intéressés.

Le calcium et le Levothyrox est un exemple connu d'IPC (interactions phosphates-calcium), c'est pour cette raison que le Levothyrox ne doit pas être pris avec du yaourt (67). Mais l'état des connaissances reste encore faible sur le sujet, et il y a de nombreuses interactions qui demeurent beaucoup moins connues que celle-ci. Par exemple, celle entre le paracétamol et la banane, qui peut entraîner une diminution importante de l'efficacité du médicament. Le paracétamol possède en effet une structure analogue à la tyrosine, substrat de la polyphénol oxydase, enzyme présente à des niveaux élevés dans la banane (68).

Encore lié à l'oxydation, il a été observé que la prise de repas riches en protéines augmente le taux d'oxydation de certains médicaments, quand les repas riches en glucides le réduisent (69).

Voici quelques facteurs et exemples de situation dans laquelle la nourriture influence l'absorption :

- L'absorption des médicaments lipophiles, tels que la spironolactone, sera favorisée par la sécrétion de sels biliaires (70);
- L'hydrochlorothiazide a une biodisponibilité augmentée en raison de l'augmentation du temps de vidange gastrique (71,72);
- Une augmentation du pH gastro-intestinal induite par l'alimentation peut être à l'origine de la réduction de la biodisponibilité de médicaments tels que l'isoniazide et la tétracycline (signe par ailleurs d'une incompatibilité avec les antiacides) (73,74). La présence d'ions tels que le magnésium, le fer et le calcium dans la nourriture est aussi responsable d'une perte de biodisponibilité de la tétracycline (75);
- L'alimentation peut induire une amélioration de la dissolution de certains médicaments, et conséquemment leur biodisponibilité. C'est par exemple le cas de la carbamazépine et de la phénytoïne (76,77);
- L'hydrocortisone se dissout plus de 3x plus vite dans le jus d'orange que dans le jus de pomme, boisson avec laquelle un produit de dégradation est par ailleurs généré (78).

Tous ces facteurs rendent la compatibilité physico-chimique difficilement prédictible et montrent la réelle importance de la conduite d'études approfondies sur le sujet (79). C'est en partie pour cette raison qu'aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a déjà établi un arbre décisionnel pour la détermination de la compatibilité entre un médicament et un aliment ou une boisson (Figure 1).

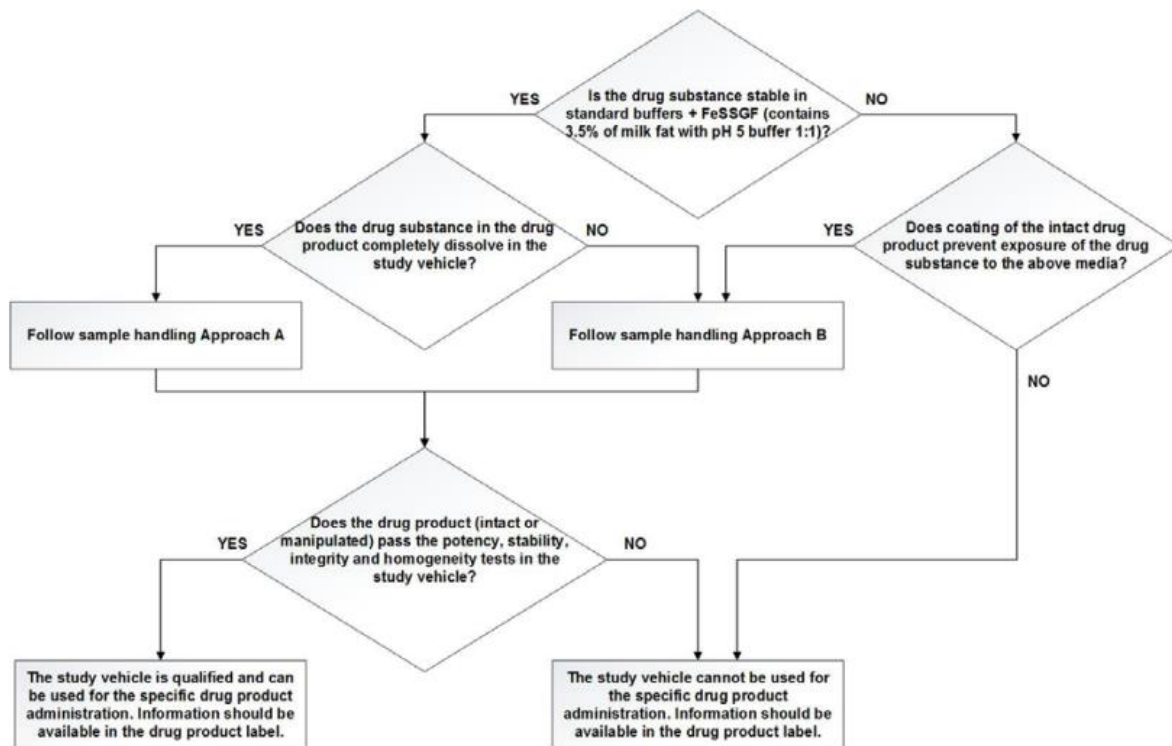


Figure 1 - Arbre décisionnel pour la compatibilité des médicaments avec les aliments
 (Source : <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2018-N-2544>, consultée le 01/09/2023)

Il est intéressant de noter que, lors de l'évaluation de la compatibilité, la valeur du pH des liquides et aliments mous envisagés est à prendre en compte avant de les tester avec le médicament, notamment ceux qui ont un enrobage. Par exemple, si un médicament a un enrobage protecteur conçu pour un environnement acide jusqu'à un pH de 5, le liquide ou l'aliment proposé ne devrait pas avoir un pH supérieur à 5. Sinon, cet enrobage pourrait être endommagé ou éliminé du médicament (80,81). Ainsi, mélanger le médicament avec une purée de carottes ou boire une trop grande quantité d'eau pourrait donc s'avérer délétère pour la libération du médicament (82).

1.2 Histoire et origines

L'histoire des incompatibilités physico-chimiques (IPC) est un voyage à travers les siècles, une étude multidisciplinaire qui entrelace l'histoire de la science, de la médecine, de la chimie, et plus récemment de l'informatique. Elle englobe les origines de l'humanité, à travers son désir inné de découvrir, de comprendre et de manipuler le monde qui l'entoure pour en tirer des bénéfices, notamment dans la conception de remèdes. Depuis les premières prescriptions écrites en 2600 avant J.-C., l'humanité a toujours cherché à associer des substances et à perfectionner cet art. Elle a même rapidement réussi à exploiter leurs incompatibilités à son avantage.

Mais quand ces conséquences ont-elles été reconnues pour la première fois comme le résultat de mélanges de substances problématiques ? Quand avons-nous commencé à comprendre la nature complexe de la matière avec laquelle nous travaillions ? Le lien entre les comportements de la matière et leurs effets sur le corps humain a-t-il été fait rapidement, ou a-t-il fallu des siècles d'observations et d'expérimentations pour arriver à cette prise de conscience ?

Cette section de la thèse explore l'histoire au travers des ouvrages clés qui ont façonné l'histoire de cette problématique, des écrits de grands penseurs comme Hippocrate, Discorides et Galien à ceux de nos jours. L'apport de la chimie, avec son évolution constante et sa capacité à décoder les secrets des matériaux, a également été fondamental pour notre compréhension. De là, nous avons été en mesure de conceptualiser la notion d'incompatibilité, et en particulier d'incompatibilité physico-chimique.

Avec l'avènement de la technologie et du numérique, la vitesse à laquelle nous avons acquis des connaissances sur les incompatibilités physico-chimiques (IPC) et la capacité à y faire face a considérablement augmenté. Les outils d'analyse et les bases de données en ligne ont permis une diffusion plus large des connaissances et une meilleure gestion des IPC. Aujourd'hui, grâce aux avancées de l'intelligence artificielle, des modèles de compréhension des comportements physico-chimiques ont été développés, illustrant ainsi le chemin parcouru depuis les premières prescriptions écrites.

Retracer cette histoire, c'est donc comprendre comment nous sommes passés de l'empirisme à une compréhension sophistiquée des IPC, comment les méthodes et outils d'analyse ont évolué,

comment la technologie a contribué à notre connaissance actuelle, et comment cette compréhension a influencé notre capacité à lutter contre les problèmes liés aux IPC.

En répondant à ces questions, nous tenterons de tracer un panorama de l'histoire des incompatibilités physico-chimiques, en soulignant l'importance cruciale de la chimie et de ses connaissances dans cette quête permanente de compréhension et de maîtrise du monde qui nous entoure.

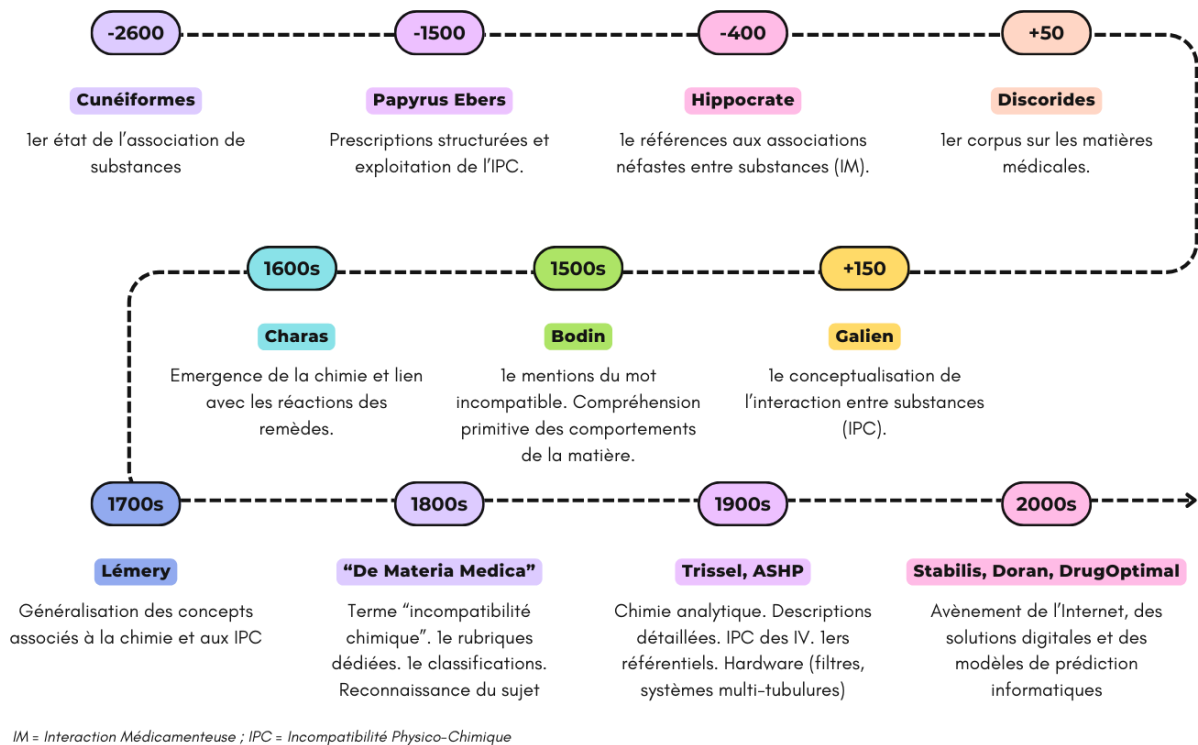


Figure 2 - Frise chronologique : évolution de l'IPC

1.2.1 Origines de l'association de substances dans le contexte médical

L'ancêtre du pharmacien, l'apothicaire est repéré dès 2600 av. J.-C. à Sumer où des textes médicaux, mêlés à des incantations religieuses, sont attestés sur deux tablettes d'argile dont les cunéiformes mentionnent des symptômes, des prescriptions et des conseils pour les combiner (83).



La plus ancienne tablette médicale sumérienne découverte date d'environ 2400 av. J.-C., ancienne ville de Nippur (84). Une photo de la tablette est présentée en Figure 3 - Tablette cunéiforme traitant de remèdes médicaux (Source : <https://www.penn.museum/collections/object/218008>, consultée le 01/09/2023) Figure 3 Erreur ! Source du renvoi introuvable., il est répertorié 15 ordonnances, dont un passage parle notamment d'une lotion et d'une solution buvable médicamenteuse :

"Broyez une poudre, de l'écorce de poirier et une plante de lune, puis versez du vin Kushumma dessus et laissez l'huile ordinaire et l'huile de cèdre chaude être étalées dessus.

Broyer en poudre la graine de la plante charpentière, la résine de gomme de la plante Markazi et le thym. Dissoudre dans la bière et laisser un homme boire."

Figure 3 - Tablette cunéiforme traitant de remèdes médicaux (Source : <https://www.penn.museum/collections/object/218008>, consultée le 01/09/2023)

Ci-dessous, un extrait de « Sushruta Samhita », un ancien texte Sanskrit sur la médecine et la chirurgie (85). Un passage dans cet écrit semble notable : « हिताहितोपसंयुक्तमन्नं समशन स्मृतम्^a » (Figure 4). Il est probable que sa signification puisse être traduite par "La consommation de nourriture combinée avec des éléments bénéfiques et nuisibles est considérée comme équilibrée".

Les textes de Sushruta Samhita, bien que difficiles à dater, montrent que les qualités des composés, considérés « bénéfiques » ou « nuisibles », pouvaient être associées pour contribuer au bien-être du corps. Il s'agit dans ce passage d'une référence à une association bénéfique sur le métabolisme.

^a हित (Hita) : bénéfique, bon, utile
अहित (Ahita) : opposé de Hita (nuisible, mauvais, non bénéfique)
उपसंयुक्त (Upasamyukta) : combiné avec, uni avec
अन्न (Anna) : nourriture
समशन (Samashana) : stable

हिताहितोपसंयुक्तमन्नं समशनं स्मृतम् ।

Figure 4 – Extrait de Sushruta Samhita sur les associations entre bons et mauvais aliments
(Source : <https://archive.org/details/in.ernet.dli.2015.540437/page/n273/mode/2up>, consultée le 01/09/2023)

Un millénaire après, c'est le Papyrus d'Ebers, lors de la période du nouvel empire en Égypte (16e siècle avant J.C.), qui sert de vitrine aux premières tentatives de l'homme d'expliquer et de soigner les maladies (86). Dans ce texte médical et pharmacologique, nous pouvons observer les premières tentatives d'élaborer des prescriptions utilisant une variété de substances.

Certaines recettes semblent exploiter des incompatibilités physicochimiques, telles que la fermentation (Figure 5), pour optimiser l'efficacité des remèdes (87). Il y est en effet décrit un remède à base de fruit cuit avec des mucilages de fermentation. Pour autant, la prise de conscience à cette époque des interactions potentiellement toxiques ou annulant l'effet thérapeutique des substances reste incertaine.



Figure 5 - Extrait du papyrus Ebers

(Source : https://www.academia.edu/38729036/Le_texte_m%C3%A9dical_du_Papyrus_Ebers_Transcription_hi%C3%A9roglyphique_translitt%C3%A9ration_traduction_glossaire_et_index, consultée le 01/09/2023)

1.2.2 Évolution de la compréhension des incompatibilités

Hippocrate se manifeste dans la Grèce antique avec son vaste Corpus (-400 avant J.C.), un ensemble de textes qui a jeté les bases de la médecine telle que nous la connaissons (88). Le texte attribue des caractéristiques aux substances, telles que l'acide, l'acre, le caractère huileux, etc. Ceci signe un premier effort vers la caractérisation physico-chimique des éléments.

Bien qu'il ne parle pas de compatibilité, il contient des références à des associations bénéfiques et néfastes entre certaines substances. Un passage notable suggère l'association du cardame avec du vin pour favoriser la lactation chez les femmes, tout en évitant certains aliments (Figure 6). Il semblerait qu'à cette époque, la conscience des avantages, et surtout des inconvénients,

d'associer certaines substances commençait à évoluer, même s'il ne s'agit là pas de compatibilité physique ou chimique en tant que telle.

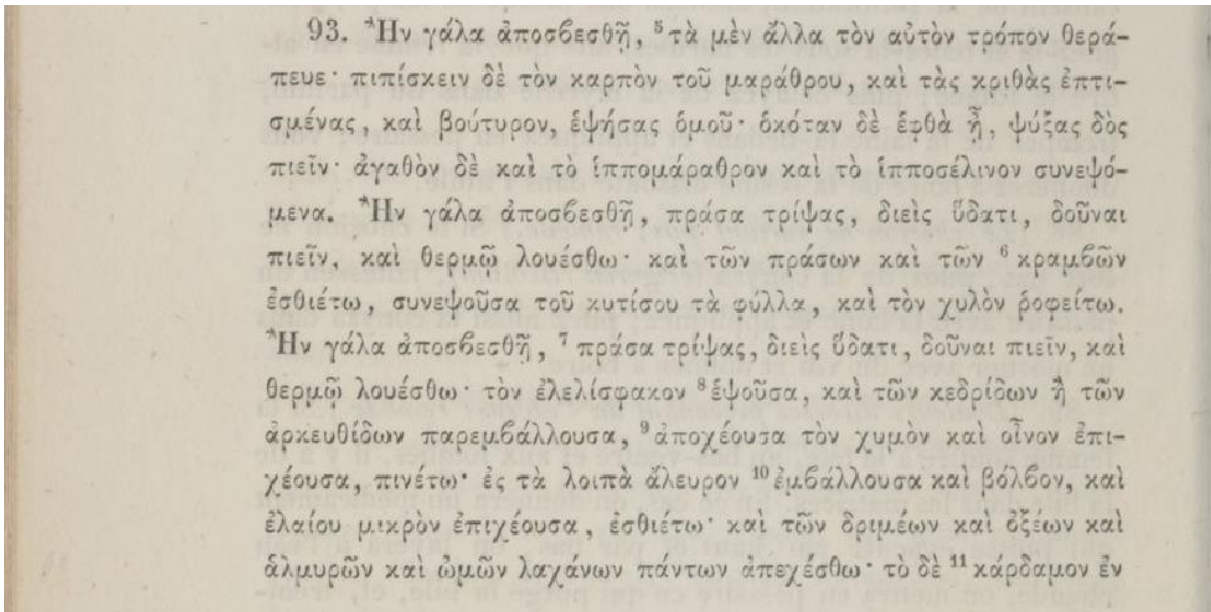


Figure 6 - Extrait du Corpus hippocratique

(Source : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6267166m/f259.image.r=melange#>, consultée le 01/09/2023)

Plus de 400 ans après, en 50 après Jésus-Christ, Discordes écrit ce qui est considéré par certains comme le premier corpus dédié aux matières médicales (89). Cependant, les recherches sur les écrits dans le cadre de cette thèse n'ont pas permis de montrer une évolution notable sur les problématiques et les niveaux de compréhension autour des réactions entre substances.

L'œuvre de Galien en revanche, un médecin et philosophe de l'Empire romain, marque un point de bascule dans la compréhension de l'incompatibilité chimique. Dans ses livres, Galien avertit parfois de certaines compositions qui pourraient interagir négativement en mélange (90).

Dans le passage ci-dessous, Galien parle de remède et aborde notamment la graisse de porc, à laquelle il ne faut pas ajouter de sel car cela dessèche. Ce conseil semble traduire un exemple de compréhension primitive de réaction physico-chimique néfaste qui peut se produire entre ces deux substances.

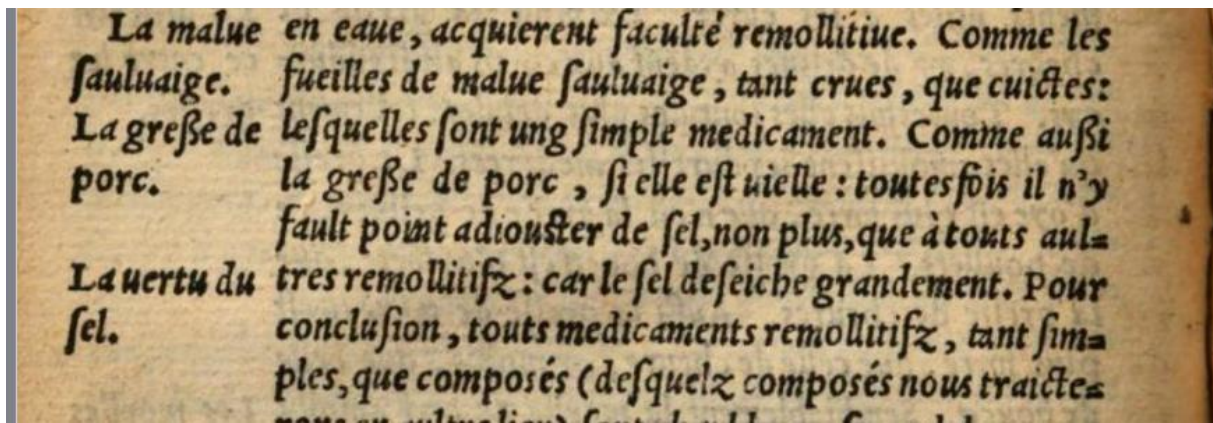


Figure 7 - Extrait du cinquième livre des simples de Galien

(Source :

https://books.google.fr/books?id=F6TCpuUNo2UC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false, consultée le 01/09/2023)

Dans le passage ci-dessous, Galien énumère diverses facultés et qualités propres aux médicaments. Les "facultés" sont présentées en couples antagonistes, comme l'emphractique (causant l'obstruction) et l'ecphractique (éliminant l'obstruction), ou l'indurative (qui provoque le durcissement) et la remollitiue (qui adoucit). Les "qualités" des médicaments se réfèrent quant à elles à des termes tels que « astringent », « acide », « âcre », « amer », « aqueux » et « doux ». Il est intéressant de noter que le caractère basique, ou alcalin, ne figure pas dans les écrits, cette notion est encore appréhendée comme une caractéristique d'une substance permettant de neutraliser les acides. Ce n'est qu'au 18^{ème} siècle qu'Antoine Lavoisier démocratisera le concept de réaction acido-basique, cause première d'incompatibilité physico-chimique entre médicaments.

Dans le contexte de l'époque, le terme faculté désigne les effets ou les actions spécifiques des médicaments, alors que la qualité est une catégorie plus large et plus abstraite qui sert à décrire les attributs intrinsèques ou les caractéristiques d'un médicament. Les qualités sont souvent liées aux quatre "qualités élémentaires" de la philosophie naturelle antique : le chaud, le froid, le sec et l'humide. Par exemple, un médicament pourrait avoir une qualité chaude (il réchauffe le corps ou stimule les fonctions corporelles) ou une qualité humide (il hydrate ou lubrifie les tissus). Pour le dire simplement, la qualité décrit la nature d'un médicament, tandis que la faculté décrit son action.

La différenciation entre qualité et faculté est ici une tentative préliminaire de comprendre et de classer les médicaments en fonction de leurs caractéristiques et de leurs effets, une pratique qui se trouve au cœur de la pharmacologie moderne. Les efforts de Galien posent ainsi les prémices,

près de 2000 ans auparavant, de la recherche moderne visant à comprendre la structure chimique des médicaments et leur mode d'action.

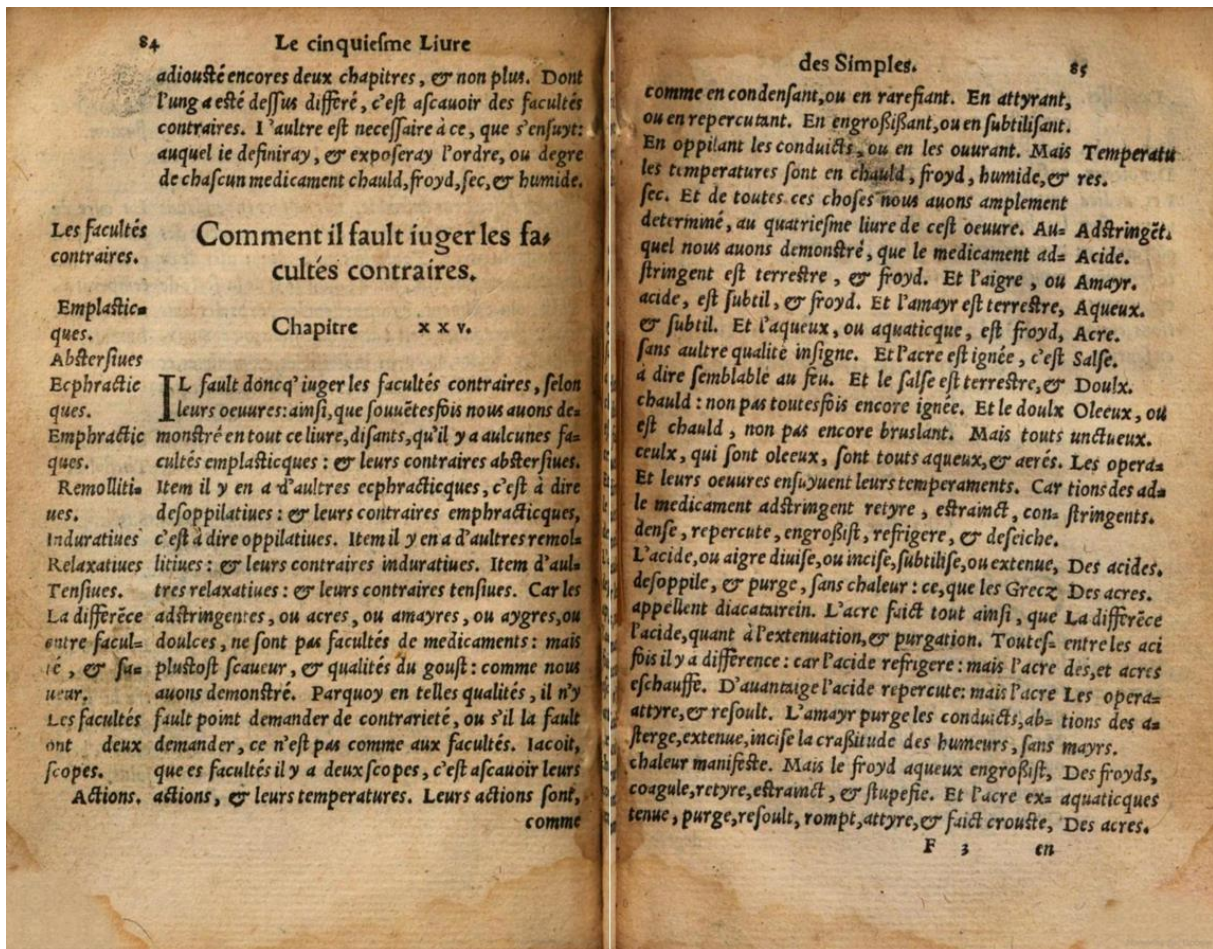


Figure 8 - Extrait du Livre des simples de Galien sur les qualités et facultés des médicaments

(Source :

https://books.google.fr/books?id=F6TCpuUNo2UC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false, consultée le 01/09/2023)

Près de 1000 ans après Galien, le niveau de connaissance et de compréhension au sujet de l'incompatibilité demeure constant à la lecture du "Canon de la Médecine" d'Avicenne, publié en 1025. Bien que certaines traductions énoncent directement le terme d'incompatibilité, il n'a pas été retrouvé d'équivalent dans les documents en langue originale.

L'illustration suivante (Figure 9) tirée d'une traduction latine de 1477 du canon d'Avicenne décrit l'effet astringent (« stiptica » en latin) d'un composé lorsqu'il est appliqué sur l'œil, notamment en cas d'ophtalmie, une inflammation oculaire.

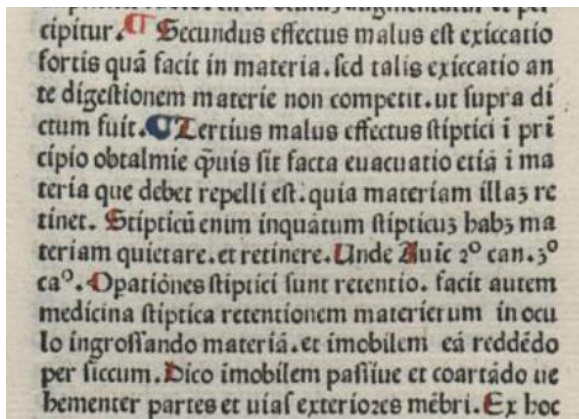


Figure 9 - Extrait du Canon d'Avicenne
 (Source : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b10038648v>, consultée le JJ/MM/AAAA)

Cette substance astringente, apparentée à une forme primitive de collyre ophtalmique, provoque une sécheresse intense (traduite du latin par "Exiccatio fortis") dans le tissu oculaire, ce qui est néfaste pour la "digestion" du matériau, une probable expression pour décrire comment le tissu se traite ou se répare lui-même.

Il reste intéressant de noter que le document décrit à la fois les caractéristiques physico-chimiques des composés (leur astringence) et leurs conséquences biologiques (l'irritation qu'ils provoquent). Cependant, le vocabulaire associé à la physico-chimie des matériaux n'est pas présent dans les textes.

1.2.3 Conceptualisation de l'incompatibilité et compréhension primitive

Les premières mentions du mot « compatible » et « incompatible » apparaissent au sortir du moyen-âge. D'abord dans un contexte autre que l'association de la matière, comme dans le « Le nef de santé » de Nicolas de la Chesnaye (1507) (91), l'ouvrage de 1578 « Les secrets du troisième et dernier notaire » de Jean Papon (92) ou encore « La Somme des pechez et le remede d'iceux » de Benedicti écrite en 1584 (93).

« Les œuvres » reprises de Justinus Martyr S. (1554) témoignent d'un premier niveau de compréhension des comportements de la matière et de ses caractéristiques, appelées « formes » (94). Parmi les plus anciens textes trouvés faisant une référence explicite aux interactions directes entre substances, il y a « Le Theatre de la natura vniuerselle » de Jean Bodin (1597), qui soulève notamment l'importance de la matière et de la forme dans la génération des « accidents » (95).

Le mot incompatible, bien démocratisé au 16^{ème} siècle, trouve alors sa place dans le dictionnaire, plus spécifiquement « Le grand dictionnaire François-Latin », de Jean Nicot écrit en 1599 (96). En revanche, il faudra attendre 1872, avec le « Nouveau Dictionnaire de médecine

et de chirurgie pratiques » pour trouver le terme « incompatibilité chimique » dans un dictionnaire médical, dont 4 pages lui seront consacrés (97).

La première référence trouvée à la compatibilité dans le lexique médical apparaîtra en 1628 : dans « Œuvres pharmaceutiques » de M. François Ranchin (1), il est expliqué à la page 241 qu'il n'est « pas incompatible » qu'un même médicament puisse produire deux effets différents. Ce n'est cependant qu'en 1676, dans la « Pharmacopée royale galénique et chymique » de Moyse Charas, que le terme d'incompatibilité sera employé en référence aux mauvais mélanges de médicaments (2).

Pour faire le lien avec les périodes antiques, c'est Nicolas Aignan en 1693 qui, dans son ouvrage, dont l'intitulé est « L'Ancienne Medecine à la mode, ou le sentiment uniforme d'Hippocrate & de Galien sur les acides & les alkalis », remet en perspective les travaux des grands penseurs vis-à-vis des problématiques de compatibilité - sous-entendue chimique - entre les substances médicamenteuses (98).

1.2.4 Développement de la connaissance des incompatibilités chimiques

Cours de Chymie, Nicolas Lémery (1757)

Dans "Cours de chymie" de Nicolas Lémery, publié en 1757, l'auteur explore le domaine de la chimie, une discipline en encore en émergence à cette époque (99). Le livre aborde diverses interactions chimiques, notamment le processus de fermentation dans des environnements acides ou basiques, ainsi que des phénomènes d'incompatibilité physique tels que la précipitation et la dissolution.

Lémery identifie que les différentes substances interagissent plus favorablement avec certaines qu'avec d'autres, avec des conséquences potentiellement biologiques. C'est particulièrement notable dans sa discussion (Figure 10) sur les méthodes de préparation et d'utilisation de l'opium, une substance largement utilisée comme médicament à cette époque. Dans ce passage, il critique des pratiques courantes comme la torréfaction de l'opium, une technique de chauffage à sec utilisée pour modifier les propriétés chimiques d'une substance. L'opium torréfié était recommandé par des scientifiques de l'époque pour éliminer ce qu'ils appelaient une

"malignité", probablement une référence à des composés potentiellement toxiques. Cependant, Lémery soutient que ce processus enlève les composés les plus volatils et actifs de l'opium, rendant ainsi cette pratique potentiellement nuisible.

Lémery met donc en évidence une forme d'incompatibilité physico-chimique induite par la chaleur, qui entraîne une perte de principes actifs et une réduction de l'efficacité du médicament. Alors que la notion n'est pas directement verbalisée, Lémery démontre tout de même une compréhension claire du concept. C'est par ailleurs probablement l'une des premières indications conscientes d'incompatibilité chimique avec une conséquence biologique que l'on trouve dans les manuels.

COURS DE CHYMIE.

623

Si par curiosité, l'on pèse la terre glutineuse après l'avoir fait sécher, on en trouvera demi-once.

Presque tous les Auteurs ordonnent de torréfier l'opium avant que de le mettre en dissolution, afin de faire évaporer une malignité qu'ils disent être dedans : mais ce qu'ils appellent *malignité* n'est que ces mêmes esprits ou souffres les plus volatils dont nous venons de parler ; ainsi par la torrédaction, ils le privent de ce qu'il avoit de plus actif. Ils ajoutent encore à l'extrait tiré ordinairement avec l'esprit-de vin, les coraux, les perles, la thériaque, l'extrait de safran, les confectons cardiaques, les hystériques, & les autres choses qui peuvent résister à une malignité froide au quatrième degré qu'ils prétendent être dans l'opium ; mais on sçait par expérience que l'opium n'est point dangereux quand on n'en donne que la dose prescrite, de sorte qu'il n'est point besoin d'enlever ses parties volatiles en le torréfiant, ni de le mêler avec d'autres matieres qui l'empêchent d'opérer comme il feroit s'il étoit seul, ou qui retardent son effet. C'est au Médecin, quand il le donne, à juger s'il est besoin d'une drogue hystérique ou cardiaque avec laquelle il le peut faire mêler sur le champ (r).

Figure 10 - Extrait de « Cours de Chymie » de Lémery sur la torrédaction de l'opium
(Source : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k918604>, consultée le 01/09/2023)

Certains passages illustrent bien les questionnements que se pose l'auteur sur les conséquences biologiques des IPC, pouvant notamment compromettre la dissolution d'un principe actif dans les milieux biologiques tels que l'estomac et donc son efficacité.

Ce texte offre ainsi une analyse précieuse de la progression de la compréhension des interactions chimiques en médecine. Bien que le langage et les concepts aient été précisés depuis le temps de Lémery, l'esprit de curiosité scientifique, de réflexion critique et de

compréhension des implications biologiques de la chimie qui imprègnent son travail sont le témoin d'une médecine moderne naissante.

Au travers des décennies et siècles suivants, une série d'ouvrages nommés « Traités de matière médicale » seront publiés. Ils permettent d'observer finement l'ampleur grandissante associée à la problématique de l'IPC et à sa compréhension. De 1789 (100), 1812 (3), 1822 (101) à 1908 (102), nous verrons successivement et respectivement apparaître des références aux interactions entre substances, les termes d'incompatibilités chimiques, des rubriques destinées aux incompatibilités chimiques puis même une classification, l'une des plus anciennes trouvées qui reste en accord avec la classification moderne des incompatibilités médicamenteuses : pharmaceutiques (aujourd'hui considérées comme physiques), chimiques et physiologiques (aujourd'hui considérées comme des interactions médicamenteuses pharmacologiques). Avec le temps d'ailleurs, l'incompatibilité pharmacologique va sortir de la classification pour être plus communément appelée « interaction médicamenteuse », un abus de langage pour faire référence aux interactions médicamenteuses pharmacologiques (faisant appel aux mécanismes biologiques). Il est intéressant de noter que l'interaction médicamenteuse était, de manière consensuelle, partie intégrante de l'incompatibilité médicamenteuse, comme l'attestent encore les écrits de Moinet en 1877 (4), J.W. England en 1890 (5), Summytt en 1912 (6), et même certains textes allant jusqu'à nos jours (103).

Entre temps, ont été apportées les premières définitions de l'incompatibilité chimique en 1812, dans « The medical and physical journal » (3), dans les pays anglophones puis en France en 1826 par Kluyskens (page 517) (104). Démocratisé en France en 1840 (105–107), le terme d'incompatibilité chimique s'affine et celui d'interaction médicamenteuse (sous-entendu pharmacologique) commence à faire son apparition, d'abord aux Etats-Unis dans le document « Records and Briefs of the United States Supreme Court » écrit en 1832 (108), et en France bien plus tard dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle (109), avec un emploi courant dans les années 60 aux USA (110,111) et dans les années 70 en France (112,113).

Il est d'ailleurs intéressant de faire un aparté sur le concept d'interaction médicamenteuse. L'article « Historical perspectives: drug interactions – it all began with cheese » publié dans le Journal of Internal Medicine en 2010 énonce d'ailleurs que « Les problèmes cliniques liés aux interactions médicamenteuses ont été reconnus pour la première fois au début des années 1960 » (114), alors même que l'incompatibilité chimique est étudiée depuis des siècles auparavant.

L'article poursuit en expliquant que « tout au long des années 1970, les rapports concernant les interactions médicamenteuses, et en particulier les interactions médicamenteuses métaboliques, se sont multipliés. Le nombre total de publications sur les interactions médicamenteuses dans Medline est passé de 43 en 1970 à environ 1400 en 1980 ».

Enfin, publié en 1849 dans la revue médicale *The Lancet*, l'article intitulé "Treatment by Alcoholic and Saline Fluids" offre une première opportunité d'ouverture sur la transition entre l'application des IPC dans la préparation des remèdes et leur considération future dans les interactions entre les médicaments injectés par perfusion intraveineuse après les années 1940 (115). Il s'agit par ailleurs de l'une des plus anciennes références scientifiques retrouvée dans les moteurs de recherches académiques sur l'usage des injectables dans la pratique médicale, bien que les premières injections intraveineuses datent du milieu du 17^{ème} siècle (116,117). C'est seulement 100 ans plus tard donc que nous retrouverons des articles traitant des problématiques d'interaction entre médicaments injectables dans les tubes de perfusion, soit les incompatibilités dites « en Y ».

1.2.5 Approfondissement des incompatibilités physico-chimiques

Avec l'évolution des connaissances, des premiers témoignages dénoncent le manque de connaissances sur l'incompatibilité médicamenteuse et soulignent l'importance, notamment dans « Transactions of Branches » publié dans le *British Medical Journal* en 1865, de l'adoption de principes de traitement basés sur une connaissance précise et correcte en "mécanique, chimie et physiologie" (118).

Il est intéressant de noter que c'est quatre années plus tard en 1869, que le chimiste Dimitri Mendeleïev mettra au point le tableau périodique des éléments (119). Celui-ci est agencé selon leurs propriétés physico-chimiques, que l'on dénommera plus tard la configuration électronique. Ces efforts ont permis d'éclairer sur la compréhension des comportements entre les éléments, et in-fine, leurs compatibilités.

Parmi les plus anciennes sources traitant spécifiquement de l'incompatibilité physico-chimique, c'est-à-dire à la fois physique et chimique, il y a la publication de Moinet en 1877 intitulée « Incompatibility as applied to medicine » (4). Elle fait état des premières publications dédiées

au sujet, précisant notamment la différence avec l'incompatibilité « physiologique », connue comme l'interaction pharmacologique d'aujourd'hui, et l'importance de maîtriser et éviter les combinaisons de substances.

De nombreux autres auteurs se sont joints à la défense du sujet et de son importance. Ruddiman, par exemple en 1898, a expliqué que l'une des tâches les plus ardues pour le médecin est celle de choisir les bonnes préparations qui, ensemble, produisent les meilleurs résultats (120). L'auteur a aussi insisté dans son propos sur l'importance pour le prescripteur d'utiliser ses connaissances « en matière médicale, thérapeutique, physique, chimique et pharmaceutique ». D'autres auteurs, comme Pope en 1910, soulignent que « l'incompatibilité chimique est l'un des sujets les plus fascinants et les plus déroutants dans le domaine de la pharmacie », soit également « un domaine souvent mal compris par les médecins » (121).

Enfin, Summytt souligne en 1912 qu'il s'agit d'un sujet "sans fin", et qu'il impliquerait selon lui « certaines des questions les plus complexes de la science physique et chimique. »

En 1938 encore, un article clamera que l'incompatibilité (physico-chimique et thérapeutique) est la « plus grande problématique du pharmacien », et que nous avons encore trop peu de connaissances sur le sujet (122).

