



UNIVERSITÉ DE LILLE
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ

2023

**Thèse présentée pour l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Lille**

Spécialité

Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

par Laura NÉGRIER

**Conception et évaluation de plusieurs stratégies permettant
d'administrer simultanément des médicaments injectables
incompatibles entre eux**

Soutenue publiquement le 9 février 2023

Directeurs de thèse :

M. le Professeur Bertrand DÉCAUDIN

M. le Professeur Gilles LEBUFFE

Présidente du jury et rapportrice : Mme. le Professeur Sophie LIABEUF

Rapportrice : Mme. Le Professeur Béatrice DEMORÉ

Examineurs :

Mme. Le Professeur Karine FAURE

M. le Docteur Philip CHENNELL

Invité : M. le Professeur Éric MAURY

« Ne vous découragez pas, c'est souvent la dernière clef du trousseau qui ouvre la porte »

Paulo Coelho

REMERCIEMENTS

Aux Professeurs Béatrice DEMORÉ et Sophie LIABEUF. C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Vous avez accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit, soyez assurées de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Au Professeur Karine FAURE et au Docteur Philip CHENNELL. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance d'avoir accepté d'être les examinateurs de ce travail de recherche et pour l'intérêt que vous avez manifesté à son égard.

Au Professeur Éric MAURY, pour avoir accepté cette invitation. Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour votre bienveillance, votre enthousiasme tout au long de ce projet et pour vos encouragements ces années de thèse, notamment lors des différents CSI.

À mes codirecteurs de thèse, les Professeurs Bertrand DÉCAUDIN et Gilles LEBUFFE. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et pour votre soutien. Merci pour vos conseils, vos relectures attentives, ainsi que pour toute la bienveillance que vous avez eu à mon égard. J'ai sincèrement apprécié travailler à vos côtés.

À mes encadrants, les Docteurs Stéphanie GENAY et Anthony MARTIN MENA, Je vous remercie tous les deux de m'avoir accompagnée avec bienveillance ces dernières années. Vous avez été un moteur, en m'encourageant toujours à persévérer dans mes efforts. Je suis heureuse de pouvoir poursuivre à vos côtés sur différents projets.

Au Professeur Pascal ODOU, pour votre attention envers tous vos étudiants et pour votre accueil au sein de votre laboratoire durant ces années de thèse. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Au Professeur Nicolas BLANCHEMAIN, pour vos participations en tant que président de jury aux différents CSI organisés dans le cadre de ma thèse et tous vos conseils avisés.

À Manon, tu m'auras apporté une aide précieuse lors des nombreuses journées de manipulations. Merci pour ton soutien.

À l'ensemble de l'équipe du laboratoire GRITA,

Au Docteur Christine BARTHELEMY, pour votre attention envers nous tous,
Aux Docteurs Etienne COUSIN, Damien LANNOY et au Professeur Nicolas SIMON, pour votre gentillesse.

À Nicole, pour ton écoute attentive. En espérant te voir très vite rétablie.

À Sixtine, on aura vécu toutes ces années ensemble, main dans la main. Merci pour tout, pour ton accueil, ta générosité et ton soutien.

À Natacha, tu commences cette belle aventure qu'est la thèse et tu promets de belles découvertes. Tu peux être fière de ton parcours.

À Héloïse et Morgane, pour votre bonne humeur contagieuse,

À Karine, pour ta gentillesse.

À Élodie, merci pour ta volonté de me partager ton savoir sur la culture cellulaire.

À Myriam et Marine, merci pour votre accueil au CHU et votre bonne humeur,
Au laboratoire de chimie analytique, merci pour votre accueil chaleureux.

À tous mes amis IPR lillois et aux coordonnateurs,

À tous les étudiants qui ont travaillé de près ou de loin sur ce projet, Lucie, Lucille, Valentine, Gabie, Faustine, Beatrice, Kenza et Lucie. Merci pour tout le cœur et l'implication que vous y avez mis.

À Vincent, Cloé et Antonio, vous avez marqué cette dernière année de thèse par votre bonne humeur et votre gentillesse, merci.

Aux IADE en stage au laboratoire, Yoline, Aurore, Guillaume, Faïza, Guillaume, Samuel, Bruno et Alexis. Nos échanges auront toujours été riches d'apprentissage et d'humanité, merci.

