

6/ Les incompatibilités physico-chimiques

Définition

L'incompatibilité physico-chimique consiste en une réaction, hors de l'organisme, soit entre:

- 2 principes actifs
- 1 principe actif et 1 excipient
- 1 principe actif et le contenant ou le milieu extérieur

I. Origine des incompatibilités

Lors de la préparation galénique des médicaments

Certaines matières premières d'origine organique sont faiblement hydrosolubles

Pour augmenter la solubilité, on utilise des additifs ou des transformations chimiques

La solution obtenue n'étant pas neutre (mauvaise stabilité), il faut ajuster le pH

Pour stabiliser la solution, on ajoute:

- des conservateurs: parahydrobenzoate de méthyle (Nalone, Gentalline)
- des réducteurs: disulfite de sodium (E223), éthanol (Largactil, Dilantin)
- des complexants: EDTA (Nebcine, Gentalline)
- des tampons: hydrogène-carbonate, phosphate (Fungizone, Haldol)

"Un principe actif doit être soluble et stable"

Les problèmes de stabilité du mélange

Si le principe actif est dilué dans plusieurs excipients et/ou dans des anesthésiques locaux: la concentration peut diminuer en dessous du seuil d'efficacité

Si le principe actif est conditionné en dehors des solvants, le risque d'incompatibilité est élevé

Le mélange peut provoquer:

- des variations du pH
- l'ionisation du principe actif

II. Les différentes incompatibilités

Les incompatibilités visibles

La précipitation

La précipitation est un phénomène visible qui peut apparaître immédiatement ou tardivement. Le risque de précipitation augmente avec la concentration des solutions.

- la modification du pH pour les bases ou les acides faibles entraîne la modification de la solubilité
- formation de paires d'ions lors d'un mélange de 2 acides ou 2 bases
- administration d'électrolytes + médicament = formation de complexes
- réaction de réduction entre médicament et matériel de perfusion

Avec changement de couleur

Il résulte de réactions chimiques modifiant la structure moléculaire

Avec dégagement gazeux

Si on ajoute une solution de bicarbonate sur un médicament acide on observe un dégagement de gaz carbonique

=> Interdiction d'administrer le médicament en cas d'incompatibilité visible

Les incompatibilités non visibles

Interaction contenant/contenu

Adsorption d'une partie du médicament par le matériel de perfusion, elle dépend de la surface et du temps de contact pour les médicaments à marge thérapeutique étroite: le phénomène est plus dangereux

Certains composants du matériel de perfusion peuvent passer dans le mélange

Les réactions chimiques

Hydrolyse: décomposition chimique d'un corps par fixation des ions H⁺ et OH⁻ provenant de la dissociation de l'eau

Oxydation: réaction chimique caractérisée par la combinaison d'une substance à de l'oxygène, la substance perdant alors des électrons

L'hydrolyse et l'oxydation peuvent modifier le pH et la concentration du principe actif

Photolyse: décomposition du médicament lors de l'exposition à la lumière

III. Les phtalates

Utilisation: comme plastifiant pour assouplir le PVC

Avantages

- tubulure plus souple
- variété des formes possibles
- stabilité chimique
- possibilité de stérilisation
- coût faible

Inconvénients: supposés cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction

Mode d'action: ils peuvent migrer hors de la structure du PVC de façon variable selon:

- les procédures de soins
- le temps de contact
- les médicaments utilisés

Les patients les plus à risque

- prématurés
- nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie
- enfants et adolescents pré-pubères, en soins intensifs, en hémodialyse ou en traitement de longue durée
- femmes enceintes ou allaitantes
- insuffisants rénaux

Actes médicaux estimés à haut risque

- transfusion en néonatalogie
- oxygénation extra corporelle (ECMO)
- nutrition entérale et parentérale
- hémodialyse
- transplantation cardiaque et greffe artério-coronaire
- transfusion de l'adulte sous ECMO

La réglementation des phtalates

Directive européenne 2007 (transposée en France le 21 Mars 2010): obligation d'étiquetage pour les dispositifs médicaux contenant "des phtalates classés comme certainement ou probablement cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction"

Obligation pour les fabricants

- de justifier leur emploi (intérêt de leur présence)
- d'informer sur les risques résiduels
- d'indiquer les précautions appropriés
- marquage sur le dispositif, sur l'emballage et sur chaque unité

Norme Afnor: symbole accompagné du nom du, ou des phtalates

IV. Les moyens d'administration

La seringue

Le temps de contact entre les différents constituants est bref
Les concentrations élevées favorisent les précipitations

La perfusion

Temps de contact entre les différents constituants peut être long (24h)
Les poches sont situées en hauteur, dans une zone très éclairée et chaude: risque de photolyse

V. Les médicaments à risque

Les médicaments qui sont déjà des mélanges

Les médicaments biphasiques: émulsions ou suspensions lipidiques résultent d'un équilibre instable entre les 2 phases

Les médicaments stabilisés par des additifs

Les médicaments dont le pH a une valeur extrême

Les formes sèches à dissoudre de façon extemporanément

VI. Les règles pratiques d'utilisation

1. Etablir la liste des médicaments à risque au sein du service (liste non exhaustive)
2. Vérifier si la solution à injecter est un mélange
3. Injecter un mélange uniquement si c'est indispensable
4. Etablir une étape supplémentaire de contrôle
5. Les médicaments à risque doivent être injectés seuls
6. Rinçage des cathéters entre chaque médicament
7. Choisir un solvant adéquat en fonction des propriétés des médicaments

VII. Conséquence des incompatibilités

Perte d'efficacité du médicament, échec thérapeutique
Obstruction des cathéters, risque d'embolie

Formation de dérivés toxiques
Dépôt de cristaux dans certains organes

Conclusion

Il ne faut jamais administrer un mélange trouble, ou qui a changé de couleur, ou qui forme un précipité

Ne pas mélanger les médicaments à risque, même en l'absence de modification physique

Liste des incompatibilités dans le Vidal, sur le site Thériaque, auprès du pharmacien et du laboratoire..

Le problème est très complexe car:

- changement de traitement et de posologie fréquents
- encore beaucoup de paramètres inconnus
- renseignements difficiles à obtenir (peu d'études, de documents complets..)

www.fiches-ide.com