Les premières recommandations sont également émises en regard des IPC à la fin du 19^{ème} siècle, dans l'article "Notes on Incompatibilities in Prescriptions" de 1888 par exemple (123). Ces conseils, notamment la préconisation d'alerter le prescripteur des risques, de diluer les composés avant le mélange, de favoriser le mélange à froid et d'utiliser des mucilages pour suspendre la précipitation et retarder les décompositions, témoignent d'une sensibilité toujours croissante aux dangers des interactions chimiques indésirables dans les préparations pharmaceutiques, bien que les recommandations soient générales et encore peu approfondies.

Avec le temps, l'accent sera progressivement mis sur les conséquences des IPC et non plus seulement sur leur description.

Ainsi, les infusions prolongées de thé et cafés sont responsables d'une mauvaise digestion, et cela serait dû à l'acide tannique qui provoque la précipitation des ferments digestifs, selon Hill en 1895 (124). Un autre exemple donné par Harry Pope dans « Of interest to Pharmacists: Incompatibility » publié dans le *Journal of the national medical association* en 1910 traite d'une prescription contenant du Sulfate de Strychnine, du Bromure de Potassium et de l'Eau (121). Le texte fait référence à une précipitation de la strychnine qui pourrait se déposer au fond

du flacon sous forme de bromure de strychnine. Si le patient ne secoue pas le flacon avant de le prendre, il peut alors ingérer une dose toxique importante de bromure de strychnine à la fin du traitement.

Plus original, l'auteur cite dans le même article un mélange d'acide nitro muriatique (acide fort) avec la teinture de Nux Vomica (contenant de l'alcool), la formation d'ester s'est alors produite dans le flacon et celui-ci, une fois ouvert par le patient, aurait été expulsé violemment, blessant gravement l'œil du patient. Enfin, Pope fait référence à la genèse de produits de dégradation causés par l'IPC. Il cite alors une prescription d'antipyrine et d'ethyl nitrite provoquant une coloration verte en mélange. Selon lui, l'explication serait due à la formation d'un dérivé non-toxique, qu'il appelle "Iso-NitrosoAntipyrine".

En 1924 dans *The Lancet*, sera publié par Percy May l'un des documents les plus conséquent sur le sujet de l'IPC (27). May fera référence à la possibilité d'obtenir des incompatibilités toxiques invisibles, certaines mortelles notamment. Ceci ouvrira progressivement la voie à l'étude quantitative des incompatibilités par des techniques de chromatographies notamment. L'auteur cite enfin l'une des plus anciennes références documentées abordant une incompatibilité dans laquelle plus de deux substances sont impliquées : par exemple, les préparations galéniques de quinine et de cinchonine peuvent parfois « s'obscurcir » en présence d'acides organiques et de sels ferriques, générant de la quintoxine et de la cinchotoxine, deux substances « extrêmement toxiques ».

En 1930, le sujet reste abordé pour les préparations et mélanges de médicaments (125), il n'est pas encore question d'IPC entre formes injectables en contact. Mais les connaissances sur les volets de la chimie se sont nettement améliorées en parallèle. Pour contextualiser, c'est en 1924 que Werner Heisenberg, Erwin Schrödinger et Paul Dirac développent la mécanique quantique, qui fournit une description précise du comportement des électrons dans les atomes (126). Cette découverte intervient de 100 ans après la théorie atomique de John Dalton (127), qui stipule que toute matière est composée de particules indivisibles appelées atomes. Le niveau de compréhension des réactions de la matière et des éléments se rapproche alors de son apogée.

1.2.6 Évolution des incompatibilités médicamenteuses à l'ère de la consommation et de la technologie

Au 20^{ème} siècle, la pharmacie des préparations s'industrialise fortement, les problématiques liées à la formulation et la production seront alors - pour beaucoup - réservées au domaine privé (128). La pharmacie clinique quant à elle, se préoccupe davantage des problématiques d'administrations concomitantes, où les quantités de médicaments administrés augmentent significativement. L'interaction médicamenteuse pharmacologique deviendra alors une préoccupation croissante, tout comme le sujet de l'incompatibilité physico-chimique en clinique qui prendra à nouveau de l'importance dans la littérature par le biais des traitements injectables (129).

Le plus vieil article retrouvé - lors de ce travail de thèse - parlant de la stabilité des mélanges parentéraux date de 1949 (130). Le document fait référence à la compatibilité des préparations, dont, à la différence des comprimés préparés quasi-exclusivement par les laboratoires, une partie est parfois laissée entre les mains des pharmaciens et infirmiers.

La présence croissante des médicaments destinés à la voie injectable fera naître des recommandations pour éviter l'IPC. Les auteurs insisteront notamment sur le fait de ne pas administrer des médicaments en mélanges, en raison des excipients utilisés par chaque fabricant (129).

Il est par ailleurs important de signaler que la période des années 50-60 marque un tournant technologique crucial dans l'étude des incompatibilités chimiques. Cette époque est caractérisée par des avancées technologiques majeures, notamment l'invention de la chromatographie de partage par Archer John Porter Martin et Richard Laurence Millington Synge (131), ainsi que l'émergence de la spectrométrie de masse avec piège quadripolaire (qui récompensera plus tard ses inventeurs par le prix Nobel de physique) (132). La chromatographie de partage, une version améliorée de la chromatographie, offre une séparation plus rapide et plus précise des composants d'un mélange. De son côté, la spectrométrie de masse permet d'identifier les composés chimiques en se basant sur leur masse moléculaire, ce qui s'avère particulièrement utile pour déterminer les produits de réaction résultant d'une incompatibilité chimique. Ces innovations ont grandement stimulé la recherche sur les IPC, entraînant un progrès significatif dans ce domaine.

Parallèlement à l'avancée des techniques analytiques, il y a l'apparition des filtres en ligne, c'est-à-dire insérés en bout de ligne de perfusion, qui ont été décrits à la fin des années 1960 (78). L'objectif de ces filtres était de limiter l'infection en retenant les bactéries, ils s'avéreront également utiles pour intercepter les particules issues de la précipitation des composés incompatibles, réaction alors prédominante parmi les IPC des médicaments injectables en contact.

Les premières publications sur la compatibilité physico-chimique des médicaments injectables en contact émergeront dans la deuxième moitié du 19^{ème}, une publication mettant par exemple en évidence les résultats de 8000 tests de compatibilité en 1961 (133). Ensuite en 1977, sortira la première édition du « Handbook on Injectable Drugs » écrite par Laurence Trissel et publiée l'American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) (134). Ce manuel, largement utilisé et considéré par les pharmaciens, fournit des informations détaillées sur la stabilité et la compatibilité des médicaments injectables. Il couvre une grande variété de médicaments et fournit des informations sur leur préparation, leur stockage et leur administration. Il comprend également des informations sur les incompatibilités physico-chimiques potentielles entre différents médicaments lorsqu'ils sont mélangés dans la même seringue ou le même sac d'administration intraveineuse.

Premiers articles sur les IPC en Y (fin des années 1970)

La fin des années 70 marque le début de l'aire des incompatibilités « en Y ». Le terme « en Y » fait référence à la configuration des lignes de perfusion qui se rejoignent en forme de Y, permettant l'administration simultanée de plusieurs médicaments. Cette période a vu l'émergence de plusieurs publications importantes qui ont jeté les bases de la compréhension actuelle de ce phénomène, notamment l'article de Loyd (21), de Newton (135) ou de Gould (136).

Dans le même temps, la possibilité de perfuser les médicaments en simultané, et donc de voir émerger des IPC, s'est également accompagnée d'innovation. C'est dans la deuxième moitié des années 80 que les cathéters veineux à plusieurs voies feront surface. Le laboratoire Arrow, déjà sur le sujet dans les années 60 (133), est le premier à commercialiser un cathéter veineux central (VVC) multi-lumière en 1985 (137). Très rapidement, des études vont faire leur

apparition et s'accompagneront de guidelines, les VVC multi-lumières seront rapidement adoptés par la communauté médicale (138,139). Ces dispositifs ont été développés pour permettre l'administration simultanée de plusieurs médicaments sans que ceux-ci n'entrent en contact et sans nécessiter plusieurs sites d'insertion. Il s'agit d'une avancée technologique majeure, car les médicaments incompatibles entre eux peuvent à présent être administrés à travers des lumières séparées. D'ailleurs, c'est de nombreuses années plus tard, autour de 2012, que les premières études sortent autour des dispositifs Edelvaiss-Multiline de Doran International, systèmes de perfusion alors à 9 lumières, développés pour réduire les problèmes d'IPC en empêchant le contact entre médicaments avant de rejoindre la jonction avec la VVC (140).

Avènement de l'internet et des solutions digitales (1990-2010)

Internet s'est démocratisé à la fin des années 90 (141), ceci a été un bond en avant pour de nombreuses problématiques, notamment celle de l'incompatibilité physico-chimique : facilité d'accès à l'information, centralisation des données, analyse critique de l'information, etc.

Les solutions utilisées par les médecins et pharmaciens pour la prescription et la délivrance, telles que VIDAL, s'informatisent aussi à partir de 1999 (142), avec les premières données sur la compatibilité médicamenteuse.

La période des années 2000 et 2010 est à la conjoncture entre l'impact croissant de la problématique des IPC, particulièrement les incompatibilités en ligne, et l'avènement du numérique et d'internet. Dans un contexte où 30 à 50% des patients hospitalisés sont traités par voie intraveineuse (143), et qu'un patient sur deux se voit administré au moins deux médicaments en même temps (144), il était d'importance de développer des bases de connaissances pour appréhender la problématique, en particulier en raison de la gravité de celle-ci : les incompatibilités concerneraient 60% des événements indésirables graves et potentiellement mortels à l'hôpital selon un article de Paes GO (145).

Cette période a ainsi vu l'émergence de solutions digitales comme Stabilis - développée en 2001 sur CDROM puis mise en ligne en 2008 -, Lexicomp et Micromedex, répertoriant et affichant les IPC des médicaments (146). Stabilis reste aujourd'hui la solution en ligne gratuite de référence, recommandée notamment par la Société Française de Pharmacie Oncologique et la European Society of Oncology Pharmacy (147).

Après les années 2010, le "Handbook on Injectable Drugs" abordé précédemment évoluera progressivement pour se décliner, entre autres, sous forme de base de données informatique, connue sous le nom de « ASHP's Interactive Handbook on Injectable Drugs ». Les données de la littérature compilées dans les ouvrages de Trissel alimentent désormais les monographies digitales des médicaments telles que Micromedex ou Lexicomp (148).

Ces solutions numériques ont révolutionné la façon dont les professionnels de santé accèdent et utilisent les informations sur les incompatibilités physico-chimiques, rendant ces informations plus accessibles et plus faciles à utiliser dans la pratique clinique.

Apparition de l'intelligence artificielle dans la lutte contre les incompatibilités physico-chimiques (2020)

L'entrée dans les années 2020 a marqué une nouvelle ère dans la lutte contre les incompatibilités physico-chimiques des médicaments, avec l'avènement de l'intelligence artificielle (IA) comme outil de prédiction et de gestion des IPC.

En 2021, le laboratoire DrugOptimal est créé pour répondre spécifiquement à la problématique des IPC par la technologie. Appuyée par des modèles pour prédire la compatibilité médicamenteuse et un laboratoire de recherche dédié, la société a triplé la quantité de données acquise dans la littérature (149,150).

À partir de 2021, plusieurs publications au sujet de la prédiction des incompatibilités voient le jour, avec le développement de modèles tels que PharmDE (151), le système prédictif de BMC Bioinformatics (152), DeepIDC (153) ou encore DE-INTERACT (154).

2. Mécanismes et enjeux

2.1 Incompatibilités Physiques

2.1.1 Généralités

Les incompatibilités physiques concernent les changements de formes physiques des médicaments. Les médicaments peuvent subir des réactions conduisant à un changement d'état, tel que la précipitation, la cristallisation, le dégagement gazeux (155,156). Parfois, une modification visible survient dans le cadre d'un changement de couleur ou une séparation de phase, pour une émulsion de nutrition parentérale par exemple (157). La viscosité des médicaments, dont la consistance est souvent souhaitée, peut également être modifiée (158).

De nombreuses réactions physiques peuvent se produire avec les médicaments. La figure ci-dessous répertorie, à titre non-exhaustif, quelques incompatibilités physiques retrouvées dans la littérature (Figure 11) (159–164). Certaines d'entre elles seront détaillées dans la partie suivante.



Figure 11 - Incompatibilités physiques (fait avec Whimsical)

2.1.2 Exemples

Les médicaments peuvent subir de nombreux changements physiques en regard de leur environnement. Par exemple, certains composés actifs, comme la tétracycline, peuvent former des complexes insolubles, notamment avec le carbonate de calcium, la solubilité du médicament est ainsi diminuée. La conséquence ici sera alors un ralentissement de sa dissolution et de son absorption (41).

Adsorption et lixiviation :

La réaction d'adsorption est un phénomène par lequel un médicament se fixe à la surface d'un excipient ou un matériau. Certaines formulations peuvent utiliser ce phénomène à leur avantage. L'indométacine s'adsorbe par exemple sur le kaolin de manière souhaité, permettant d'augmenter la surface du médicament disponible pour la dissolution, et donc sa biodisponibilité (165). Dans le cas du cétyl pyridinium chloride ou de l'aspirine en revanche,

les cations s'adsorbent à la surface du stéarate de magnésium, utilisé comme lubrifiant. C'est donc l'activité des principes actifs qui est réduite dans cet exemple, car ils ne sont plus disponibles pour la dissolution (41,42).

Dans le cas des médicaments destinés à l'administration parentérale, il y a également beaucoup de phénomènes d'adsorption et de lixiviation avec les matériaux employés (soit les tubulures, seringues, poches et flacons). La lixiviation est un phénomène de relargage d'une substance à partir d'un matériau. Dans le cadre de la voie injectable, le PVC est sujet au relargage quand il est en contact avec l'amiodarone (166), le paclitaxel (167), la ciclosporine (168) et le propofol par exemple (169). La ciclosporine et le propofol sont par ailleurs également sujets à l'adsorption sur le PVC (170,171), tout comme le diazépam (172), l'héparine et l'insuline par exemple (25,173). Parmi ces médicaments, l'héparine, l'insuline et le tacrolimus sont également incompatibles avec le verre (174–176), matériau utilisé dans les seringues et flacons notamment, où une réaction d'adsorption se manifeste.

Des travaux encadrés par l'équipe du Pr Sautou ont été conduits et ont par ailleurs permis de mettre en évidence l'intérêt de la Fluoration des dispositifs médicaux en PVC pour créer une couche interne protectrice et limiter la migration du plastifiant dans les solutions administrées (177).

Ruptures de formes galéniques :

De façon plus originale, d'autres changements physiques sont à l'origine de nombreux problèmes de délivrabilité des principes actifs, et ils peuvent être provoqués par l'homme directement. Dans les services pour personnes âgées par exemple, un médicament sur trois est écrasé pour pallier les problèmes de déglutition et d'observance, et environ 100% des médicaments de l'ordonnance le sont quand il s'agit d'un patient dont le médecin a prescrit de broyer la forme galénique, soit 6,9 médicaments par patient en moyenne (40). Une rupture de la forme physique d'un médicament peut entraîner des conséquences importantes, particulièrement sur la délivrabilité du principe actif, dont les excipients sont souvent les garants.

La Figure 12 ci-dessous liste les principaux risques liés à l'écrasement des médicaments. Il y existe plusieurs causes de diminution de la qualité des caractéristiques médicamenteuses. Par exemple, la stabilité physico-chimique des substances médicamenteuses peut être compromise,

rendant potentiellement inefficace et toxique le médicament. C'est aussi l'absorption du principe actif qui peut être modifiée. Effectivement, la dissolution du PA et sa cinétique seront influencées par de nombreux facteurs sur lesquels l'écrasement influe, telles que la surface des particules, la forme cristalline, l'exposition à l'humidité, les expositions et interactions (chimiques, physiques et biologiques) entre substances, et bien d'autres. Certaines formes galéniques sont aussi conçues pour une libération spécifique (voie sublinguale, capsules molles, libération prolongée, contrôlée), écraser ces médicaments peut alors impliquer une absorption soudaine massive ou, à l'inverse, très faible.

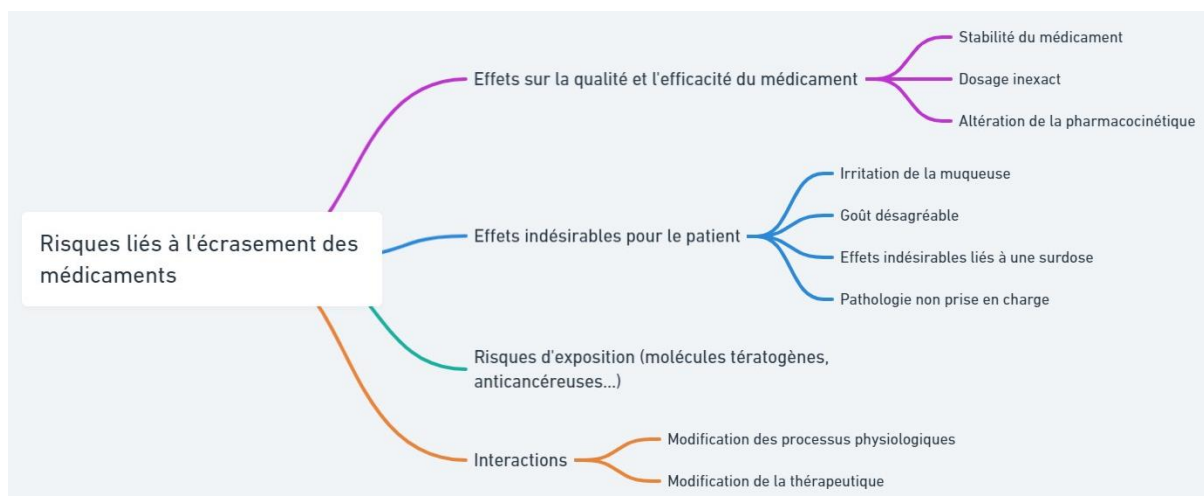


Figure 12 - Risques liés à l'écrasement des médicaments (fait avec Whimsical)

Comme vu plus haut, écraser un médicament peut modifier la manière dont il interagit avec d'autres médicaments, aliments et récepteurs - de manière chimique, physique ou biologique -. Les éventuelles réactions peuvent être diverses et entraîner des conséquences très variées. Il est également possible que l'utilisation du mortier et du pilon provoque une perte importante de poudre lors de l'écrasement et du transfert au patient, de 5,5 à 13,3% selon une étude (178). Une autre étude a révélé que, même après rinçage à l'eau, il demeurait une perte moyenne de 24% du médicament, un deuxième rinçage était ainsi nécessaire (179). L'étude a également montré que, avant même les problématiques intrinsèques des médicaments face à l'écrasement, près de 80% des broyeurs à comprimés ne respectaient pas la limite basse (fixée à une perte de masse de 3%) de la FDA. Ensuite, l'administration des médicaments via les sondes nasogastriques entraîne un risque supplémentaire de perte en principe actif et en biodisponibilité (adsorption, complexation, diminution de sécrétion biliaire, etc.). Il est par exemple nécessaire d'administrer trois fois plus d'amiodarone quand elle passe par une sonde naso-gastrique (180).

Outre la perte en substance active, de nombreuses autres raisons sous-tendent l'interdiction d'écraser certains médicaments. D'abord, en termes de chiffres - sur les données de l'OMEDIT Normandie du 30/06/2023 relatives à l'écrasabilité des médicaments - seuls 72 médicaments sont favorables à l'écrasement, contre 384 dont la recommandation est de ne pas écraser (181). En théorie donc, un patient dont la prescription demande le broyage des traitements ne recevrait que 15% de médicaments conformes. Il est important de nuancer ces chiffres car, par principe de précaution et sans preuve du contraire, les médicaments sont considérés non-écrasables à défaut. Le dossier du Haut Conseil de la Santé Publique intitulé « La Politique du Médicament » énonce quant à lui que 40% des médicaments sont incompatibles avec l'écrasement (40). A l'opposé, les Hôpitaux Universitaires de Genève référencent 18% des médicaments comme incompatibles avec le broyage (182). Les différences se situent principalement dans la méthode de détermination, telle que la présence d'une mention dans les RCP, une réponse du laboratoire, l'absence d'étude, et autres. Le cefuroxime et le docusate sont par exemple considérés incompatibles avec le broyage vis-à-vis de leur goût désagréable (183). À l'inverse, de nombreuses autres raisons peuvent être responsables de l'interdiction d'écraser : l'alendronate ne sera pas broyé à cause de son caractère irritant, le finastéride est tératogène, l'hydroxyurée cytotoxique et l'isavuconazonium instable par exemple (184–187). Ce sont aussi les caractéristiques mêmes du médicament qui peuvent être les causes : les dispersions solides, nanocristaux, formes sublinguales, à sucer ou à libération modifiée ne devront pas être écrasées (188–191). Dans les cas des médicaments à libération modifiée, la libération immédiate des molécules prévues pour une libération lente peut être très dangereuse, et parfois même responsable de décès (188,192).

Au sujet des médicaments cytotoxiques écrasés en revanche, ce sont les soignants qui sont directement exposés, il s'agit par ailleurs d'une préoccupation mondiale (193–197). Les infirmières exposées ont signalé des effets sur la santé tels que la perte de cheveux, des éruptions cutanées, de l'eczéma et des troubles intestinaux. Des effets sur la reproduction ont aussi été reportés : infertilité, avortement et anomalies du fœtus.

Il semble donc que les données aujourd'hui soient peu harmonisées sur l'écrasabilité des médicaments, et les alternatives ne sont par ailleurs pas toujours disponibles pour les soignants. Il y a un réel besoin de fournir plus d'information sur le sujet (198).

Précipitation :

Pour finir, il est intéressant de traiter des mécanismes impliquant la précipitation des médicaments, car elle est très fréquente, particulièrement entre médicaments injectables (199).

Il y a de nombreuses causes et facteurs de risques à la précipitation : la réaction acide/base, qui seront détaillées dans la partie sur les incompatibilités chimiques, les interactions de Van der Waals, l'effet de relargage, la présence de sels inorganiques divalents, etc.

Le phénomène nommé « Salting-out effect » consiste en une diminution de la solubilité d'un soluté due à la présence de sels. L'amphotéricine B par exemple, dont la solubilité est proche de la concentration médicamenteuse, précipite en présence de chlorure de sodium (NaCl) (200).

Au sujet de la désolvatation des molécules organiques non-ionisées : certaines molécules, comme le Diazépam ou le Lorazépam, sont relativement hydrophobes et nécessitent des co-solvants alcooliques pour être maintenus en solution. L'étape de dilution en solution aqueuse en vue de l'administration peut ainsi engendrer une perte de solubilité (201,202). Ce type de réaction peut également avoir lieu avec les solutions contenant des surfactants, si la concentration en surfactant baisse en dessous d'un seuil critique pour la constitution des micelles (nécessaires à la solubilisation du principe actif). Ceci est le cas de l'étoposide par exemple (199).

Certaines IPC par précipitation ont directement été responsables de cas de décès, la plus connue étant celle entre la ceftriaxone et le calcium, formant un sel d'ion inorganique-organique, et associée à un risque de décès 2 à 5 fois plus élevé chez les nourrissons exposés (203,204).

Pour lutter contre la précipitation, une des principales considérations est de limiter la réaction acido-basique, en utilisant des tampons par exemple. De nombreuses autres techniques peuvent être employées, c'est par exemple le cas des formulations ophtalmiques associant la vancomycine et la ceftazidime, dont l'emploi de cyclodextrines (molécules cages), permet de limiter la précipitation (205).

Enfin, il est important d'expliquer qu'un médicament ayant précipité semble ne majoritairement pas se resolubiliser, et ce même pour des formulations destinées à la voie orale. Dans une étude

publiée dans le *Journal of Pharmaceutical Science*, il a été montré que les substances (de médicaments per os) ayant précipité rapidement en test in-vitro n'ont retrouvé qu'une solubilité partielle dans l'organisme, soit 27 à 57% de biodisponibilité (206).

2.2 Incompatibilités chimiques

2.2.1 Généralités

Les incompatibilités chimiques des médicaments concernent les réactions chimiques qui sont susceptibles de modifier leurs effets thérapeutiques et secondaires. Pour qu'un médicament réponde aux attentes, il est nécessaire de maîtriser les problématiques chimiques sur l'ensemble du cycle de vie de celui-ci (207).

Il y a de nombreuses réactions chimiques possibles durant le cycle de vie des médicaments, qu'elles soient volontaires ou non. Ces réactions se produisent alors lors des étapes de *Drug Discovery*, d'extraction, de synthèse, de bio-production, de formulation, stockage, préparation ou encore d'administration.

En premier lieu, il y a les réactions de formation et de modification inhérentes à l'étape de production des principes actifs. Parmi elles, entre autres, les réactions de synthèse (condensation, addition...), le couplage croisé, l'isomérisation et le réarrangement, la protection / déprotection et les réactions d'activation (208–214). Ces réactions ne sont généralement pas involontaires, le travail des chimistes est alors d'évaluer la faisabilité et pertinence chimique de l'emploi de ces méthodes.

Ensuite, des réactions d'associations, telles que chélation/complexation, salification, bio-conjugaison ou polymérisation, sont parfois impliquées (215–217).

Enfin, il y a les réactions de dégradation et de transformation (hydrolyse, photodégradation, oxydo-réduction...) (218). Elles se déclenchent parfois de façon non désirée et, possiblement, à toute étape du cycle de vie du médicament.

Certaines situations, telles que la photodégradation, l'hydrolyse et l'oxydation sont bien connues des soignants. D'autres, comme la réduction, seront rarement problématiques, à l'exception d'exposer le médicament à des agents réducteurs non désirés lors de la production

des matières médicamenteuses. Certains acides gras utilisés en tant qu'excipient de formulations sont ainsi considérés incompatibles avec les agents réducteurs forts (42).

La bioconjugaison et la polymérisation par exemple, peuvent parfois être des exemples d'incompatibilités, elles seront alors propres aux processus de fabrication des médicaments. Elles peuvent ainsi être problématiques en cas de conjugaison non-spécifique ou de polymérisation non contrôlée, pouvant par exemple affecter la taille et les propriétés des systèmes de libération des médicaments (216,219).

Les incompatibilités chimiques sont susceptibles d'entraver la cinétique et l'efficacité attendue du médicament ou encore générer des produits toxiques. Ces changements peuvent être visibles ou invisibles (199).

Ci-dessous, un tableau présentant quelques modes de dégradations avec des exemples de médicaments (41) :

Tableau 2 - Exemples d'incompatibilités chimiques

Hydrolyse	Oxydation	Isomérisation	Photolyse	Polymérisation
Methyldopa	Calcitonine	Tétracycline	Riboflavine	Caftazidime
Procaïne	Aspirine	Vitamine A	Acide folique	Ampicilline
Pénicillines	Isoprénaline	Adrénaline	Nifédipine	

Dans la suite du document, seront présentées les principales réactions sources d'incompatibilités chimiques des médicaments, soit les réactions acides-bases, l'oxydo-réduction et l'hydrolyse.

2.2.2 Réactions acido-basiques

Les réactions acides-bases jouent un rôle fondamental dans de nombreux processus biologiques et chimiques. Elles sont au cœur de la chimie de l'eau, de la régulation du pH sanguin et de nombreuses autres réactions métaboliques (220). Dans le contexte pharmaceutique, les propriétés acide/base d'un médicament sont cruciales car elles influencent directement la formulation, l'efficacité et la sécurité de celui-ci. Le métabolisme, la biodisponibilité, l'efflux,

la liaison aux protéines plasmatiques et la solubilité sont autant de propriétés biopharmaceutiques conditionnées par le caractère acide-base des molécules médicamenteuses, en particulier lorsqu'elles sont larges et lipophiles (221).

Chimie de la réaction acido-basique :

La réaction acido-basique est une réaction entre un acide et une base, où un proton H^+ réagit avec un ion OH^- pour former une molécule d'eau et où l'acide et la base forment un sel.

Selon Brønsted et Lowry, un acide est une substance capable de donner un proton H^+ et une base est une substance capable de recevoir un proton. Dans la théorie de Lewis, l'acide est capable d'accepter un doublet d'électrons, et la base est capable de le donner (222).

La formule générale est la suivante : $AH \leftrightarrow A^- + H^+$

Plusieurs échelles de mesures existent :

- Le pH mesure l'acidité d'une solution, il est défini comme le logarithme négatif de la concentration en ions hydronium (H_3O^+). En d'autres termes, il mesure la concentration en protons.
- Le pKa mesure la force d'un acide en solution, il est défini comme le logarithme négatif de la constante d'acidité (K_a). Plus le pKa est bas, plus l'acide est fort.

La solubilité d'un médicament est fortement conditionnée par son état d'ionisation (positif, négatif ou neutre). Si le pH est à la valeur du pKa, alors il y aura un équilibre entre les formes acides et basiques du médicament, et il sera donc majoritairement sous sa forme neutre, moins soluble dans l'eau. Dans le contexte pharmaceutique, comme la majorité des médicaments sont des acides ou des bases faibles, la connaissance du pKa relève donc d'une grande importance, car cette constante influe sur la solubilité du médicament, et donc sa biodisponibilité (223).

Influence du caractère acido-basique sur la pharmacocinétique des médicaments :

À chaque étape de la cinétique du médicament, le pH et le pKa jouent un rôle déterminant (221). La suite de cette partie s'appuie fortement sur l'article « The Significance of Acid/Base

Properties in Drug Discovery » de Manallack, où les sources seront présentées pour approfondissement.

a. Absorption

Le pH de l'environnement gastro-intestinal, variant de l'acidité de l'estomac à la légère alcalinité de l'intestin, peut déterminer si un médicament est principalement sous forme ionisée ou non ionisée, caractéristique importante de l'absorption. Pour traverser les barrières digestives, constituées de membranes lipidiques cellulaires, la forme non ionisée d'un médicament est favorisée car elle permet la diffusion passive de celui-ci (224). Ainsi, les molécules lipophiles pénètrent les membranes digestives par diffusion passive alors que les molécules très hydrophiles nécessiteront souvent des mécanismes de transport actifs ou facilités. Il a d'ailleurs été démontré dans l'étude de Lewis S et al. que les acides avec un pKa inférieur à 3 et les bases avec un pKa supérieur à 8 étaient peu absorbées.

Pour citer un exemple, des travaux menés par Castro et al. ont permis d'améliorer l'absorption orale d'un composé de plomb (225). Sa faible absorption était due à un groupe amine donc le pKa était proche de 9,7. Des analogues fluorés ont ainsi montré une meilleure compatibilité chimique du composé avec l'absorption en permettant d'abaisser les valeurs de pKa entre 8,0 et 8,8.

D'autres travaux, menés notamment par Gleeson, ont permis de mettre en évidence la meilleure biodisponibilité orale des acides (résultat d'une plus grande solubilité et une plus faible clairance) face aux bases (226). Les bases tendent à être protonées dans le tractus gastro-intestinal, ce qui leur confère une plus grande polarité et hydrophilie, limitant l'absorption passive.

En conclusion dans la pratique clinique, un changement de l'acidité du tractus gastro-intestinal, via des solutions ou aliments alcalins ou médicaments à pouvoir alcalinisant par exemple, peut donc être source de protonation/déprotonation et ainsi exercer une influence sur l'absorption du médicament. C'est par exemple le cas du bicarbonate de sodium qui, par sa nature basique, diminue l'absorption de la doxycycline, la levofloxacinine ou les tétracyclines (227) ou encore, comme évoqué plus tôt, certains médicaments sensibles aux milieux basiques tels que la purée de carottes.

Pour la formulation, il sera également important de mettre en œuvre les conditions nécessaires à une bonne traversée des barrières systémiques, telles que l'utilisation de tampons par exemple (228). L'étude des incompatibilités acido-basiques portant des conséquences sur l'absorption orale se porte donc tant à l'étape de développement qu'au moment de l'utilisation des médicaments.

b. Distribution :

Le volume de distribution a tendance à être plus élevé avec les bases qu'avec les acides, ceci signifie que les bases se distribuent plus largement dans les tissus. Effectivement, les bases interagissent avec les groupes de tête acides des phospholipides, ce qui facilite leur capacité à se lier et s'accumuler dans les membranes cellulaires. Les acides en revanche, se lient facilement aux résidus de lysine de l'albumine, une des principales protéines plasmatiques (229). Ces différences influent aussi sur la distribution des bases dans le foie et le rein, qui est donc nettement diminuée. Il est ainsi important d'appréhender, dès les étapes de développement des médicaments, le caractère et la force acide ou basique des composés.

En revanche, pour atteindre une cible dans le système nerveux central, bien que seules les fractions libres du principe actif soient pharmacologiquement actives, la liaison au tissu cérébral serait majoritairement influencée par des phénomènes non-spécifiques, plus spécialement la lipophilie. Il a tout de même été montré dans une étude de Fan et al. que la traversée de la barrière hémato-encéphalique était favorisée pour les molécules basiques et neutres (230).

Comme vu précédemment, un principe actif non ionisé peut être insoluble dans le sang. Une réaction acido-basique entre médicaments injectables qui entreraient en contact pourrait donc causer la précipitation des molécules actives et s'avérer néfaste pour la distribution tissulaire. Bien que cette thèse mette en avant des articles qui énoncent que la plus grande préoccupation de la précipitation soit liée à l'aspect fortement délétère des particules dans le sang, il a déjà été montré plus haut qu'un médicament ayant perdu sa charge ionique et précipité ne se resolubilisait majoritairement pas. Ceci souligne l'importance de la surveillance des IPC pour assurer une distribution biologique efficace et sans risques des traitements.

c. Métabolisme et élimination

Les voies rénales, biliaires et hépatiques sont les principales voies d'élimination des médicaments, influençant directement la demi-vie d'élimination. Les propriétés acido-basiques des composés métabolisés peuvent influencer leur compatibilité avec d'autres substances, leur liaison aux protéines et leur clairance rénale, créant ainsi un maillage complexe d'interactions qui peut soit faciliter soit entraver leur élimination efficace. Par exemple, certains types de résidus d'acides aminés seraient dits incompatibles avec le fonctionnement efficace de l'enzyme Cytochrome P450 BM-3 (231). L'article de Sandra Graham-Lorence et al. émet en effet l'hypothèse que le métabolisme des acides arachidonique et eicosapentaénoïque (oxydation des acides gras) par le cytochrome ne fonctionnerait pas bien avec la présence de résidus d'acides aminés qui ont des chaînes latérales chargées négativement à l'ouverture de la surface du canal d'accès au substrat, ou une chaîne latérale aromatique polaire près du fer hémunique.

Dans la clairance rénale, la lipophilie joue un rôle prépondérant : les composés avec des valeurs de $\log D$ (mesure du $\log P$ à un pH donné pour un composé d'un certain pK_a) à 7,4 sont réabsorbés, alors que ceux avec une valeur inférieure à 0 seront plus facilement éliminés. Outre la lipophilie, l'état d'ionisation, influencé par la liaison aux protéines (majorée pour les composés acides), influence également la clairance (négativement pour les acides), tout comme le pH urinaire (226).

Les composés lipophiles étant réabsorbés dans les reins par ailleurs, un métabolisme est nécessaire pour les rendre plus solubles dans l'eau, et cette étape sera souvent réalisée par les cytochromes P450 (232). Ces enzymes sont capables de produire des métabolites biologiquement actifs, mais les réactions semblent être relativement peu spécifiques.

Enfin, le métabolisme peut générer des groupes fonctionnels ionisables. A titre d'exemple, les composés contenant de l'acide carboxylique sont sujets à l'acyl-glucuronidation, ce qui représente une part significative étant donné que 19% des médicaments contiennent un carboxylate (233).

d. Autres biomécanismes impactés

De nombreuses autres voies biologiques sont impactées par le pKa des molécules médicamenteuses, telles que l'efflux, où les acides montrent des plus faibles taux par rapport aux substances neutres ou basiques (226), les canaux potassiques hERG notamment responsable de la prolongation de l'intervalle QT, pour lesquels les composés basiques ont une affinité supérieure (226), ou encore le fonctionnement mitochondrial, plus facilement déséquilibré avec les médicaments acides (221). Pour citer un dernier exemple, d'un point de vue pharmacodynamique, les bases interagissent souvent avec plus d'une cible biologique, elles sont donc plus susceptibles d'engendrer des effets indésirables (234).

Ce sont autant de facteurs de vigilance à l'étape de développement, dont les valeurs de pKa sont susceptibles d'être incompatibles avec certaines activités biologiques.

Profil des médicaments oraux :

Une étude menée par Manallack a permis de déterminer les profils acide/base des médicaments oraux (235).

Il en ressort que 78,6% des composés contiennent un groupe ionisable. 11,9% sont neutres, 4,3% toujours ionisés et le reste (5,2%) sont des sels, des composés divers et des substances à haut poids moléculaire. La majorité des composés ionisables ont un seul groupe acide ou basique. Cette prédominance de composés ionisables reflète l'optimisation nécessaire pour les interactions avec les sites de liaison et les propriétés biopharmaceutiques.

L'étude de Bocket et al. a par ailleurs permis d'établir une liste de caractéristiques pour les composés contenant un acide carboxylique afin que leur profil pharmacocinétique soit raisonnable (236). Voici les propriétés souhaitées : Poids moléculaire < 400 ; donneurs de liaisons hydrogène < 3 ; accepteurs de liaisons hydrogène ≤ 6 ; liaisons rotatives ≤ 9 ; ClogP < 3 ; $-1.5 < \text{ClogD}_{7.4} < 1.5$; $60 < \text{PSA} < 140$; $\text{pKa}(\text{COOH}) > 3$

Il est intéressant de noter ainsi qu'un faible poids moléculaire favorisera l'absorption, tout comme une polarité minime (donneurs de liaisons hydrogènes) et un nombre de liaisons rotatives réduit, qui signe une structure plus rigide. Également, une lipophilie modérée et un équilibre entre la forme ionisée et la forme neutre semble être favorable.

Enjeux de la réaction acide-base pour la formulation :

Comme vu précédemment, le pKa influe sur la solubilité des médicaments, la forme ionisée étant favorisée. Il est important de conserver un bon équilibre entre la lipophilie nécessaire pour la traversée des médicaments des membranes intestinales et pour conserver une forme de solubilité aqueuse. Le contrôle et la maîtrise du pH sont donc des facteurs importants, particulièrement pour les formes injectables qui sont aqueuses en finalité. Il faudra veiller lors des phases de développement d'avoir un ou plusieurs groupes ionisables, tout en surveillant qu'ils n'altèrent pas l'interaction avec les cibles biologiques. Il sera également possible de choisir un pH relativement extrême pour les molécules peu solubles sans dépasser les limites de pH entre 4 et 9 pour ne pas administrer des injections trop douloureuses (234).

Enjeux de la réaction acide-base en clinique :

Les médicaments injectables, pour favoriser leur solubilité, sont souvent sous forme de sels. Leur caractéristique acide ou basique est un facteur de risque de précipitation lorsqu'ils sont mélangés. Quelques exemples notables sont ceux du furosémide, avec un pH en solution d'environ 7,5, et de l'amiodarone, dont le pH se rapproche de 3 (237–239), qui collectent plus d'une dizaine de références. Il est important de noter qu'il n'est pas nécessaire de mélanger un médicament acide avec un médicament basique pour provoquer une réaction acide-base, le pantoprazole et l'aciclovir, dont les pH respectifs sont d'environ 9 et 11, sont un exemple de réaction acide-base entre deux médicaments basiques (240).

Des interactions médicaments-diluants peuvent aussi se manifester, notamment avec le Glucose 5%, relativement acide, avec des médicaments basiques tels que le furosémide ou la caspofungine (241,242).

La réaction acido-basique des traitements parentéraux est conditionnée par plusieurs facteurs, notamment la concentration des médicaments, les vitesses d'administration, les ions et autres molécules en présence, la durée de contact entre les médicaments et la nature du contre ion employée (243). Pour le dernier cas de figure, le contre ion aura un impact différent sur la solubilité, du fait des énergies d'hydratation et des constantes de dissociation. C'est par exemple le cas de la codéine phosphate, qui est plus soluble dans l'eau que la codéine sulfate (199).

Pour les médicaments oraux, les réactions acido-basiques s'adressent aux interactions médicaments-aliments ou aux interactions entre médicaments ayant une capacité d'actions sur le pH gastrique. Comme vu plus haut, une modification du pH de l'environnement du médicament peut influencer sur son absorption digestive, et donc sa biodisponibilité.

2.2.3 Réactions d'oxydo-réduction

Les réactions d'oxydo-réduction sont des réactions chimiques qui impliquent un transfert d'électrons entre deux substances. Ces réactions se produisent généralement entre un oxydant et un réducteur, où l'oxydant accepte des électrons et le réducteur en donne. L'oxydant se réduit (gain d'électrons) et le réducteur s'oxyde (perte d'électrons).