À ma famille, À mes amis,

À Romain.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ÉQUATIONS.....	19
AVANT-PROPOS.....	21
INTRODUCTION	23
I. L'incompatibilité physico-chimique : une cause d'erreur médicamenteuse.....	23
A. Les médicaments injectables : une catégorie à haut risque d'erreurs.....	23
B. Définition de l'incompatibilité médicamenteuse.....	26
1. Définitions générales.....	26
2. Facteurs de potentialisation ou limitant la formation d'une incompatibilité physico-chimique..	28
3. Facteurs <i>in vitro</i>	29
4. Facteurs <i>in vivo</i> : Le patient.....	32
II. Incompatibilités médicamenteuses : quelles conséquences cliniques pour le patient ?.....	33
A. Risques de toxicité	33
1. Par dégradation induisant la formation de dérivés toxiques	33
2. Par instabilité de l'émulsion : cas des Percentage of FAT residing in globules larger than 5 µm (PFAT ₅)	34
3. Par administration de particules	34
B. Risques d'inefficacité ou de perte d'efficacité par sous-dosage médicamenteux.....	40
1. Induit par une dégradation limitant l'efficacité thérapeutique	40
2. Induit par la formation de particules ou d'un précipité médicamenteux.....	40
III. Différentes stratégies décrites dans la littérature	42
REVUE DE LA LITTÉRATURE : ETAT DES LIEUX DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE LIMITATION DES INCOMPATIBILITES.....	45
I. Introduction.....	45
II. Matériels et méthodes	46
A. Choix des mots-clés.....	46
B. Critères d'éligibilité	47
C. Processus de sélection avec la méthodologie PRISMA	48

III. Résultats	49
A. Résumé des résultats obtenus pour les différentes étapes de sélection	49
B. Les différentes stratégies retrouvées et évaluées	50
1. Bases de données d'incompatibilités médicamenteuses, tableaux croisés et POS	50
2. Dispositifs de perfusion multi-lumières	52
3. Rinçage des tubulures	52
4. Filtration en ligne	56
IV. Discussion	59
A. Base de données sur les incompatibilités médicamenteuses, tableaux croisés et procédures opérationnelles standardisées	59
B. Dispositifs de perfusion multi-lumières	61
C. Rinçage des lignes	61
D. Filtration en ligne	61
1. Données cliniques	62
2. Études <i>in vitro</i> et animale.....	62
E. Stratégies non mentionnées dans l'étude	63
1. Système d'étiquetage par code couleur en fonction du pH.....	63
2. Niosomes.....	64
3. Administration séquentielle et calendrier.....	64
V. Conclusion	65
PARTIE EXPÉRIMENTALE	67
Partie 1 : Évaluation de différentes stratégies <i>in vitro</i>	67
I. Caractérisation du problème	67
A. Contexte clinique : éléments observés par l'équipe clinique	67
B. Contexte technique : éléments décrits dans la littérature	68
1. Éléments décrits dans la littérature : cas connus d'incompatibilité ?.....	68
2. Caractéristiques des médicaments étudiés : fréquence et gravité de la situation, voies d'administration, médicaments à risque ?	73
C. Contexte réglementaire associé à la perfusion des médicaments	77
1. Vérification de la présence d'une AMM et du respect du RCP	77
2. Respect des différentes normes définies par la pharmacopée européenne	78
3. Respect des normes associées aux dispositifs médicaux de perfusion	91
II. Préparation du mode opératoire aux essais expérimentaux	94
A. Mise au point du mode opératoire par CLHP-UV	94
1. Étape pré-validation : vérification de la spécificité de la méthode mise au point	95

2.	Calcul des concentrations cibles en sortie de montage de perfusion après dilution	95
3.	Plan d'expérience	97
4.	Vérification que le modèle linéaire est une fonction de réponse adaptée	97
5.	Calcul des différents paramètres de régression pour vérifier la relation de linéarité	98
6.	Précision de la méthode.....	98
7.	Calcul des limites de détection et de quantification	100
B.	Préparation du mode opératoire en sortie de montage de perfusion : problématique de l'homogénéisation en sortie de tubulure de échantillons.....	101
III.	Première approche : limitation du temps de contact entre les médicaments, couplée à la limitation de la concentration médicamenteuse par ajout d'un support hydrique	103
A.	Introduction	103
B.	Matériel et méthodes	104
1.	Produits, matériel et schéma de perfusion	104
2.	Réactifs chimiques.....	108
3.	Instruments	108
4.	Mise en forme et analyses statistiques des résultats.....	112
C.	Résultats.....	113
1.	Observations visuelles en conditions de perfusion dynamique.....	113
2.	Comptage dynamique des particules	116
3.	Quantification CLHP-UV par recueil en conditions de perfusion dynamique	118
D.	Discussion.....	123
1.	Les méthodes actuelles de détection des incompatibilités médicamenteuses et leurs limites..	123
2.	Avantages et inconvénients du <i>plug-flow model</i>	124
3.	Stratégies d'optimisation des lignes de perfusion	126
4.	Limites	129
E.	Conclusion.....	130
IV.	Perspectives d'élargissement de la première étude à de nouvelles stratégies de limitation de cette incompatibilité, évaluées <i>in vitro</i>	131
Partie 2 : Recherche de paramètres d'évaluation des conséquences cliniques <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>		
133		
I.	Monitoring de la fonction ventilatoire par capnographie	133
A.	Introduction	133
B.	Matériel et méthodes	135
C.	Résultats, discussion et conclusion	135

II. Interprétation du suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine et de piperacilline/tazobactam lors de la prescription conjointe de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam chez les patients.....	137
A. Introduction	137
B. Matériel et méthodes	137
C. Résultats.....	139
D. Discussion et conclusion	140
III. Perspectives de mise au point de modèles de culture cellulaire statique et dynamique ...	141
<i>Discussion générale</i>	143
<i>Conclusion</i>	150
<i>Références bibliographiques</i>	153
<i>ANNEXE</i>.....	185

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANCOVA : *Analysis of covariance*

ANOVA : *Analysis of variance*

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASPEN : *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

CE : critères exclusion

CHU : Centre hospitalier universitaire

CHUV : Centre hospitalier universitaire vaudois

CI : Critères d'inclusion

CIVAS : *Centralized intravenous additive service*

CLHP-UV : Chromatographie liquide haute performance couplée à de la détection ultra-violet

CMI : Concentration minimum inhibitrice

CO₂ : Dioxyde de carbone

CVC : Cathéter veineux central

DM : Débit massique

EDTA : Acide éthylène-diamino- tétraacétique

EIGM : Évènements indésirables graves associés à des médicaments

EPPI : Eau pour préparation injectable

ETCO₂ : *End-tidal CO₂*

G5 : Glucose 5%

HAS : Haute autorité de santé

H10 : hydratation à 10 mL/h avec du SSI

H20 : hydratation à 20 mL/h avec du SSI

ICH: *International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use*

IEC: *International Electrotechnical commission*

HUVECs : *Human umbilical vein endothelial cells*

ISO: *International organization for standardization*

IV : Intraveineux

KH₂PO₄ : Dihydrogénophosphate de potassium

LQ : Limite de quantification
LD : Limite de détection
MeSH : *Medical Subject Headings*
NaOH: Hydroxyde de sodium
PaCO₂: *Partial arterial CO₂ pressure*
PE : Polyéthylène
PETCO₂: *End-tidal CO₂ pressure*
PFAT₅ : *Percentage of FAT residing in globules larger than 5 µm*
PVC : Polychlorure de vinyle
PICC : Cathéter veineux central à insertion périphérique
PON : Procédures opérationnelles normalisées
POS : Procédures opérationnelles standardisées
PRISMA : *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis*
PT: pipéracilline/tazobactam
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SFAR : Société Française d'anesthésie et de réanimation
SFSTP : Société Française des sciences et techniques pharmaceutiques
SIRS : Syndromes de réponse inflammatoire systémique
SSH : sans hydratation
SSI : Sérum salé isotonique (Chlorure de Sodium 0,9%)
UF : Unités fonctionnelles
USI : Unités de soins intensifs
USIN : Unités de soins intensifs néonataux
USIP : Unités de soins intensifs pédiatriques
V : vancomycine
WOCOVA : *World congress on vascular access*

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme d'Ishikawa représentant les différents risques d'erreurs médicamenteuses tout au long des différentes étapes du processus médicamenteux issu de la thèse du Dr. David Palmero (5)	24
Figure 2. Description des différents types d'incompatibilité physiques et chimiques selon (28–31)	27
Figure 3 - Exemples de tubulures appartenant aux quatre catégories de tubulures « principales » (Références : Prolongateur spiralé BQ190020 BQ+ Medical, Edelvaiss Multiline8® et Multiline NEO® Doran international (155,156)), repris de (157).....	42
Figure 4. Représentation des différentes stratégies disponibles (157)	43
Figure 5. Diagramme de flux PRISMA selon les différentes étapes réalisées.....	49
Figure 6. Représentation du montage de perfusion du service de réanimation médicale adulte de l'hôpital Saint-Antoine, Paris	67
Figure 7. Précipité visible observé dans des tubes à essais sous fond noir. A : Mélange vancomycine + pipéracilline/tazobactam respectant les proportions des débits de perfusion, réalisé dans le sens vancomycine ajoutée à la solution de pipéracilline/tazobactam (non homogénéisé après dépôt), B : solution témoin de vancomycine et C : solution témoin de pipéracilline/tazobactam.	80
Figure 8. Schéma représentant le principe de fonctionnement du Qicpic® et les diamètres particuliers calculés par l'algorithme du logiciel Windox® relié au Qicpic, inspiré de (267).....	85
Figure 9. Exemples de projections d'image de particules capturées par la caméra à haute vitesse	85
Figure 10. Montages témoins réalisés avec le dispositif tri-lumières (V : vancomycine, PT : pipéracilline/tazobactam, n=3)	87
Figure 11. Montages témoins réalisés avec le dispositif rampe de perfusion + son prolongateur de 150 cm (V : vancomycine, PT : pipéracilline/tazobactam, n=3)	87
Figure 12. Graphiques obtenus après superposition des résultats obtenus pour le calcul du nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ retrouvées en sortie de montage de perfusion, pour le montage simulant le montage sans le paramètre incompatibilité (moyennes, n=3) et pour le montage expérimental avec incompatibilité médicamenteuse (moyennes, n=6). A : montages avec rampe de robinets et B : montages avec dispositif tri-lumières (ET4T).....	88
Figure 13. Résultats moyennés de comptage particulaire dynamique $\geq 10 \mu\text{m}$ pour tous les montages témoins réalisés au cours du temps de perfusion, selon le médicament remplacé par du SSI (moyennes, n=3). A : montages avec rampe de robinets et B : montages avec dispositif tri-lumières (ET4T).....	88
Figure 14. Exemple de courbe en trompette selon la norme NF EN 60601-2-24(272).....	92
Figure 15. Exemple de représentation du mélange des solutions au sein de la tubulure commune (prolongateur de la rampe de robinets de 9 mL) en condition d'hydratation 10mL/h pour le montage reproduit sur 9 heures de perfusion selon le modèle de Lovich et al. (291) (DM = débit massique)	96
Figure 16. Pourcentage des débits massiques expérimentaux/théoriques exprimés en moyennes \pm écart-types pour le chlorhydrate de vancomycine et pipéracilline/tazobactam sodiques au cours des 9 heures de perfusion	