Gabric et al ont très bien décrit les mécanismes d'oxydation des médicaments dans leur article intitulé « Oxidation of Drugs during Drug Product Development: Problems and Solutions » (244). L'oxydation serait le deuxième mécanisme de dégradation des produits pharmaceutiques derrière l'hydrolyse. Ce mécanisme serait notamment dû aux excipients, qui sont sources d'impuretés génératrices d'oxydation.

Les réactions d'oxydation sont de trois types :

- e. Autoxydation (médiée par les radicaux)
- f. Nucléophile/électrophile (médié par les peroxydes)
- g. Réactions de transfert mono-électroniques vers le dioxygène

L'autoxydation est un processus chimique qui fait référence à l'oxydation d'une substance par l'oxygène de l'air (O_2). L'autoxydation est souvent une réaction en chaîne, avec des étapes d'initiation (formation des radicaux libres), de propagation (croissance de la chaîne de radicaux) et de terminaison (fin de la chaîne de radicaux). Ce processus serait responsable de la majorité de l'oxydation des médicaments (55,245). Ceci s'explique par le fait que les hydroperoxydes organiques et les métaux, produits initiateurs de l'autoxydation, sont respectivement présents et utilisés dans la synthèse de nombreux excipients.

Les réactions nucléophiles/électrophiles d'oxydation, pour lesquelles un médicament réagit avec un peroxyde d'hydrogène, sont le deuxième mécanisme après l'autoxydation. Ces

réactions sont lentes et ont lieu durant les conservations prolongées. Les peroxydes sont présents dans de nombreux excipients. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec les amines tertiaires, majoritairement, et secondaires. La réaction est dépendante du pH (plus lente dans les états protonés).

En Figure 13, un exemple de réaction entre l'amine tertiaire (fraction méthylpipérazine) et le peroxyde d'hydrogène dans le Sildénafil formant l'impureté N-oxyde du Sildénafil (246).

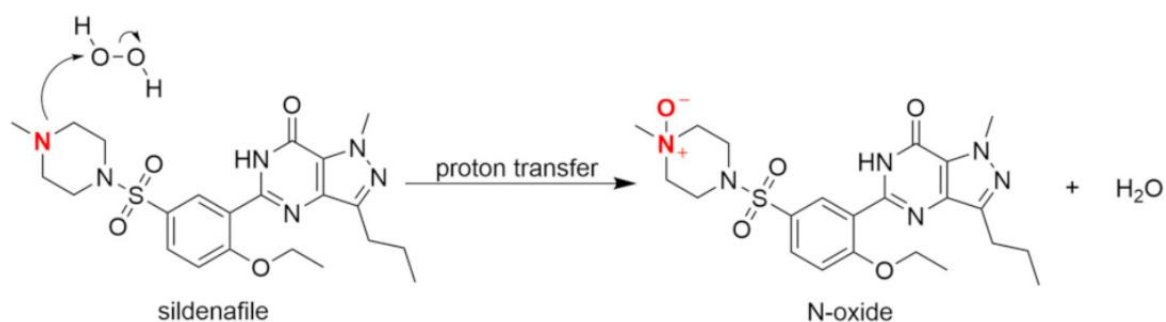


Figure 13 - Oxydation du Sildénafil (246)

Bien que ces réactions soient plus anecdotiques, il existe des cas où un transfert mono-électronique vers le dioxygène peut se produire. Ce type de réaction nécessite des composés qui possèdent un atome d'hydrogène faiblement acide. Lorsqu'il est exposé à un environnement alcalin, cet atome d'hydrogène est retiré, créant ainsi un carbanion.

Ce carbanion est alors capable de transférer un seul électron à l'oxygène, formant un radical carbone et un radical superoxyde. Le résultat final est la création d'un anion hydroperoxyde.

En exemple ci-dessous, une réaction probable de l'atorvastatine a été mise en évidence par Kracun et al avec la formation d'un produit peroxyde ponté métastable (247).

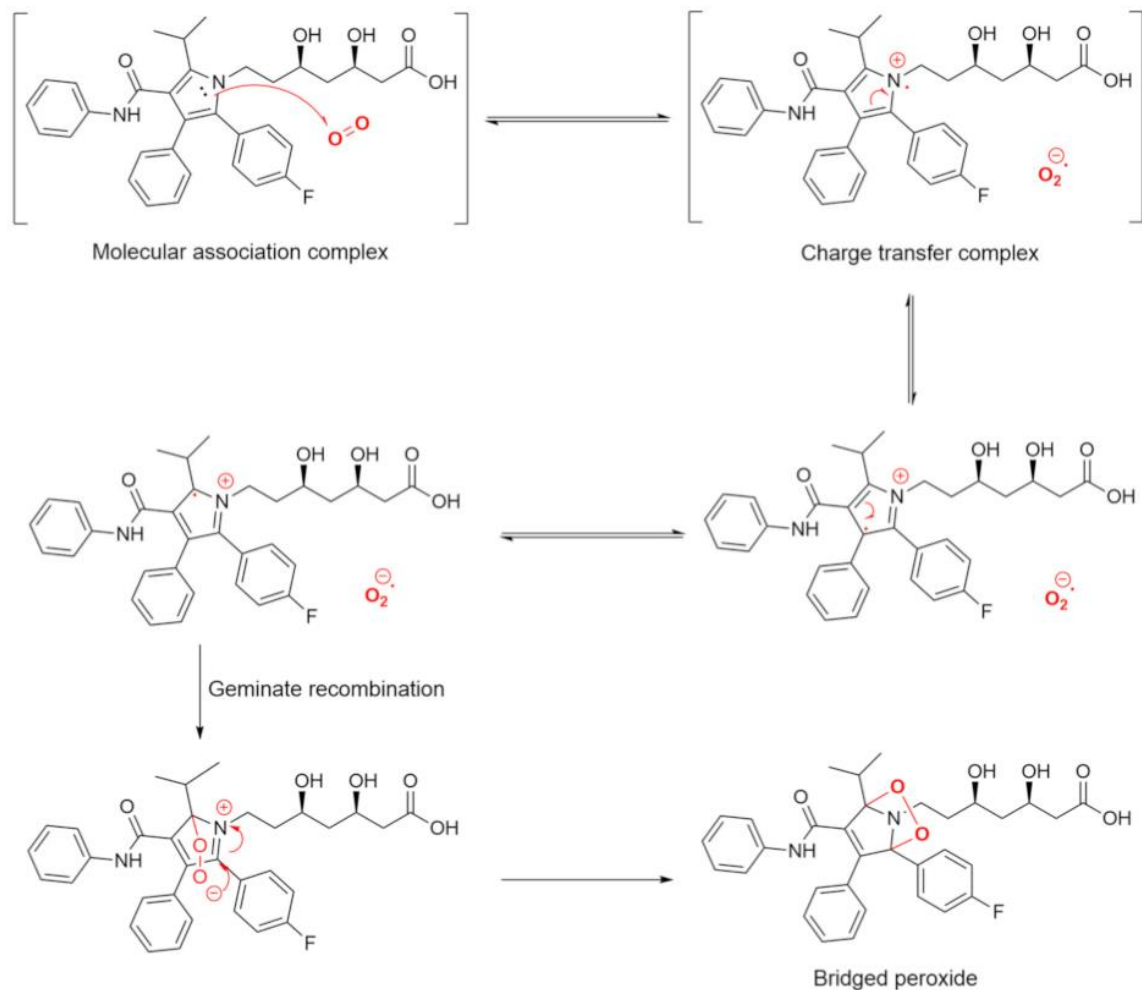


Figure 14 - Oxydation de l'Atorvastatine (247)

Les impuretés les plus communes des excipients sont les hydroperoxydes, utilisés pour la polymérisation des polymères (polyéthylène glycol, povidone, hydroxypropyl cellulose, polysorbate), et les métaux, présents à l'état de trace (248).

Les hydroperoxydes et leur potentiel oxydant posent par ailleurs également d'autres problèmes, tels que des changements de pH, d'apparence et de viscosité (249,250).

Les métaux, même à l'état de traces, peuvent réagir avec l'oxygène triplet et provoquer la formation de superoxyde. Par ailleurs, les métaux, tels que le fer et le cuivre, sont omniprésents car ils ne peuvent pas être complètement éliminés pendant ou après la synthèse du médicament et de l'excipient. L'autoxydation est ainsi un phénomène rendu possible dans la majorité des formulations (244).

Pour prévenir l'oxydation, réduire le taux initial de peroxyde dans les excipients et la formulation peut s'avérer une bonne stratégie. Des méthodes telles que l'extraction de peroxydes par fluide supercritique ou séchage sous vide peuvent ainsi être utilisées (251). Cependant, il est important de noter que les niveaux de peroxydes peuvent encore augmenter pendant le stockage.

L'emploi d'antioxydants, tels que l'acide ascorbique, les thiols ou polyphénols par exemple, permet également, par mécanisme de compétition, de limiter l'oxydation non souhaitée des substances médicamenteuses (252).

Le conditionnement, via des blisters en aluminium et effectué en atmosphère inerte, permet de limiter l'autoxydation par l'oxygène (244).

Cas d'oxydation : autoxydation de la nutrition parentérale

La nutrition parentérale est constituée de nombreux éléments sensibles à l'oxydation, notamment les acides gras polyinsaturés, source de lipoperoxydes toxiques (253).

Le taux d'oxydation de la nutrition parentérale est dépendant de nombreux facteurs, tels que la quantité d'acides gras polyinsaturés, la composition en vitamine, le taux de polysorbate, la présence de bisulfite, la température, le conditionnement et l'exposition à la lumière.

Les lipoperoxydes, produits de l'autoxydation des acides gras, sont des produits de dégradation particulièrement toxiques chez le nouveau-né, qui a encore un système immunitaire fragile, ou chez le patient en situation critique, pour lequel le métabolisme oxydatif sera élevé.

Une étude menée par Neuzil J et al. dans le Journal of Pediatrics a montré que des hydroperoxydes de triglycérides se forment lors de l'exposition à la lumière, qu'il s'agisse de tubes en plastiques ou de contenants en verre. Comparativement aux 40 $\mu\text{mo/L}$ de peroxydes produits par la lumière ambiante, la nutrition exposée à la lumière de photothérapie présente en réanimation néonatale a montré avoir un taux d'hydroperoxyde à 97 $\mu\text{mol/L}$, cette dose cytotoxique pourrait aggraver les complications chez le nouveau-né, particulièrement lorsqu'il est sous photothérapie, et ce malgré des concentrations élevées en vitamines (bien que l'ajout d'antioxydants limite l'oxydation) (254). L'article « Effects of multilayered bags vs ethylvinylacetate bags on oxidation of parenteral nutrition » a par ailleurs montré que l'utilisation de sacs

de nutrition multicouches minimise l'oxydation par rapport aux poches en acétate d'éthylvinyle (255).

Il n'existerait cependant pas à ce jour, d'après l'article de Balet Duat et Cardona Pera, de concentration en peroxydes en dessous de laquelle un mélange de nutrition parentérale serait considéré comme sans danger.

2.2.4 Réactions d'hydrolyse

Cette partie de la thèse est très largement inspirée de la publication « Hydrolysis in Pharmaceutical Formulations » de Waterman et al. présentant une revue de la littérature sur l'hydrolyse des principes actifs (256). Certaines sources de l'article seront présentées pour plus d'approfondissement.

L'hydrolyse est un processus par lequel les molécules sont clivées par l'action de l'eau. Elle peut survenir à cause de l'humidité dans l'air ou de l'eau présente dans les solvants. Cette réaction peut affecter la stabilité et l'efficacité du médicament.

1. Mécanismes d'hydrolyse

L'eau, en tant que nucléophile, attaque souvent un centre électrophile dans la molécule, comme un carbone associé à un bon groupe partant. Le mécanisme général d'hydrolyse peut être décrit comme un transfert d'acyl à l'eau (Figure 15).

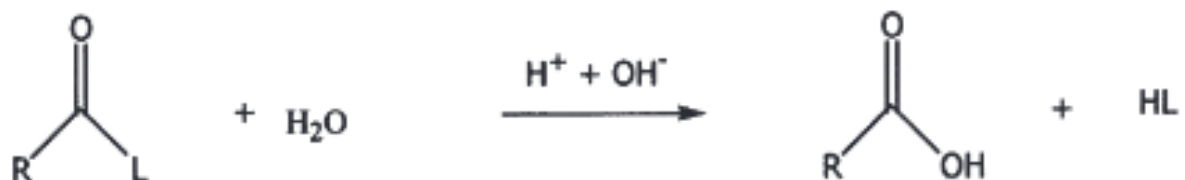


Figure 15 – Mécanisme général de l'hydrolyse (256)

La plupart des médicaments ont des groupes fonctionnels qui sont sensibles à l'hydrolyse. Alors que le groupe carbonyle est commun, il existe d'autres groupes sans carbonyle comme les acétals, ketals, hémiacétals, hémiketals, imines, halogénures d'alkyle, esters de phosphate et esters de sulfate, qui peuvent également subir une hydrolyse (257–259).

2. Vitesse d'hydrolyse

L'hydrolyse, en absence de catalyseur, peut être un processus lent. Par exemple, la faible capacité du groupe partant lors de l'hydrolyse des esters peut souvent nécessiter une catalyse chimique ou enzymatique.

Les vitesses d'hydrolyses peuvent être très variables, en allant de la seconde pour certains prodrogues comme les oxazolidines (260) aux années comme pour le paracétamol (256).

4. Rôle des excipients

Les excipients, peuvent contenir de l'humidité, ils jouent alors parfois un rôle déterminant dans l'hydrolyse. À titre d'exemple, la crospovidone contient jusqu'à 60% d'humidité (261).

5. Catalyse de l'hydrolyse

L'hydrolyse peut être catalysée par des acides ou par des bases. Lors de l'hydrolyse basique, l'attaque de l'hydroxyde sur un groupe carbonyle conduit à la formation d'un intermédiaire tétraédrique, qui constitue une étape limitante de vitesse. Cette étape est suivie d'une élimination pour donner un groupe partant anionique et l'acide carboxylique (Figure 16).

La réaction d'hydrolyse basique est caractérisée par son caractère souvent irréversible.

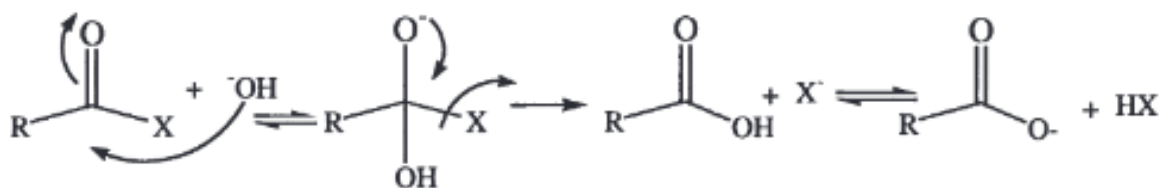


Figure 16 - Hydrolyse basique (256)

Certains médicaments, comme les antibiotiques macrolides, subissent l'hydrolyse catalysée par les bases en raison de leurs fonctionnalités héli-acétal ($R = H$) et héli-kétal ($R = \text{alkyl}$). Voici une illustration en Figure 17 (257).

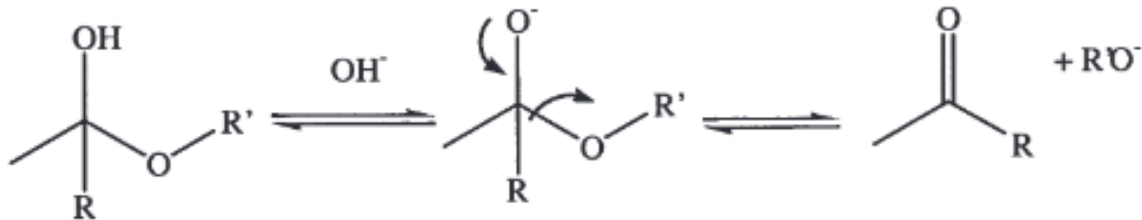


Figure 17 - Hydrolyse basique des macrolides (256)

D'un autre côté, l'hydrolyse acide se distingue par la catalyse acide spécifique effectuée par l'ion hydronium. Contrairement à l'hydrolyse basique, les mécanismes d'hydrolyse catalysés par les acides tendent à être réversibles. Ainsi, les produits formés peuvent ralentir la réaction à mesure qu'ils s'accumulent.

Un exemple emblématique est l'hydrolyse acide-catalysée des dérivés d'acide carboxylique, qui suivent généralement le mécanisme AAC2 (Figure 18). Ce mécanisme se déroule en plusieurs étapes :

- Tout d'abord, l'oxygène du groupe carbonyle est protoné (il accepte un proton provenant de l'ion hydronium).
- Après cette protonation, une molécule d'eau s'ajoute lentement au carbone du groupe carbonyle, aboutissant à la formation d'une structure intermédiaire tétraédrique.
- Dans les étapes suivantes, un déplacement de proton se produit, préparant ainsi le terrain pour une étape finale : l'élimination lente du groupe partant qui a été protoné. Selon la nature du dérivé d'acide carboxylique, ce groupe partant peut être un alcool (dans le cas d'un ester) ou une amine (dans le cas d'un amide).

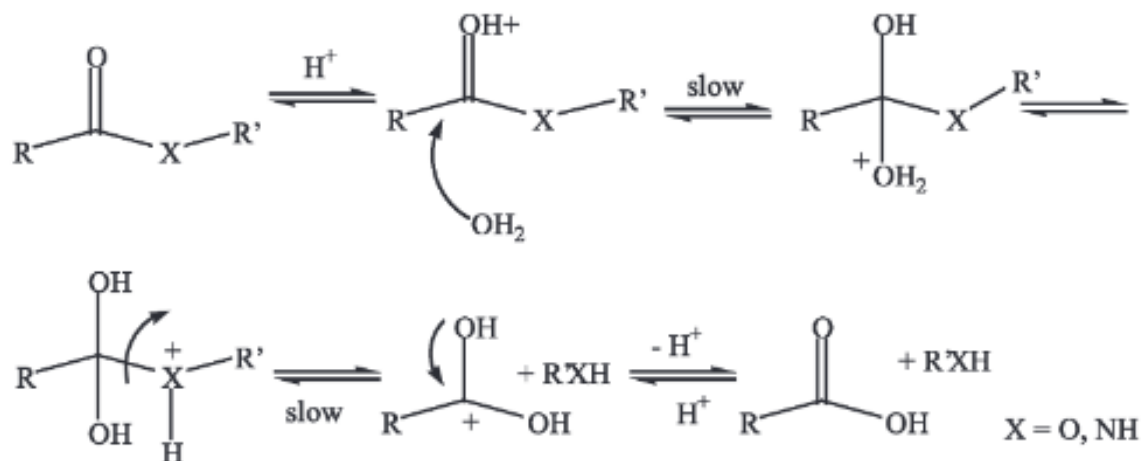


Figure 18 - Hydrolyse acide (256)

Il est important de noter que l'hydrolyse des amides est distincte de celle des esters, elle nécessite des conditions plus rigoureuses. Cette différence s'explique par la stabilisation du groupe carbonyle par le substituant azote, qui donne des électrons. Lorsque l'intermédiaire tétraédrique se forme, cette stabilisation est perdue, ce qui ralentit le taux d'hydrolyse des amides.

Facteurs catalytiques de l'hydrolyse :

Parmi les facteurs catalytiques de l'hydrolyse, il y a les tampons, les ions métalliques et les agents chélatants.

Les tampons sont essentiels pour stabiliser le pH des médicaments. Paradoxalement, en plus de leur rôle stabilisateur, ils peuvent également agir comme catalyseurs pour certaines réactions, notamment l'hydrolyse. Ce phénomène est dû à la capacité des tampons à donner ou accepter des protons, un mécanisme central de la catalyse acide-base. Ainsi, lorsqu'une réaction d'hydrolyse se produit, le tampon peut protoner un groupe carbonyle, le rendant plus électrophile et plus susceptible d'être attaqué par une molécule d'eau. Alternativement, en agissant comme une base, le tampon peut faciliter l'attaque nucléophile de la molécule d'eau sur le groupe carbonyle.

Les ions métalliques, et plus particulièrement les ions divalents comme Cu^{2+} , Ni^{2+} et Zn^{2+} , ont une propension notable à accélérer les réactions d'hydrolyse. Cette capacité provient de leur aptitude à se lier étroitement aux groupes fonctionnels des molécules, en particulier ceux qui sont capables de chélation (262). Lorsqu'un ion métallique se lie à une molécule, il peut augmenter l'électrophilie du carbone du groupe carbonyle, le rendant ainsi plus réactif envers les attaquants nucléophiles, comme l'eau. Cette liaison ionique rend également la molécule plus accessible à l'hydrolyse. Par exemple, les bêta-lactamines comme la pénicilline contiennent un anneau bêta-lactame qui est essentiel à leur fonction (263). Lorsque ces ions métalliques se lient à cet anneau, ils peuvent faciliter son ouverture (hydrolyse), neutralisant du même coup l'efficacité antibactérienne du médicament.

Dans les formulations liquides, des agents chélatants peuvent être présents pour contrer la catalyse métallique en se liant aux ions métalliques. C'est notamment le cas de l'EDTA, surtout dans des conditions où le pH dépasse 5.

En règle générale, un environnement à pH acide est souvent favorisé pour la stabilité car les réactions basocatalysées tendent à être plus rapides que celles catalysées par les acides.

6. Lyophilisation

Pour pallier les problèmes liés à l'hydrolyse, la lyophilisation est couramment employée. Cette méthode consiste à congeler un produit, puis à le sécher sous vide, le déshydratant complètement. Cette transformation offre deux configurations possibles : cristalline ou amorphe. Si les formes cristallines sont en général chimiquement plus stables, la remise en solution (lors de l'étape de reconstitution des médicaments) est parfois plus difficile, ceci peut amener à favoriser l'usage de formes amorphes (264). Dans de nombreux cas cependant, il est impossible de cristalliser un médicament durant la lyophilisation. Les médicaments commercialisés sous forme lyophilisés sont généralement amorphes ou partiellement amorphes.

Il est aussi essentiel de noter que les produits lyophilisés contiennent encore entre 1% et 5% d'eau résiduelle. Ce faible taux d'humidité est souvent suffisant pour provoquer une hydrolyse notable, surtout avec des médicaments sensibles. Parmi les médicaments lyophilisés qui s'hydrolysent, se trouvent les peptides et protéines (265,266), les esters (tels que l'aspirine), la méthylprednisolone (267), les bêta-lactamines (268) et les carbohydrates (269).

Facteurs influençant la susceptibilité d'un médicament lyophilisé à l'hydrolyse :

Divers facteurs associés à la lyophilisation peuvent affecter la susceptibilité d'un médicament à l'hydrolyse (256). Ces facteurs comprennent :

- Le contenu en eau : Si, logiquement, une réduction de la teneur en eau dans le produit diminue la vitesse d'hydrolyse, la situation est en réalité plus complexe. En effet, la relation entre la teneur en eau du produit lyophilisé et la vitesse à laquelle il s'hydrolyse ne suit pas toujours un modèle linéaire. Cette relation peut être notamment modifiée par les caractéristiques intrinsèques du médicament lui-même.
- Le pH pré-lyophilisation : Le pH de la solution avant la lyophilisation peut avoir un impact sur la stabilité du produit lyophilisé. Bien que la sensibilité au pH en état solide puisse ressembler à celle en solution, des décalages dans le pH optimal pour la stabilité peuvent survenir.
- Les excipients utilisés : Les substances ajoutées au produit, telles que les agents de charge et les tampons, peuvent entraîner des conséquences bénéfiques ou néfastes. À titre d'illustration, les agents de charge, comme le saccharose, sont ajoutés pour améliorer les propriétés physiques du produit lyophilisé. Le saccharose est notamment apprécié pour sa capacité à former une matrice solide protectrice autour des molécules actives, ce qui limite leur mouvement et, par conséquent, réduit la probabilité d'hydrolyse (270).

7. Hydrolyse des macromolécules et implications pour la stabilité des médicaments

Les macromolécules, principalement les protéines et les acides nucléiques (ADN), sont de plus en plus courantes en tant que principes actifs pharmaceutiques. Ces molécules sont généralement administrées par voie parentérale, souvent sous forme de complexes pour faciliter leur entrée dans les cellules cibles. Pour ces macromolécules, l'hydrolyse est un mode majeur de dégradation.

L'hydrolyse de l'ADN peut entraîner une perte d'activité transcriptionnelle due à des ruptures excessives des brins, en particulier si ces ruptures surviennent dans la région promotrice ou la séquence génique (271). Pour les protéines, selon le site ciblé, l'hydrolyse peut entraîner une perte d'activité.

Trois facteurs distinguent l'hydrolyse des macromolécules de l'hydrolyse des petites molécules :

- Structure des macromolécules : Bien que les groupes fonctionnels primaires de l'ADN et des protéines subissent une dégradation hydrolytique similaire à celle des petits médicaments moléculaires, cette réactivité est influencée par les structures secondaires et tertiaires des macromolécules. Les cations métalliques, lorsqu'ils se lient à des macromolécules, peuvent provoquer des changements conformationnels ou faciliter la mise en proximité des points de liaison métalliques avec des régions de la macromolécule qui sont hydrolytiquement actives. Ce phénomène rend ces macromolécules plus sensibles à l'hydrolyse catalysée par les métaux.
- Sites multiples d'hydrolyse : Une seule macromolécule peut avoir de nombreux sites potentiels d'hydrolyse. Pour certaines, une hydrolyse peut suffire à entraîner l'inactivation de toute la macromolécule.
- Relâchement de la contrainte : L'hydrolyse de certaines macromolécules peut entraîner un relâchement de la contrainte. Par exemple, l'hydrolyse de l'ADN super-enroulé peut entraîner son déroulement.

Au sujet de l'ADN, bien qu'il possède des liaisons phosphodiester stables, ses liaisons N-glycosyliques sont sensibles à l'hydrolyse.

Concernant les protéines, elles subissent souvent une déamidation hydrolytique, en particulier au niveau des résidus d'asparagine et de glutamine (113). Le comportement hydrolytique est également influencé par la nature des acides aminés présents : les hydrophobes réduisent la réactivité, tandis que les hydrophiles la favorisent.

8. Hydrolyse des prodrogues

Les prodrogues sont des versions inactives des principes actifs, souvent sous forme d'esters, destinées à être métabolisées en substances actives, souvent par hydrolyse en acides carboxyliques ou alcool (par des enzymes appelées estérases). Elles sont fréquemment développées pour améliorer l'absorption intestinale, protéger le médicament de la dégradation dans les voies digestives ou pour augmenter la solubilité du composé dans le cadre de la voie injectable (272).

L'enjeu d'une prodrogue est de concilier la stabilité du médicament hydrolysable avec sa capacité à se dégrader rapidement dans le corps.

9. Hydrolyse des excipients

L'hydrolyse des excipients, tout comme celle des médicaments, peut parfois poser un problème. Souvent présents en grandes quantités, même une légère dégradation de l'excipient peut influencer la pureté du produit médicamenteux, ses propriétés ou la performance de la forme posologique.

Pour les excipients non-polymères, leur hydrolyse peut générer des sous-produits réactifs, une modification du pH, changer les caractéristiques physiques et pharmaceutiques du médicament (modifier la dissolution par exemple) ou altérer le goût et l'odeur du médicament (les arômes contenant souvent des esters).

Par exemple, la fonction ester du Propylène Carbonate, excipient utilisé comme agent gélifiant ou comme solvant, s'hydrolyse rapidement en présence d'acides forts et bases fortes. Via ses fonctions ester et amide et en présence d'humidité, l'Aspartame s'hydrolyse également avec une demi-vie de 20 jours à pH = 7.

Pour les excipients polymères, nombre d'entre eux sensibles à l'hydrolyse sont des dérivés cellulosiques. Par exemple, l'acétate de cellulose, la cellulose acétate phtalate (CAP) et l'Hydroxypropyl methyl cellulose phtalate (HPMC) s'hydrolysent lentement à haute température et humidité. L'hydroxyethylcellulose en revanche s'hydrolyse quand le pH devient inférieur à 5.

En termes de conséquences, l'hydrolyse des dérivés cellulosiques provoque une augmentation des acides libres (libération d'acides carboxyliques), une modification de la solubilité et de la viscosité.

L'hydrolyse peut également affecter des polymères non-cellulosiques (par exemple l'acide alginique) et agir sur certains excipients d'enrobage entérique (notamment le CAP et HPMC précédemment évoqué), courant ainsi le risque de compromettre la libération modifiée (273). En effet, les substances servant à la libération modifiée telles que le CAP et l'HPMC se dissolvent aux pH spécifiques de l'intestin, il ne faut donc pas qu'ils se dégradent trop durant le stockage.

Des systèmes biodégradables tels que le PGLA (copolymère polylactide-co-glycolide), spécialement conçus pour la libération contrôlée, peuvent y être sujet, le changement de poids moléculaire induit par l'hydrolyse influençant directement la libération.

Les médicaments dont la viscosité est recherchée (oraux ou intramusculaires par exemple), peuvent également voir leur cinétique de libération modifiée due à une cassure des chaînes causant une diminution de viscosité (réduction du poids moléculaire).

Il reste à noter que la présence de fonctions ester, même élevée, ne signifie pas systématiquement que le composé sera notablement sensible à l'hydrolyse.

10. Solution de lutte contre l'hydrolyse

La figure ci-dessous résume les éléments de lutte contre l'hydrolyse des médicaments présentés dans la section suivante.



Figure 19 - Solutions de lutte contre l'hydrolyse (fait avec Whimsical)

Solutions de lutte contre l'hydrolyse des formes liquides :

Il est important de trouver le pH pour lequel la stabilité est maximale. Cependant ce n'est pas toujours la valeur pour laquelle la solubilité est adéquate, il est donc possible d'utiliser des co-solvants, surfactants ou faire de la complexation pour favoriser la solubilité. Il y aura cependant la nécessité de vérifier à nouveau la stabilité à l'hydrolyse car ces excipients peuvent exercer une influence (45,164).

La lyophilisation des formes parentérales est une alternative intéressante pour éviter les problèmes d'hydrolyse liés à la conservation, il est cependant important d'utiliser la solution avec le bon pH de départ pour éviter la problématique lors de la reconstitution ou de la dilution du médicament.

Lors de la formulation d'un médicament, il est également crucial de choisir le bon tampon et la bonne concentration. Cette décision doit tenir compte non seulement de la capacité du tampon à maintenir un pH optimum, mais aussi des co-solvants et surfactants en présence (interaction avec les ions du tampon) et de la manière dont la force ionique introduite par ce tampon pourrait affecter la stabilité du médicament. Une force ionique inappropriée pourrait compromettre l'efficacité du médicament ou sa durée de conservation (perturbation des interactions hydrophobes et liaisons hydrogènes, catalyse de réaction de dégradation, baisse de la solubilité du principe actif par effet de salting-out, etc).

Parmi les autres moyens de lutte, les suspensions sont des solutions permettant de réduire l'hydrolyse (274). Bien qu'elles minimisent la concentration en solution (réduction de la solubilité du médicament), la réaction d'hydrolyse en phase solide/semi-solide est beaucoup plus lente qu'en solution. Par exemple, la Pénicilline G, très soluble dans l'eau, peut être convertie en procaïne pénicilline G, peu soluble, prolongeant sa durée de conservation (275). Les suspensions destinées à la voie injectable ne peuvent cependant être employées que dans le cadre de l'administration intramusculaire et sous-cutanée. Par ailleurs, pour obtenir une suspension, l'utilisation de « non-solvants » ou une modification du principe actif est nécessaire pour diminuer la solubilité de celui-ci et faire passer le médicament d'une forme liquide à solide.

L'utilisation de solutions non-aqueuses, soit le remplacement de l'eau par des solvants protiques, dipolaires aprotiques ou purement organiques, permet de réduire relativement la concentration d'eau et donc l'hydrolyse.

En dernière solution, l'emploi de surfactants et la technique de lyophilisation déjà abordés font partie des méthodes de choix pour réduire l'hydrolyse (276). Plus favorablement pour les médicaments peu polaires (mieux enrobés dans le cœur hydrophobe des micelles), l'emploi de surfactants permet de protéger contre les acides et bases catalytiques. La lyophilisation reste en revanche la méthode privilégiée contre l'hydrolyse, bien que la méthode de fabrication et d'utilisation soit plus complexe.

Solutions de lutte contre l'hydrolyse des formes solides :

Parmi les solutions de lutte contre l'hydrolyse des formes solides, les excipients jouent un rôle dans l'activité de l'eau et l'interaction avec le médicament. Plus en détail, certains excipients peuvent introduire de l'eau dans la formulation ou retenir de l'eau de l'environnement, augmentant ainsi le potentiel d'hydrolyse. D'autres excipients, bien qu'attirant l'eau, la retiennent si fortement qu'elle devient moins disponible pour les réactions d'hydrolyse. Aussi, le choix d'un excipient plus "rigide" permet de limiter l'étalement ou le changement de forme lors du processus de fabrication. Cela peut réduire le risque qu'ils interagissent à un niveau moléculaire avec le principe actif du médicament qui est sous une forme cristalline. Effectivement, le passage d'une forme cristalline à amorphe favorise l'hydrolyse car la substance a une structure désordonnée, rendant les sites actifs plus accessibles aux molécules d'eau, la mobilité moléculaire est alors accrue et les barrières énergétiques sont diminuées.

Comme évoqué précédemment, la régulation du pH par des systèmes tampons peut permettre de réduire les catalyses acides et basiques. Le tampon peut être introduit sous forme de solution lors d'une granulation humide par exemple.

La forme du médicament joue aussi un rôle dans la capacité à être hydrolysé. Comme vu ci-dessus, les médicaments cristallins résistent mieux à l'hydrolyse. En général, des formes de médicaments, comme les sels ou polymorphes, qui ont des énergies de réseau plus fortes, c'est-à-dire une température de fusion plus élevée, sont souvent plus stables. De la même manière,

les formes de médicaments qui sont plus hydrophobes, qui ont donc tendance à repousser l'eau, peuvent offrir une meilleure stabilité face à l'hydrolyse.

Enfin, les conditions de traitement peuvent augmenter l'hydrolyse des médicaments en augmentant la quantité de médicament amorphe présente. Il est donc important de minimiser ce risque, en réduisant par exemple les forces de compression pendant la fabrication de comprimés.

Si un excipient interagit directement avec la substance active et forme une seule phase, minimiser cette interaction peut réduire l'hydrolyse. Pour y parvenir, il est possible d'augmenter la taille des particules du PA et de l'excipient ou leur séparation physique dans différentes granulations.

Solutions via le Packaging :

Deux principales sources d'humidité doivent être prises en compte : la vapeur d'eau dans l'espace vide du contenant et celle qui s'infiltré à travers les parois et le bouchon du contenant. Emballer sous de faibles conditions d'humidité est une première approche permettant de minimiser les conséquences. Le défi reste celui de la perméabilité des matériaux d'emballage à la vapeur d'eau. Parmi les matériaux couramment utilisés, le plastique a par exemple ses limites. Seul le verre et l'aluminium offrent une véritable barrière.

Un choix d'emballage plus efficace pour les formes solides est donc le blister (277). Outre ses propriétés supérieures de barrière à l'humidité, il permet également d'utiliser des doses individuelles sans exposer l'ensemble du produit à l'humidité.

Les emballages blister peuvent être préformés ou moulés directement autour du médicament. Les emballages préformés ont généralement de meilleures propriétés de barrière, même s'ils peuvent enfermer plus d'humidité initiale. À noter, certains emballages blister qui sont efficaces contre l'humidité peuvent ne pas l'être contre l'oxygène.

L'emploi de dessiccants, substances ou matériaux qui permettent d'absorber ou retenir l'humidité, est également une solution viable contre l'hydrolyse des médicaments. Des exemples tels que les gels de silice, très efficaces à haute humidité et faible à basse humidité, ou les tamis moléculaires, supérieurs à faible humidité, sont employés dans l'industrie.

II - IPC EN PRATIQUE CLINIQUE ET PERSPECTIVES : CAS DES MÉDICAMENTS INJECTABLES

3. État des lieux

3.1 Contexte

L'administration de médicaments par voie injectable est une pratique courante pour le traitement de diverses pathologies. Cette méthode permet une distribution rapide des substances actives, ce qui est souvent crucial dans des situations d'urgence par exemple. L'administration de médicaments injectables n'est cependant pas sans risques et nécessite une attention particulière pour garantir la sécurité du patient.

En services de soins critiques à l'hôpital, de nombreux médicaments injectables sont amenés à être administrés simultanément. Un des aspects souvent négligés mais d'une importance capitale dans ces circonstances est alors la compatibilité physico-chimique des substances à injecter (278,279). En effet, lors de la préparation et de l'administration des solutions injectables, plusieurs composants peuvent interagir entre eux, conduisant à des incompatibilités qui peuvent entraver l'efficacité thérapeutique ou être dangereuses pour le patient. Ces incompatibilités peuvent se manifester de diverses manières, telles que la précipitation de substances, la dégradation chimique, ou même des réactions pouvant générer des composés toxiques (135). Par le biais de réactions acido-basiques majoritairement, la précipitation est alors un phénomène fréquent, responsable de nombreuses complications (199).

Comme déjà abordé, les incompatibilités physico-chimiques peuvent survenir lors de la dilution des médicaments, lors du mélange de deux ou plusieurs substances dans une perfusion, ou encore lors de l'interaction avec les matériaux des dispositifs d'administration. Les conséquences de ces incompatibilités peuvent varier de simples inefficacités thérapeutiques à des complications graves, parfois mortelles (203).

Dans ce contexte, il est impératif pour les professionnels de santé d'être bien informés et formés sur les risques associés aux incompatibilités physico-chimiques des injectables (280). Cette partie de la thèse vise à explorer les conséquences de cette problématique et les moyens mis en

œuvre pour y faire face. Plusieurs études seront ensuite présentées pour discuter de l'intérêt du digital dans la lutte contre les IPC en service de soins critique.

3.2 L'IPC dans les services critiques en chiffres

Les incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables sont des phénomènes critiques lors de la prise en charge des patients hospitalisés (281–283), c'est d'ailleurs un sujet abordé depuis plus de 100 ans (284,285) au travers d'environ 55 000 articles scientifiques^b. Ces interactions ont été décrites comme responsables de 14,3% de toutes les erreurs médicamenteuses en soins critiques, elles augmenteraient également le taux d'erreur de 25% dans ces services (286).

Malgré la grande qualité de politique de sécurisation du risque médicamenteux en soins critiques, notamment en réanimation comme l'article de Dr Claire Chapuis et al. a pu souligner (287), de nombreux médicaments injectables sont administrés dans ces services et sont donc susceptibles d'entrer en contact, ceci engendre un risque majoré d'incompatibilité physico-chimique (288).

En service d'hématologie et dans d'autres services critiques, 40% des patients ont plus de 6 injectables prescrits et près de 10% d'entre eux plus de 15 (14,288,289). Par ailleurs, près de 20% des erreurs dans la pratique de l'infirmier concerneraient les IPC (282). Aussi, jusqu'à 80% des médicaments IV seraient préparés avec le mauvais diluant (290).

Selon les articles, le taux de prescription contenant au moins une IPC est de 68% ou 70,4% (283,286), pour une moyenne de $4,0 \pm 3,3$ incompatibilités par prescription. Une étude publiée en octobre 2023 dans le *European Journal Pharmaceutical and Medical Research* a par ailleurs mis en évidence un taux d'incompatibilités de 97% sur un panel de 100 prescriptions avec plus de quatre médicaments injectables en unité de soins intensifs, en orthopédie et en service d'urgence (291).

^b Recherche « (drug OR drugs OR medicine) AND (compatibility OR compatible OR incompatibility) AND (Injectable OR intravenous OR parenteral) AND (Physicochemical OR Physical OR chemical) AND (Intensive care unit OR ICU OR critically ill OR critical care OR critical OR reanimation) » sur Google Scholar

Les études mettent en évidence pour les médicaments, manque de données exclues^c, un taux d'IPC de 16% (283), 18% (286), 24% (288), 25,5% (281) et 32% (279) selon les articles.

Dans la publication de *Leopoldino et al.*, sur un total de 1343 médicaments IV prescrits, 1114 IPC ont été référencées (292).

Également, la littérature et les bases de données actuelles souffrent d'un manque de données. Pour reprendre les articles ci-dessus, le taux de couples inconnus était de 39,6% (283), 20% (286), 71% (288), 77,8% (281) et 63% (279). Un article de 2013 évoque d'ailleurs l'absence d'étude de compatibilité sur des combinaisons supérieures à deux médicaments, évènement pourtant présent dans près de 50% des situations (281).

3.3 Conséquences des incompatibilités

Note : La suite de la section a pour objectif de lister un maximum d'éléments de réflexion sur l'IPC, ces éléments étant ouverts à débat.