(n=2-3) (Montage optimisé : multi-lumières/montage standard : rampe de robinets + prolongateur de 150 cm de longueur et 2,5 mm de diamètre interne)	101
Figure 17. Photos des montages de perfusion lors des essais avec colorants (bleu pour la vancomycine et rouge éosine pour pipéracilline/tazobactam). A : montage tri-lumières avec absence d'hydratation (solution de vancomycine colorée au bleu de méthylène et solution de pipéracilline/tazobactam en rose), B : montage standard avec absence d'hydratation	102
Figure 18. Représentation du montage de perfusion retrouvé dans le service clinique (A), du dispositif de perfusion in vitro standard (B) et du dispositif de perfusion in vitro tri-lumières (C).	105
Figure 19. Résumé du schéma de perfusion reproduit sur 9 heures	107
Figure 20. Exemple de chromatogramme à 225 nm pour un échantillon comprenant les trois principes actifs	110
Figure 21. Photos du montage de perfusion standard en l'absence d'hydratation selon les différentes périodes du protocole de perfusion. A : avant la perfusion de pipéracilline/tazobactam, B : instantanément après le début de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, C : quelques minutes après le début de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, D : quelques minutes avant la fin de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, E : plusieurs minutes après la fin de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, et F : quelques minutes après la fin des 9 heures de perfusion.....	114
Figure 22. Évolution de la charge particulaire $\geq 10 \mu\text{m}$ au cours des neuf heures de perfusion. Les différentes conditions de perfusion des médicaments sont représentées sur les graphiques : a : Montage de perfusion standard en l'absence d'hydratation, b : Montage de perfusion standard avec hydratation 10 mL/h, c : Montage de perfusion standard avec hydratation 20 mL/h, d : Montage de perfusion tri-lumières en l'absence d'hydratation, e : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 10 mL/h, f : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 20 mL/h (moyenne, n=6).	117
Figure 23. Variation dans le temps du débit massique de la vancomycine en pourcentage de la valeur cible clinique dans les conditions d'incompatibilité médicamenteuse et de contrôle, selon la théorie du plug-flow model. La courbe de contrôle correspond au niveau de médicament dans la ligne de perfusion de contrôle, dans laquelle la solution de pipéracilline/tazobactam a été remplacée par du SSI. La courbe "incompatibilité médicamenteuse" représente le montage de perfusion combinant les deux seringues de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam. La ligne " plug-flow " représente les résultats théoriques attendus selon le modèle plug-flow (291). Enfin, la valeur " cible " (100%) représente le % de DM demandé par les cliniciens. a : Montage de perfusion standard en l'absence d'hydratation, b : Montage de perfusion standard avec hydratation 10 mL/h, c : Montage de perfusion standard avec hydratation 20 mL/h, d : Montage de perfusion tri-lumières en l'absence d'hydratation, e : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 10 mL/h, f : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 20 mL/h. (moyenne \pm écart-type, n=3).	119
Figure 24. Variation dans le temps du débit massique (DM) pour la pipéracilline et le tazobactam en pourcentage de la valeur théorique selon le modèle plug-flow. La courbe "incompatibilité médicamenteuse" représente la ligne de perfusion combinant les seringues de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam. La ligne " plug-flow " représente les résultats théoriques du modèle plug-flow (291). Enfin, la valeur " cible " (100%) représente le débit massique demandé par les cliniciens. a : Montage de perfusion standard en l'absence	