3.3.1 Perte d'efficacité et toxicité pour le patient

3.3.1.1 Généralités

Une étude a estimé qu'environ la moitié des erreurs médicamenteuses se produisaient lors de préparations et d'administrations par voie intraveineuse, 1 % d'entre elles entraînant des effets indésirables graves avérés et 29% étant considérés comme potentiellement graves (293). Une autre étude énonce que l'IPC serait responsable de 60% des évènements indésirables graves à l'hôpital (145).

Les conséquences de l'IPC sont une baisse de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité du patient (8).

En premier lieu, il y a une diminution de la concentration en Principe Actif (PA), susceptible d'abaisser l'effet du traitement ou parfois même mener à un échec du traitement (8). Les médicaments requièrent un potentiel d'efficacité maximal en services de soins critiques, et il

^c Les couples de médicaments dont la compatibilité n'est pas connue n'ont pas été comptabilisés pour ne pas biaiser le calcul

sera montré dans la sous-partie suivante qu'une incompatibilité avec une faible perte en concentration peut conduire à une baisse significative de la réponse thérapeutique.

Une toxicité peut aussi être directement induite par la formation de particules (précipitas, cristaux) et la production de gaz, générateurs d'embolie et d'obstruction des cathéters, ou de dérivés toxiques solubles (281). Ces toxiques sont notamment parfois source d'infection ou de problèmes organiques, en particulier une toxicité pulmonaire et un syndrome de réponse inflammatoire systémique, allant jusqu'à parfois un arrêt respiratoire ou la mort. (204,294,295).

Enfin, l'IPC peut être responsable de la genèse de produits de dégradation potentiellement toxiques (296,297).

En termes de chiffres et à titre d'exemple, l'utilisation de filtres de tubulures (rétention des particules solides issues de la précipitation) en service de réanimation a permis la réduction, selon deux articles en étude monocentrique, d'environ (298,299) :

- 25% de la durée d'hospitalisation
- 25% des complications
- 25% des syndromes de réponse inflammatoire systémique
- 21% de la durée de ventilation mécanique
- 5% des dysfonctions respiratoires
- 4% des dysfonctions rénales
- 4% des dysfonctions hématologiques

Les filtres de tubulures n'évitent d'ailleurs qu'un type d'IPC : celle provoquant la précipitation de la forme médicamenteuse. Les filtres n'empêchent pas la traversée des dérivés toxiques solubles ni la perte d'efficacité du traitement (perte en principe actif) due à la précipitation.

Toujours difficiles à étudier à ce jour, certains scientifiques pensent que près de 20% des IPC pourraient mettre en jeu le pronostic vital du patient (282). La toxicité directe évoquée joue un rôle, tout comme la perte de chances liée à une baisse potentielle de l'efficacité des traitements.

3.3.1.2 Exemple de la perte d'efficacité : cas du midazolam

L'interaction entre le midazolam et la céfépime est caractérisée par une incompatibilité physico-chimique (IPC) qui entraîne une perte de plus de 10% de la concentration du midazolam, par ailleurs sans présenter de précipitation visible (296). Cette sous-partie vise à étudier l'impact potentiel sur l'efficacité thérapeutique de l'IPC entre le midazolam et la céfépime.

Un article scientifique a examiné l'effet du midazolam en se basant sur sa courbe de concentration efficace 50 (EC50) pour induire une perte de conscience (300). Cette courbe, de forme sigmoïde, est typique des médicaments (Figure 20).

Considérons le protocole d'anesthésie utilisant le midazolam, qui recommande une dose d'induction de 0,1 à 0,3 mg/kg administrée sur une période de 30 minutes (301). Prenons l'exemple d'un patient pesant 70 kg : une dose maximale de 0,3 mg/kg correspond alors à 21 mg de midazolam injectés.

Pour déterminer la concentration sanguine du midazolam injecté, il est nécessaire de prendre en compte le Volume de distribution du médicament. Celui-ci varie entre 0.7 et 1.2 L/kg selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Pour un patient de 70 kg, cela correspond à un volume total de distribution entre 49 et 84 litres. Ainsi, la concentration sanguine de Midazolam se situe entre 250 et 429 ng/mL.

L'EC50 du midazolam est de 310 ng/mL selon l'article de Yu-hong Li et al., ce qui confirme la pertinence de la dose d'induction dans le protocole d'anesthésie.

Cependant, en présence d'une IPC avec la céfépime, la concentration de midazolam est réduite de plus de 10%, passant à 18,9 mg au lieu de 21 mg. Cela entraîne une concentration sanguine de midazolam entre 225 et 386 ng/mL.

Cette réduction de concentration est illustrée sur la courbe dose-réponse du Midazolam ci-dessous en violet. On observe que la nouvelle plage de concentration se situe davantage dans une zone correspondant à un risque de maintien de l'état d'éveil du patient, suggérant ainsi une diminution significative de l'efficacité de l'anesthésie.

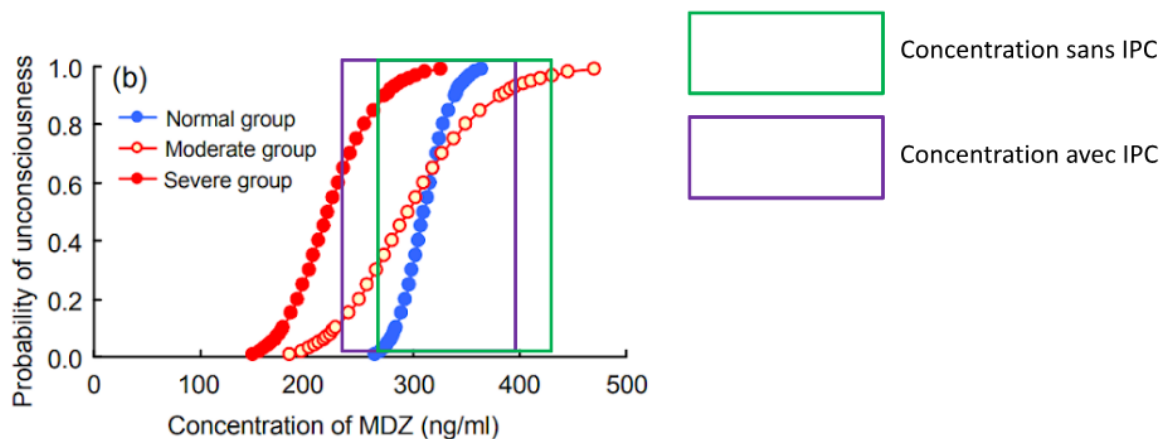


Figure 20 - Courbe dose-réponse du midazolam avec et sans IPC (300)

Ainsi, l'action thérapeutique des médicaments suivant généralement une forme sigmoïde par rapport à leurs concentrations, cette analyse souligne l'impact potentiel d'une IPC sur l'efficacité thérapeutique, même avec une faible perte en principe actif.

3.3.1.3 Exemple de la toxicité particulière

De nombreuses IPC sont sources de précipitation, la voie intraveineuse étant par ailleurs la principale source de contamination particulière dans la circulation sanguine (302). Une étude pour évaluer les particules subvisibles durant la perfusion continue en service de soins intensifs de néonatalogie a mesuré que les nourrissons pouvaient recevoir jusqu'à 85 000 particules en une seule journée, avec des tailles atteignant parfois 60 μm (303).

Les particules générées peuvent être issues d'une contamination physique, chimique ou microbiologique (302). L'article de Perez et al. explique que les médicaments peuvent parfois précipiter, tout comme les matériaux qui ont été en contact. Indirectement, l'obstruction des cathéters et l'adsorption des substances médicamenteuses peuvent aussi jouer installer un substrat favorable à la croissance des bactéries et endotoxines, en particulier lorsque des matières organiques sont déposées comme avec la nutrition parentérale (304).

Les seules IPC des médicaments entre eux provoquant une précipitation représentent déjà une préoccupation majeure. Pour illustrer l'impact de ces IPC sur la précipitation, une étude visant à reproduire la perfusion parentérale « polymédicamenteuse » en unité d'hématologie a mis en

évidence que l'utilisation d'un set de perfusion multi-lumière (réduction des IPC entre médicaments en contact) permettait de réduire la contamination particulaire de 68% par rapport au set de perfusion standard (305). Les autres sources de contamination particulaire des thérapies IV peuvent être induites à l'étape de production pharmaceutique (dont les taux sont considérés conformes à la pharmacopée) et aux étapes de stockage, préparation et administration des médicaments à l'hôpital. Ces trois dernières font encore références aux incompatibilités physico-chimiques : interactions avec les solvants, avec les matériaux employés, risques liés à la manutention ou encore exposition à la lumière ou température.

Les conséquences d'une contamination particulaire peuvent inclure, notamment : l'obstruction du cathéter, l'apparition d'embolies, des dépôts de cristaux dans les organes et des syndromes de réponses inflammatoires systémiques (283,306,307). Des cas de décès ont également été reportés, quelques d'entre eux seront abordés ci-dessous.

Conséquences :

En-dehors des cas de décès, l'IPC particulaire peut être la cause de phlébite, surtout lorsque l'administration intraveineuse est en voie périphérique (308). Les particules sont effectivement susceptibles de traverser et irriter l'endothélium vasculaire, et ainsi, l'activation des cytokines inflammatoires, du stress oxydatif et des molécules d'adhésion entraîne la sclérose des vaisseaux, et la particule peut servir de noyau pour la formation de caillot (309). Les conséquences à long terme peuvent être importantes en cas d'exposition prolongée, plusieurs rapports ont d'ailleurs souligné l'association accrue entre la contamination particulaire et les maladies cardiovasculaires, notamment les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (310), le syndrome coronarien aigu (311) et la thrombose (312). En termes de chiffres, l'administration périphérique par voie intraveineuse est par ailleurs associée à un risque de phlébite d'environ 70% pour les perfusions à long terme (313). Une étude a par ailleurs révélé que l'incidence de phlébite postopératoire sous 48h diminue de 26,9% à 2,2% grâce à l'utilisation de filtres de tubulures (314), ceci illustre le rôle des particules dans la genèse de phlébites.

Sur le plan systémique, l'administration de particules peut provoquer une réponse inflammatoire caractérisée par la formation de granulomes (315,316). Il a été montré que les particules provoquent une diminution de la quantité de capillaires fonctionnels, surtout dans les tissus ayant subi une ischémie. Les particules retrouvées à l'intérieur des petits vaisseaux

sanguins (artérioles et capillaires) sont associées à l'infiltration des cellules inflammatoires, qui obstruent probablement les vaisseaux. Enfin, de nombreux liens ont été établis entre la genèse des syndromes de réponse inflammatoires systémiques et la contamination particulaire (317).

Cas de décès :

D'après l'OMS, environ 7 millions de personnes décèderaient chaque année à cause de l'exposition aux particules (318). Certains scientifiques estiment d'ailleurs que les décès prématurés liés à la pollution de l'air constituent le problème environnemental le plus important en Europe en termes de coûts (319). Il est intéressant de noter ce parallèle, considérant comme évoqué plus haut que la voie intraveineuse est la principale source de contamination particulaire pour l'homme (302). Les exemples ci-dessous feront référence à la toxicité aiguë, il n'a pas été retrouvé d'étude sur la toxicité chronique des particules issues des traitements injectables.

Un premier exemple de la toxicité létale particulaire associé à la voie intraveineuse est celui des particules d'aluminium, qui ont été détectées à l'état de traces dans certaines solutions de nutrition parentérales, et se sont avérées fatales chez certains prématurés (320,321).

Pour citer un autre exemple, des administrations intraveineuses de sels de calcium et de ceftriaxone, provoquant une précipitation significative dans les poumons et les reins, ont aussi été déclarés responsables de décès chez des nouveaux nés. Une étude américaine sur près de 260 000 nourrissons a montré que l'association calcium-ceftriaxone en thérapie intraveineuse était associée à un risque de décès 2 à 5 fois plus élevé (203,204).

Des cas de décès ont également été reportés suite à des détresses respiratoires soudaines et inexplicables. L'autopsie aurait montré la présence de cristaux de phosphate de calcium dans les caillots sanguins des poumons des défunts, ce qui pourrait avoir été causé par une précipitation du phosphate de calcium dans les préparations d'alimentation parentérale (294).

Pour finir, l'embolisation, que nous allons aborder ensuite, a fait l'objet quant à elle - dans un cadre thérapeutique d'embolisation artérielle hépatique - de trois cas de décès dans le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center : les microsphères particulières employées ont été supposées trop petites, et donc suffisamment disponibles pour accéder à la circulation pulmonaire (294).

3.3.2 Préoccupations des soignants

Contexte général :

Les infirmiers, première ligne de front dans la lutte contre les IPC, ont une charge mentale importante dans leur pratique générale des soins. Une étude Canadienne a révélé que 43,4% des infirmières novices constatent présenter une détresse psychologique élevée (322). Plusieurs facteurs sont mis en avant dans le texte, notamment la charge de travail élevée, soit une surcharge quantitative ou un niveau d'exigence trop élevé en comparaison aux compétences et moyens de l'individu. Toujours d'après l'étude, ces facteurs entraîneraient une incapacité à assurer une qualité des soins, la charge de travail élevée des infirmières est d'ailleurs une cause importante d'erreurs d'administration des médicaments (323). Ces mêmes erreurs médicamenteuses peuvent, elles aussi, avoir un impact émotionnel négatif sur le personnel de santé concerné (324). Les soignants sont ainsi parfois décrits comme les « deuxièmes victimes » des EM (325). Indépendamment du degré de préjudice causé au patient, la simple pensée d'un préjudice potentiel causé par l'EM suffit à provoquer des sentiments de peur, de détresse, de colère, d'anxiété, de culpabilité et de remords chez le personnel de santé. Si la gravité de ces problèmes n'est pas résolue, ils peuvent nuire au bien-être personnel et professionnel des travailleurs de la santé, provoquant dépression, épuisement professionnel, trouble de stress post-traumatique (SSPT) et même des pensées suicidaires (326,327).

Enfin, dans un communiqué commun, les professionnels et sociétés savantes en réanimation et médecine intensive alertent sur le turn-over significatif en services de soins critiques et ses conséquences importantes sur la qualité de la prise en charge dans ces services. L'incapacité à dispenser des soins de qualité aux patients, l'épuisement professionnel et les conditions de travail trop éprouvantes sont les principaux arguments évoqués (328). En outre, cette rotation du personnel infirmier représente un coût. Pour citer l'exemple des États-Unis, un hôpital perdrait en moyenne 6,6 millions de dollars à 10,5 millions de dollars par an en raison des coûts liés au départ des infirmiers (329).

Il semblerait donc pertinent que la proposition de solutions adaptées permettant de dispenser des soins de qualité et sécurisés puisse réduire les événements indésirables liés aux soins et par conséquent la charge psychique des soignants. Cette démarche serait également motrice pour

réduire la rotation des soignants, particulièrement dans les services de soins critiques où elle a des conséquences sévères et représente un coût significatif.

Cas pratique de la thérapie intraveineuse :

Pour parler plus spécifiquement du risque lié à la médication IV, l'étude de Taxis et Barber a mis en évidence que 79% des erreurs liées aux traitements IV incluent un manque de connaissance, routine ou expérience (280). En outre, 67% des erreurs dans les traitements IV comportent une « violation », soit un manquement délibéré aux bonnes pratiques et recommandations sans conscience de l'existence d'un risque. Pour citer d'autres chiffres, c'est 65% des événements indésirables graves médicamenteux qui se produisent lors de l'étape d'administration, dont 58% sont occasionnés par la voie parentérale et ¼ entraînent le décès (330). Il a été montré que, pour pallier ce risque, l'infirmier produit une réflexion qui va bien au-delà de la simple procédure technique (331,332). Les infirmiers doivent par exemple observer et interpréter les données pertinentes avant et après l'administration du médicament, anticiper les problèmes potentiels liés à la trajectoire clinique du patient, consulter d'autres professionnels de santé et communiquer avec les médecins pour vérifier l'interprétation des données et prévenir les erreurs médicamenteuses. Cette réflexion complexe illustre l'exigence demandée à l'infirmier pour maintenir un niveau de vigilance suffisant (280).

Plus spécifiquement, selon une étude de Tissot, 20% des erreurs produites par les infirmières sont relatives aux incompatibilités médicamenteuses en soins critiques (282). Ce chiffre pourrait par ailleurs être revu à la hausse, étant donné qu'une minorité seulement des IPC est connue et donc objectivée (281). Cette même étude de Tissot énonce également que 21% des erreurs médicamenteuses étaient potentiellement létales. Ceci appuie la conclusion de l'auteur sur la « criticité » du phénomène des IPC. Et pourtant, l'auteur témoigne que les erreurs d'administrations ne peuvent pas être interceptées aujourd'hui, à l'inverse des erreurs liées à la prescription.

L'impossibilité d'intercepter les erreurs liées à l'étape d'administration est une conclusion aujourd'hui remise en question, grâce à la présence d'outils digitaux permettant d'alerter en cas de risque et de produire une double vérification. Ces solutions sont les systèmes d'administration de médicaments par code-barres (BCMA), le dossier électronique

d'administration des médicaments (eMAR) ou plus spécifiquement le logiciel d'aide à l'administration e-harvis développé par DrugOptimal, qui lutte notamment contre l'IPC.

Plus précisément sur le sujet des IPC, il n'y a pas d'étude retrouvée à ce jour qui mette en avant le niveau de préoccupation que peut représenter le sujet dans la pratique des soignants. Il semble donc que seules les études générales puissent être prises en compte, bien qu'il faille nuancer ceci, l'infirmier est soumis à de nombreuses autres sources d'inquiétudes plus importantes (environnement de travail stressant, demande physique, contraintes horaires, mauvais management, rémunération) (333), et l'IPC – composante de l'erreur médicamenteuse - n'est qu'un simple facteur aggravant.

Lors d'une première approche, il semblerait même que l'IPC - en tant que terme directement évoqué auprès des infirmiers dans les enquêtes - ne représente pas de préoccupation significative pour beaucoup d'entre eux (334). Une récente étude allemande a noté que l'association pipéracilline/tazobactam et pantoprazole – IPC prépondérante dans le service étudié - a été jugée à tort comme compatible par 85,7 % des infirmiers (334). Cette même étude a également révélé que la majorité des personnes interrogées n'ont que rarement le sentiment d'être en danger lors de l'administration de médicaments. En revanche, l'apport de solutions via 68 recommandations s'est avéré positif puisque toutes ont été acceptées.

Du côté des pharmaciens, Belgado et al. rapportaient il y a 20 ans que 17% des questions reçues par les pharmaciens hospitaliers concernaient la compatibilité des médicaments administrés par voie intraveineuse (335). Une autre étude en 2016 a par ailleurs mesuré que 13,7% des interventions pharmaceutiques en soins intensifs seraient dues aux IPC en Y (336).

En conclusion, l'IPC est partie intégrante des erreurs médicamenteuses, dont l'ensemble des erreurs a déjà démontré un impact sur la qualité de vie au travail. Cependant, les études relèvent que le corps infirmier n'est pas pleinement conscient de la problématique, bien qu'il accueille ouvertement les suggestions. Pour les pharmaciens, les articles montrent que l'IPC peut représenter une part significative de l'activité et qu'elle est source de préoccupations puisqu'elle fait l'objet d'interventions pharmaceutiques. La littérature met également en avant la capacité des solutions logicielles à réduire les erreurs médicamenteuses et les préoccupations. Il semblerait ainsi que celles-ci puissent être une perspective à ce sujet.

3.3.3 Temps perdu / passé

Le temps consacré aux soins infirmiers représente le coût le plus élevé pour les services de santé (337). Parallèlement, le monde entier fait face aux pénuries de personnel infirmier (338). Une revue de 2020 énonce que l'utilisation de solutions digitales d'aide à l'administration permet aux infirmiers de gagner en temps et en qualité de vie au travail (337). La revue, effectuée sur 21 articles, a étudié l'utilisation de solutions logicielles par les infirmiers, en particulier un logiciel d'aide à l'administration par code-barres. Le logiciel permet de vérifier les règles des 5B lorsque le médicament est scanné (« Bon patient, bon médicament, bonne dose, bonne voie, bon moment»). Cette revue a mis en évidence que, bien que nécessitant du temps pour l'utilisation, environ 22%, le temps consacré à l'administration diminue lui de 33%. Ces solutions logicielles ont également permis de redistribuer le temps de travail des infirmières qui ont notamment pu se consacrer sur des activités à plus forte valeur ajoutée, telle que la prestation de soins directs aux patients et la communication interprofessionnelle. Les soignants ayant ainsi plus de temps pour se consacrer aux soins, ils ont pu réaliser les tâches souvent omises, retardées ou inachevées, soit les « soins manqués » (339,340). Bien que ne traitant pas spécifiquement du sujet de l'IPC, les études montrent ainsi que la réduction des erreurs d'administration influe sur l'efficacité des soins.

Une équipe allemande a montré dans 2 études monocentriques que la gestion des incompatibilités physico-chimiques liées à la production particulaire par l'utilisation de filtres en ligne avaient permis de réduire de 25% du temps d'hospitalisation et une réduction de l'incidence des dysfonctions d'organes en soins critiques pédiatriques (298,299). Une réduction des incompatibilités serait donc associée à une optimisation de l'efficacité des soins.

Enfin, hormis la durée de séjour, les actes de soins pratiques nécessitent moins de temps lorsque les IPC sont moins nombreuses. En effet, les réactions d'adsorption, l'agglomération des particules ou encore la viscosité des produits sont responsables de fréquentes occlusions des cathéters veineux centraux et d'embolies, nécessitant la réalisation d'actes supplémentaires pour la mise à disposition d'un cathéter non obstrué au patient ou pour la lyse de la thrombose. Ces complications peuvent alors interrompre et retarder le traitement de la pathologie, il y a donc, au-delà du temps de pose d'un nouveau cathéter ou de l'injection d'un traitement thrombolytique, un risque de perte de temps lié à la thérapeutique (341). L'occlusion du cathéter

peut résulter d'une obstruction mécanique, d'une précipitation de médicaments ou d'une nutrition parentérale, ou de causes thrombotiques (thrombose veineuse ou intraluminale). La thrombose liée au cathéter peut affecter jusqu'à 50 % des enfants et 66 % des adultes ayant un cathéter veineux central (CVC) à long terme et peut entraîner des complications vasculaires à long terme (341). Ce sont autant de risques qui mobilisent les soignants dans des soins supplémentaires à terme.

Par ailleurs, les dépôts participants à l'occlusion des cathéters peuvent aussi jouer le rôle de substrat pour les populations microbiennes. C'est particulièrement le cas lors des administrations prolongées contenant de la nutrition parentérale, constituant un apport de nutriments pour les microorganismes (342). La détérioration et les interactions avec les composants et additifs induites par l'IPC peuvent alors contribuer à une réduction de la protection antimicrobienne de la formulation médicamenteuse ou la formation de biofilms sources d'infection. Les infections des lignes de perfusion sont critiques médicalement, elles représentent elles aussi une prolongation de la thérapeutique mais également un coup économique conséquent pour les systèmes de santé : environ 6 000\$ par infection, responsable également de la prolongation d'hospitalisation d'une semaine (343).

3.3.4 Dépenses de santé

Il y a peu de données sur les conséquences financières des IPC. Certains articles ont tenté de calculer l'impact économique, mais il est important de considérer les limites des études qui seront présentées. Des postes de coûts indirects sont également décrits, mais leur représentativité vis-à-vis de l'IPC reste aussi à discuter. L'objectif de cette section est de donner un maximum d'éléments de réflexion autour de l'aspect financier de la problématique. Bien que toute erreur médicamenteuse représente un coût, il est difficile de chiffrer l'impact économique de l'IPC. Un des enjeux majeurs est qu'aujourd'hui, il est très complexe d'imputer un événement clinique à l'IPC (seulement quelques exemples ont été présentés dans cette thèse). Il est nécessaire d'approfondir les études sur le sujet.

Parmi les coûts directs associés aux IPC, il y a la prolongation des séjours hospitaliers, les coûts de traitements supplémentaires et les interventions médicales (présentés ci-dessous).

La durée moyenne de séjour est un indicateur de la performance hospitalière, il s'agit d'un marqueur de la productivité et de l'organisation. De façon nuancée ou à pondérer avec le taux de réadmission, il peut également s'agir d'un indicateur de la qualité des soins (344). Les complications résultant des IPC peuvent entraîner une prolongation de la durée de séjour à l'hôpital. Comme vu précédemment, les incompatibilités médicamenteuses provoquant une précipitation sont responsables – d'après deux articles - d'une majoration de 25% du temps d'hospitalisation en soins critiques, soit un passage de 3 à 4 jours d'hospitalisation en moyenne (298,299). Le coût d'hospitalisation varie de 3 000€ à 4 628€/j dans les services de soins intensifs et réanimation respectivement (345), ceci pourrait représenter une dépense publique économisable conséquente, étant donné que le nombre de lits en soins intensifs et réanimation équivalent à 5954€ et 5433€ respectivement en 2021 (346).

Une autre étude a analysé l'impact économique de l'utilisation des filtres en lignes – permettant la réduction des IPC responsables de précipitation - dans un service de soins intensifs allemand (relatif aux articles précédemment cités ayant mis en évidence une baisse de la durée d'hospitalisation). Elle a révélé que, pour un investissement de 50 000€, l'hôpital aurait bénéficié d'un retour sur investissement de 1,6M, soit un retour financier 31 fois supérieur au coût lié aux filtres (347). Ceci serait dû à un raccourcissement de la durée d'hospitalisation et donc une augmentation des patients traités dans le service.

Un article énonce par ailleurs que les coûts associés aux complications graves induites par les IPC peuvent s'élever jusqu'à 60 000€ (348).

Examples of Complications resulting from Drug Incompatibilities	Severity	Clinical Treatment	Length of Stay	Additional Costs ¹
Multi Organ Failure Severe Liver Disfunctions Organ Failure Toxic Shock	High	Full ICU treatment (Treating/Monitoring/Feeding etc.)	4-30d ICU + 4-30d Normal Ward	7,556 € - 56,670 €
Local Embolus Myocarditis Minor Organ Dysfunction Systemic Allergic Reactions Respiratory Difficulties	Medium High	ICU / Intermediate care treatment (Observation/Monitoring/Treatment)	1-7d RICU + 1-7d Normal Ward	1,136 € - 7,952 €
Thrombosis Local allergic Reactions	Medium	Extension of clinical treatment (Observation/Monitoring)	0d RICU + 1-3d Normal Ward	382 € - 1,146 €
Thrombo-phlebitis Phlebitis	Medium Low	Local treatment (No additional Monitoring)	0d ICU + 0-1d Normal Ward	0 € - 382 €
Local Redness	Low	No complication for patient	0d ICU 0d Normal Ward	0 €

Physical Reactions Chemical Reactions
 Drug Incompatibilities

References
¹ Gianino et al. 2007, Bertolini et al. 2005

Figure 21 - Coûts associés à l'IPC (348)

Outre l'impact économique associé à la qualité et la sécurité des soins – difficilement quantifiable sans biais – il semblerait pertinent de considérer le temps des professionnels. Comme démontré plus haut, près d'une question sur cinq posée au pharmacien par les infirmières concerneraient la stabilité et compatibilité des médicaments (335). En revanche, il n'y a aucun article qui démontre à ce jour le temps spécifique consacré aux problématiques d'IPC. Il serait pertinent d'entamer des études à ce sujet. Parmi les pistes qui seront évoquées dans la suite de ce document, une solution logicielle de lutte mise à disposition directement auprès des infirmiers pourrait s'avérer bénéfique à ce propos, si le temps de pharmacien est économisé via une baisse des questions d'IDE et interventions.

En autre suggestion, les médicaments onéreux représentent un réel enjeu économique (349). Si un médicament onéreux ne produisait pas les effets escomptés à cause d'une IPC, alors cela pourrait avoir un impact sur les dépenses de santé. Le pemetrexed et la caspofungine sont des exemples de médicaments onéreux fréquemment utilisés et sujets à de très nombreuses incompatibilités (350–352). Aucune étude n'a en revanche été reportée sur l'impact économique lié à une utilisation non-optimale des médicaments induite par l'IPC.

Enfin, une erreur médicamenteuse coûterait en moyenne 5 700\$ pour chaque patient concerné. Bien que le chiffre ne prenne pas en compte l'IPC, celui-ci souligne l'importance économique de mettre en place des mesures pour éviter les erreurs médicamenteuses (353). Le retour sur

investissement des solutions logicielles en santé pour l'assistance des soignants sur les prescriptions a par ailleurs déjà été démontré. Pour le logiciel de prescription d'un hôpital américain, il a été dépensé 11,8M\$ en 10 ans, pour une économie générée de 28,5M\$, soit une économie nette cumulée de 16,7M\$ et une économie sur le budget de fonctionnement de 9,5M\$ (354). Les éléments qui ont entraînés les plus grandes économies étaient principalement les conseils liés aux médicaments et à la prévention des effets indésirables. Cependant, il faut souligner que ces logiciels ne sont pas dédiés à l'IPC mais luttent contre l'erreur médicamenteuse en général.

Bien que les éléments cités soient discutables, ils mettent avant des pistes de réflexion sur le coût des IPC. N'étant pas possible de conclure sur les données énoncées, il serait pertinent de mettre en place des études robustes sur le sujet pour tenter de mettre en avant le coût réel de la problématique et l'apport financier éventuel des solutions de lutte.

3.4 Méthodes d'études de l'IPC

3.4.1 Méthodes visuelles d'évaluation

Bien que plusieurs bases de données aient été développées pour étudier et cataloguer les IPC, des lacunes et des contradictions persistent, rendant la tâche de garantir une administration sans risque toujours complexe. Un article de Kanji et al. expliquerait ainsi que l'hétérogénéité des méthodes employées contribuerait fortement à l'existence de ces données conflictuelles (355).

L'évaluation visuelle est l'une des premières et des plus fondamentales méthodes utilisées pour détecter les incompatibilités physico-chimiques dans les médicaments injectables. Bien que simple, cette méthode est cruciale car elle peut rapidement identifier des changements notables dans une préparation. L'exploration visuelle se concentre sur les aspects de turbidité, précipitation, changements de couleur et formation de bulles ou de gaz (356–358).

L'inspection visuelle des incompatibilités est une méthode rapide et peu coûteuse, cependant elle n'est pas optimale (359). Elle présente la limite d'être subjective, de ne pas être adaptée pour toutes les inspections (comme la nutrition parentérale) et d'avoir une faible sensibilité (ne pas détecter les petites quantités de précipités).

Les médicaments injectables étant souvent concentrés à l'échelle du milligramme, une précipitation ne sera par exemple pas toujours visible et pourra malgré tout représenter une part significative de la dose de principe actif ou de son effet, comme vu dans l'exemple précédent avec le midazolam qui précipite en présence de céfépime et n'est pas visible. Une réaction peut aussi entraîner une destruction chimique des substances médicamenteuses et/ou la genèse de produits de dégradations solubles. Dans le contexte où les molécules risquent d'être toujours dissoutes, il ne sera alors pas possible d'apercevoir l'incompatibilité.

Une étude sur la compatibilité de la cloxacilline a montré l'importance de l'analyse instrumentale (360). Sur 89 médicaments testés, 64 se sont avérés compatibles visuellement. Parmi ces échantillons, neuf d'entre eux se sont avérés incompatibles lorsqu'ils ont été soumis au test de comptage de particules par obscurcissement de la lumière. Ce test s'est avéré crucial car il a permis d'identifier 9 médicaments qui auraient été considérés à tort comme compatibles si l'on s'était uniquement basé sur l'évaluation visuelle.

Il est donc essentiel d'adopter une approche combinée, utilisant à la fois l'évaluation visuelle et le test de comptage de particules par exemple, pour obtenir une image plus complète de la compatibilité des médicaments injectables (360). Il restera cependant à utiliser des méthodes d'identification et de détermination des impuretés pour appréhender exhaustivement la compatibilité des traitements.

3.4.2 Méthodes instrumentales

Les méthodes instrumentales offrent une approche plus précise et détaillée pour détecter et quantifier les incompatibilités physico-chimiques dans les médicaments injectables. Ces techniques peuvent identifier des changements qui ne sont pas visibles à l'œil nu et fournir des informations quantitatives sur la nature et l'ampleur des incompatibilités.

La Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (HPLC) est une technique essentielle et la plus utilisée après l'inspection visuelle (361,362). Elle permet une analyse chimique en séparant, identifiant et quantifiant les composants d'une solution. Bien complémentaire de l'analyse physique, elle est aujourd'hui encore peu utilisée. Un article a

montré que seulement 9% des couples possédaient des données de compatibilité chimique (355).

Concernant la détection de la précipitation, plusieurs techniques sont couramment utilisées. Le compteur de particules fonctionne en mesurant les particules en suspension dans une solution en détectant la lumière qu'elles bloquent ou dispersent (45). Le néphélomètre, quant à lui, est en capacité de mesurer à haut débit la quantité de lumière dispersée par les particules en suspension, offrant ainsi une indication de la turbidité de la solution et, par conséquent, de la présence de précipités (363,364).

En ce qui concerne l'identification des impuretés, la Spectrométrie de Masse couplée à la Chromatographie Liquide (LC-MS) est une technique puissante qui combine les capacités de séparation de la HPLC avec la capacité de la spectrométrie de masse à identifier et quantifier les composés (365,366). Elle est particulièrement utile pour détecter et identifier des impuretés à des concentrations très faibles. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est une autre technique utile pour la caractérisation des impuretés (367,368). Elle utilise les propriétés magnétiques des noyaux atomiques pour obtenir des informations détaillées sur la structure moléculaire, permettant ainsi de caractériser les produits de dégradation ou les nouveaux composés formés en raison d'incompatibilités. Ces techniques ont été très peu utilisées dans le domaine de l'IPC.

D'autres équipements peuvent être employés pour mesurer la stabilité physique des médicaments, tels que le pH-mètre, le viscosimètre, l'osmomètre, le tensiomètre ou bien d'autres (369). Le spectrophotomètre peut être utile pour l'observation d'un changement de couleur par exemple. Le Pr Sautou et son équipe ont en effet démontré, pour des solutions de paracétamol changeant de couleur à la lumière ou de nutrition parentérale à la chaleur, que les variations de couleur ont été détectées plus tôt et plus précisément par spectrophotométrie que par examen visuel (370).

Outre les équipements traditionnels, de nombreux instruments d'étude peuvent être utilisés en fonction des besoins et contraintes. Par exemple, l'article de Crane et al. a mis en avant l'utilisation de la spectroscopie infrarouge pour analyser les cristaux (précipités) formés dans certaines préparations de Parecoxib injectable (371). La spectroscopie infrarouge est une méthode puissante pour identifier les liaisons chimiques dans une molécule. Elle permet de

déterminer la nature chimique des composés présents, en particulier lorsqu'il s'agit de distinguer entre différentes formes d'une substance, comme le sel par rapport à la forme acide libre d'un médicament.

En complément de la spectroscopie infrarouge, le *Scanning Electron Microscopy-Energy Dispersive Spectrometry* (SEM-EDS) a été utilisé dans la même étude pour obtenir des images détaillées des cristaux et pour effectuer une analyse élémentaire des précipités. Le SEM fournit des images à haute résolution de la surface des échantillons, permettant d'observer la morphologie des cristaux. L'EDS, lorsqu'il est couplé au SEM, offre une analyse élémentaire rapide des échantillons, fournissant des informations sur la composition chimique des précipités. Ensemble, ces techniques offrent une vue détaillée de la nature et de la composition des précipités formés.

Approfondissement en LC-MS et RMN

Une incompatibilité entre médicaments ou lors de conditions de stockage prolongé est parfois source d'une détérioration chimique des substances médicamenteuses et de la formation de produits de dégradation possiblement délétères (296,372).

Une étude a par exemple montré que le Thiotepa Riemsler produit des impuretés systématiquement dès lors qu'il est dilué (373). Ces impuretés, dont la nature et la pertinence sont encore à l'étude, peuvent potentiellement affecter l'efficacité du médicament ou présenter des risques pour le patient. Une autre étude a montré la présence d'impuretés lors des contacts entre lergatroban et l'eptifibatide (297). De façon plus originale, un article a même investigué le rôle des impuretés (en les identifiant par LC-MS) du ceftriaxone dans l'incompatibilité de ce médicament avec la calcium (366).

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) peut être un premier levier pour identifier des impuretés. La LC-MS ensuite permet d'identifier les impuretés, et la RMN de les caractériser. Il s'agit cependant d'équipement onéreux et complexe, il y a très peu d'études qui utilisent les technologies LC-MS et RMN pour l'investigation des IPC des formes injectables.

Un exemple d'étude de compatibilité de médicament IV ayant réalisé de la RMN est l'article de Narendra Desai publié dans le *Therapeutics and Clinical Risk Management* (374). Dans cette étude, la compatibilité d'une nouvelle formulation de Zosyn® a été testée avec la gentamicine. La gentamicine peut en effet être inactivée en présence de médicaments de la classe des pénicillines contenant des anneaux β -lactame. Pour évaluer cette interaction, une méthode RMN personnalisée a été conçue. Cette étude a mis en évidence la compatibilité de la gentamicine en présence de Zosyn reformulé.

Un autre article a étudié le spectre RMN d'un précipité issu d'une réaction entre la nicardipine et l'héparine (375). En comparant le spectre avec ceux des deux médicaments, des déplacements significatifs des signaux ont été observés, suggérant une interaction moléculaire entre le groupe amino de la nicardipine et l'héparine sodique. Ces observations suggèrent que l'incompatibilité est due à une interaction entre le groupe amino de la nicardipine et l'héparine sodique.

Cas de la nutrition parentérale

L'administration IV simultanée de médicaments et de nutrition parentérale totale (NPT) est courante dans les soins cliniques. Cependant, il n'existe pas de procédure standardisée pour juger de la compatibilité ou de l'incompatibilité des médicaments intraveineux (376). Bien que certaines études soient uniquement visuelles (377,378), d'autres utilisent des technologies instrumentales (379,380).

Huit méthodes sont couramment utilisées :

1. Dispersion dynamique de la lumière
2. Diffraction laser
3. Obscurcissement de la lumière
4. Turbidimétrie
5. Potentiel zêta
6. Microscopie optique
7. Mesures du pH
8. Examen visuel utilisant des faisceaux Tyndall

Dans l'article de Staven publié dans le Nutrition Journal (2016), il est suggéré que l'évaluation de la compatibilité de ces mélanges complexes devrait être basée sur une combinaison de plusieurs méthodes. L'article révèle qu'il est difficile de définir des critères d'acceptation généraux, mais l'étude a pu produire les résultats suivants : l'aspect laiteux des mélanges de NPT a nécessité une méthode de préparation remplaçant la phase lipidique par de l'eau. Les méthodes retenues pour détecter les précipitations comprennent l'obscurcissement de la lumière, la turbidimétrie, l'examen visuel avec des faisceaux Tyndall et les mesures de pH. Pour la déstabilisation de l'émulsion, l'obscurcissement de la lumière, la diffraction laser et les mesures de pH ont été jugés les plus efficaces (testés sur des échantillons contenant le mélange complet de NPT). Ces méthodes, utilisées conjointement, offrent une évaluation complète de la compatibilité, et les échantillons mélangés doivent toujours être comparés à des contrôles non mélangés et suivis sur une période de temps.

3.4.3 Recommandations et bonnes pratiques

Lignes directrices

La sécurité et l'efficacité des traitements médicamenteux sont intrinsèquement liées à la stabilité des médicaments injectables. Cette stabilité est souvent mise à l'épreuve par des incompatibilités physico-chimiques qui peuvent compromettre l'intégrité du médicament. Afin de garantir une administration sûre, il est impératif de se référer à des lignes directrices et des normes établies.

L'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) est un organisme qui fournit des directives pour l'évaluation et la gestion des incompatibilités. Voici les principales lignes directrices :

- ICH Topic Q 1 A (R2) - Stability Testing of new Drug Substances and Products : Cette directive est centrale pour les études de stabilité des nouvelles substances médicamenteuses et des produits finis. Elle met en lumière les conditions de stockage, la durée des études et les types d'études à réaliser.
- ICH Q3B (R2) - Impurities in new drug products : Axée sur les impuretés dans les nouveaux produits médicamenteux, cette directive établit des seuils pour les impuretés, décrit les méthodes de détection et fournit des orientations sur la gestion des impuretés.

Ces lignes directrices sont développées pour la commercialisation et font souvent référence aux matières premières. Elles ne sont pas toujours adaptées aux besoins pratiques (381).

La stabilité d'un médicament est définie selon plusieurs paramètres, dont :

- Taille des particules : Une taille moyenne supérieure à 5 μm est souvent considérée comme un signe d'instabilité pour les injections intraveineuses.
- Concentration en principe actif (PA) : Le seuil d'instabilité est fixé à 10% de perte en concentration initiale, ou 5% pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.
- Apparence : Tout changement, qu'il s'agisse de précipitations, de changements de couleur ou de la présence de particules visibles, est un indicateur d'instabilité.
- pH : Une variation de plus de 0,5 unité par rapport à la valeur initiale est souvent considérée comme significative.
- Impuretés : La formation d'impuretés au-delà des seuils établis par des organismes tels que l'ICH ou les pharmacopées est un signe d'instabilité.

La pharmacopée européenne établit des normes pour la contamination particulaire des médicaments injectables :

- Particules visibles : Aucune particule visible n'est acceptable.
- Particules invisibles : Les seuils sont fixés à $\geq 10\mu\text{m}$ et < 25 particules/ml ou $\geq 25\mu\text{m}$ et < 3 particules/ml.

Afin de rassembler les considérations autour de l'incompatibilité, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a réalisé un guide pour l'étude de stabilité des préparations médicamenteuses (369). Ce guide détermine notamment les caractéristiques physiques à observer dans le cadre des médicaments injectables (limpidité, pH, osmolarité et couleur principalement, ainsi que l'odeur modérément) et les caractéristiques chimiques au travers d'un logigramme synthétisant les sources de l'ICH, de la pharmacopée européenne et diverses recommandations de la littérature ou de la pratique hospitalière. Il est alors recommandé d'étudier la composition quantitative en principe actif, la présence de produits de dégradation et la stabilité physique (pH, particules, interactions contenu-contenant...).

Règles de bonnes pratiques

Dans un article publié dans le journal *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*, les auteurs déterminent les critères pour juger la qualité d'une publication sur la stabilité physico-chimique des médicaments injectables (382).

Sept critères essentiels ont été identifiés :

1. Description complète des équipements, méthodes et conditions analytiques.
2. Description complète des procédures de validation de la méthode analytique.
3. Indication complète du temps de test et des bases ou contrôles de mesure.
4. Documentation sur la reproductibilité analytique.
5. Analyse statistique adéquate.
6. Conclusions appropriées.
7. Références appropriées.

Les auteurs insistent sur le fait qu'il est essentiel de spécifier la formulation complète du médicament, le fabricant, le numéro de lot des molécules, des solutions et des contenants. La méthode de reconstitution, les conditions d'environnement, et la description complète des équipements et méthodes utilisés pour l'analyse doivent également être précisées.

La méthode analytique doit aussi être validée comme "indicateur de stabilité". Elle doit démontrer qu'elle peut distinguer la substance parente de ses produits de dégradation. La validation peut impliquer l'analyse de plusieurs paramètres tels que la spécificité, la précision, l'exactitude, etc.

Transposabilité de l'étude en clinique

L'expérience nécessite de faire des choix, notamment sur les concentrations, débits, sur les températures, solvants, spécialités (et laboratoires). Le nombre d'expérimentation étant limité, l'intégralité des situations ne peut être observée. Dans la pratique clinique en revanche, les médicaments peuvent être issus de laboratoires différents (variabilité dans la composition qualitative et quantitative en excipients) et les conditions environnementales, les volumes de dilution et débits d'administration sont variables. Un état des lieux mené par le Professeur Pierrick Bedouch montre par exemple la diversité des poches de nutrition parentérales et

pratiques au sein de différents hôpitaux d'une même région (383). Également, dans un même service avec des procédures standardisées, un médicament donné dilué et administré à vitesse constante peut entrer en contact avec un médicament en étant beaucoup concentré qu'avec un autre, car les rapports entre les substances dépendront des concentrations mais également des vitesses d'administration de chacune. Ces différences de ratios entre substances peuvent conduire à des conclusions variables sur la compatibilité : l'article rédigé par le Professeur Ahcène Boumendjel et les chercheurs de DrugOptimal étudiant les mélanges de ciprofloxacine et d'aciclovir a mis en évidence, selon le ratio, une situation de compatibilité ou d'incompatibilité entre les substances (150). Ceci témoigne l'importance de comparer les résultats avec la situation clinique exacte, en tenant compte non seulement des concentrations mais aussi des débits.

Une étude brève a été menée dans le cadre de cette thèse en comparant les méthodes d'analyse de l'incompatibilité sur 16 articles sélectionnés aléatoirement (297,384–398). Il ressort que seulement trois études ont utilisé des gammes de concentration et une étude seulement a été réalisée selon divers ratios. La majorité des analyses fixent ainsi les paramètres concentration et ratio (souvent 1:1), ce qui limite l'interprétation des résultats. Il semblerait alors pertinent de recommander au clinicien d'employer le principe de précaution et considérer un couple médicamenteux incompatible en cas de doute. Pour les chercheurs, il est recommandé de réaliser des gammes de concentrations et mélanges afin de couvrir l'éventail de situations cliniques.

Lors de cette même étude, il a été observé qu'environ un tiers des articles a utilisé un compteur de particule ou turbidimètre et une des expérimentations a utilisé l'étude LC-MS. Une étude a également mesuré l'activité du filgrastim via un essai biologique. L'utilisation de ces méthodes peut s'avérer longue et coûteuse, il convient alors de faire des choix. Le screening des incompatibilités visuelles (via l'utilisation d'un compteur de particule ou turbidimètre) serait éventuellement à considérer pour obtenir un premier niveau de compréhension. Il s'agit alors de comprendre les limites, et de faire varier lors de l'étude les paramètres influents tels que la concentration, les ratios ou encore le solvant employé. Ceci pourrait alors être complété par des expériences qui, pour être exhaustives, seraient susceptibles de conduire à des méthodes d'analyses poussées (LC-MS/RMN) ou même des essais biologiques jusqu'au test dans l'organisme.

3.5 Solutions de lutte et limites

3.5.1 Présentation des solutions

Pour faire face aux incompatibilités physico-chimiques qui concernent les traitements IV, plusieurs stratégies et solutions peuvent être mises en place (synthèse en Figure 22). Cette partie - et la suivante sur les limites des solutions - tente de réunir de l'information, des idées et suggestions sur le sujet. Les informations ne sont donc pas toutes sourcées et il convient de les interpréter avec recul.

Éducation et sensibilisation

L'une des premières étapes pour prévenir l'IPC est d'éduquer et de former le personnel médical (280). Il est essentiel qu'ils soient capables de reconnaître et d'éviter les incompatibilités potentielles. De plus, organiser des campagnes de sensibilisation permet d'informer le personnel des risques associés aux incompatibilités et de l'importance de suivre les protocoles établis.

Consultation et information

Avec l'évolution constante des médicaments et de leurs interactions, il est crucial de consulter régulièrement des ressources fiables. Les guides sur l'incompatibilité des médicaments et les tableaux d'incompatibilités – produits notamment par les Hôpitaux Universitaires de Genève - et les bases de données sont des outils précieux pour vérifier la compatibilité avant l'administration (399). Certaines bases de données peuvent être accessibles gratuitement en ligne (Stabilis), en format papier (*Handbook on Injectable Drugs*) ou directement intégrés dans des logiciels de soins (Lexicomp, Micromedex...) (38). Les solutions digitales offrant des informations sur les incompatibilités – idéalement en temps réel - peuvent ainsi être un atout précieux pour le personnel médical (288,400–402). Les applications en temps réel pourraient également formuler des recommandations spécifiques aux infirmiers pour organiser et adapter les administrations (e-harvis). Enfin, l'implication des pharmaciens dans le processus de décision concernant l'administration des médicaments est également très importante (14).

Techniques et protocoles d'administration

L'administration séparée des médicaments incompatibles, que ce soit en utilisant des voies d'accès différentes ou en espaçant leur administration, est une méthode imparable pour éviter les problèmes de contact entre médicaments incompatibles, même si elle n'est pas systématiquement réalisable. Ainsi, plus de 67% des IPC en Y seraient évitables par simple adaptation du plan de soin (281). Les dispositifs spécifiques, tels que les valves anti-retours, les systèmes multi-tubulaires comme Edelvaiss, ou les cathéters multi-tubulaires comme les VVC 3 voies, peuvent grandement aider à administrer plusieurs médicaments simultanément tout en minimisant les risques d'incompatibilité (403,404). Enfin, si plusieurs médicaments doivent être administrés par la même voie, il peut être judicieux de les administrer dans un ordre spécifique ou d'utiliser une solution de rinçage entre eux (405).

Contrôle et vérification

Avant d'administrer un médicament, une inspection visuelle de la solution peut révéler des signes d'incompatibilité tels que la turbidité, la précipitation ou le changement de couleur (406). Dans certains cas, un test de compatibilité, où une petite quantité des médicaments est mélangée pour vérifier une réaction, pourrait être utile. L'utilisation de technologies avancées, comme la spectrophotométrie – pour détecter les IPC avant l'administration –, et la réalisation de tests de stabilité pour les nouvelles combinaisons de médicaments sont également des méthodes qui pourraient s'avérer efficaces pour détecter les incompatibilités (407).

Gestion des ressources et matériaux

Le respect des conditions de stockage recommandées et l'utilisation de solvants appropriés sont essentiels pour prévenir l'IPC. Certains soignants préconisent également l'emploi de systèmes d'étiquetages par couleur (408). L'utilisation de barrières physiques, comme des filtres lors de l'administration, et l'ajout de stabilisateurs peuvent aussi s'avérer utile. Enfin, comme l'explicitent P. Bedouch, G. Aulagner et V. Sautou dans le livre *Pharmacie clinique et dispositifs médicaux*, le pharmacien clinicien joue un rôle clé dans l'évaluation clinique et l'usage thérapeutique des dispositifs médicaux (409). Le pharmacien clinicien doit donc s'assurer que les matériaux utilisés pour stocker et administrer les médicaments soient

compatibles avec les traitements employés, c'est ce que l'article de Claire Chapuis et al., conduit également par deux des auteurs précédents, déclarait en 2018 (410).

Gestion des protocoles et processus

La mise à jour régulière et la standardisation des protocoles de préparation et administration des médicaments s'est montré bénéfique dans une étude de Mathilde Lagabriele et al. (411). La standardisation des préparations et administrations (seringues préremplies, dilutions et débits fixes, systèmes d'administration électroniques, etc.) permet de limiter les fluctuations liées aux produits et aux soins et donc, favorise la constance dans la stabilité des médicaments (412,413). Bien que ces méthodes ne soient pas généralisables, elles pourraient parfois représenter un avantage.

Au-delà des éléments de standardisation, l'intégration de systèmes d'alerte dans les logiciels de gestion des médicaments et l'encouragement du personnel à signaler tout incident d'incompatibilité sont également des étapes qui semblent importantes pour prévenir l'IPC. Une collaboration étroite entre les différents services, comme la pharmacie, les soins infirmiers et la médecine, est enfin essentielle.

Recherche et développement

Enfin, encourager la recherche pour développer de nouvelles formulations ou combinaisons de médicaments qui sont physiquement et chimiquement stables est une étape essentielle pour l'avenir de la prévention de l'IPC. Il va également de l'industriel d'effectuer les études de compatibilité de ses médicaments avec les autres, et de déclarer ceux-ci dans la rubrique dédiée du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit). Les cliniciens, organismes de recherche et spécialistes de l'incompatibilité sont aussi encouragés à continuer leurs efforts pour identifier et caractériser les incompatibilités physico-chimiques, travail complexe mais nécessaire au développement d'une base de connaissance robuste.

Au sujet des avancées technologiques, une récente publication ouvre la piste de l'emploi de vésicules « nanocarriers » pour protéger les principes actifs (414). Les résultats s'avèrent concluants pour l'évitement de l'IPC entre le furosémide et le midazolam.

Sur le plan du digital, comme vu précédemment, des modèles de prédiction d'incompatibilités ont vu le jour récemment. Ceux-ci sont prometteurs pour alimenter la base de connaissance sur les IPC, encore faible à ce jour comme déjà démontré. Ces modèles ont tous été développés en 2021, 2022 ou 2023 : PharmDE, les modèles de DrugOptimal ou de BMC Bioinformatics, DeepIDC ou encore DE-INTERACT.

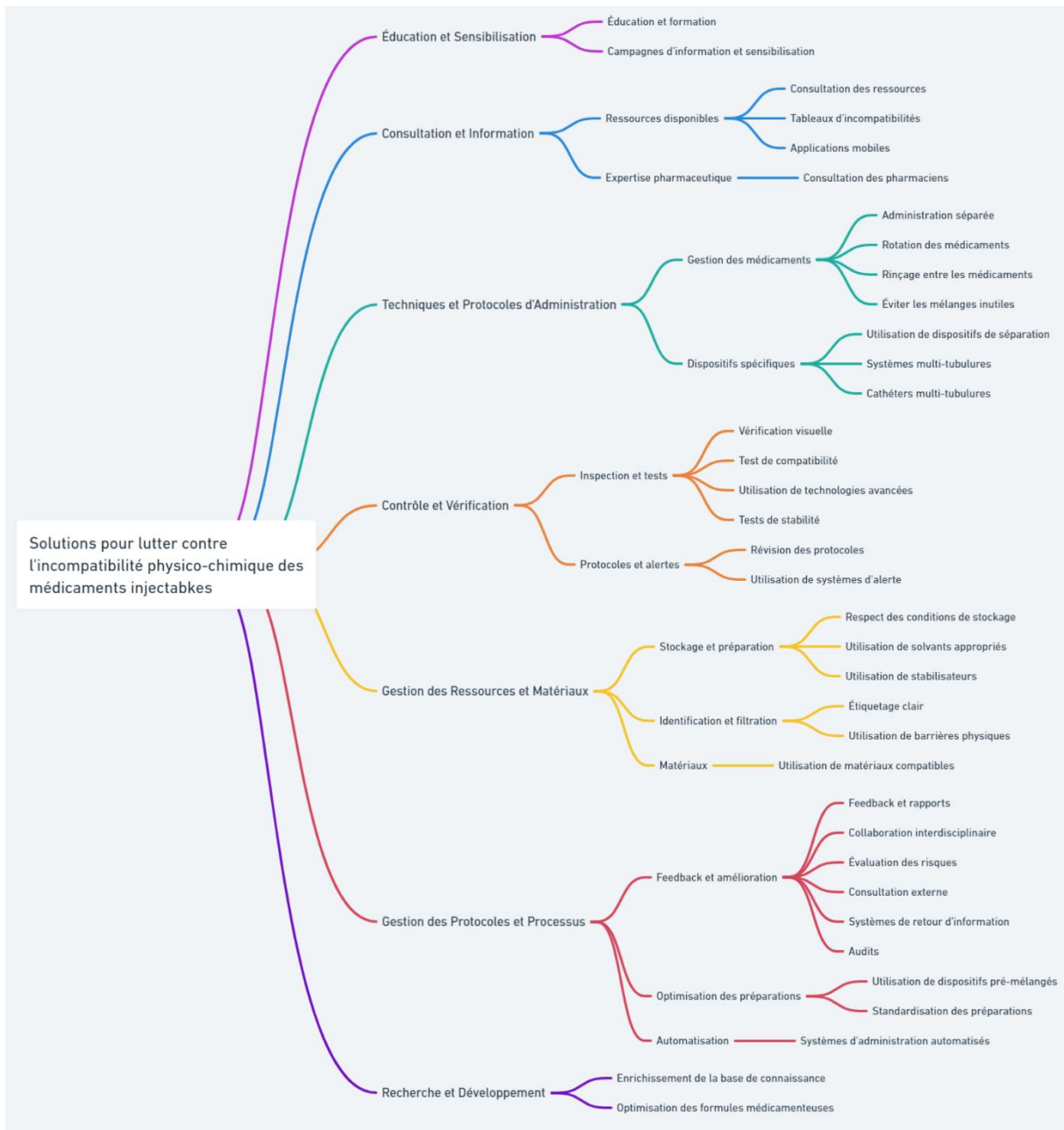


Figure 22 - Solutions de lutte contre l'IPC des formes injectables (fait avec Whimsical)

3.5.2 Limites

Lutter contre l'incompatibilité physico-chimique des médicaments injectables (IPC) est un défi complexe, et chaque solution envisagée présente ses propres limites.

L'éducation et la sensibilisation sont fondamentales, mais il est impossible d'assurer une formation uniforme et exhaustive pour tout le personnel. (280). L'étude de Mathilde Lagabriele et al. sur les IPC en soins intensifs explique d'ailleurs que le taux de remplacement des infirmiers pourrait jouer un rôle dans la survenue des incompatibilités (411). De plus, les campagnes d'information, bien qu'essentielles, peuvent être coûteuses, chronophages et leur efficacité varie selon les individus.

En ce qui concerne la consultation et l'information, les bases de données actuelles couvrent seulement une fraction des combinaisons possibles, peuvent être contradictoires ou sources d'erreurs (286). A titre d'exemple, une étude évoque que les bases de données issues de compilation de la littérature ont une probabilité de prédiction correcte de l'IPC à 80% en moyenne, avec des scores de sensibilité allant jusqu'à 61% (pH) ou de spécificité jusqu'à 14% (Stabilis) (38). Les tableaux d'incompatibilité ne peuvent pas couvrir toutes les combinaisons de médicaments, et leur consultation peut être laborieuse. Au sujet des solutions digitales, beaucoup d'entre elles s'adressent principalement au pharmacien (Stabilis, Lexicomp...), notamment vis-à-vis de leur complexité. D'autres, les applications en temps réel - directement à disposition des IDE et proposant des solutions instantanées - semblent prometteuses mais elles sont encore rares : seuls l'application e-harvis de DrugOptimal, deux initiatives hospitalières abandonnées (IPC-Réa développée par une équipe au CHU de Grenoble et une application développée par les hôpitaux de Marseille), un logiciel Coréen et un projet d'application mobile chinois ont été rapportés (288,400-402). Elles représentent également l'inconvénient de simplifier certains éléments pour être utilisables facilement, elles sont donc complémentaires des solutions digitales destinées aux pharmaciens. Enfin, l'expertise des pharmaciens est précieuse, mais elle est limitée en termes de disponibilité et de connaissances.

Les techniques et protocoles d'administration, comme le rinçage ou l'administration séparée, sont très efficaces en théorie, mais ils ne peuvent être systématiquement mis en pratique. Les dispositifs spécifiques, tels que les systèmes et cathéters multi-tubulaires, présentent des risques

d'infection, représentent un coût et ne couvrent pas toutes les incompatibilités (138,415). Il n'est pas rare en effet que des médicaments incompatibles entrent quand même en contact dans une VVC à plusieurs voies. Les médicaments se croiseront également à la fin du dispositif multi-lumières, au niveau de l'entrée dans le corps du patient (403).

Le contrôle et la vérification sont essentiels, mais certains tests peuvent être coûteux, longs à mettre en œuvre, et les incompatibilités ne sont pas toujours visibles. Les systèmes d'alerte, bien qu'utiles, peuvent parfois entraîner une surcharge d'informations (416).

La gestion des ressources et des matériaux présente également des défis. Le stockage approprié nécessite une surveillance constante, et l'utilisation de barrières physiques ou de matériaux compatibles, dont la disposition est dépendante des références de l'établissement, peut entraîner des coûts supplémentaires. Les filtres de tubulures représentent un poste de coût conséquent (50 000€ pour un service, comme vu précédemment), ils sont perméables aux produits de dégradation solubles et ils n'évitent pas la perte d'efficacité due à la diminution en principe actif précipité retenu (417). L'étiquetage aussi est limité, il ne permettra pas d'anticiper toutes les IPC.

Enfin, malgré les avantages des innovations en matière de recherche et de développement, elles nécessitent des investissements importants en temps, en expertise et en finances.

Le tableau suivant offre un aperçu des limites associées à chaque solution proposée pour lutter contre l'IPC.

Tableau 3 - Limites des solutions de lutte contre l'IPC

Catégorie	Solution	Limites
Éducation et Sensibilisation	Formation du personnel	Un niveau d'information minimum est nécessaire, mais il ne sera pas possible de tout faire apprendre.
	Campagnes d'information	Les campagnes peuvent être onéreuses, mobiliser du temps, et le rendu est incertain.
Consultation et Information	Ressources disponibles	Les bases de données sont faibles quantitativement, les données sont souvent en contradiction ou erronées, l'accès peut être complexe et l'interprétation difficile.
	Tableaux d'incompatibilité	Ne peuvent pas couvrir tous les médicaments ou combinaisons possibles ; leur lecture est fastidieuse.
	Solutions digitales en temps réel	Dépendant de la volonté des soignants.
	Expertise pharmaceutique	La disponibilité et les connaissances des pharmaciens sont limitées.
Techniques et Protocoles d'Administration	Gestion des médicaments	L'administration séparée augmente le temps d'administration ; organisation des rampes de perfusion peut être complexe ; rinçage entre médicaments augmente le volume total administré et le temps de soin ; éviter les mélanges inutiles peut augmenter le temps d'administration.
	Dispositifs spécifiques	Risques d'infections associées, coûts supplémentaires, nécessité d'une formation spécifique ; pour les systèmes multi-tubulaires, les médicaments incompatibles peuvent entrer en contact dans le corps du patient.
Contrôle et Vérification	Inspection et tests	Certaines incompatibilités peuvent ne pas être visibles à l'œil nu ; les tests peuvent entraîner un gaspillage de médicaments ; technologies avancées coûteuses et longues à exploiter
	Protocoles et alertes	Nécessité d'une mise à jour constante des protocoles ; risque de surcharge d'alertes.
Gestion des Ressources et Matériaux	Stockage et préparation	Nécessite des équipements spécifiques, surveillance continue, risques d'erreurs ou d'omissions.
	Identification et filtration	Risque d'erreurs humaines avec l'étiquetage ; les barrières physiques ont des coûts supplémentaires, sont consommables et ne préviennent pas tous les risques.
	Matériaux	Coûts supplémentaires, dépendant des références.
Gestion des Protocoles et Processus	Feedback et amélioration	Dépendance à la volonté du personnel de signaler ; coûteux, nécessite des ressources et du temps.
	Optimisation des préparations	Non réalisable en systématique ; peut limiter la flexibilité.
	Automatisation	Systèmes d'administration automatisés pour lutter contre l'incompatibilité n'existent pas encore.
Recherche et Développement	Innovation	Coûts élevés, nécessite du temps, de l'expertise.

Il paraît donc judicieux qu'utiliser un ensemble de solutions soit indispensable pour construire le maillage nécessaire à la mise en place d'un système de lutte efficace contre les incompatibilités physico-chimiques en service de soins critique. Les options les plus utilisées en clinique, soit le séquençage des administrations, les rinçages systématiques, l'utilisation de tableaux d'incompatibilités et la consultation des ressources disponibles, ont leur place mais présentent des défis pratiques. Les technologies numériques, notamment pour la recherche et développement ou via des solutions mobiles et des alertes, émergent comme des alternatives particulièrement prometteuses. Grâce à leur capacité à traiter de vastes volumes de données et à fournir des informations pertinentes en temps réel, elles semblent offrir des avantages significatifs par rapport aux approches traditionnelles. Néanmoins, des recherches supplémentaires sont essentielles pour évaluer et comparer l'efficacité des solutions numériques dans la lutte contre les IPC.

4. Intérêt du digital dans la lutte contre les IPC

L'ère numérique a transformé de nombreux aspects de la société, y compris la manière dont est abordé la santé et la médecine. Traditionnellement, la détection et la prévention des incompatibilités physico-chimiques des médicaments repose sur la connaissance et l'expérience des professionnels de santé, ainsi que sur des références écrites souvent volumineuses et complexes à consulter. Avec l'augmentation du nombre de médicaments à administrer et la complexité croissante des régimes thérapeutiques en services de soins critiques, il est devenu impératif de trouver des solutions plus efficaces et rapides pour identifier et prévenir l'IPC. Le digital, avec ses capacités de traitement de l'information à grande échelle, offre des opportunités sans précédent pour aborder ce défi. Les bases de données numériques, les algorithmes avancés, l'intelligence artificielle (IA) et les applications sont autant d'outils qui peuvent être exploités pour assurer une meilleure sécurité médicamenteuse. Dans ce contexte, il est essentiel d'explorer comment la technologie numérique peut être utilisée pour lutter contre les incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses et améliorer ainsi la qualité des soins prodigués aux patients.

Cette partie de la thèse explore successivement l'apport de la prédiction informatique dans la conception d'une base de données robuste et l'utilité du digital en pratique clinique. La première étude conduite se penche sur la comparaison des bases de données concernant les

incompatibilités. Elle compare la performance de la base de données du laboratoire DrugOptimal, qui intègre un modèle de prédiction des IPC, par rapport à d'autres bases de données reconnues telles que Stabilis et le Handbook of Injectable Drugs. Une première partie vise à évaluer la pertinence du modèle de prédiction dans l'acquisition d'une base de données plus exhaustive. La seconde étude s'attache à valider expérimentalement les prédictions d'incompatibilité faites par le modèle de prédiction de DrugOptimal. En utilisant une approche basée sur l'observation visuelle en laboratoire, cette étude cherche à confirmer la fiabilité des prédictions du modèle, en particulier par rapport aux informations disponibles dans la littérature scientifique. La dernière partie de ce document discutera de la pertinence clinique de l'utilisation d'une solution logicielle de détection des incompatibilités. Ces études ont pour objectif d'offrir une perspective éclairée sur la manière dont la technologie numérique peut révolutionner la compréhension et la gestion des incompatibilités physiques et chimiques médicamenteuses.

4.1 Apports de la prédiction informatique : étude sur la base de données de DrugOptimal

4.1.1 Introduction

Il a été démontré précédemment que les méthodes d'analyse et d'identification traditionnelles de l'incompatibilité ne sont pas toujours optimales, et que la littérature scientifique souffre d'un manque de données très important. De plus, les données actuellement disponibles dans la littérature sont parfois contradictoires et demeurent difficiles à interpréter, alors même que la problématique de l'IPC revêt d'une importance capitale en services de soins critiques.

Cette thèse a démontré jusqu'ici la complexité des réactions physiques et chimiques des médicaments, cela illustre les difficultés à bien comprendre et appréhender la problématique. Parallèlement, les avancées technologiques, et particulièrement numériques, permettent aujourd'hui de traiter de grands volumes de données et de modéliser des comportements complexes. L'intelligence artificielle est aujourd'hui utilisée dans tous les secteurs d'activités, spécialement dans la santé où elle est utilisée à visée prédictive, préventive, diagnostique et thérapeutique. Dans le cadre de l'incompatibilité physico-chimique, l'informatique prédictive pourrait avoir la capacité de combler le manque de données et produire de l'information robuste sur la compatibilité des couples médicamenteux.

DrugOptimal est un laboratoire de recherche français spécialisé dans l'étude et le développement de solutions logicielles de lutte contre l'IPC. DrugOptimal possède une base de données composée de sources issues de la littérature scientifique et également de données internes produites en laboratoire ou prédites via l'informatique. La modélisation prédictive développée par DrugOptimal – dont plusieurs éléments sont en cours de brevet - exploite différentes technologies, allant de l'algorithmique à l'IA (Machine Learning). Elle est construite à partir des données disponibles sur la compatibilité de couples médicamenteux et les considérations physico-chimiques des médicaments et de leurs mélanges. Cette étude vise à évaluer l'apport quantitatif et qualitatif de la prédiction informatique dans la constitution de la base de données de DrugOptimal sur les IPC. Pour cela, une première investigation a été menée afin de comparer la base de données de DrugOptimal avec d'autres bases de données reconnues. Une deuxième investigation a été conduite en laboratoire pour mesurer la validité des données produites par le modèle de prédiction et comparer les résultats aux données de la littérature.

4.1.2 Matériel et méthodes

Sélection des médicaments

Médicaments d'intérêt : Une sélection de trois médicaments couramment administrés dans le service d'oncohématologie soins intensifs du CHU de Grenoble a été effectuée. Ces médicaments, à savoir l'aciclovir, le furosémide et le pantoprazole, ont été choisis en raison de leur pertinence et de leur disponibilité pour des expérimentations ultérieures.

Analyse quantitative des bases de données

Sources de données : Trois bases de données ont été consultées pour cette étude :

- DrugOptimal (version du 06 novembre 2022)
- Stabilis (version du 06 novembre 2022)
- Handbook of Injectable Drugs (17th Edition)

Stabilis et le Handbook of Injectable Drugs ont été choisis vis-à-vis de leur facilité d'accès. DrugOptimal a été utilisé car sa base de données exploite un modèle de prédiction.

Procédure d'extraction des données : Pour chaque médicament sélectionné, une recherche exhaustive a été effectuée dans les bases de données mentionnées pour identifier les couples médicamenteux décrits comme incompatibles. Les résultats ont été catalogués, et chaque couple a été annoté en fonction de sa classification (compatible, incompatible, ou non identifié) dans chaque base de données. De plus, pour les couples identifiés par DrugOptimal, une distinction a été faite entre ceux disposant d'une source bibliographique et ceux identifiés par une prédiction uniquement.

Analyse statistique : Le taux d'IPC pour chaque base de données a été calculé en utilisant le nombre total de couples identifiés comme dénominateur. Afin de comparer les proportions d'incompatibilités identifiées par chaque source, un test du χ^2 a été utilisé. Les valeurs attendues ont été calculées en supposant que chaque base de données identifie le même nombre d'incompatibilités en l'absence de tout autre facteur. Le degré de liberté pour le test était de 2.

Étude qualitative : Vérification expérimentale

Sélection des couples médicamenteux : Des couples de médicaments couramment utilisés dans le service d'oncohématologie du CHU de Grenoble et présentant une incompatibilité potentielle avec les trois médicaments d'intérêt ont été sélectionnés pour validation expérimentale. Les médicaments testés comprenaient : Adrénaline, Ampicilline, Ciprofloxacine, Clonazépam, Ondansétron, et Lidocaïne.

Protocole expérimental : Les échantillons ont été préparés en mélangeant les médicaments dans différents ratios. Un examen visuel a été effectué pour détecter tout changement d'aspect, indiquant une incompatibilité physique. Les détails spécifiques du protocole d'expérimentation sont fournis dans l'annexe I.

Analyses statistiques :

1. Pour évaluer la concordance entre les prédictions du modèle et les résultats expérimentaux, le coefficient de concordance de Cohen's Kappa a été utilisé.
2. Pour évaluer la validité des prédictions par rapport à la littérature existante, un test de McNemar a été utilisé. Ce test compare les proportions d'incompatibilités correctement identifiées par le modèle et celles déjà documentées dans la littérature pour un même ensemble de couples médicamenteux.

4.1.3 Résultats

Analyse quantitative des bases de données

Distribution des couples médicamenteux incompatibles : Un total de 364 couples médicamenteux a été identifié comme incompatibles à travers les trois bases de données consultées.

DrugOptimal a référencé 332 de ces couples, représentant 91% du total. Le Handbook et Stabilis ont référencé respectivement 132 (35% du total) et 126 (34% du total) de ces couples.

Comparaison des sources : DrugOptimal a identifié près de trois fois plus de couples incompatibles que chacune des autres bases de données. Parmi les couples identifiés dans les trois bases de données, aucun n'a été classé comme compatible par DrugOptimal, tandis que Stabilis et le Handbook ont classé respectivement un et deux couples comme compatibles.

Contribution des prédictions : Parmi les couples identifiés par DrugOptimal, près de 40% provenaient exclusivement de son modèle de prédiction.

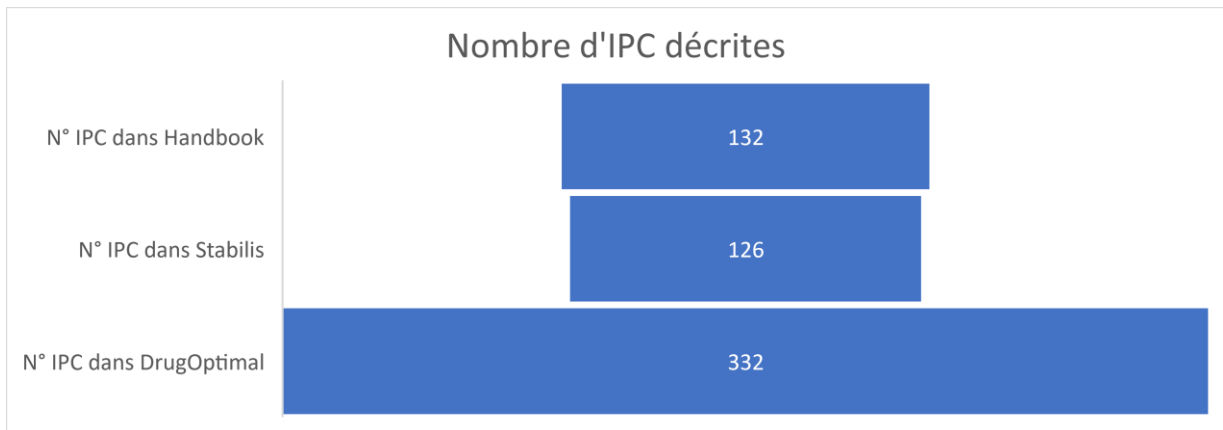


Figure 23 - Nombre d'IPC décrites selon la source

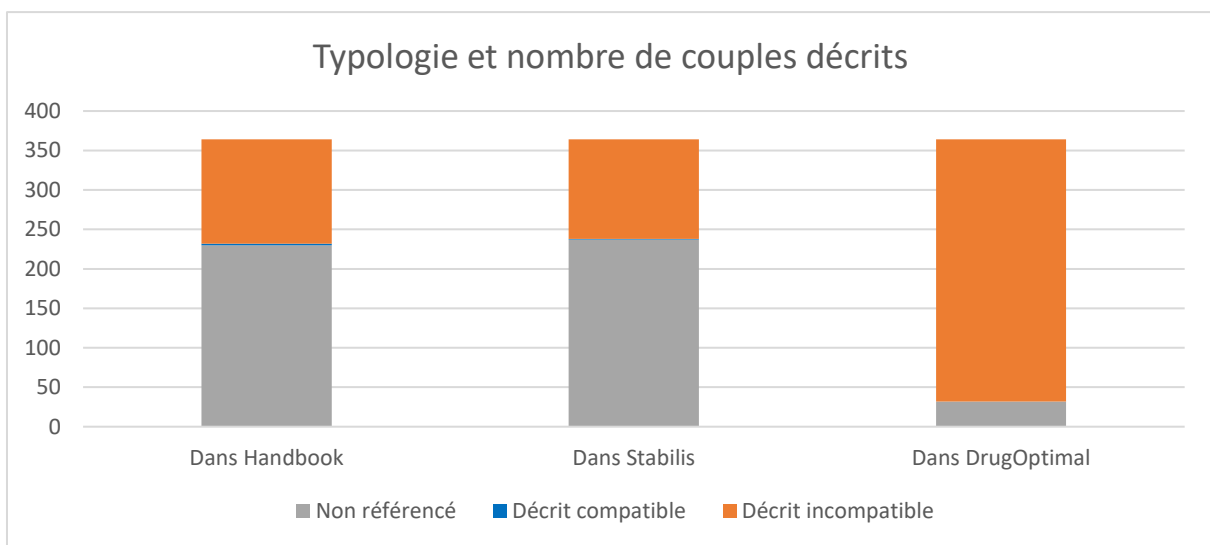


Figure 24 - Typologie et nombre de couples décrits selon la source

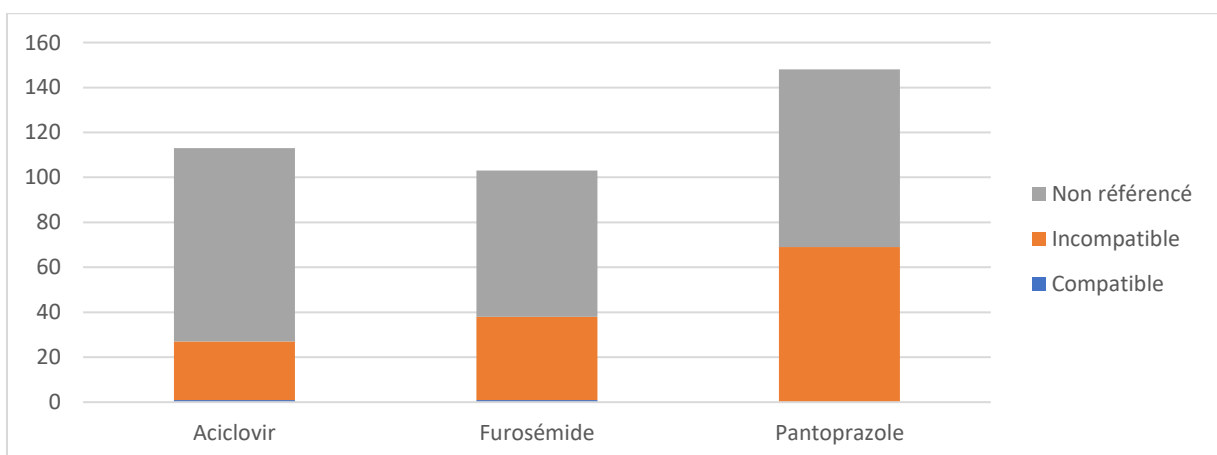


Figure 25 - Nombre de couples incompatibles selon Handbook

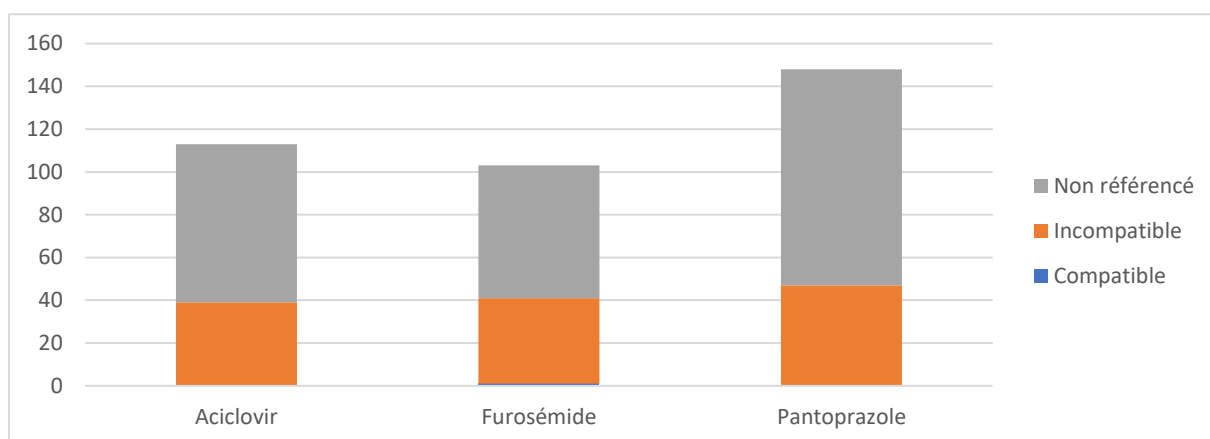
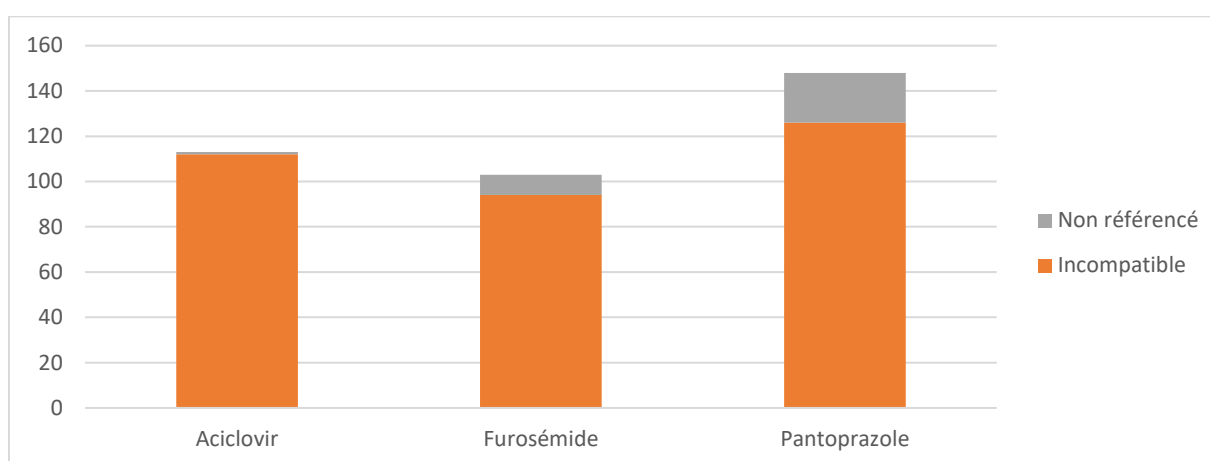


Figure 26 - Nombre de couples incompatibles selon Stabilis



Analyse statistique : Le test du χ^2 a donné une valeur de 547.62. Avec un degré de liberté de 2, la p-value associée est < 0.0001 , indiquant une différence significative entre les bases de données en termes d'identification des incompatibilités physico-chimiques.