<i>d'hydratation, b : Montage de perfusion standard avec hydratation 10 mL/h, c : Montage de perfusion standard avec hydratation 20 mL/h, d : Montage de perfusion tri-lumières en l'absence d'hydratation, e : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 10 mL/h, f : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 20 mL/h. (moyenne ± écart-type, n=3).....</i>	<i>120</i>
Figure 25. <i>Représentation d'un capnogramme</i>	<i>134</i>
Figure 26. <i>Schéma représentant les différents résultats obtenus avant les analyses complémentaires réalisées sur Sillage®</i>	<i>139</i>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Mots-clés utilisés pour la recherche.....	47
Tableau 2. Résumé des caractéristiques des études et de leurs résultats, pour les articles traitant de l'évaluation de plusieurs stratégies de prévention des incompatibilités médicamenteuses hors filtration en ligne	55
Tableau 3. Résumé des caractéristiques des études et de leurs résultats, pour les articles traitant de l'évaluation de la stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses par filtration en ligne, pour les patients pédiatriques	57
Tableau 4. Résumé des caractéristiques des études et de leurs résultats, pour les articles traitant de l'évaluation de la stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses par filtration en ligne, pour les patients adultes.....	58
Tableau 5. Présentations de vancomycine utilisées pour les études de compatibilité (* = présence d'excipients tels que mannitol, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique).....	69
Tableau 6. Présentations de pipéracilline/tazobactam utilisées pour les études de compatibilité (* = présence d'excipients : EDTA et citrate de sodium. N.S. : non spécifié).....	70
Tableau 7. Résumés des études de compatibilité disponibles pour l'association vancomycine/pipéracilline/tazobactam en condition statique (diluant : SSI).....	70
Tableau 8. Résumés des différentes études de compatibilité disponibles pour l'association vancomycine/pipéracilline/tazobactam en condition statique (diluant : glucose 5% (G5)).....	71
Tableau 9. Résumés des différentes études de compatibilité disponibles pour l'association vancomycine/pipéracilline/tazobactam en condition dynamique (reproduction in vitro d'une perfusion en Y) ..	71
Tableau 10. Normes particulières admises par la pharmacopée européenne.....	81
Tableau 11. Présentation des résultats de comptage particulaire statique réalisés avec l'APSSS-2000® (Moyennes ± écart-types, n=9) (chiffres en rouge : non conforme)	82
Tableau 12. Présentation des différents résultats de comptage particulaire statique réalisés avec l'APSSS-2000® en présence d'un mélange de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam (Moyennes ± écart-types, n=9, V = vancomycine, PT : pipéracilline/tazobactam)	83
Tableau 13. Présentation des différents résultats de mesures de pH et d'osmolalité pour les différentes solutions antibiotiques et diluants (Moyennes ± écart-types, n=3).....	90
Tableau 14. Présentation des différents résultats de mesures de pH et d'osmolalité en présence d'un mélange de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam (Moyennes ± écart-types, n=3).....	90
Tableau 15. Plan d'expérience choisi pour la gamme de calibration.....	97
Tableau 16. Conditions de préparation des solutions médicamenteuses in vitro	107
Tableau 17. Détail du gradient d'éluion de l'analyse par CLHP-UV.....	109
Tableau 18. Valeurs de la gamme d'étalonnage	111
Tableau 19. Observation des précipités médicamenteux le long de la ligne de perfusion, pour les trois périodes de perfusion.....	115

Tableau 20. Résultats des tests de l'ANCOVA réalisés afin de déterminer les facteurs influençant l'ASC du débit massique en vancomycine.....	122
Tableau 21. Avantages et limites de l'utilisation du monitoring pulmonaire par mesure de l'ETCO ₂ dans le cadre de ce projet.....	136

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 1. Formule utilisée pour calculer le nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ pour omettre le paramètre « présence de l'incompatibilité au sein du montage de perfusion (V= vancomycine, PT= pipéracilline/tazobactam).....	86
Équation 2. Formule permettant le calcul de la concentration massique selon le Plug-flow model de Lovich et al. (291) (C = concentration massique)	95
Équation 3. Formule permettant le calcul de la variance totale $S^2_{\text{fidélité}}$	99
Équation 4. Formule permettant le calcul des différentes sommes du carré des écarts	99
Équation 5. Formule permettant le calcul du biais relatif BR% (%)	100
Équation 6. Formule permettant le calcul du taux de recouvrement R% (%)	100
Équation 7. Formule permettant le calcul de la limite de détection LD.....	100
Équation 8. Formule permettant le calcul de la limite de quantification LQ	100
Équation 9. Pourcentage de débit massique calculé selon la Formule du Plug-flow model de Lovich et. al (291).	112
Équation 10. Temps d'équilibrage après modification du débit total de perfusion selon le Plug-flow model de Lovich et al. (291).....	113

AVANT-PROPOS

Le sujet de recherche de ce travail de Doctorat a porté sur l'évaluation des modalités d'administration des médicaments injectables en services de soins critiques, associé à l'analyse de certaines incompatibilités médicamenteuses. Il s'est appuyé sur l'analyse d'un protocole de perfusion pour patients adultes impliquant un risque d'incompatibilité physico-chimique.

La première partie de ce travail a consisté en une revue de la littérature permettant de réaliser un état des lieux des différentes stratégies de limitation de la formation de réactions d'incompatibilités physico-chimiques évaluées sur le plan clinique. Elle a permis d'identifier des solutions pouvant être mises en place en présence d'un risque de survenue d'incompatibilités médicamenteuses au sein d'un montage de perfusion.

La deuxième partie de ce travail s'est consacrée à la problématique rencontrée par le service de réanimation médicale adulte de l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Elle s'est intéressée à une incompatibilité bien décrite dans la littérature, à savoir l'association de la vancomycine avec pipéracilline/tazobactam lors de leur perfusion simultanée sur voie veineuse centrale. Dans cette optique, les solutions suivantes, envisageables et décrites dans la première partie, ont été explorées à l'aide de la reproduction *in vitro* du montage de perfusion: la diminution du temps de contact entre les médicaments grâce à l'utilisation de dispositifs multi-lumières courts et à faible volume résiduel et la diminution des concentrations à l'aide de l'ajout d'un support hydrique. Le travail a pu s'appuyer sur l'analyse des paramètres suivants :

- 1) La charge particulaire. Un des objectifs a été de définir les périodes critiques de relargage particulaire et d'établir par la suite des hypothèses concernant les facteurs de potentialisation d'une charge particulaire élevée afin de dans un second temps tenter de la réduire.
- 2) La potentielle perte médicamenteuse, en utilisant comme technique analytique la Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à de la détection UV (CLHP-UV).