Étude qualitative : Vérification expérimentale

Validation visuelle des incompatibilités : Sur les 15 incompatibilités prédites par le modèle de DrugOptimal, 13 ont été confirmées visuellement. Seulement quatre de ces incompatibilités ont été retrouvées dans la littérature existante.

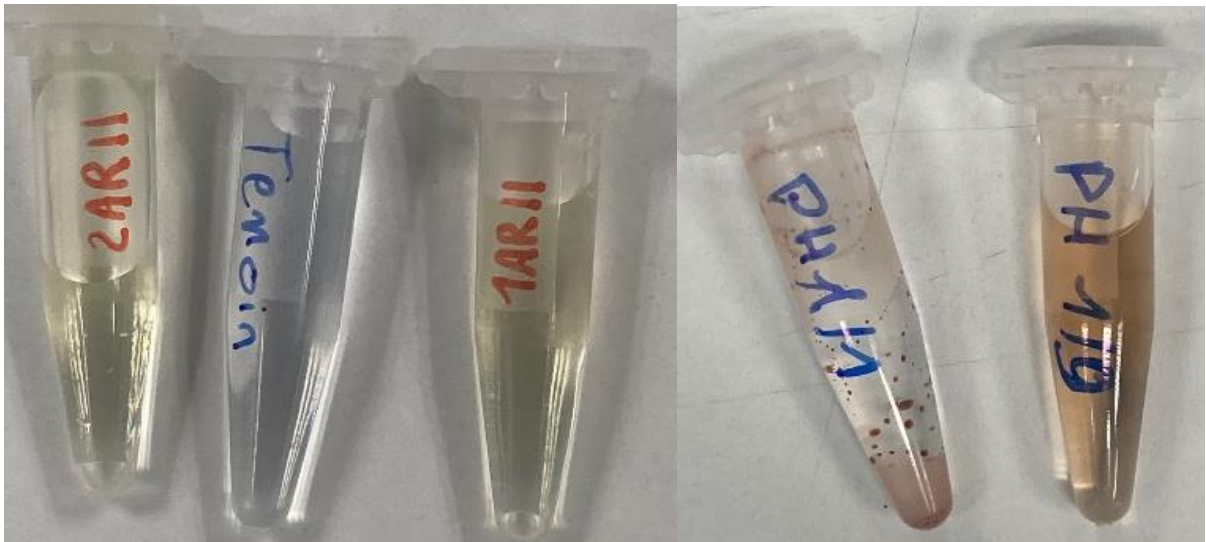


Figure 27 – Changements de couleur en mélange



Figure 28 – Précipitation en mélange



Figure 29 – Changements physique selon le ratio entre médicaments (témoin, 1/9 ; 1/2, 1/1, 2/1, 9/1)

Comparaison avec la littérature : Parmi les 18 couples médicamenteux étudiés (15 identifiés par les prédictions de DrugOptimal et 3 non identifiés), seulement quatre étaient documentés comme incompatibles dans la littérature. L'expérimentation a validé 12 de ces incompatibilités et en a découvert une nouvelle non documentée.

Les figures suivantes illustrent graphiquement ces résultats.

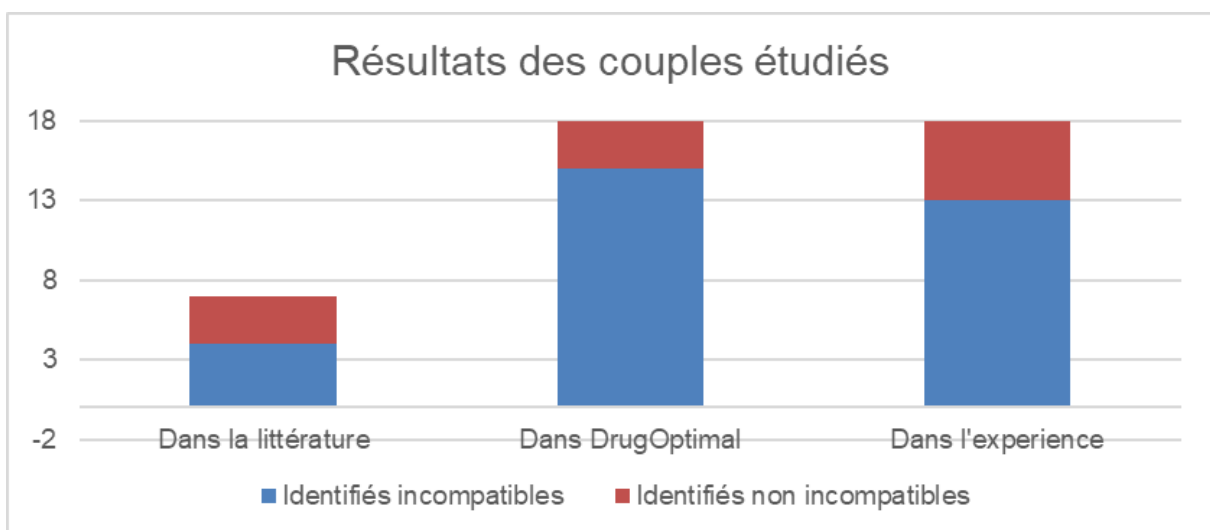


Figure 30 – Nombre de couples compatibles/incompatibles selon la source

Parmi les couples étudiés, la littérature a commis une erreur de jugement de compatibilité (Furosémide-Ciprofloxacine)^d, aucune erreur de jugement d'incompatibilité, et 11 omissions (Furosémide-Clonazepam, Furosémide-Ondansetron, Furosémide-Lidocaine, Pantoprazole-Clonazepam, Pantoprazole-Ondansetron, Pantoprazole-Lidocaine, Aciclovir-Adrénaline, Aciclovir-Ampicilline, Aciclovir-Ciprofloxacine, Aciclovir-Clonazepam, Aciclovir-Lidocaine).

DrugOptimal a commis une erreur de jugement de compatibilité (Aciclovir-Ampicilline)^e, trois erreurs de jugement d'incompatibilités^f (Furosémide-Clonazepam, Furosémide-Lidocaine, Pantoprazole-Clonazepam) et aucune omission^g.

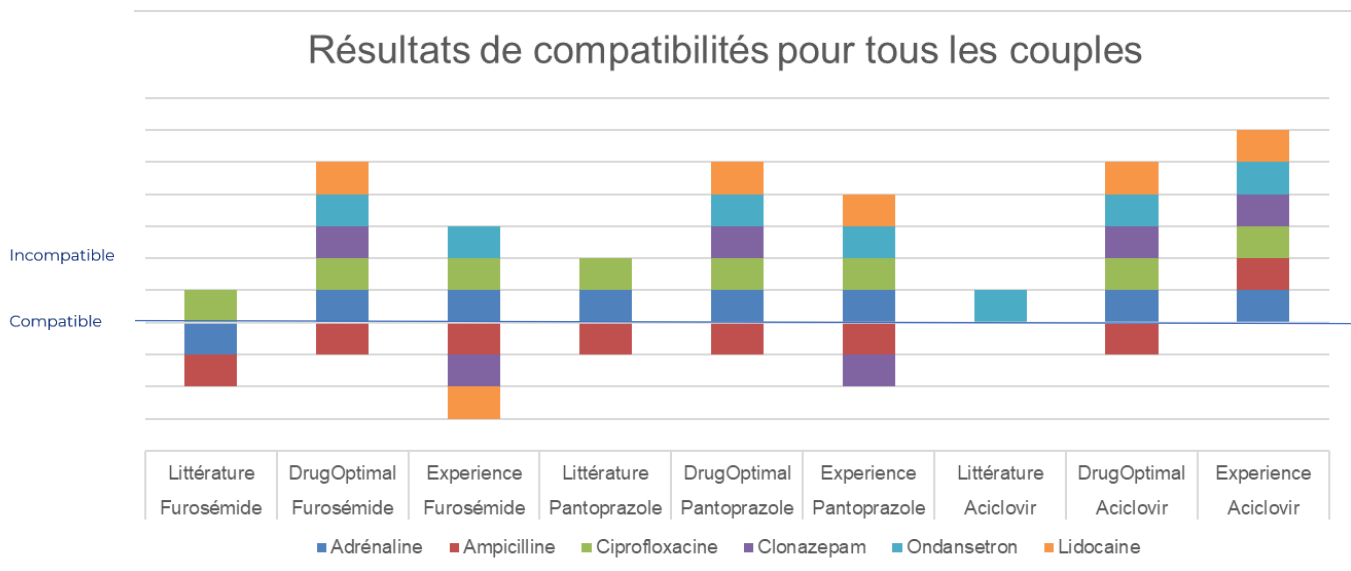


Figure 31 - Compatibilité des couples selon la source

Analyses statistiques :

Pour évaluer la concordance entre les prédictions et les résultats expérimentaux, le coefficient de concordance de Cohen's Kappa a été utilisé. Le coefficient obtenu était de 0.4512, indiquant une concordance modérée entre les prédictions et les résultats expérimentaux.

^d Une compatibilité décrite dans la littérature est à considérer en fonction des paramètres expérimentaux. Bien qu'il soit possible de généraliser et interpréter comme « compatible » à tort indépendamment des conditions, la littérature n'a pas réellement commis d'erreur de jugement.

^e Il ne s'agit pas réellement d'une erreur de jugement car le modèle de DrugOptimal n'identifie que des incompatibilités (pas de conjecture sur la compatibilité).

^f Une incompatibilité visuelle n'a pas été observée, ceci ne signifie pas qu'il faut écarter la possibilité d'incompatibilité.

^g Les échantillons étudiés étant sélectionnés à partir des prédictions du modèle, ceci est normal.

Le test de McNemar a été utilisé pour évaluer la supériorité du modèle de prédiction par rapport à la littérature existante. Le modèle a correctement identifié 13 incompatibilités, tandis que la littérature en a identifié 4. La statistique de test de McNemar a donné une valeur de 4.45 avec une p-value d'environ 0.035, indiquant une supériorité significative de la modélisation prédictive par rapport à la littérature existante en termes d'identification des incompatibilités.

4.1.4 Discussion

Limites de l'étude quantitative : L'étude se limite à un échantillon restreint de trois médicaments et leurs combinaisons, ce qui pourrait ne pas refléter de manière exhaustive toutes les incompatibilités possibles dans un contexte clinique plus large. De plus, la comparaison entre DrugOptimal et d'autres bases de données soulève des questions sur l'uniformité des critères utilisés pour classer les incompatibilités (des divergences dans les méthodologies pourraient influencer les résultats). Aussi, la dépendance partielle de DrugOptimal à la littérature existante pourrait également limiter sa capacité à identifier des incompatibilités, étant donné que celle-ci comporte des erreurs et contradictions comme déjà évoqué.

Limites de l'étude qualitative : Sur le plan qualitatif, l'étude se base majoritairement sur une validation expérimentale visuelle, susceptible d'erreurs humaines et potentiellement incapable de détecter des incompatibilités subtiles ou chimiques. L'interprétation des résultats, soit la classification des médicaments comme compatibles ou incompatibles, peut être subjective et sujette à des biais, de confirmation notamment.

Perspectives :

L'importance de l'incompatibilité médicamenteuse, en particulier dans les services de soins critiques, nécessite des méthodes d'identification précises et fiables. Les résultats de cette étude mettent en évidence le potentiel de l'intelligence artificielle et de l'algorithmique pour combler les lacunes existantes dans la littérature traditionnelle.

Le modèle informatique de DrugOptimal a démontré une capacité notable à identifier un nombre significativement plus élevé de couples médicamenteux incompatibles par rapport aux bases de données traditionnelles, soit près de trois fois plus. Une grande proportion de ces

identifications a été validée expérimentalement, renforçant la confiance dans la précision du modèle.

Le modèle informatique conçu en 2022 a démontré un surpassement statistiquement significatif des bases de données traditionnelles en termes de quantité. En termes de validation également, la valeur prédictive positive du modèle (80%) égale la moyenne des bases de données traditionnelles mesurée dans l'article de De Giorgi (38). Cette exactitude reste cependant encore à améliorer. Peut-être via un principe de précaution ou via une faiblesse des méthodes d'analyses, plusieurs combinaisons se sont révélées faussement prédites comme incompatibles. Aussi, bien qu'il ait été possible d'interpréter à tort la compatibilité d'un couple depuis la littérature, il s'avère que le modèle également ait prédit comme compatible une combinaison qui ne l'était pas. Ceci souligne l'importance de vérifier les prédictions en laboratoire : en premier lieu pour permettre au modèle de s'améliorer, mais aussi pour valider celui-ci. Il est à noter enfin que les prédictions du modèle informatique n'incluaient pas les détails des bases de données traditionnelles (solvants, concentrations...), les sources sembleraient ainsi se compléter dans ce contexte. En termes d'ouverture, des explorations approfondies sur les mises à jour du modèle ayant suivi sembleraient pertinentes pour observer la capacité d'évolution des prédictions informatiques sur les IPC et également discuter de celles-ci plus en profondeur, notamment via des analyses HPLC.

En conclusion, cette étude a mis en lumière le potentiel de la prédiction informatique dans le domaine de l'incompatibilité physico-chimique. Avec une validation continue et une intégration judicieuse dans le processus clinique, elle pourrait révolutionner la manière dont les incompatibilités médicamenteuses sont identifiées, améliorant ainsi la sécurité et l'efficacité des soins aux patients.

4.2 Pertinence clinique de l'utilisation d'une solution logicielle

Dans le livre *Pharmacie clinique et dispositifs médicaux* édité par l'association nationale des enseignants de pharmacie clinique, le professeur Pierrick Bedouch et ses équipes expliquent que l'IA a su trouver des applications importantes en santé et a contribué à la naissance de la e-santé (418). Cependant, peu de solutions digitales permettent aujourd'hui de lutter contre les IPC.

Certains logiciels de prescription ou sites internet proposent d'accéder à des bases de données sur les incompatibilités, mais elles présentent les biais qui ont été décrits plus haut (pertinence des données, temps et complexité d'utilisation...). Il semble pertinent d'implémenter une solution prodiguant des alertes à l'infirmier (professionnel en charge de l'administration) et proposant des solutions d'administration pour pallier les risques. Dans la littérature, peu d'informations sont disponibles à propos de ces solutions. Un logiciel qui a été développé en service de réanimation au CHU de Grenoble, IPC-Réa, a cependant fait l'objet d'une étude (402). Le logiciel a été créé à partir de données issues de la littérature, il référencait 87 spécialités et 289 IPC. Le logiciel avait pour fonctionnalités l'analyse des IPC et la proposition d'un schéma visuel pour minimiser les incompatibilités et aider à concevoir les perfusions (un nouveau bloc ouvert par IPC). En septembre 2015, un audit a été réalisé (402) et il s'est avéré que le logiciel a permis d'éviter 81 des 116 incompatibilités entre médicaments injectables recensés sans avoir à rajouter de voie d'abord supplémentaire, soit 70%. Dès lors que les patients sont équipés de VVC à quatre lumières, le logiciel a permis d'éviter 90.5% des incompatibilités. Pour certains médicaments comme le solumédrol, le taux d'incompatibilités est par ailleurs passé d'une moyenne de 35% à 0%. Parallèlement, la mise en place des solutions traditionnelles dans le service n'a pas montré d'amélioration dans la réduction des IPC lors de deux premiers audits, alors qu'IPC-réa a permis de diviser par près de deux fois le taux d'IPC ensuite. Les méthodes traditionnelles comprenaient la fiabilisation des traitements dans le logiciel de prescription (solvants, concentrations, débits, ...), des actions de formation, la mise en place d'un tableau croisé d'incompatibilité avec un format poche, la diffusion d'information et l'affichage d'un poster pour la nutrition parentérale.

L'initiative portée par les soignants du CHU de Grenoble dans le développement d'IPC-Réa a permis de mettre en évidence la capacité d'un logiciel informatique en service de soin à réduire le taux d'incompatibilité et à surpasser les méthodes traditionnelles, qui n'ont en revanche pas pu montrer une réduction significative des risques d'IPC. Malheureusement, des contraintes techniques ont empêché l'utilisation du logiciel et il a ainsi disparu des services.

Une initiative chinoise a également mis au point une application mobile permettant de vérifier les incompatibilités et leurs références dans une base de 400 médicaments (401). L'étude a montré que l'application s'avérait efficace et permettait de gagner du temps. Il s'agit de la

première publication sur le développement d'une application mobile de vérification des incompatibilités.

Ces éléments indiquent qu'une solution digitale de lutte contre les incompatibilités disponible pour les soignants, notamment les infirmiers, pourrait s'avérer pertinente et plus utile que les solutions traditionnelles. La suite du document recense des éléments d'enquête menés pour déterminer la pertinence que pourrait apporter un logiciel de lutte contre les IPC en temps réel ainsi que l'étude des résultats du système de suivi d'une application dédiée à la lutte contre les incompatibilités après six mois de mise à disposition auprès des infirmiers d'un service de soins intensifs.

4.2.1 Enquête qualitative auprès des pharmaciens

4.2.1.1 Introduction

L'IPC représente un enjeu significatif pour l'efficacité des traitements et la sécurité des patients. Face à cette problématique, l'intégration d'outils numériques en temps réel pour gérer et prévenir les IPC pourrait s'avérer justifié. Cet article présente les résultats d'une enquête qualitative menée auprès de pharmaciens d'établissements de santé en France, visant à évaluer l'intérêt et les perspectives autour d'une solution logicielle dédiée à la lutte contre les IPC mise directement à disposition des IDE. Cette étude explore également les défis liés à l'implémentation de telles technologies dans des environnements cliniques variés. Pour plus d'exhaustivité, l'enquête a abordé le sujet des IPC au sens large, en ouvrant également sur les problématiques liées aux traitements per os (écrasabilité et mélanges).

4.2.1.2 Matériel et Méthodes

Objectifs de l'étude : L'objectif de cette étude était de recueillir les avis et l'intérêt des pharmaciens d'établissement de santé en France à propos d'une solution logicielle de lutte contre les incompatibilités physico-chimiques (IPC).

Conception de l'étude : L'enquête a été réalisée sous forme d'une étude qualitative basée sur des entretiens téléphoniques rapides, d'une durée maximale de 10 minutes, pour recueillir des informations non influencées sur les perspectives des pharmaciens.

Population de l'étude : 12 établissements de santé à travers la France ont été choisis aléatoirement, et les pharmaciens gérants/responsables ont été interrogés, avec une proposition d'un entretien pour discuter d'une solution logicielle de lutte contre les IPC et recueillir leurs avis en tant que représentants de leur établissement.

Déroulé de l'entretien : L'entretien a débuté par une présentation du logiciel envisagé, conçu pour aider les infirmiers à gérer les IPC. Il a été expliqué que le logiciel permettrait aux infirmiers de rechercher des médicaments, d'observer leurs incompatibilités et des solutions pour les résoudre. Pour les formes IV, les incompatibilités des médicaments entre eux et avec l'environnement ont été mentionnées, tandis que pour les formes orales, les incompatibilités avec l'écrasement, entre mélanges et avec l'alimentation ont été soulignées. La possibilité de visualiser les sources bibliographiques en cas de besoin a également été évoquée avant de poser les questions.

Outil de collecte de données :

Un questionnaire comprenant des questions ouvertes a été utilisé. Les questions étaient les suivantes :

1. Que pensez-vous d'une solution de lutte comme celle décrite ?
2. Quelle fonctionnalité vous intéresseraient ? (IV ou/et per os)
3. Quels seraient, pour vous, les principaux services pertinents ?
4. La connexion du logiciel avec le logiciel de prescription est-elle indispensable ?
5. Quels seraient les points importants à considérer vis-à-vis d'un tel logiciel ?
6. Quelles seraient les autres interlocuteurs à contacter ensuite dans le processus de décision d'un tel logiciel ?
7. Quelles seraient les contraintes potentielles pour l'acquisition d'une telle solution ?

Procédure de collecte de données : Les informations ont été recueillies et compilées dans un tableau comportant les colonnes suivantes : nom de l'établissement, intérêt pour la solution (oui/non, déterminé à partir de la question 1) et les titres des questions 2 à 7. Les entretiens téléphoniques ont été réalisés sur l'ensemble du mois de juin 2023 et ont été anonymisés pour assurer la confidentialité et l'intégrité des réponses.

Analyse des données : Une approche d'analyse thématique a été utilisée pour identifier et classer les thèmes principaux et les modèles de réponse, résumant les perspectives et préoccupations des pharmaciens sur la solution IPC.

4.2.1.3 Résultats

Intérêt général pour la solution IPC : Sur les 12 établissements interrogés, 100% ont exprimé un intérêt pour la solution IPC. La répartition de l'intérêt était uniforme parmi les différents types d'établissements (8 centres hospitaliers, 2 cliniques, 2 hôpitaux privés).

Types de médication IPC identifiés : 67% des établissements (8 sur 12) ont mentionné un intérêt pour les médicaments IV et per os dans l'IPC, 25% des établissements (3 sur 12) ont manifesté un intérêt sur le per os uniquement et les 8% restants se concentraient uniquement sur les formes IV.

Services pertinents dans les établissements : Les services les plus fréquemment cités étaient les soins critiques (42% des établissements, dont 66% parmi ceux intéressés par les formes IV), la gériatrie (50%) et les soins de suite et réadaptation (42%). Des services généraux de médecine/MCO, maternité et oncologie ont été également cités (33%), deux établissements n'ont pas précisé de services (17%).

Nécessité d'interopérabilité et intégration informatique : 75% des établissements (9 sur 12) ont souligné l'importance de l'interopérabilité, dont 42% ont exprimé le besoin d'être connecté (5 sur 12). La collaboration étroite avec les services informatiques a été ouvertement abordée par 25% des établissements (3 sur 12).

Points importants soulevés par les pharmaciens : La robustesse et la validité des données a été mentionnée comme un point clé par 67% des participants (7 sur 12), tandis que le traitement des données contradictoires, l'affichage de solution ou l'importance du rôle du pharmacien ont été évoqués par 17% des sondés (2 sur 12). Également, ont été soulignés des points uniques tels que la promulgation d'information sur les sondes, sur les solutés de dilution, sur les interactions avec les contenants ou sur les nébuliseurs. Certains pharmaciens ont aussi mentionné un intérêt

pour la provenance de sources françaises, la nécessité de ne pas afficher trop de problèmes, la mise à jour régulière ou encore la complémentarité avec les solutions existantes.

Autres parties prenantes impliquées : Parmi les sondés, 58% (7 sur 12) ont indiqué la nécessité d'impliquer la hiérarchie et 17% de faire réaliser un test préalable par les infirmiers.

Contraintes et défis identifiés : La moitié des pharmaciens ont soulevé l'importance d'arriver au bon moment. Les contraintes budgétaires ont été citées pour 33% des établissements (4 sur 12).

4.2.1.4 Discussion

La réponse positive unanime à la solution souligne un besoin clair pour des outils améliorant la gestion des incompatibilités physico-chimiques. La mise en évidence des services de soins intensifs, de la gériatrie et de la réanimation comme étant les plus pertinents pour l'IPC indique des zones où le risque d'incompatibilité est particulièrement présent. L'interopérabilité avec les systèmes informatiques existants est apparue comme un obstacle significatif. La réussite de l'implémentation dépendra de la capacité à intégrer la solution dans les flux de travail existants, minimisant ainsi la perturbation et maximisant l'adoption par le personnel. Les défis liés à la robustesse des données et à l'accès aux sources bibliographiques soulignent également l'importance de la fiabilité et de la validité scientifique dans le développement de telles solutions. D'autre part, les contraintes budgétaires et institutionnelles représentent des obstacles majeurs.

Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, le biais de sélection peut avoir influencé les résultats, étant donné que les participants étaient ceux qui avaient accepté de participer à l'entretien (intérêt préexistant possible). Deuxièmement, la brièveté des entretiens téléphoniques peut avoir limité la profondeur et la nuance des réponses recueillies. Bien que cette méthode ait été choisie pour maximiser la participation, elle peut ne pas avoir permis une exploration complète des perspectives des participants. Enfin, la représentativité des résultats à l'échelle nationale pourrait être limitée. Bien que les hôpitaux aient été sélectionnés aléatoirement, la taille de l'échantillon était relativement petite, et il est possible que les résultats ne reflètent pas fidèlement la diversité et la répartition des établissements de santé en France.

4.2.2 Étude d'utilisation d'un logiciel infirmier : le cas e-harvis

4.2.2.1 Introduction

Il semblerait que le digital puisse jouer un rôle dans la lutte contre les incompatibilités physico-chimiques par sa capacité à proposer un logiciel d'adressage rapide des problématiques spécifiques vécues par les infirmiers. Afin de démontrer la pertinence et les éléments d'intérêt et de considération pour une telle solution, l'étude suivant analyse les résultats du système de suivi d'une application numérique destinée aux infirmiers, e-harvis.

4.2.2.2 Matériel et méthodes

Matériel : Le logiciel e-harvis permet, via une recherche de médicaments, la détection des incompatibilités et la proposition de solutions adaptées pour les éviter. L'outil propose notamment une répartition de médicaments dans les lumières de perfusion afin d'éviter les contacts indésirables. Il choisit ainsi, via des algorithmes, les meilleures combinaisons de médicaments et solutés en tenant compte des règles d'administration des services. Enfin, la solution propose des recommandations pour la préparation et l'administration des médicaments (volumes de dilution, stabilités, débits ..).

Méthodes : Le logiciel a été déployé sur une période de six mois en conditions réelles (à disposition des IDE) dans un service d'hématologie de soins intensifs de 20 lits au CHU de Grenoble, de février à août 2023. Une session partagée a été ouverte pour le service. Nous avons enregistré divers paramètres via le système de suivi intégré au logiciel, incluant le nombre de connexions, les médicaments sélectionnés, les incompatibilités détectées (basées sur la base de données DrugOptimal), les actions prises pour l'organisation des rampes de perfusion, ainsi que les notes et messages issus de la fonctionnalité de contact. Nous avons enfin généré les fréquences des médicaments, les combinaisons de médicaments les plus couramment recherchés et le nombre d'incompatibilités par médicament.

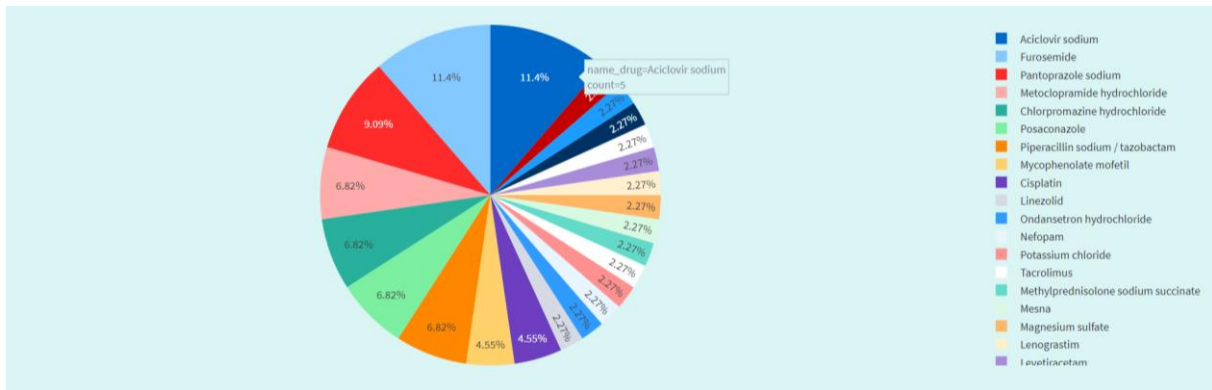


Figure 36 - Requêtes de consultation des recommandations de préparation et administration

Bien que le logiciel ait reçu plusieurs messages depuis la fonctionnalité de contact, aucune note de satisfaction n'a été déposée durant la période des six mois depuis l'application. Trois messages ont été adressés depuis la plateforme :

- Spécification des informations inconnues : Au-delà de l'information d'incompatibilité entre les couples, il a été demandé d'ajouter un signalement pour différencier les couples médicamenteux dont la compatibilité est connue des couples médicamenteux dont la compatibilité est inconnue.
- Ajout d'un médicament manquant : Le maginjectable n'était pas présent dans la base de données, il a été demandé de l'ajouter.
- Un doute a été formulé sur la compatibilité d'un mélange, à savoir le magnésium avec une nutrition parentérale.

4.2.2.4 Discussion

Nombre d'incompatibilités détectées : Avec plusieurs centaines d'IPC potentielles détectées chaque mois dans un service de 20 lits seulement, il semblerait qu'un logiciel compagnon de l'infirmier comme celui étudié soit déjà également en capacité de traiter un grand nombre de risques. A titre de comparaison, une étude a mis en évidence que Stabilis - internationalement reconnu, utilisé et recommandé par de nombreux collèges de pharmaciens - recense environ 2500 tables de compatibilités générées chaque mois sur sa plateforme (419). Ces solutions adressent le corps infirmier et pharmacien, les exploiter en complément pourrait être un atout considérable pour lutter le plus efficacement possible contre la problématique.

Nombre d'incompatibilités par médicament : Cette donnée suggère que certaines associations de médicaments pourraient être plus fréquemment rencontrées ou recherchées par les utilisateurs du logiciel, indiquant des schémas thérapeutiques courants ou des préoccupations spécifiques liées à ces médicaments.

Actions réalisées sur l'organisation des rampes et appel aux recommandations de préparation/administration : Ces données mettent en évidence les pratiques courantes et les fonctions les plus utilisées du logiciel par les IDE. Ceci souligne l'importance des algorithmes et la nécessité de laisser aux soignants la possibilité d'adapter les plans de perfusion. En revanche les recommandations d'utilisation des médicaments ont été peu consultées.

Pertinence d'une solution logicielle en temps-réel : La solution e-harvis, en tant qu'exemple de solution logicielle en temps-réel, suggère une pertinence significative en contexte clinique. Son utilisation quotidienne a permis la détection d'un grand nombre d'incompatibilités, ce qui indique le potentiel de ce type de solution à optimiser la sécurité et la qualité des soins. La constance des connexions au fil du temps suggère une adoption et une intégration réussie dans les flux de travail du personnel infirmier, reflétant ainsi l'utilité perçue et la valeur ajoutée de tels outils.

Éléments d'intérêt et de considération : L'analyse des données recueillies par e-harvis a mis en lumière des tendances d'utilisation qui révèlent les besoins cliniques spécifiques, tels que les médicaments fréquemment utilisés et les interactions les plus courantes. Ces informations sont essentielles afin d'orienter notamment les efforts de formation et d'améliorer les algorithmes adaptatifs. En outre, les retours des utilisateurs via la fonctionnalité de contact sont peu nombreux mais ils soulignent déjà l'importance d'une base de données exhaustive et à jour, ainsi que d'une interface utilisateur intuitive pour faciliter l'expérience clinique et renforcer la confiance dans les recommandations de ces logiciels.

Limites de l'étude : Les limites de cette étude incluent des considérations méthodologiques et contextuelles. Méthodologiquement, la dépendance à un unique logiciel pour la détection des incompatibilités peut introduire un biais si le logiciel a des lacunes dans sa base de données ou ses algorithmes. Le nombre d'IPC récoltées peut également ne pas refléter la vraie prévalence des incompatibilités dans le service, car l'utilisation du logiciel en tant qu'outil « bac à sable » et l'absence de prise en compte des moments d'administration induit un surplus

d'incompatibilité identifié. Le logiciel ne peut pas se substituer à une étude observationnelle en service de soin pour la conjecture du nombre d'IPC. D'un point de vue contextuel, l'étude a été réalisée dans un seul service hospitalier, ce qui peut limiter la généralisabilité des résultats à d'autres contextes ou spécialités médicales. L'absence de groupe contrôle et la non-randomisation des participants pourraient aussi introduire des biais dans les résultats, ils limitent la robustesse de l'étude. De plus, le dysfonctionnement du système de suivi durant deux mois a entraîné une perte de données, affectant potentiellement la continuité et l'intégrité des résultats. Enfin, sans une comparaison directe avec des méthodes traditionnelles de détection des incompatibilités, il est difficile d'évaluer pleinement l'efficacité relative de telles solutions logicielles.

4.3 Conclusion

Le digital semble être la pierre angulaire de nombreux domaines en santé, et l'IPC n'est pas exempté du débat. Pour lutter efficacement contre ces erreurs médicamenteuses, il est important de modéliser le comportement de ces réactions afin de pouvoir prédire en toute situation la compatibilité d'une association. Les administrations IV étant complexes, particulièrement en services de soins critiques, il est nécessaire que l'infirmier puisse avoir à sa disposition des moyens pour être guidé dans sa pratique de soins. Les parties précédentes ont ouvert successivement les perspectives du numérique dans l'accomplissement de ces tâches. Ainsi, les problématiques associées à l'IPC peuvent être comprises – au travers de la prédiction informatique - et adressées au bon moment avec une solution adaptée. De nombreux efforts sont encore à constituer, et cette thèse a montré combien il était important de proposer des données robustes et de démontrer par l'étude la performance et les bénéfices tirés du digital.

THÈSE SOUTENUE PAR : LUGAN FLACHER

TITRE :

INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES MÉDICAMENTEUSES : ÉTAT DE L'ART ET PERSPECTIVES

CONCLUSION :

Ce travail de thèse dresse le portrait des incompatibilités physico-chimiques des médicaments (IPC), d'abord par la rédaction d'un état de l'art visant à établir le champ d'application, l'évolution de la problématique et les mécanismes des IPC. Ensuite, nous avons étudié le cas spécifique des IPC des médicaments intraveineux (IV) en pratique clinique, un état de l'art spécifique a été réalisé avant de discuter, au travers d'études et enquêtes, de l'intérêt du numérique en tant que perspective pour la lutte contre les IPC.

La première partie dépeint un tour d'horizon historique et pratique : nous avons montré – au travers des différentes considérations dans la littérature - que le champ d'application des IPC est aussi vaste que complexe : le sujet peut concerner le formulateur comme le clinicien, certaines interactions ont lieu dans l'organisme avec des composés biologiques, d'autres sont dépendantes de l'état du patient. Qu'il s'agisse de formes injectables ou de comprimés qui sont parfois écrasés, mélangés entre eux ou avec l'alimentation, le patient peut être exposé à une succession de risques, tels que l'apparition de produits nocifs ou une perte en principe actif. Pour l'aspect historique, nous avons balayé les grands écrits pour retracer l'évolution du sujet et de ses considérations. Il s'avère que l'homme a toujours cherché à comprendre et maîtriser ce phénomène. Après l'empirisme de l'antiquité, la sortie du moyen-âge laissera place aux premières conceptualisations du problème et à sa compréhension au 17-18e avec le développement de la chimie. Au milieu du 20e siècle, nous voyons que le risque lié à la préparation des formulations a été largement absorbé par l'industrie pharmaceutique. Aujourd'hui, le pharmacien fait face à d'autres préoccupations, particulièrement vis-à-vis de la médication injectable couramment utilisée en milieu hospitalier et source d'IPC. Au début de notre nouveau millénaire, la connaissance du sujet s'est généralisée avec l'avènement d'internet et le développement de bases de données et logiciels, elle est aujourd'hui complétée par l'intelligence artificielle. Enfin, nous avons étudié les mécanismes d'IPC. Parmi les mécanismes physiques, il y a notamment la précipitation, les interactions avec les matériaux (lixiviation, adsorption...) et la rupture mécanique de forme (écrasement, ouverture). Pour les mécanismes chimiques, les principaux sont l'hydrolyse et l'oxydation (qui interviennent souvent à l'étape de formulation/conservation) et la réaction acide-base (fréquemment due à l'étape d'administration, notamment lors des contacts entre formes IV).

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, nous avons traité le cas spécifique des IPC liées aux médicaments IV en pratique clinique. Dans ce contexte, nous avons d'abord proposé un état des lieux. En services de soins critiques, la littérature démontre que jusqu'à 80% des médicaments IV seraient préparés avec le mauvais diluant, et qu'environ 70% des prescriptions contiennent au minimum une IPC, avec en moyenne $4,0 \pm 3,3$ incompatibilités par ordonnance. Ainsi, entre 16% et 32% des médicaments en pratique seraient en situation d'IPC, et souvent, nous ne connaissons pas la compatibilité de nombreux couples médicamenteux (jusqu'à 77,8% de lacunes). Alors que près de 50% des situations s'adressent à des combinaisons supérieures à deux médicaments, les études à ce sujet restent très rares, la donnée de compatibilité disponible est donc souvent éloignée des situations cliniques réelles. Peu d'études se sont intéressées aux conséquences directes des IPC, mais tous s'accordent à dire que l'IPC peut être responsable de perte d'efficacité et de toxicité. Certaines études, bien que limitées, pointent du doigt la gravité de ces IPC, énonçant qu'elles majorent de 25% les complications et la durée d'hospitalisation en soins intensifs, ou encore que 20% d'entre elles pourraient mettre en jeu le pronostic vital des patients. L'IPC pourrait également avoir un impact sur le niveau de préoccupation des soignants, le temps de soins et les dépenses de santé, plusieurs éléments

de réflexion ont été consignés à ce sujet. Pour détecter ces IPC, nous avons mis en lumière les méthodes employées, principalement l'inspection visuelle qui est suivie des méthodes instrumentales, telles que les compteurs de particules ou turbidimètre (pour l'incompatibilité physique) ou l'analyse chimique avec la chromatographie liquide haute performance, qui reste utilisée dans 9% des situations seulement. Les solutions de lutte traditionnelles ont aussi été référencées (consultation d'information, tableaux d'incompatibilités, filtres...), mais elles comportent toutes des limites, et les IPC persistent en pratique clinique. Les contraintes principales peuvent être : la difficulté de consultation, le manque de données, le temps d'analyse et le manque de solution effective après avoir objectivé un problème. Enfin, via deux études réalisées sur une base de données utilisant des modèles informatiques pour prédire l'incompatibilité physico-chimique et une enquête auprès des soignants, nous avons montré que le digital semblerait offrir une perspective de choix. Le numérique aurait ainsi la capacité d'accélérer le développement des connaissances sur les IPC, il pourrait aussi être mis à disposition des soignants pour apporter une solution pratique et spécifique. Parmi les défis, il sera nécessaire de fiabiliser les données produites, continuer les efforts de recherche pour adresser les véritables situations cliniques rencontrées et structurer une offre logicielle exploitable rapidement et efficacement par les soignants.

En conclusion, la compatibilité physique et chimique des médicaments est un réel enjeu et un sujet aussi vaste que complexe. Les avancées successives offrent aujourd'hui la possibilité de modéliser les comportements de l'IPC. Il semble que le chemin soit encore long avant de pouvoir, avec certitude, détecter instantanément une incompatibilité sur un mélange de plusieurs médicaments en conditions variables (formulations, concentrations, débits, matériaux, etc.) et proposer une solution intelligente entièrement adaptée à la situation clinique et aux contraintes des soignants et du patient. Cependant, le numérique semble tout de même offrir de belles perspectives à ce propos. Des progrès sont encore attendus sur l'acquisition et la validation des données informatiques ainsi que le développement et la démonstration médico-économique des solutions logicielles d'adressage.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 5/02/24

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE




Pr Michel SÈVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



Dr Claire Chapuis

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE



Pr Pierrick BEDOUCH
Pharmacien PU-PH
Coordonnateur DES
Pharmacie Hospitalière
UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
Dr Pierrick Bedouch



BIBLIOGRAPHIE

1. Ranchin F. Oeuvres pharmaceutiques de M. François Ranchin,... Assavoir un traicté général de la pharmacie ; ensemble un docte commentaire sur les quatre théorèmes et canons de Mesue, avec deux excellents traictez, l'un des simples médicaments purgatifs, et l'autre des venins. Le tout accompagné de disputes,... P. Ravaud; 1628. 910 p.
2. Charas M. Pharmacopée royale galénique et chymique. L'Auteur; 1676. 1140 p.
3. The Medical and Physical Journal. R. Phillips; 1812. 554 p.
4. Moinet F. Incompatibility as Applied to Medicine. Edinb Med J. mai 1877;22(11):1042-5.
5. England JW. INCOMPATIBILITY IN PRESCRIPTIONS. Am J Pharm [Internet]. janv 1890 [cité 17 juin 2023];62. Disponible sur:
<https://www.proquest.com/openview/b3b73f5056ff1dc0e45e558ba07f6643/1?pq-origsite=gscholar&cbl=41445>
6. Summytt ET. Incompatibility. J Natl Med Assoc. 1912;4(1):38-41.
7. Département de Pharmacie. Faculté de Médecine d'Annaba – Algérie., Chaabna M, Aissa L, Debbah F, Taleb N. Physico-chemical incompatibilities. Batna J Med Sci BJMS. 31 déc 2014;1(2):107-10.
8. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. Ann Intensive Care. 13 juill 2012;2:28.
9. Dave V, Haware R, Sangave N, Sayles M, Popielarczyk M. Drug-Excipient Compatibility Studies in Formulation Development: Current trends and techniques. AAPS FDD Sect Newsl - January 2015. 31 janv 2015;
10. Júlio TA, Zâmara IF, Garcia JS, Trevisan MG. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulation. Braz J Pharm Sci. déc 2013;49:645-51.
11. Chattopadhyay P, Shekunov BY, Yim D, Cipolla D, Boyd B, Farr S. Production of solid lipid nanoparticle suspensions using supercritical fluid extraction of emulsions (SFEE) for pulmonary delivery using the AERx system. Adv Drug Deliv Rev. 10 juill 2007;59(6):444-53.