Le travail premièrement réalisé avec cette incompatibilité pourra ensuite être étendu à d'autres stratégies telles que l'utilisation de filtres en ligne ou la dilution de la concentration initiale en vancomycine à l'aide des mêmes paramètres exploratoires *in vitro*.

La troisième partie de ce travail s'est attachée à la recherche de paramètres cliniques ou *in vivo* attestant des potentielles conséquences issues des différentes modifications de paramètres préalablement observées *in vitro*, tels que : 1) l'impact d'une diminution de la dose administrée au patient sur l'efficacité clinique mesurée par les dosages sanguins en antibiotiques (vancocinémie et tazocillinémie) ou encore 2) l'impact de la charge particulaire observée sur la valeur du dioxyde de carbone (CO₂) en fin d'expiration (ETCO₂) lors du monitoring pulmonaire pour les patients mis conjointement sous traitement avec ces deux antibiotiques. L'étude de la cytotoxicité endothéliale induite par les particules médicamenteuses a été recherchée, tout d'abord en condition de culture cellulaire statique, puis par la recherche dans un second temps d'une évaluation microfluidique respectant les conditions réelles de perfusion

INTRODUCTION

I. L'INCOMPATIBILITE PHYSICO-CHIMIQUE : UNE CAUSE D'ERREUR MEDICAMENTEUSE

A. Les médicaments injectables : une catégorie à haut risque d'erreurs

Une définition de l'erreur médicamenteuse l'envisage comme « l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant le processus de soins » et qui « peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » (1). Elle est décrite comme évitable et peut être de différente nature et de différents degrés de criticité. L'ensemble des étapes du circuit du médicament peuvent être concernées.

Une analyse des déclarations d'évènements indésirables graves associés à des médicaments (EIGM) reçues par la haute autorité de santé (HAS) a été réalisée entre mars 2017 et décembre 2019 (2). L'étape d'administration représentait 65% des erreurs liées aux produits de santé (2). Elle constituait avec l'étape de préparation, l'une des étapes les plus vulnérables, explicable par sa situation en bout de chaîne lors de la prise en charge médicamenteuse des patients. Ce résultat concordait avec les résultats obtenus dans d'autres pays (3,4). Cette même étude précisait ensuite que la voie parentérale correspondait à la voie recueillant le plus grand nombre d'EIGM avec un chiffre de 58% (2). L'ensemble des erreurs ayant trait aux différentes étapes du processus médicamenteux peuvent être représentées sous forme d'un diagramme d'Ishikawa. Il indique que la plus grande arborescence d'erreurs se situe effectivement aux étapes de préparation et d'administration des médicaments injectables (**Figure 1**) (5). En 2009, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) indiquait dans un guichet des erreurs que la majorité des signalements concernait le médicament. Seulement un quart de ces signalements était issu d'erreurs de pratiques (6). Ces erreurs de pratiques pouvaient impliquer la qualité pharmaceutique (exemple : risque d'incompatibilité médicamenteuse) et le bon usage des médicaments.