12. Masson E. EM-Consulte. [cité 22 sept 2023]. Drug Storage and Stability. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/513841/drug-storage-and-stability>
13. De Villiers M. Compatibility and Stability of Drug Products and Preparations. In 2009. p. 672-701.
14. Sriram S, Aishwarya S, Moithu A, Sebastian A, Kumar A. Intravenous Drug Incompatibilities in the Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital in India: Are they Preventable? *J Res Pharm Pract.* 2020;9(2):106-11.
15. Mei TS, Wang DH, Yu JQ. Expedient Drug Synthesis and Diversification via ortho-C-H Iodination using Recyclable PdI₂ as the Precatalyst. *Org Lett.* 16 juill 2010;12(14):3140-3.
16. Weeranoppanant N, Adamo A. In-Line Purification: A Key Component to Facilitate Drug Synthesis and Process Development in Medicinal Chemistry. *ACS Med Chem Lett.* 12 déc 2019;11(1):9-15.
17. Beney C, Hadjeri M, Mariotte AM, Boumendjel A. A convenient method for the synthesis of 3,5,7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones. *Tetrahedron Lett.* 1 sept 2000;41(36):7037-9.
18. Eymery M, Tran-Nguyen VK, Boumendjel A. Diversity-Oriented Synthesis: Amino Acetophenones as Building Blocks for the Synthesis of Natural Product Analogs. *Pharmaceuticals.* nov 2021;14(11):1127.
19. Incompatibilities of Pharmaceutical Excipients with Active Pharmaceutical Ingredients: A Comprehensive Review | *Journal of Excipients and Food Chemicals* [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://ojs.abo.fi/ojs/index.php/jefc/article/view/26>
20. Rojek B, Wesolowski M. Compatibility studies of hydrocortisone with excipients using thermogravimetric analysis supported by multivariate statistical analysis. *J Therm Anal Calorim.* 1 janv 2017;127(1):543-53.
21. Allen LV Jr, Levinson RS, Phisutsinhop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm.* 1 sept 1977;34(9):939-43.
22. Miranda TMM, Ferraresi A de A. Compatibility: drugs and parenteral nutrition. *Einstein.* 2016;14(1):52-5.

23. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-Drug Interactions. *Oman Med J.* mars 2011;26(2):77-83.
24. Chadha R, Bhandari S. Drug-excipient compatibility screening--role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J Pharm Biomed Anal.* janv 2014;87:82-97.
25. Sautou V, Chopineau J, Gremeau I, Chevrier R, Bruneaux F. Compatibility with medical plastics and stability of continuously and simultaneously infused isosorbide dinitrate and heparin. *Int J Pharm.* 4 juill 1994;107(2):111-9.
26. Luo S, McSweeney KM, Wang T, Bacot SM, Feldman GM, Zhang B. Defining the right diluent for intravenous infusion of therapeutic antibodies. *mAbs.* 27 nov 2019;12(1):1685814.
27. May P. DRUG INCOMPATIBILITY.: A NOTE ON GENERAL PRINCIPLES FOR THE GUIDANCE OF PRACTITIONERS. *The Lancet.* 29 mars 1924;203(5248):666-8.
28. Lysis of Human Red Blood Cells 1: Effect of Contact Time on Water Induced Hemolysis | PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://journal.pda.org/content/50/4/223.short>
29. Brown MJ, Willis T, Omalu B, Leiker R. Deaths Resulting From Hypocalcemia After Administration of Edetate Disodium: 2003-2005. *Pediatrics.* 1 août 2006;118(2):e534-6.
30. Sautou-Miranda V, Levadoux E, Groueix MT, Chopineau J. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers. *Int J Pharm.* 22 mars 1996;130(2):251-5.
31. Tokhadzé N, Sahnoune M, Devémy J, Dequidt A, Goujon F, Chennell P, et al. Insulin Adsorption onto PE and PVC Tubings. *ACS Appl Bio Mater.* 20 juin 2022;5(6):2567-75.
32. Bernard L, Masse M, Boeuf B, Chennell P, Decaudin B, Durand N, et al. Medical devices used in NICU: The main source of plasticisers' exposure of newborns. *Sci Total Environ.* 1 févr 2023;858:159994.
33. Pfeifle CE, Adler DS, Gannaway WL. Phenytoin sodium solubility in three intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm.* mars 1981;38(3):358-62.
34. Tse CS, Abdullah R. Dissolving phenytoin precipitate in central venous access device. *Ann Intern Med.* 15 juin 1998;128(12 Pt 1):1049.

35. Peyman GA, Hosseini K. Combination Therapies in Ophthalmology: Implications for Intravitreal Delivery. *J Ophthalmic Vis Res.* janv 2011;6(1):36-46.
36. Ascorbate oxidation by iron, copper and reactive oxygen species: review, model development, and derivation of key rate constants | *Scientific Reports* [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-86477-8>
37. Berger TM, Polidori MC, Dabbagh A, Evans PJ, Halliwell B, Morrow JD, et al. Antioxidant Activity of Vitamin C in Iron-overloaded Human Plasma *. *J Biol Chem.* 20 juin 1997;272(25):15656-60.
38. De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci PWS.* août 2010;32(4):520-9.
39. Thickening-agents-and-interactions. 2020.
40. VERGER P. LA POLITIQUE DU MEDICAMENT.
41. Patel P, Ahir K, Patel V, Manani L, Patel C. Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development.
42. Handbook of the pharmaceutical excipients.
43. Rogers HJ. Food & Medicine incompatibility. *R Soc Health J.* 1 févr 1982;102(1):24-8.
44. Hathcock J. *Nutrition and Drug Interrelations.* Elsevier; 2012. 950 p.
45. Djerroud L, Leclair G, Sullivan T, Dagenais-Beaulé V. Visual compatibility and particle counter evaluations of syringes of intramuscular psychotropic coadministered solutions. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 24 août 2022 [cité 5 janv 2023]; Disponible sur: <https://ejhp.bmj.com/content/early/2022/08/24/ejhpharm-2022-003378>
46. Briscoe CJ, Hage DS. Factors affecting the stability of drugs and drug metabolites in biological matrices. *Bioanalysis.* avr 2009;1(1):205-20.
47. Farhan M, McCallion N, Bennett J, Cram A, O'Brien F. Stability and compatibility of parenteral nutrition solutions; a review of influencing factors. *Eur J Pharm Biopharm.* 1 juin 2023;187:87-95.

48. Nurzyńska K, Booth J, Roberts CJ, McCabe J, Dryden I, Fischer PM. Long-Term Amorphous Drug Stability Predictions Using Easily Calculated, Predicted, and Measured Parameters. *Mol Pharm.* 8 sept 2015;12(9):3389-98.
49. Akash MSH, Rehman K, éditeurs. *Drug Stability and Chemical Kinetics* [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-6426-0>
50. De Winter S, Vanbrabant P, Vi NTT, Deng X, Spriet I, Van Schepdael A, et al. Impact of Temperature Exposure on Stability of Drugs in a Real-World Out-of-Hospital Setting. *Ann Emerg Med.* 1 oct 2013;62(4):380-387.e1.
51. Luca T, Bishara R, Seevers R. A Stability Program for the Distribution of Drug Products. *Pharm Technol.* 1 juill 2004;28.
52. Sautou-Miranda V, Libert F, Grand-Boyer A, Gellis C, Chopineau J. Impact of deep freezing on the stability of 25 mg/ml vancomycin ophthalmic solutions. *Int J Pharm.* 2 mars 2002;234(1):205-12.
53. Abou-Raya: Effect of ordinary cooking procedures... - Google Scholar [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Effect%20of%20ordinary%20cooking%20procedures%20on%20tetracycline%20residues%20in%20chicken%20meat&publication_year=2013&author=S.H.%20Abou-Raya&author=A.R.%20Shalaby&author=N.A.%20Salama&author=W.H.%20Emam&author=F.M.%20Mehaya
54. Herbig AL, Renard CMGC. Factors that impact the stability of vitamin C at intermediate temperatures in a food matrix. *Food Chem.* 1 avr 2017;220:444-51.
55. Boccardi G. Autoxidation of drugs: prediction of degradation impurities from results of reaction with radical chain initiators. *Farm Soc Chim Ital* 1989. juin 1994;49(6):431-5.
56. Stability of Antimicrobial Drug Molecules in Different Gravitational and Radiation Conditions in View of Applications during Outer Space Missions - PMC [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069917/>
57. Moore D. Photophysical and Photochemical Aspects of Drug Stability. In 2004. p. 9-40.

58. Mehta P, Bhayani D. Impact of space environment on stability of medicines: Challenges and prospects. *J Pharm Biomed Anal.* 20 mars 2017;136:111-9.
59. Xu Y, Li H, Sun N, Yao B, Dai W, Wang J, et al. Dry Powder Formulations for Inhalation Require a Smaller Aerodynamic Diameter for Usage at High Altitude. *J Pharm Sci.* 1 oct 2023;112(10):2655-66.
60. Titosky JTF, Morin CMD, Suderman JD, Olfert JS, Finlay WH, Vehring R. The Effect of Altitude on Inhaler Performance. *J Pharm Sci.* 1 juill 2014;103(7):2116-24.
61. Bisrat M, Nyström C. Physicochemical aspects of drug release. VIII. The relation between particle size and surface specific dissolution rate in agitated suspensions. *Int J Pharm.* 1 nov 1988;47(1):223-31.
62. Surakitbanharn Y, Simamora P, Ward GH, H. Yalkowsky S. Precipitation of pH solubilized phenytoin. *Int J Pharm.* 22 août 1994;109(1):27-33.
63. Melander A. Influence of Food on the Bioavailability of Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1 oct 1978;3(5):337-51.
64. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* 1 nov 2017;77(17):1833-55.
65. O’Shea JP, Holm R, O’Driscoll CM, Griffin BT. Food for thought: formulating away the food effect – a PEARRL review. *J Pharm Pharmacol.* 1 avr 2019;71(4):510-35.
66. Winstanley PA, Orme ML. The effects of food on drug bioavailability. *Br J Clin Pharmacol.* déc 1989;28(6):621-8.
67. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of Levothyroxine When Coadministered with Various Calcium Formulations. *Thyroid®.* mai 2011;21(5):483-6.
68. Uesawa Y, Tsuji N. Bananas decrease acetaminophen potency in in vitro assays. *PLOS ONE.* 12 oct 2018;13(10):e0205612.
69. Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1978;3(5):337-51.
70. Enhancement by food of canrenone bioavailability from spironolactone - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/872489/>

71. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide enhanced by concomitant intake of food. *Eur J Clin Pharmacol.* 17 mai 1978;13(2):125-8.
72. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Enhancement of the gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide by propantheline. *Eur J Clin Pharmacol.* 30 juill 1978;13(5):385-7.
73. Barr WH, Adir J, Garrettson L. Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12(5):779-84.
74. Melander A, Danielson K, Hanson A, Jansson L, Rerup JC, Scherstén B, et al. Reduction of isoniazid bioavailability in normal men by concomitant intake of food. *Acta Med Scand.* 1976;200(1-2):93-7.
75. Neuvonen PJ, Turakka H. Inhibitory effect of various iron salts on the absorption of tetracycline in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 23 août 1974;7(5):357-60.
76. Influence of food on the absorption of phenytoin in man | SpringerLink [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00618516>
77. Levy RH, Pitlick WH, Troupin AS, Green JR, Neal JM. Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. *Clin Pharmacol Ther.* juin 1975;17(6):657-68.
78. Wollmer E, Karkossa F, Freerks L, Hetberg AE, Neal G, Porter J, et al. A Biopredictive In Vitro Approach for Assessing Compatibility of a Novel Pediatric Hydrocortisone Drug Product within Common Pediatric Dosing Vehicles. *Pharm Res.* 24 sept 2020;37(10):203.
79. Current methods for predicting human food effect - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18500565/>
80. Wells KA, Losin WG. In vitro stability, potency, and dissolution of duloxetine enteric-coated pellets after exposure to applesauce, apple juice, and chocolate pudding. *Clin Ther.* juill 2008;30(7):1300-8.
81. Jurecki ER, Cunningham A, Mahoney JJ, Tingley D, Chung S, James N, et al. Sapropterin Dihydrochloride Mixed With Common Foods and Beverages. *Top Clin Nutr.* oct 2014;29(4):325-31.

82. Aug 20 F| H 3030 | P, Print 2011 |. Home & Garden Information Center | Clemson University, South Carolina. [cité 15 sept 2023]. Canning Foods—the pH Factor. Disponible sur: <https://hgic.clemson.edu/factsheet/canning-foods-the-ph-factor/>
83. Teall E. Medicine and Doctoring in Ancient Mesopotamia. *Gd Val J Hist* [Internet]. 1 oct 2014;3(1). Disponible sur: <https://scholarworks.gvsu.edu/gvjh/vol3/iss1/2>
84. The Largest Surviving Medical Treatise from Ancient Mesopotamia : History of Information [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.historyofinformation.com/detail.php?id=2155>
85. Sushruta Samhita. 600.
86. Major RH. The Papyrus Ebers. *Ann Med Hist.* sept 1930;2(5):547-55.
87. Papyrus Ebers [Internet]. 16ème siècle avant J.C. Disponible sur: https://www.google.fr/books/edition/Papyrus_Ebers/oI0IAAAAIAAJ?hl=fr&gbpv=1&dq=papyrus+ebers&printsec=frontcover
88. Hippocrate. Corpus Hippocratique [Internet]. 400apr. J.-C. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6267166m/f259.image.r=melange#>
89. Discorides. De materia medica [Internet]. 50apr. J.-C. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b105467843>
90. Galien C. Cinquiesme livre des simples de Galien. Chés Estienne Dolet; 150apr. J.-C. 172 p.
91. Chesnaye N de L. La nef de santé (par N. de La Chesnaye) avec le gouuernail du corps humain (attr. à Benedictus de Nursia) et la condannacion des bancquetz a la louenge de diepte et sobriete et le traictie des passions de lame (attr. a Benedictus de Nursia). 1507. 208 p.
92. Papon J. Secrets du troisieme et dernier notaire de Jean Papon, conseiller du roy, et lieutenant general au bailliage de Forests. par Iean de Tournes; 1578. 876 p.
93. Benedicti FJ. La Somme des pechez et le remede d'iceux. Pesnot; 1584. 1578 p.
94. Justinus martyr S. Les Oeuvres ... Mises De Grec En Francois Par Jan de Maumont. Michel de Vascosan; 1554. 638 p.

95. Bodin J. Le Theatre de la natura vniuerselle de Iean Bodin iurisc. Auquel on peut contempler les causes efficientes & finales de toutes choses desquelles l'ordre est continué par questions & responce en cinq livres. Traduict du latin par M. François de Fougerolles .. par Iean Pillehotte à l'enseigne de nom de Jesus; 1597. 996 p.
96. Nicot J. Le grand dictionnaire François-Latin. De Jacob Stoer; 1599. 1008 p.
97. Nouveau Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques illustré de figures intercalées dans le texte: Rédigé par (un grand nombre de savants). Directeur de la rédaction: Jaccoud. Baillièere et fils; 1872. 802 p.
98. Aignan. L'ancienne médecine à la mode ou le sentiment uniforme d'Hippocrate et de G... - Google Books [Internet]. 1693 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: https://www.google.fr/books/edition/L_ancienne_m%C3%A9decine_%C3%A0_la_mode_ou_le_se/FIGjbOzRoMAC?hl=fr&gbpv=1&dq=medecine+incompatible&pg=PA214&printsec=frontcover
99. Lemery N (1645 1715) A du texte. Cours de chymie contenant la manière de faire les opérations qui sont en usage dans la médecine, par une méthode facile ... Par M. Lemery,... Nouvelle édition, revue, corrigée... Par M. Baron [Internet]. 1757 [cité 18 juin 2023]. 782 p. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k918604>
100. Cullen W. A treatise of the materia medica [Internet]. 1789 [cité 17 juin 2023]. Disponible sur: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-2548014R-mvset>
101. Bigelow J. A Treatise on the Materia Medica: Intended as a Sequel to the Pharmacopoeia of the United States: Being an Account of the Origin, Qualities and Medical Uses of the Articles and Compounds, which Constitute that Work, with Their Modes of Prescription and Administration [Internet]. C. Ewer; 1822. 442 p. Disponible sur: https://www.google.fr/books/edition/A_Treatise_on_the_Materia_Medica/KUF3Q85ShWEC?hl=fr&gbpv=1&dq=a+treatise+on+the+materia+medica+:+intended+as+a+sequel&printsec=frontcover
102. Shoemaker JV. A Practical treatise on materia medica and therapeutics. F.A. Davis; 1908. 1290 p.

103. Di Paolo E. Incompatibilités des médicaments Mini symposium de Médecine intensive 18 mars 2010 injectables : que faut-il savoir ? [Internet]. Disponible sur:
https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_presentation_edip_incomp_sia.pdf
104. Kluyskens JF. Matière médicale pratique: contenant l'histoire des médicaments, leurs vertus, leurs compositions officinales, leur application aux diverses maladies ... Stéven; 1826. 668 p.
105. DORVAULT FLM. L'Officine, ou répertoire général de pharmacie pratique ... Deuxième édition, augmentée, etc. 1847. 906 p.
106. Journal de médecine de Lyon. Guilbert; 1848. 492 p.
107. Bouchardat A. Formulaire vétérinaire: contenant le mode d'action, l'emploi et les doses des médicaments, simples et composés, prescrits aux animaux domestiques par les médecins français et étrangers. Germer-Baillière; 1849. 720 p.
108. Records and Briefs of the United States Supreme Court. 1832. 984 p.
109. Welsch M, Dustin P. Eight Colloquia on Clinical Pathology. Presses académiques européennes; 1958. 1104 p.
110. Panel discussion: drug interaction in relation to acute poisoning. Proc R Soc Med. nov 1965;58(11 Pt 2):995-8.
111. Landahl HD. Theoretical considerations on potentiation in drug interaction. Bull Math Biophys. 1 mars 1958;20(1):1-23.
112. KIVALINA V, VI G. ETUDE DE L'ACTION ASSOCIEE DES ANTIBIOTIQUES AVEC LE PROPOLIS. ETUDE ACTION Assoc Antibiot AVEC PROPOLIS. 1973;
113. BESSIN P, F H, MF M, J T. MODIFICATIONS DES TOXICITES AIGUEES DE LA DIGITALINE ET DU CIK PAR ADMINISTRATION D'UN NOUVEAU CARDIOTROPE: LE (DICHLORO-2,3 METHOXY-4) PHENYL FURYL-2 O-(DIETHYLAMINOETHYL)-CETONE-OXIME (ANP 4364). Modif TOXICITES AIGUEES Digit CIK PAR Adm UN Nouv CARDIOTROPE DICHLORO-23 METHOXY-4 PHENYL FURYL-2 O-DIETHYLAMINOETHYL-CETONE-OXIME ANP 4364. 1975;

114. Sjöqvist F, Böttiger Y. Historical perspectives: drug interactions – it all began with cheese. *J Intern Med.* 2010;268(6):512-5.
115. Howlett H. Treatment by Alcoholic and Saline Fluids. *The lancet.* 1849;The lancet.
116. Feldmann H. [History of injections. Pictures from the history of otorhinolaryngology highlighted by exhibits of the German History of Medicine Museum in Ingolstadt]. *Laryngorhinootologie.* avr 2000;79(4):239-46.
117. Norn S, Kruse PR, Kruse E. [On the history of injection]. *Dan Med Arbog.* 2006;34:104-13.
118. Transactions of Branches. *Br Med J.* 25 nov 1865;2(256):551-4.
119. Construire le tableau périodique des éléments Pour une utilisation pédagogique d'informations historiques. 1994;88.
120. RUDDIMAN EA. INCOMPATIBLES. *J Am Med Assoc.* 15 oct 1898;XXXI(16):916-8.
121. Pope HS. Of Interest to Pharmacists: Incompatibility. *J Natl Med Assoc.* 1910;2(4):361-6.
122. Secord GL. Correctable Pharmaceutical and Chemical Incompatibilities. *J Am Pharm Assoc.* mai 1936;25:428-32.
123. Campbell H. NOTES ON INCOMPATIBILITIES IN PRESCRIPTIONS. - ProQuest. *Am J Pharm* [Internet]. 1888 [cité 17 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/a6748ad9028c3b1b3062d6cd4216289f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=41445>
124. Hill EC. Medicinal incompatibility, *Medical Record* [Internet]. Vol. 47. 1895 [cité 17 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/0874c12ff79f5fec8cb6d4089de8b811/1?pq-origsite=gscholar&cbl=40146>
125. Incompatibility in Prescriptions and How to Avoid It, to Which is Added a Dictionary of Incompatibilities. *J Am Med Assoc.* 3 mai 1930;94(18):1433.
126. Born M, Jordan P. Zur Quantenmechanik. *Z Für Phys.* 1 déc 1925;34(1):858-88.
127. Wurtz A. La théorie atomique. Félix Alcan; 1889. 354 p.

128. The evolution of the pharmaceutical industry: *Business History*: Vol 57, No 5 [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00076791.2014.975119>
129. Bogash RC. Compatibilities and Incompatibilities of Some Parenteral Medication. *Bull Am Soc Hosp Pharm*. 1 août 1955;12(4):445-8.
130. Taub A, Katz IV, Katz M. The stability of thiamine hydrochloride and mono-nitrate in parenteral vitamin B complex and iron solutions. *J Am Pharm Assoc*. 1949;38(3):119-22.
131. Majors R. Historical Developments in HPLC and UHPLC Column Technology: The Past 25 Years. *LCGC N Am*. 1 nov 2015;33(11):818-40.
132. SPECTROMÉTRIE DE MASSE - *Encyclopædia Universalis* [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/spectrometrie-de-masse/>
133. Parker EA. Solution Additive Chemical Incompatibility Study. *Am J Hosp Pharm*. 1 août 1967;24(8):434-9.
134. Webb JW. Handbook on Injectable Drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1 août 1977;34(8):890.
135. Newton DW. Physicochemical Determinants of Incompatibility and Instability in Injectable Drug Solutions and Admixtures. *Am J Hosp Pharm*. 1 oct 1978;35(10):1213-22.
136. Gould Teddie, Roberts RJ. Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration. *J Pediatr*. 1 sept 1979;95(3):465-71.
137. New Products and Services in I.V. Therapy. *J Infus Nurs*. avr 1985;8(2):174.
138. Lee RB, Buckner M, Sharp KW. Do Multi-lumen Catheters Increase Central Venous Catheter Sepsis Compared to Single-lumen Catheters? *J Trauma Acute Care Surg*. oct 1988;28(10):1472.
139. Farber BF. The Multi-lumen Catheter: Proposed Guidelines for Its Use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mai 1988;9(5):206-8.
140. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The impact on drug mass flow rate of interrupting and resuming carrier fluid flow: an in vitro study on a multi-lumen infusion device: 12AP4-6. *Eur J Anaesthesiol EJA*. juin 2012;29:184.

141. Josepha S. The History of the Internet [Internet]. 2023 [cité 24 juin 2023]. Disponible sur:
https://books.google.fr/books?id=bhKdAAAACAAJ&dq=history+of+internet&hl=fr&newbks=1&newbks_redir=0&sa=X&redir_esc=y
142. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 24 juin 2023]. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
143. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): The state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2011;69(1):30-7.
144. Fekadu T, Teweldemedhin M, Esrael E, Asgedom SW. Prevalence of intravenous medication administration errors: a cross-sectional study. *Integr Pharm Res Pract.* 31 janv 2017;6:47-51.
145. Graciele O, Samara O, Maiara M, Tamiris M. Drug incompatibility in the ICU: review of implications in nursing practice. *Eletr Enf.* 2017;
146. Hecq JD, Krämer I, Vigneron J. European Databases on Stability and Compatibility of Injectable Medicinal Products in Europe. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 1 sept 2019;4(3-4):113-7.
147. Suzuki S, Mochizuki N, Iwamoto AI, Yoshida M, Murakami A, Ikegawa K, et al. Comparative evaluation of a website for drug incompatibility: Stabilis, Trissel's Handbook and the currently available tools in Japan. *Eur J Oncol Pharm.* mars 2018;1(1):e0001.
148. ASHP, Lexi-Comp Partner to Bring Clinicians Relevant Drug Information at the Point-of-Care [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur:
<https://www.newswise.com/articles/ashp-lexi-comp-partner-to-bring-clinicians-relevant-drug-information-at-the-point-of-care#!>
149. DrugOptimal - Logiciel d'aide à l'administration [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.drugoptimal.com/>
150. Labrosse D, Flacher L, Bachelart T, Boumendjel A. Incompatibility of Y-Site Administered Drugs: the Case of Acyclovir and Ciprofloxacin. 2023.
151. Wang N, Sun H, Dong J, Ouyang D. PharmDE: A new expert system for drug-excipient compatibility evaluation. *Int J Pharm.* 25 sept 2021;607:120962.

152. Song F, Tan S, Dou Z, Liu X, Ma X. Predicting combinations of drugs by exploiting graph embedding of heterogeneous networks. *BMC Bioinformatics*. 11 janv 2022;23.
153. Yang Y, Gao D, Xie X, Qin J, Li J, Lin H, et al. DeepIDC: A Prediction Framework of Injectable Drug Combination Based on Heterogeneous Information and Deep Learning. *Clin Pharmacokinet*. déc 2022;61(12):1749-59.
154. Patel S, Patel M, Kulkarni M, Patel MS. DE-INTERACT: A machine-learning-based predictive tool for the drug-excipient interaction study during product development— Validation through paracetamol and vanillin as a case study. *Int J Pharm*. 25 avr 2023;637:122839.
155. Maqueda-Palau M, Pérez-Juan E, Arévalo-Rubert MJ, Amorós-Cerdá SM, Ribas-Nicolau B. [Physical compatibility of amiodarone in continuous infusion]. *Enfermeria Clin*. 2011;21(1):25-9.
156. Foushee JA, Fox LM, Gormley LR, Lineberger MS. Physical compatibility of cisatracurium with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 mars 2015;72(6):483-6.
157. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Klingmüller M, Bonnabry P. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(3):416-24.
158. Strom JG, Miller SW. Stability of drugs with enteral nutrient formulas. *DICP Ann Pharmacother*. févr 1990;24(2):130-4.
159. STABILITÉ DES MÉDICAMENTS. Présenté par D r CHIKH - PDF Free Download [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/60378712-Stabilite-des-medicaments-presente-par-d-r-chikh.html>
160. Stawny M, Nadolna M, Jelińska A. In vitro compatibility studies of vancomycin with ready-to-use parenteral nutrition admixtures for safer clinical practice. *Clin Nutr Edinb Scotl*. août 2020;39(8):2539-46.
161. Wünsch I, Finke JH, John E, Juhnke M, Kwade A. Influence of the drug deformation behaviour on the predictability of compressibility and compactibility of binary mixtures. *Int J Pharm*. 15 oct 2022;626:122117.
162. Donnelly RF. Stability of Levodopa/Carbidopa Rectal Suspensions. *Hosp Pharm*. déc 2016;51(11):915-21.

163. Ceschel GC, Maffei P, Borgia SL, Ronchi C, Rossi S. Development of a Mucoadhesive Dosage Form for Vaginal Administration. *Drug Dev Ind Pharm.* 1 janv 2001;27(6):541-7.
164. Begum SG, Reddy YD, Divya BS, Komali PK, Sushmitha K, Ruksar S. PHARMACEUTICAL INCOMPATIBILITES: A REVIEW. *Asian J Pharm Res Dev.* 31 déc 2018;6(6):56-61.
165. Sm A, Aa A, Ag E. Improved dissolution rate of indomethacin by adsorbents. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. avr 1998 [cité 24 nov 2023];24(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9876600/>
166. Weir SJ, Myers VA, Bengtson KD, Ueda CT. Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets. *Am J Hosp Pharm.* déc 1985;42(12):2679-83.
167. The extraction of diethylhexylphthalate (DEHP) from polyvinyl chloride components of intravenous infusion containers and administration sets by paclitaxel injection - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378517395041281>
168. Leaching of Diethylhexyl Phthalate from Polyvinyl Chloride Containers by Selected Drugs and Formulation Components | American Journal of Health-System Pharmacy | Oxford Academic [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/50/7/1405/5180852>
169. Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, Mandl B, Niessen KH, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surg.* déc 2000;35(12):1775-81.
170. Stability and availability of cyclosporine in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection - PubMed [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3953588/>
171. Bailey LC, Tang KT, Rogozinski BA. Effect of syringe filter and i.v. administration set on delivery of propofol emulsion. *Am J Hosp Pharm.* déc 1991;48(12):2627-30.
172. Hancock BG, Black CD. Effect of a polyethylene-lined administration set on the availability of diazepam injection. *Am J Hosp Pharm.* févr 1985;42(2):335-9.

173. Hirsch JI, Wood JH, Thomas RB. Insulin adsorption to polyolefin infusion bottles and polyvinyl chloride administration sets. *Am J Hosp Pharm.* juill 1981;38(7):995-7.
174. Tunbridge LJ, Lloyd JV, Penhall RK, Wise AL, Maloney T. Stability of diluted heparin sodium stored in plastic syringes. *Am J Hosp Pharm.* juill 1981;38(7):1001-4.
175. Petty C, Cunningham NL. Insulin adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride infusion containers, and intravenous tubing. *Anesthesiology.* avr 1974;40(4):400-4.
176. Taormina D, Abdallah HY, Venkataramanan R, Logue L, Burckart GJ, Ptachcinski RJ, et al. Stability and sorption of FK 506 in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection in glass, polyvinyl chloride, and polyolefin containers. *Am J Hosp Pharm.* janv 1992;49(1):119-22.
177. Dhifallah I, Claves D, Batische N, Cueff R, Sapin AF, Bouattour Y, et al. Fluorination of PVC medical devices to prevent plasticizers migration. *Int J Pharm.* 25 août 2023;643:123254.
178. Ruzsíková A, Součková L, Suk P, Opatřilová R, Kejdušová M, Šrámek V. Quantitative analysis of drug losses administered via nasogastric tube—In vitro study. *Int J Pharm.* 2015;478(1):368-71.
179. Thong MY, Manrique YJ, Steadman KJ. Drug loss while crushing tablets: Comparison of 24 tablet crushing devices. *PLOS ONE.* 1 mars 2018;13(3):e0193683.
180. Kotake T, Takada M, Goto T, Komamura K, Kamakura S, Morishita H. Serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations following nasogastric versus oral administration. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(3):237-43.
181. OMEDIT-Normandie-liste-des-médicaments-écrasables-2019.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://mrsi.fr/wp-content/uploads/2020/05/OMEDIT-Normandie-liste-des-m%C3%A9dicaments-%C3%A9crasables-2019.pdf>
182. tab_couper_ecraser.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/tab_couper_ecraser.pdf
183. Collard N. Hospital talk: Don't rush to crush. *AJP Aust J Pharm.* 21 août 2020;93(1110):35.

184. Alendronate-related oral mucosa ulcerations - Gonzalez-Moles - 2000 - Journal of Oral Pathology & Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0714.2000.291006.x>
185. Finasteride use during pregnancy and early neonatal outcome: a case report | SpringerLink [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-018-0661-5>
186. Jinna S, Khandhar PB. Hydroxyurea Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537209/>
187. Lewis JS, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 août 2022;66(9):e00177-22.
188. Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from Administration of Labetalol and Crushed Extended-Release Nifedipine. *Ann Pharmacother.* 1 oct 2003;37(10):1420-3.
189. Assessment of Pharmacodynamic Effects Following Oral Administration of Crushed Morphine Sulfate and Naltrexone Hydrochloride Extended-Release Capsules Compared with Crushed Morphine Sulfate Controlled-Release Tablets and Placebo in Nondependent Recreational Opioid Users | Pain Medicine | Oxford Academic [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/14/8/1173/1850478>
190. Niezgodá P, Sikora J, Baráńska M, Sikora A, Buszko K, Siemińska E, et al. Crushed sublingual versus oral ticagrelor administration strategies in patients with unstable angina. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Thromb Haemost.* 3 avr 2017;117(4):718-26.
191. Uttaro E, Pudipeddi M, Schweighardt A, Zhao F. To crush or not to crush: A brief review of novel tablets and capsules prepared from nanocrystal and amorphous solid dispersion technologies. *Am J Health Syst Pharm.* 1 mars 2021;78(5):389-94.
192. Vorce SP, Levine B, McDonough PC, Past MR. An Overdose Death Involving the Insufflation of Extended-Release Oxymorphone Tablets*†. *J Anal Toxicol.* 1 oct 2010;34(8):521-6.

193. Asefa S, Aga F, Dinegde NG, Demie TG. Knowledge and Practices on the Safe Handling of Cytotoxic Drugs Among Oncology Nurses Working at Tertiary Teaching Hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *Drug Healthc Patient Saf.* 29 mars 2021;13:71-80.
194. Waheida SM, Abd-ELgaffar SI, Atia GAF. Evaluation of Handling Practices of Oncology Nurses during Chemotherapy Preparation and Administration in Menoufia Oncology Hospital. 2015;2(3).
195. Kyprianou M, Kapsou M, Raftopoulos V, Soteriades ES. Knowledge, attitudes and beliefs of Cypriot nurses on the handling of antineoplastic agents. *Eur J Oncol Nurs.* 1 sept 2010;14(4):278-82.
196. Ali F, Arif S, Pesnani F. Association of Knowledge on the Attitude and Practice of Registered Nurses Regarding Handling of Cytotoxic Drugs in a Tertiary Care Hospital in Karachi Pakistan. In 2015 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Association-of-Knowledge-on-the-Attitude-and-of-of-Ali-Arif/251937fb28e36099da107639e8af5a8d86a02d5f>
197. Sa B, Aa H, Sa EN, Mf Z. ROLE OF OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY PROGRAM IN IMPROVING KNOWLEDGE AND PRACTICE AMONG NURSES EXPOSED TO CHEMOTHERAPY AT ZAGAZIG UNIVERSITY HOSPITALS. *Egypt J Occup Med.* 1 juill 2016;40(2):219-35.
198. Gracia-Vásquez SL, González-Barranco P, Camacho-Mora IA, González-Santiago O, Vázquez-Rodríguez SA. Medications that should not be crushed. *Med Univ.* 1 avr 2017;19(75):50-63.
199. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm.* 15 févr 2009;66(4):348-57.
200. Chemical incompatibility of parenteral drug admixtures - PubMed [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4421027/>
201. Precipitation of Drugs Due to Injection or Dilution - S. H. Yalkowsky, S. C. Valvani, 1977 [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/106002807701100703?journalCode=aopb>
202. Newton DW, Driscoll DF, Goudreau JL, Ratanamaneichatara S. Solubility characteristics of diazepam in aqueous admixture solutions: theory and practice. *Am J Hosp Pharm.* févr 1981;38(2):179-82.

203. Christensen ML, Zareie P, Kadiyala B, Bursac Z, Reed MD, Mattison DR, et al. Concomitant Ceftriaxone and Intravenous Calcium Therapy in Infants. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2021;26(7):702-7.
204. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. avr 2009;123(4):e609-613.
205. Plaidy P, Bouattour Y, Yessaad M, Sautou V, Chennell P. Long term physicochemical stability study of novel ophthalmic formulations combining ceftazidime and vancomycin with and without cyclodextrins. *Pharm Technol Hosp Pharm* [Internet]. 1 janv 2023 [cité 28 sept 2023];8(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/pthp-2023-0007/html>
206. Evaluation of drug precipitation of solubility-enhancing liquid formulations using milligram quantities of a new molecular entity (NME) - PubMed [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705287/>
207. Holbrook SYL, Garneau-Tsodikova S. What is medicinal chemistry? – Demystifying a rapidly evolving discipline! *MedChemComm*. 16 août 2017;8(9):1739-41.
208. EMERSON E, BEEGLE LC. THE CONDENSATION OF AMINOANTIPYRINE. III. (1). THE SYNTHESIS OF METHYLRUBAZOIC ACID¹. *J Org Chem*. 1 sept 1943;08(5):429-32.
209. Buccini M, Dhoro F, Tham L, Skelton BW, Williams CM, Piggott MJ. Toward the Total Synthesis of Alpinidine: Michael Addition to Isoquinolinetrione CE Ring-System Synthons. *ACS Omega*. 14 juin 2022;7(23):19093-105.
210. Buskes MJ, Blanco MJ. Impact of Cross-Coupling Reactions in Drug Discovery and Development. *Molecules*. 31 juill 2020;25(15):3493.
211. Holzmann N, Bernasconi L, Bisby RH, Parker AW. Influence of charge transfer on the isomerisation of stilbene derivatives for application in cancer therapy. *Phys Chem Chem Phys PCCP*. 14 nov 2018;20(44):27778-90.
212. Ghosh AK, Brindisi M, Sarkar A. The Curtius Rearrangement: Applications in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry. *ChemMedChem*. 20 nov 2018;13(22):2351-73.

213. D'Hondt M, Bracke N, Taevernier L, Gevaert B, Verbeke F, Wynendaele E, et al. Related impurities in peptide medicines. *J Pharm Biomed Anal.* déc 2014;101:2-30.
214. Hydroxylation d'halogénures d'aryle utilisant la chimie en flux continu et développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de 3-aminoindazoles | Semantic Scholar [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Hydroxylation-d%E2%80%99halog%C3%A9nures-d%E2%80%99aryle-utilisant-la-en-Cyr/91d4ebfce5ab1c09437d2a717b863c63a7f92cd4>
215. Gorain B, Choudhury H, Pandey M, Madheswaran T, Kesharwani P, Tekade RK. Chapter 11 - Drug–Excipient Interaction and Incompatibilities. In: Tekade RK, éditeur. *Dosage Form Design Parameters* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 26 juin 2023]. p. 363-402. (Advances in Pharmaceutical Product Development and Research). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144213000117>
216. Ekladios I, Colson YL, Grinstaff MW. Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects. *Nat Rev Drug Discov.* avr 2019;18(4):273-94.
217. Wang LY, Bu FZ, Yu YM, Niu YY, Li YT, Yan CW, et al. A novel crystalline molecular salt of sulfamethoxazole and amantadine hybridizing antiviral-antibacterial dual drugs with optimal in vitro/vivo pharmaceutical properties. *Eur J Pharm Sci.* 1 août 2021;163:105883.
218. Li M. *Organic Chemistry of Drug Degradation*. Royal Society of Chemistry; 2015. 311 p.
219. Sortase-Tag Expressed Protein Ligation: Combining Protein Purification and Site-Specific Bioconjugation into a Single Step | Analytical Chemistry [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac402871k>
220. Hopkins E, Sanvictores T, Sharma S. Physiology, Acid Base Balance. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507807/>
221. Manallack DT, Prankerd RJ, Yuriev E, Oprea TI, Chalmers DK. The Significance of Acid/Base Properties in Drug Discovery. *Chem Soc Rev.* 21 janv 2013;42(2):485-96.