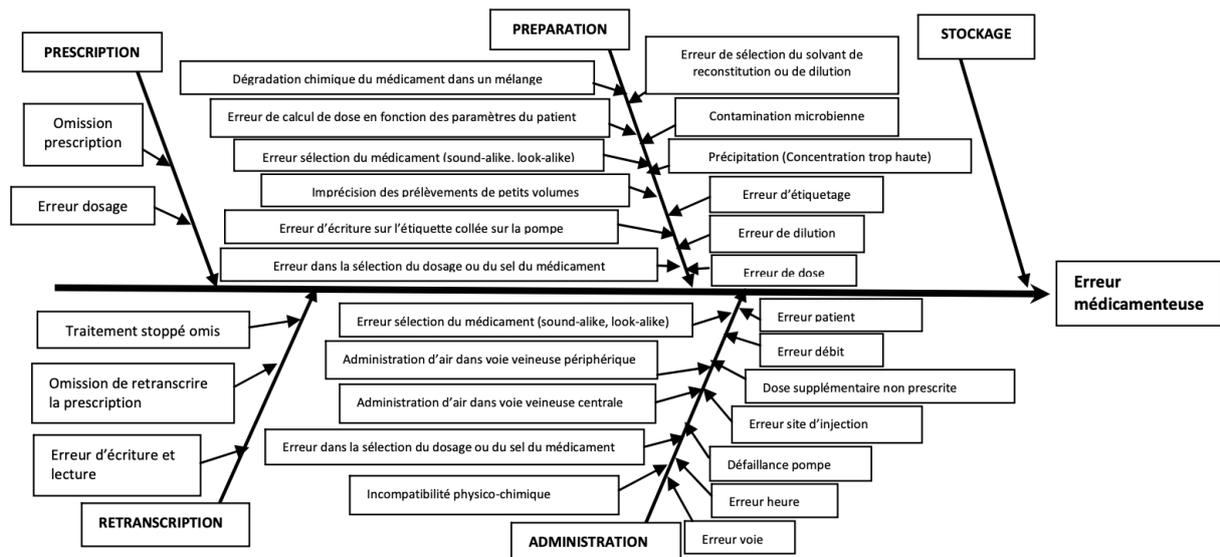


Figure 1. Diagramme d'Ishikawa représentant les différents risques d'erreurs médicamenteuses tout au long des différentes étapes du processus médicamenteux issu de la thèse du Dr. David Palmero (5)

En clinique, les services de réanimation (USI) sont particulièrement concernés par le risque de survenue d'incompatibilité médicamenteuse. L'équipe de Taxis et *al.* évoque que le pourcentage d'erreurs médicamenteuses issues d'une incompatibilité médicamenteuse peut atteindre 25% en réanimation (7). Les chiffres retrouvés sont très variables dans la littérature : ceci peut être expliqué par la variété des services cliniques étudiés et des pratiques selon les pays. En réanimation, les taux d'incompatibilité peuvent atteindre 15% (Bertsche et *al.*, Kanji et *al.*, Tardy et *al.* et Maison et *al.*) alors que des taux plus faibles ont été observés dans les études D'huart et *al.* (8%), de Machotka et *al.* (2 à 7%) et de Sriram et *al.* (4,4%) (8–14). Ce dernier chiffre de 4,4% semble être lié à la présence d'un pharmacien clinicien dans le service et la mise en place de mesures de limitation de la survenue de ces incompatibilités. Les unités de soins intensifs néonataux (USIN) et de pédiatrie (USIP) apparaissent très à risque avec des taux pouvant atteindre de 10% (Neininger et *al.*) à 25% (Leopoldino et *al.*) (15,16). Kalistad et *al.* indiquent même 74% de co-perfusions incompatibles ou avec absence de données de compatibilité chez les nouveau-nés (17).

Certaines classes médicamenteuses sont particulièrement touchées. Ainsi, les solutions de nutrition parentérale ternaires sont très fréquemment citées (17), de même que les antiacides comme le pantoprazole (10,12) ou encore les antibiotiques intraveineux, avec en premier lieu les céphalosporines et la vancomycine (8,10,12,13,15,18). Les antibiotiques sont aussi connus pour être l'une des classes les plus couramment impliquées dans le risque de survenue d'erreur médicamenteuse (19). Tardy et *al.* évoquent que 50% des incompatibilités observées en réanimation concernent les anti-infectieux (14).

Plusieurs causes favorisent ces risques. Tout d'abord, le manque de formation et de connaissances du personnel soignant. Taxis et *al.* indiquent que 80% des erreurs médicamenteuses par voie intraveineuse sont liées à une méconnaissance (20). Une seconde cause peut être un mésusage. Par exemple, une étude indiquait qu'il était possible de retrouver jusqu'à 80% des médicaments injectables dilués dans le mauvais diluant lors de leur préparation (21). Enfin, le manque de données ou la présence de données contradictoires sur le sujet. De nombreuses études révèlent l'absence de données de compatibilités pour certaines spécialités, renforcée par le nombre important de situations de perfusion spécifiques rencontrées. Par exemple, Kanji et *al.* évoquent une absence de donnée pour 50% des associations utilisées et 9% de données de compatibilité contradictoires (9). Häni et *al.* observent quant à eux 15% de données de compatibilité non disponibles pour les combinaisons étudiées dans des services de réanimation néonatale et de pédiatrie (22). Enfin, Kähny-Simonuis et *al.* parlent de 45% de co-perfusions impliquant des données de compatibilités manquantes ou contradictoires (13,23).

Les différents risques d'erreur suivants concernent les étapes de préparation et d'administration du médicament : le risque d'interaction contenu-contenant, le risque d'incompatibilité médicamenteuse, le risque d'interaction médicamenteuse ou encore le risque d'instabilité physico-chimique. Ces différentes terminologies ne doivent pas être confondues.