222. Understanding the Relationship Among Arrhenius, Brønsted–Lowry, and Lewis Theories | Journal of Chemical Education [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed500891w>
223. Manallack DT. The pKa Distribution of Drugs: Application to Drug Discovery. *Perspect Med Chem.* 17 sept 2007;1:25-38.
224. Schanker LS, Tocco DJ, Brodie BB, Hogben CAM. Absorption of Drugs from the Rat Small Intestine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 mai 1958;123(1):81-8.
225. Castro JL, Collins I, Russell MG, Watt AP, Sohal B, Rathbone D, et al. Enhancement of oral absorption in selective 5-HT_{1D} receptor agonists: fluorinated 3-[3-(piperidin-1-yl)propyl]indoles. *J Med Chem.* 16 juill 1998;41(15):2667-70.
226. Generation of a Set of Simple, Interpretable ADMET Rules of Thumb | Journal of Medicinal Chemistry [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm701122q>
227. Senewiratne NL, Woodall A, Can AS. Sodium Bicarbonate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559139/>
228. Samuelsen L, Holm R, Lathuile A, Schönbeck C. Buffer solutions in drug formulation and processing: How pKa values depend on temperature, pressure and ionic strength. *Int J Pharm.* 5 avr 2019;560:357-64.
229. Gleeson MP, Waters NJ, Paine SW, Davis AM. In Silico Human and Rat Vss Quantitative Structure–Activity Relationship Models. *J Med Chem.* 1 mars 2006;49(6):1953-63.
230. Insights for Predicting Blood-Brain Barrier Penetration of CNS Targeted Molecules Using QSPR Approaches | Journal of Chemical Information and Modeling [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci900384c>
231. Graham-Lorence S, Truan G, Peterson JA, Falck JR, Wei S, Helvig C, et al. An Active Site Substitution, F87V, Converts Cytochrome P450 BM-3 into a Regio- and Stereoselective (14S,15R)-Arachidonic Acid Epoxygenase *. *J Biol Chem.* 10 janv 1997;272(2):1127-35.
232. Structure and Chemistry of Cytochrome P450 | Chemical Reviews [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr0307143>

233. Metabolic activation of carboxylic acids: Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology: Vol 4, No 4 [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425255.4.4.425>
234. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry | Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd2445>
235. The acid–base profile of a contemporary set of drugs: implications for drug discovery: SAR and QSAR in Environmental Research: Vol 20, No 7-8 [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10629360903438313>
236. Development of Specific “Drug-Like Property” Rules for Carboxylate-Containing Oral Drug Candidates - Böcker - 2010 - ChemMedChem - Wiley Online Library [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cmdc.201000355>
237. A physical compatibility study of furosemide & flucloxacillin injections. - Recherche Google [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=A+physical+compatibility+study+of+furosemide+%26+flucloxacillin+injections.&rlz=1C1CHBF_frFR1061FR1061&sourceid=chrome&ie=UTF-8
238. Benedict MK, Roche VF, Banakar UV, Hilleman DE. Visual compatibility of amiodarone hydrochloride with various antimicrobial agents during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm.* mai 1988;45(5):1117-8.
239. Compatibility of Parenteral Furosemide with Seventeen Secondary Drugs Used in Standard Concentrations. - Recherche Google [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Compatibility+of+Parenteral+Furosemide+with+Seventeen+Secondary+Drugs+Used+in+Standard+Concentrations.&rlz=1C1CHBF_frFR1061FR1061&sourceid=chrome&ie=UTF-8
240. Helene P, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d’administration en Y. *Pharmactuel.* 1 janv 2004;37.
241. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0182945.htm>

242. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0293119.htm>
243. Castells Lao G, Rodríguez Reyes M, Roura Turet J, Prat Dot M, Soy Muner D, López Cabezas C. Compatibility of drugs administered as Y-site infusion in intensive care units: A systematic review. *Med Intensiva*. mars 2020;44(2):80-7.
244. Gabrič A, Hodnik Ž, Pajk S. Oxidation of Drugs during Drug Product Development: Problems and Solutions. *Pharmaceutics*. 29 janv 2022;14(2):325.
245. Boccardi G, Deleuze C, Gachon M, Palmisano G, Vergnaud JP. Autoxidation of tetrazepam in tablets: prediction of degradation impurities from the oxidative behavior in solution. *J Pharm Sci*. févr 1992;81(2):183-5.
246. Patel NS, Tandel FB, Patel YD, Thakkar KB. Development and Validation of Stability-indicating HPLC Method for Simultaneous Estimation of Cefixime and Linezolid. *Indian J Pharm Sci*. 2014;
247. (PDF) Isolation and structure determination of oxidative degradation [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/262195187_Isolation_and_structure_determination_of_oxidative_degradation
248. Wasylaschuk WR, Harmon PA, Wagner G, Harman AB, Templeton AC, Xu H, et al. Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients. *J Pharm Sci*. janv 2007;96(1):106-16.
249. Dahl T, He GX, Samuels G. Effect of Hydrogen Peroxide on the Viscosity of a Hydroxyethylcellulose-Based Gel. *Pharm Res*. 1 juill 1998;15(7):1137-40.
250. Johnson DM, Taylor WF. Degradation of Fenprostalene in Polyethylene Glycol 400 Solution. *J Pharm Sci*. 1 oct 1984;73(10):1414-7.
251. Obaidat R, Alnaief M, Jaeger P. Significant solubility of carbon dioxide in Soluplus® facilitates impregnation of ibuprofen using supercritical fluid technology. *Pharm Dev Technol*. sept 2018;23(7):697-705.
252. Kabara JJ. *Preservative-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs: Principles and Practices*. CRC Press; 1997. 287 p.

253. Balet Duat MA, Cardona Pera D. [Oxidation of lipids contained in total parental nutrition]. *Nutr Hosp.* 2000;15(4):140-7.
254. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: Potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr.* 1 mai 1995;126(5):785-90.
255. Balet A, Cardona D, Jane S, Molins-Pujol AM, Quesada JS, Gich I, et al. Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 1 mars 2004;28(2):85-91.
256. Waterman KC, Adami RC, Alsante KM, Antipas AS, Arenson DR, Carrier R, et al. Hydrolysis in Pharmaceutical Formulations. *Pharm Dev Technol.* 1 janv 2002;7(2):113-46.
257. Bruckner R. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms.* Elsevier; 2001. 662 p.
258. Carey FA, Sundberg RJ. *Advanced organic chemistry.* 5th ed. New York: Springer; 2007. 2 p.
259. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists.* John Wiley & Sons; 1986. 869 p.
260. Johansen M, Bundgaard H. Prodrugs as Drug Delivery Systems XXV: Hydrolysis of Oxazolidines—A Potential New Prodrug Type. *J Pharm Sci.* 1 nov 1983;72(11):1294-8.
261. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, American Pharmacists Association, éditeurs. *Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen.* 5th ed. London ; Greyslake, IL : Washington, DC: Pharmaceutical Press ; American Pharmacists Association; 2006. 918 p.
262. Mortellaro MA, Bleisch TJ, Duerr BF, Kang MS, Huang H, Czarnik AW. ACS Publications. American Chemical Society; 2002 [cité 6 sept 2023]. Metal Ion-Catalyzed Hydrolysis of Acrylate Esters and Amides by Way of Their Conjugate Addition Adducts. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00127a032>
263. Gensmantel NP, Proctor P, Page MI. Metal-ion catalysed hydrolysis of some β -lactam antibiotics. *J Chem Soc Perkin Trans 2.* 1 janv 1980;(11):1725-32.

264. Pikal MJ, Lukes AL, Lang JE, Gaines K. Quantitative crystallinity determinations for β -lactam antibiotics by solution calorimetry: Correlations with stability. *J Pharm Sci.* 1978;67(6):767-73.
265. Lai M c., Schowen R l., Borchardt R t., Topp E m. Deamidation of a model hexapeptide in poly(vinyl alcohol) hydrogels and xerogels. *J Pept Res.* 2000;55(2):93-101.
266. Pikal MJ, Dellerman K, Roy ML. Formulation and stability of freeze-dried proteins: effects of moisture and oxygen on the stability of freeze-dried formulations of human growth hormone. *Dev Biol Stand.* 1992;74:21-37.
267. Herman BD, Sinclair BD, Milton N, Nail SL. The effect of bulking agent on the solid-state stability of freeze-dried methylprednisolone sodium succinate. *Pharm Res.* 1994;11:1467-73.
268. Almarsson Ö, Seburg RA, Godshall D, Tsai EW, Kaufman MJ. Solid-State Chemistry of a Novel Carbapenem with a Releasable Sidechain. *Tetrahedron.* 1 sept 2000;56(36):6877-85.
269. Shalaev EY, Lu Q, Shalaeva M, Zografi G. Acid-Catalyzed Inversion of Sucrose in the Amorphous State at Very Low Levels of Residual Water. *Pharm Res.* 1 mars 2000;17(3):366-70.
270. General base catalysis of ester hydrolysis | *Journal of the American Chemical Society* [Internet]. [cité 23 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja00067a020>
271. Viswanathan A, Doetsch PW. Effects of Nonbulky DNA Base Damages on Escherichia coli RNA Polymerase-mediated Elongation and Promoter Clearance *. *J Biol Chem.* 14 août 1998;273(33):21276-81.
272. Asgharnejad M. Improving Oral Drug Transport via Prodrugs. In: *Transport Processes in Pharmaceutical Systems.* CRC Press; 1999.
273. MC. Technical Literature: Aquateric, Cellulose Acetate Phthalate Aqueous Enteric Coating, 1983. - Recherche Google [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=MC.+Technical+Literature%3A+Aquateric%2C+Cellulose+Acetate+Phthalate+Aqueous+Enteric+Coating%2C+1983.&rlz=1C1CHBF_frFR1061FR1061&sourceid=chrome&ie=UTF-8

274. Remington's pharmaceutical sciences, 17th ed. Edited by Alfonso R. Gennaro. Mack Publishing Co., 20th and Northampton Streets, Easton, PA 18042. 1985. 1984 + xvi pp. 21 × 29 cm. \$85.00. *J Pharm Sci.* 1985;74(10):1143-4.
275. Fife TH, Przystas TJ. ACS Publications. American Chemical Society; 2002 [cité 6 sept 2023]. Metal-ion catalysis of anhydride hydrolysis. Metal-ion-promoted water- and hydroxide-ion-catalyzed reactions of mixed cinnamic acid anhydrides. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00344a036>
276. Matos C, Chaimovich H, Lima JLFC, Cuccovia IM, Reis S. Effect of Liposomes on the Rate of Alkaline Hydrolysis of Indomethacin and Acemetacin. *J Pharm Sci.* 1 mars 2001;90(3):298-309.
277. Allinson JG, Dansereau RJ, Sakr A. The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. *Int J Pharm.* 19 juin 2001;221(1):49-56.
278. Machotka O, Manak J, Kubena A, Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* déc 2015;159(4):652-6.
279. O M, C T, D C, S P, S D, V P, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. févr 2019 [cité 12 déc 2022];75(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543036/>
280. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care.* oct 2003;12(5):343-7.
281. 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.* mai 2013;47(5):637-43.
282. 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.* 13 avr 1999;25(4):353-9.
283. Nouvel M, Parat S, Lepape A, Piriou V. Administration des médicaments par voie parentérale en réanimation : évaluation des incompatibilités médicamenteuses. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 sept 2014;33:A224-5.

284. Martindale W. The Extra Pharmacopoeia of Unofficial Drugs and Chemical and Pharmaceutical Preparations. H.K. Lewis; 1884. 344 p.
285. Meeker WR. Studies in local anesthesia. IV: The pharmacology of some para-amino-benzoate compounds Local anesthetic action upon the mucous membranes and skin of man. *J Lab Clin Med.* 1 févr 1926;11(5):468-74.
286. Marsilio NR, Silva D da, Bueno D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* juin 2016;28(2):147-53.
287. Chapuis C, Bedouch P, Durand M, Lavagne P, Francony G, Rieu I, et al. Cartographie des risques médicamenteux en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 sept 2013;32:A220-1.
288. Sicard G, Venton G, Farnault L, Costello R, Fanciullino R, Gensollen S. Mise en place d'un outil d'aide à la détection des interactions physico-chimiques en Y des médicaments injectables : analyse rétrospective des prescriptions dans un service d'hématologie. *Pharm Hosp Clin.* 1 déc 2019;54(4):348-55.
289. 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 PWS.* juin 2000;22(3):88-91.
290. Cousins D, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care.* juin 2005;14(3):190-5.
291. Abd M, Alburyhi M, Muthanna F, Alghorafi M. CHEMICAL INCOMPATIBILITIES OF I.V ADMIXTURE COMBINATIONS IN ICU, ORTHOPEDIC AND EMERGENCY UNITS OF VARIOUS HOSPITALS AND MEDICAL CENTERS IN SANA'A, YEMEN. *Eur J Pharm Med Res.* 2 oct 2023;10:416.
292. Leopoldino RW, Costa HT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Potential drug incompatibilities in the neonatal intensive care unit: a network analysis approach. *BMC Pharmacol Toxicol.* 6 déc 2018;19(1):83.
293. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 janv 2004;59(11):815-7.

294. Hill SE, Heldman LS, Goo EDH, Whippo PE, Perkinson JC. Fatal Microvascular Pulmonary Emboli From Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution. *J Parenter Enter Nutr.* janv 1996;20(1):81-7.
295. 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.* juill 2003;48(7):1352-4.
296. Baririan N, Chanteux H, Viaene E, Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility study of cefepime in comparison with ceftazidime for potential administration by continuous infusion under conditions pertinent to ambulatory treatment of cystic fibrosis patients and to administration in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* mars 2003;51(3):651-8.
297. Patel K, Hursting MJ. Compatibility of argatroban with abciximab, eptifibatide, or tirofiban during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 juill 2005;62(13):1381-4.
298. 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.* déc 2013;13(1):21.
299. Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med.* juin 2012;38(6):1008-16.
300. Li Y hong, He R, Ruan J guang. Effect of hepatic function on the EC50 of midazolam and the BIS50 at the time of loss of consciousness. *J Zhejiang Univ Sci B.* août 2014;15(8):743-9.
301. Leslibraires.fr. Sédation et analgésie en réanimation, du milieu... - Claude Martin, Xavier Viviand, Jean-Louis Pourriat - Arnette [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.leslibraires.fr/livre/53512-sedation-et-analgesie-en-reanimation-du-milieu--claud-martin-xavier-viviand-jean-louis-pourriat-arnette>
302. Perez M, Maiguy-Foinard A, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Particulate Matter in Injectable Drugs: Evaluation of Risks to Patients. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 1 juin 2016;1(2):91-103.

303. Perez M, Décaudin B, Maiguy-Foinard A, Barthélémy C, Lebuffe G, Storme L, et al. Dynamic Image Analysis To Evaluate Subvisible Particles During Continuous Drug Infusion In a Neonatal Intensive Care Unit. *Sci Rep.* 24 août 2017;7(1):9404.
304. Bukofzer S, Ayres J, Chavez A, Devera M, Miller J, Ross D, et al. Industry perspective on the medical risk of visible particles in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2015;69(1):123-39.
305. Perez M, Décaudin B, Abou Chahla W, Nelken B, Barthélémy C, Lebuffe G, et al. In vitro analysis of overall particulate contamination exposure during multidrug IV therapy: Impact of infusion sets. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(6):1042-7.
306. Embolie pulmonaire microvasculaire secondaire à des cristaux précipités chez un patient recevant une nutrition parentérale totale : rapport de cas et description des résultats de la tomodensitométrie à haute résolution - Recherche Google [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur:
https://www.google.com/search?q=Embolie+pulmonaire+microvasculaire+secondaire+%C3%A0+des+cristaux+pr%C3%A9cipit%C3%A9s+chez+un+patient+recevant+une+nutrition+parent%C3%A9rale+totale+%3A+rapport+de+cas+et+description+des+r%C3%A9sultats+de+la+tomodensitom%C3%A9trie+%C3%A0+haute+r%C3%A9solution&rlz=1C1CHBF_frFR1061FR1061&sourceid=chrome&ie=UTF-8
307. Benlabed M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2019;38(2):173-80.
308. DeLuca PP, Rapp RP, Bivins B, McKean HE, Griffen WO. Filtration and infusion phlebitis: a double-blind prospective clinical study. *Am J Hosp Pharm.* oct 1975;32(10):1001-7.
309. Hantrakool S, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of Particulate Matter on Inflammation and Thrombosis: Past Evidence for Future Prevention. *Int J Environ Res Public Health.* 19 juill 2022;19(14):8771.
310. Li X, Yu X, Liang W, Yu N, Wang L, Ye X, et al. Meta-Analysis of Association between Particulate Matter and Stroke Attack. *CNS Neurosci Ther.* 4 juin 2012;18(6):501-8.

311. Meng X, Zhang Y, Yang KQ, Yang YK, Zhou XL. Potential Harmful Effects of PM2.5 on Occurrence and Progression of Acute Coronary Syndrome: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention Measures. *Int J Environ Res Public Health*. août 2016;13(8):748.
312. Renzi M, Stafoggia M, Michelozzi P, Davoli M, Forastiere F, Solimini AG. Short-term exposure to PM2.5 and risk of venous thromboembolism: A case-crossover study. *Thromb Res*. juin 2020;190:52-7.
313. Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med*. 10 janv 1985;312(2):78-82.
314. Villa G, Chelazzi C, Giua R, Tofani L, Zagli G, Boninsegni P, et al. In-Line Filtration Reduces Postoperative Venous Peripheral Phlebitis Associated With Cannulation: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. déc 2018;127(6):1367-74.
315. Tomaszefski JF, Hirsch CS, Jolly PN. Microcrystalline cellulose pulmonary embolism and granulomatosis. A complication of illicit intravenous injections of pentazocine tablets. *Arch Pathol Lab Med*. févr 1981;105(2):89-93.
316. Doessegger L, Mahler HC, Szczesny P, Rockstroh H, Kallmeyer G, Langenkamp A, et al. The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs. *J Pharm Sci*. août 2012;101(8):2635-44.
317. Dorris GG, Bivins BA, Rapp RP, Weiss DL, DeLuca PP, Ravin MB. Inflammatory potential of foreign particulates in parenteral drugs. *Anesth Analg*. 1977;56(3):422-8.
318. Tarín-Carrasco P, Im U, Geels C, Palacios-Peña L, Jiménez-Guerrero P. Contribution of fine particulate matter to present and future premature mortality over Europe: A non-linear response. *Environ Int*. août 2021;153:106517.
319. Tarín-Carrasco P, Morales-Suárez-Varela M, Im U, Brandt J, Palacios-Peña L, Jiménez-Guerrero P. Isolating the climate change impacts on air-pollution-related-pathologies over central and southern Europe – a modelling approach on cases and costs. *Atmospheric Chem Phys*. 23 juill 2019;19(14):9385-98.
320. Popińska K, Kierkuś J, Lyszkowska M, Socha J, Pietraszek E, Kmiołek W, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition additives, amino acid solutions, and lipid emulsions. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. sept 1999;15(9):683-6.

321. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, Miller NL, Weber KO, Gill WL, et al. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N Engl J Med*. 23 mai 1985;312(21):1337-43.
322. Boivin-Desrochers C, Alderson M. Les difficultés/souffrances vécues par les infirmières : stratégies permettant de préserver leur santé mentale, leur sens au travail et leur performance au travail. *Rech Soins Infirm*. 2014;118(3):85-96.
323. Effects of workload on medication administration errors in nursing: an analysis based on system dynamics modeling - Haizhe Jin, Zhibin Xiao, Junhan Yao, Zibo Gong, Haiying Wang, Yinan Zhao, 2023 [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00375497231168631?icid=int.sj-full-text.citing-articles.1>
324. Mahat S, Rafferty AM, Vehviläinen-Julkunen K, Härkänen M. Negative emotions experienced by healthcare staff following medication administration errors: a descriptive study using text-mining and content analysis of incident data. *BMC Health Serv Res*. 3 déc 2022;22(1):1474.
325. Medical error, incident investigation and the second victim: doing better but feeling worse? | *BMJ Quality & Safety* [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://qualitysafety.bmj.com/content/21/4/267.short>
326. Busch IM, Moretti F, Purgato M, Barbui C, Wu AW, Rimondini M. Dealing With Adverse Events: A Meta-analysis on Second Victims' Coping Strategies. *J Patient Saf*. juin 2020;16(2):e51.
327. Patient Safety & Quality Healthcare [Internet]. 2018 [cité 17 déc 2023]. Are Second Victims Getting the Help They Need? Disponible sur: <https://www.psqh.com/analysis/are-second-victims-getting-the-help-they-need/>
328. *communiqué-fnir-decembre-2021.pdf* [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://snphare.fr/assets/media/communiqué-fnir-decembre-2021.pdf>
329. *NSI_National_Health_Care_Retention_Report.pdf* [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: https://www.nsinursingsolutions.com/Documents/Library/NSI_National_Health_Care_Retention_Report.pdf

330. rapport_eigs_medicament.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/rapport_eigs_medicament.pdf
331. Eisenhauer LA, Hurley AC, Dolan N. Nurses' reported thinking during medication administration. *J Nurs Scholarsh Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs.* 2007;39(1):82-7.
332. Shoulders B, Follett C, Eason J. Enhancing critical thinking in clinical practice: implications for critical and acute care nurses. *Dimens Crit Care Nurs DCCN.* 2014;33(4):207-14.
333. Shah MK, Gandrakota N, Cimiotti JP, Ghose N, Moore M, Ali MK. Prevalence of and Factors Associated With Nurse Burnout in the US. *JAMA Netw Open.* 4 févr 2021;4(2):e2036469.
334. Wagner LAF, Neining MP, Hensen J, Zube O, Bertsche T. Avoiding incompatible drug pairs in central-venous catheters of patients receiving critical care: an algorithm-based analysis and a staff survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(8):1081-9.
335. Belgado BS, Hatton RC, Doering PL. Evaluation of electronic drug information resources for answering questions received by decentralized pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 15 nov 1997;54(22):2592-6.
336. Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* févr 2016;20(2):78-83.
337. Moore EC, Tolley CL, Bates DW, Slight SP. A systematic review of the impact of health information technology on nurses' time. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 1 mai 2020;27(5):798-807.
338. A Universal Truth: No Health Without A Workforce [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/m/item/hrh_universal_truth
339. Bosman RJ. Impact of computerized information systems on workload in operating room and intensive care unit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 1 mars 2009;23(1):15-26.
340. Hessels AJ, Flynn L, Cimiotti JP, Cadmus E, Gershon RRM. The Impact of the Nursing Practice Environment on Missed Nursing Care. *Clin Nurs Stud.* déc 2015;3(4):60-5.

341. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet*. 11 juill 2009;374(9684):159.
342. McCleary EJ, Tajchman S. Parenteral Nutrition and Infection Risk in the Intensive Care Unit: A Practical Guide for the Bedside Clinician. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. août 2016;31(4):476-89.
343. Cunha BA. Intravenous line infections. *Crit Care Clin*. avr 1998;14(2):339-46.
344. Les éléments de la « performance » hospitalière. 1999;
345. Gallien S, Guilmet C, Hurtes A, Omichessan H, Messaoudi F, Abou chakra C, et al. Coûts des hospitalisations et des soins de suite et de réadaptation liés au COVID-19 en France en 2020. *Médecine Mal Infect Form*. juin 2022;1(2):S51.
346. Fiche 13 - Les capacités d'accueil en soins critiques.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/Fiche%2013%20-%20Les%20capacit%C3%A9s%20d%E2%80%99accueil%20en%20soins%20critiques.pdf>
347. Lydia Unger-Hunt. Reducing Risks and Generating Economic Benefits. *HealthManagement* [Internet]. Volume 19. 2019; Disponible sur: <https://healthmanagement.org/c/hospital/issuearticle/reducing-risks-and-generating-economic-benefits-2>
348. Risk Prevention in Infusion Therapy Drug Incompatibility. In [cité 20 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Risk-Prevention-in-Infusion-Therapy-Drug/b427853e464db846e58edcb45eb8f2057756864f>
349. Baudouin A, Fargier E, Cerruti A, Dubromel A, Vantard N, Ranchon F, et al. Évolution du remboursement des anticancéreux inscrits sur la liste en sus : impact financier au sein d'un centre hospitalo-universitaire. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juin 2017;104(6):538-51.
350. Trissel LA, Saenz CA, Ogundele AB, Ingram DS. Physical compatibility of pemetrexed disodium with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 nov 2004;61(21):2289-93.
351. Chan P, Heatherly K, Kupiec TC, Trissel LA. Compatibility of Caspofungin Acetate Injection with Other Drugs During Simulated Y-Site Coadministration. *Int J Pharm Compd*. 2008;12(3).

352. Condie CK, Tyler LS, Barker B, Canann DM. Visual compatibility of caspofungin acetate with commonly used drugs during simulated Y-site delivery. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 mars 2008;65(5):454-7.
353. Tariq RA, Vashisht R, Sinha A, Scherbak Y. Medication Dispensing Errors and Prevention. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519065/>
354. Kaushal R, Jha AK, Franz C, Glaser J, Shetty KD, Jaggi T, et al. Return on Investment for a Computerized Physician Order Entry System. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2006;13(3):261-6.
355. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med*. sept 2010;38(9):1890-8.
356. Trissel LA, Bready BB, Kwan JW, Santiago NM. Visual compatibility of sargramostim with selected antineoplastic agents, anti-infectives, or other drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*. févr 1992;49(2):402-6.
357. Lober CA, Dollard PA. Visual compatibility of gallium nitrate with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*. juin 1993;50(6):1208-10.
358. Du Repaire T, Vigne P, Guedon A, Fanciullino R, Gauthier-Villano L, Peres PB, et al. Visual compatibility of blinatumomab with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 août 2017;74(16):1217-8.
359. Hofmann C, Rouault M, Cailleateau J. [Physicochemical incompatibilities of injectable drugs]. *Rev Infirm*. févr 2016;(218):42-3.
360. Sullivan T, Forest JM, Leclair G. Compatibility of Cloxacillin Sodium with Selected Intravenous Drugs During Simulated Y-Site Administration. *Hosp Pharm*. mars 2015;50(3):214-20.
361. Macorigh C, Guibbert V, Casanova M, Haenni C. Stability study of hydromorphone and bupivacaine mixture by HPLC-UV. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. mars 2020;27(2):95-9.

362. Sanogo S, Silimbani P, Gaggeri R, Rossi R, Elviri L, Maltoni M, et al. Validation of RP-HPLC method to assess the compatibility of metoclopramide and midazolam intravenous mixture used in patients with cancer. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* nov 2019;26(6):323-8.
363. CHEMICAL STABILITY AND COMPATIBILITY STUDY OF VANCOMYCIN FOR ADMINISTRATION BY CONTINUOUS INFUSION IN INTENSIVE CARE UNITS: *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies: Vol 34, No 17* [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10826076.2011.582909>
364. Beaugard N, Bertrand N, Dufour A, Blaizel O, Leclair G. Physical compatibility of calcium gluconate and magnesium sulfate injections. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 janv 2012;69(2):98.
365. Sicard G, Donnette M, Pourroy B, Fanciullino R. Stability and visual compatibility of daunorubicin and cytarabine during Y-site administration with selected drugs. *J Clin Oncol.* 20 mai 2020;38(15_suppl):e15516-e15516.
366. Tange M, Yoshida M, Nakai Y, Uchida T. The Role of an Impurity in Ceftriaxone Sodium Preparation for Injection in Determining Compatibility with Calcium-Containing Solutions. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1 mars 2016;64(3):207-14.
367. Achanta PS, Niemitz M, Friesen JB, Tadjimukhamedov FK, Bzhelyansky A, Giancaspro GI, et al. Pharmaceutical analysis by NMR can accommodate strict impurity thresholds: The case of choline. *J Pharm Biomed Anal.* 30 mai 2022;214:114709.
368. Görög S, Balogh G, Gazdag M. Estimation of impurity profiles of drugs and related materials. Part VIII: Combined application of high-performance liquid chromatography and NMR spectroscopy in the impurity profiling of drugs. *J Pharm Biomed Anal.* 1991;9(10-12):829-33.
369. Sautou V. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Clermont-Ferrand] [Pau: SFCP GERPA; 2013.
370. Sakiroff LM, Chennell P, Yessaad M, Pereira B, Bouattour Y, Sautou V. Evaluation of color changes during stability studies using spectrophotometric chromaticity measurements versus visual examination. *Sci Rep.* 27 mai 2022;12(1):8959.

371. Crane IM, Mulhern MG, Nema S. Stability of reconstituted parecoxib for injection with commonly used diluents. *J Clin Pharm Ther.* oct 2003;28(5):363-9.
372. Mayron D, Gennaro AR. Stability and compatibility of topotecan hydrochloride with selected drugs. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 mai 1999;56(9):875-81.
373. Ayari G, D'Huart E, Vigneron J, Demore B. 3PC-032. *Eur J Hosp Pharm.* 1 mars 2022;29(Suppl 1):A26-A26.
374. Desai NR, Shah SM, Cohen J, McLaughlin M, Dalal HR. Zosyn (piperacillin/tazobactam) reformulation: Expanded compatibility and coadministration with lactated Ringer's solutions and selected aminoglycosides. *Ther Clin Risk Manag.* avr 2008;4(2):303-14.
375. Hayashi T, Uwai K, Sasaki E, Sasaki K, Iwabuchi Y, Agatsuma H, et al. Compatibility of Heparin Sodium in Intravenous Line with Nicardipine Injected from a Side Tube *via* T-shape Stopcock. *医療薬学.* 2012;38(11):679-87.
376. Staven V, Wang S, Grønlie I, Tho I. Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. *Nutr J.* 22 mars 2016;15:29.
377. Compatibility of Medications With 3-in-1 Parenteral Nutrition Admixtures - Trissel - 1999 - *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/014860719902300267>
378. Veltri M, Lee C. Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 déc 1996;53:2611-3.
379. Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, Séguier JC, Brossard D. Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments. (ii) : médicaments perfusés en Y. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 juin 2003;17(2):72-9.
380. Huston RK, Christensen JM, Karnpracha C, Rosa JE, Clark SM, Migaki EA, et al. Calcium Chloride in Neonatal Parenteral Nutrition: Compatibility Studies Using Laser Methodology. *PLOS ONE.* 5 sept 2014;9(9):e106825.

381. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* 1 juill 2011;69(4):221-31.
382. Criteria for Judging the Quality of a Publication on Physicochemical Stability of Ready to Use Injectable Drugs [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/pthp-2017-0012/html>
383. Masson E. EM-Consulte. [cité 29 sept 2023]. État des lieux des pratiques de nutrition parentérale dans quatre pharmacies à usage intérieur de centre hospitalier et universitaire de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1592791>
384. Trissel LA, Trusley C, Kupiec TC, Ben M. Compatibility and stability of palonosetron hydrochloride and propofol during simulated y-site administration. *Int J Pharm Compd.* 2009;13(1):78-80.
385. Wu G, Powers D, Yeung S, Chen F, Neelon K. Compatibility and Stability of VARUBI (Rolapitant) Injectable Emulsion Admixed with Intravenous Granisetron Hydrochloride. *Int J Pharm Compd.* 2018;22(1):86-94.
386. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of allopurinol sodium with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Hosp Pharm.* 15 juill 1994;51(14):1792-9.
387. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of aztreonam with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mai 1995;52(10):1086-90.
388. Hutchings SR, Rusho WJ, Tyler LS. Compatibility of cefmetazole sodium with commonly used drugs during Y-site delivery. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 sept 1996;53(18):2185-8.
389. Trissel LA, Martinez JF, Gilbert DL. Compatibility of cisatracurium besylate with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 août 1997;54(15):1735-41.
390. Brammer MK, Chan P, Heatherly K, Trusley C, Kupiec TC, Trissel LA, et al. Compatibility of doripenem with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 juill 2008;65(13):1261-5.

391. Hall PD, Yui D, Lyons S, Bosso JA. Compatibility of filgrastim with selected antimicrobial drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 janv 1997;54(2):185-9.
392. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of granisetron hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 janv 1997;54(1):56-60.
393. Studer NM, Yassin AH, Keen DE. Compatibility of Hydroxyethyl Starch and Tranexamic Acid for Battlefield Co-Administration. *Mil Med.* oct 2016;181(10):1305-7.
394. Mody V, Shah S, Patel J, Thomas MC. Compatibility of Norepinephrine Bitartrate with Levofloxacin and Moxifloxacin During Simulated Y-site Administration. *Int J Pharm Compd.* 2016;20(3):236-8.
395. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 juin 1997;54(11):1295-300.
396. Campbell AL, Petrovski M, Senarathna SG, Mukadam N, Strunk T, Batty KT. Compatibility of pentoxifylline and parenteral medications. *Arch Dis Child.* avr 2020;105(4):395-7.
397. Bustin A, Ramsey EZ, Hanna BD, Kaushal G. Compatibility of treprostinil sodium and dopamine hydrochloride during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 avr 2020;77(8):649-57.
398. Thompson DF, Stiles ML, Allen LV, Tu YH. Compatibility of verapamil hydrochloride with penicillin admixtures during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm.* janv 1988;45(1):142-5.
399. Duret I, Giannelli F, Vieux N, Gallet S, Mounayar A, Bedouch P, et al. Étude de compatibilité physico-chimique entre les antibiotiques injectables les plus couramment administrés simultanément. *Médecine Mal Infect Form.* 1 mai 2023;2(2, Supplement):S179-80.
400. Cheon YJ, Ye K nam, Park K ha, Kim JB, Yoon JE, Lee MK, et al. Implementation of pharmacists' monitoring for intravenous drug compatibility. *Eur J Hosp Pharm.* 1 mars 2023;30(2):101-6.

401. Drug incompatibility checking system on mobile platform | IEEE Conference Publication | IEEE Xplore [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://ieeexplore.ieee.org/document/6246877>
402. Berkane Z. Évaluation d'un programme de réduction des incompatibilités physico-chimiques en réanimation médicale au CHU de Grenoble.
403. The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study - PubMed [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23223095/>
404. 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*. 1 avr 2015;34(2):83-8.
405. Négrier L. Conception et évaluation de plusieurs stratégies permettant d'administrer simultanément des médicaments injectables incompatibles entre eux.
406. Murney P. To mix or not to mix – compatibilities of parenteral drug solutions. *Aust Prescr*. 1 août 2008;31(4):98-101.
407. Kufel WD, Miller CD, Johnson PR, Reid K, Zahra JJ, Seabury RW. Y-site Incompatibility Between Premix Concentrations of Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam: Do Current Compatibility Testing Methodologies Tell the Whole Story? *Hosp Pharm*. févr 2017;52(2):132-7.
408. Does Colour-Coded Labelling Reduce the Risk of Medication Errors? *Can J Hosp Pharm*. 2009;62(2):154-6.
409. Bedouch P, Aulagner G, Sautou V. Chapitre 1 - Pharmacie clinique dans le domaine des dispositifs médicaux: définition et enjeux. In: L'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. *Pharmacie clinique et dispositifs médicaux (First Edition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2023 [cité 28 sept 2023]. p. 3-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294773990000016>
410. Chapuis C, Bernard L, Bedouch P, Sautou V. Care Around Medical Devices: Infusion Sets and Devices. In: Alves da Costa F, van Mil JWF, Alvarez-Risco A, éditeurs. *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 28 sept 2023]. p. 277-85. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-92576-9_24

411. Lagabrielle M, Rocchietti C, Sevin M, Calvino-Gunther S, Behouche A, Chapuis C, et al. Improving intravenous drugs administration in ICU and reducing drug incompatibilities: a nurselead interdisciplinary program. *Intensive Care Med Exp*. 1 oct 2015;3(1):A720.
412. Hecq JD, Vastrade CH, Perrad J, Garcous R, Amant F, Artoisenet CH, et al. [Standardisation of methods for dilution of intravenous medications in hospital]. *J Pharm Belg*. juin 2016;(2):26-35.
413. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 sept 2008;65(17):1648-54.
414. Fathi HA, Yousry C, Elsabahy M, El-Badry M, El Gazayerly ON. Effective loading of incompatible drugs into nanosized vesicles: a strategy to allow concurrent administration of furosemide and midazolam in simulated clinical settings. *Int J Pharm*. 5 avr 2023;636:122852.
415. Le Gall T, Simon S, Illoret S, Louart B, Lefrant JY, Ripart J. Optimisation du circuit d'administration de perfusion : introduction d'un nouveau dispositif médical innovant dans les services de réanimation. *Anesth Réanimation*. 1 sept 2015;1:A316-7.
416. Bryant AD, Fletcher GS, Payne TH. Drug interaction alert override rates in the Meaningful Use era: no evidence of progress. *Appl Clin Inform*. 2014;5(3):802-13.
417. Pillai SA, Chobisa D, Urimi D, Ravindra N. Filters and Filtration: A Review of Mechanisms That Impact Cost, Product Quality and Patient Safety. *J Pharm Sci*. 2016;8.
418. Salomez-Ihl C, Collomp R, Moreau-Gaudry A, Bedouch P. Chapitre 36 - e-santé et dispositifs médicaux. In: L'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. *Pharmacie clinique et dispositifs médicaux (First Edition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2023 [cité 28 sept 2023]. p. 327-41. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294773990000363>
419. Beiler B, Vigneron J, D'Huart E, Demoré B. A new function in the Stabilis database: physical compatibility and incompatibility of injectable drugs to secure Y-site administration. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 20 mars 2023 [cité 23 janv 2024]; Disponible sur: <https://ejhp.bmj.com/content/early/2023/03/20/ejhpharm-2022-003637>

ANNEXE I – PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL D'ÉTUDE DES INCOMPABILITÉS

Matériel et réactifs

Les médicaments suivants ont été utilisés pour cette étude :

- Pantoprazole 40mg (Arrow)
- Ampicilline sodique/Sulbactam sodique 1g/0.5g (Pfizer)
- Ondansetron chlorhydrate 2mg/ml (Novartis)
- Lidocaïne chlorhydrate 200mg/20mL (Aguettant)
- Furosémide 20mg/2ml (Renaudin)
- Adrénaline 1mg/ml (Aguettant)
- Clonazépam 1mg/ml (Cheplapharm)
- Aciclovir 500mg (Mylan)
- Atropine sulfate 0.25mg/ml (Aguettant)
- Ciprofloxacine chlorhydrate 400mg/200ml (KABI)
- Hydroxyzine chlorhydrate 100mg/2ml (Renaudin)

Des pipettes Eppendorf P200 et P1000 ainsi que des tubes Eppendorf de 0,5 mL ont également été utilisés pour la préparation et la manipulation des échantillons.

Reconstitution des solutions médicamenteuses

Le Furosémide, l'Ondansetron et l'Adrénaline ont été utilisés à leurs concentrations respectives de 10 mg/mL, 2 mg/mL et 1 mg/mL. La Ciprofloxacine a été utilisée à une concentration de 2 mg/mL.

Pour les autres médicaments :

- L'Aciclovir a été préparé à une concentration de 5 mg/mL en dissolvant 500mg dans 100mL de NaCl 0,9%.
- Le Pantoprazole a été préparé à 4 mg/mL en dissolvant 40mg dans 10mL de NaCl 0,9%.
- L'Ampicilline a été portée à une concentration de 200mg/mL en dissolvant 1g dans 4mL d'eau milliQ, avec un volume final de 5mL après dissolution.

- Le Clonazépam a été préparé à 0,5mg/mL en utilisant l'eau pour préparation injectable fournie pour dissoudre 1mg/mL.

Préparation des échantillons

L'Aciclovir, le Furosémide et le Pantoprazole ont été testés avec l'Adrénaline, la Lidocaïne, l'Ampicilline, la Ciprofloxacine, l'Ondansetron et le Clonazépam, chacun à 5 ratios volumiques (1/1, 1/2, 2/1, 1/9, 9/1). Les échantillons ont été préparés dans des tubes Eppendorf de 0,5mL (non stériles). Le volume approprié de chaque médicament (pour atteindre le ratio souhaité) a été ajouté avec précision à l'aide d'une pipette. Chaque échantillon a été réalisé en double. Une inspection visuelle et une évaluation de la stabilité physique ont été effectuées tous les 5 échantillons. Les inspections visuelles ont été réalisées avec le même fond et la même source lumineuse, et la stabilité physique a été évaluée par deux observateurs. Une deuxième et une troisième inspection visuelle ont été effectuées respectivement à t=2h (+/- 20min) et à t=13h (+/-1h). Les mélanges ont été considérés comme absents de particules, avec une faible précipitation ou une grande précipitation.

SERMENT DE GALLIEN

*Université Grenoble Alpes
UFR de Pharmacie de Grenoble*



Serment de Galien



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

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.

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 ».

M. Lugan FLACHER

INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES MÉDICAMENTEUSES : ÉTAT DE L'ART ET PERSPECTIVES

RÉSUMÉ : L'incompatibilité physico-chimique (IPC) des médicaments est une thématique aussi importante que complexe. Cette thèse établit un état de l'art des IPC en définissant leur champ d'application, en retraçant l'évolution de la problématique et en décrivant les mécanismes sous-jacents. Un état des lieux de l'IPC liée à la thérapie intraveineuse a été réalisé, en mettant l'accent sur les conséquences médico-économiques de la problématique, les méthodes d'études et les solutions de lutte. Une ouverture vient justifier la pertinence du numérique en tant que perspective pour enrichir les bases de connaissances et adresser des solutions efficaces aux soignants.

ABSTRACT: The phenomenon of physicochemical drug incompatibility (PCI) represents a critical and multifaceted area of study. This thesis establishes a state of the art of PCIs by defining their scope, tracing the evolution of the problem, and describing the underlying mechanisms. An assessment of drug incompatibilities related to intravenous therapy will also be made, focusing on the medico-economic consequences, study methods, and solutions to combat it. Finally, an opening will be proposed to justify the relevance of digital technology as a perspective to enrich knowledge databases and provide efficient solutions to healthcare providers.

MOTS CLÉS : incompatibilités physico-chimiques (IPC), médicaments intraveineux, risques et toxicité, impact médico-économique, intelligence artificielle (IA), détection et prévention, logiciel

SPÉCIALITÉ : Industrie