B. Définition de l'incompatibilité médicamenteuse

1. Définitions générales

Étant donné son caractère *in vitro*, l'incompatibilité est différenciable de l'interaction médicamenteuse qui désigne les interférences médicamenteuses se produisant *in vivo* et d'ordre pharmacologique. L'incompatibilité physico-chimique s'applique à des interactions d'ordre pharmaceutique, initiées entre les médicaments injectables avant leur administration mais pouvant aussi se prolonger *in vivo*. La notion d'incompatibilité médicamenteuse a été étayée par de nombreuses définitions depuis les années 50, années où les premières études de compatibilité médicamenteuse sont apparues. Ainsi, aux États-Unis, l'*US National Coordinating Committee on Large Volume Parenterals* définissait en 1977 l'incompatibilité comme « un phénomène se produisant lorsqu'un médicament est mélangé à d'autres pour former par une réaction physico-chimique un nouveau produit non souhaitable lors de l'administration » (24). La même année, l'*American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)* publiait la première édition du *Handbook on Injectable Drugs*, régulièrement mis à jour depuis sous de nouvelles éditions, et qui fait aujourd'hui matière de référence internationale pour la problématique des incompatibilités médicamenteuses (25). Sa définition actuelle d'une incompatibilité médicamenteuse combine l'un ou les deux critères suivants : 1) Une incompatibilité visuelle ou physique (formation de particules visibles ou détectées électroniquement, d'une solution trouble ou d'un précipité, changement de couleur, ou formation de gaz) et 2) plus de 10% de décomposition d'un ou plusieurs des composés en maximum 24 heures dans les conditions reportées par les différentes études publiées. Les résultats sont présentés sous forme de tableaux, avec trois situations possibles : l'incompatibilité « I », la compatibilité « C » et l'absence de conclusion notée « ? ». Cette définition présente donc deux aspects : les incompatibilités physiques et les incompatibilités chimiques.

Les incompatibilités physiques présentent des conséquences visibles à l'œil nu et généralement réversibles, alors que les incompatibilités chimiques aboutissent le plus souvent à un résultat invisible à l'œil nu et irréversible (**Figure 2**). Le caractère le plus souvent invisible des incompatibilités chimiques les rend particulièrement

préoccupantes, sachant qu'une particule doit mesurer au moins 100 µm pour être visible à l'œil nu (26). Foinard et *al.* ont à ce sujet démontré une perte de 7 à 10% de furosémide lors de son interaction avec le midazolam alors qu'aucunes particules n'étaient visibles à l'œil nu (27).

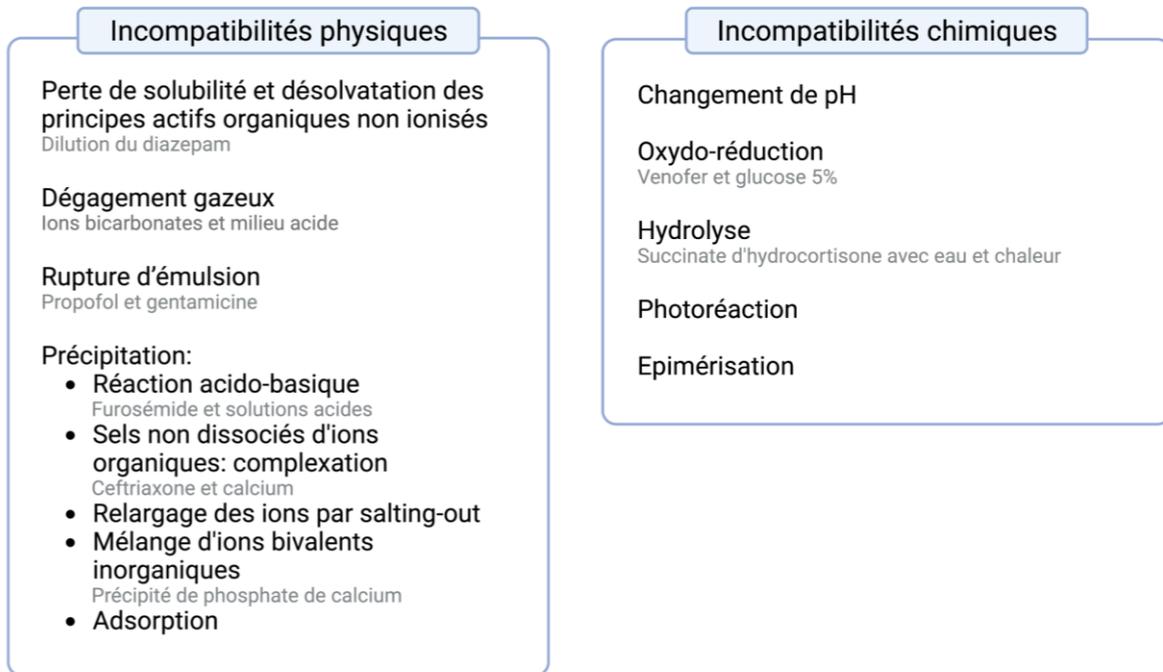


Figure 2. Description des différents types d'incompatibilité physiques et chimiques selon (28–31)

La définition de l'incompatibilité physique est particulièrement détaillée par David W. Newton (30). Il les considère de nature généralement réversibles et visibles. La précipitation est un cas particulier des incompatibilités d'ordre physique. Elle combine les résultats physiques de modifications chimiques telles que des modifications de forces intermoléculaires et inter-ioniques. Elle se situe ainsi à la limite des réactions d'instabilité. Un point d'attention est à noter avec les émulsions car elles ont l'inconvénient par leur aspect laiteux et opaque de venir masquer et compliquer la détection des réactions de précipitation.

À l'opposé, il décrit les phénomènes chimiques comme des réactions invisibles d'instabilités irréversibles. Ce concept d'incompatibilité est évoqué pour des études réalisées *in vitro* dans le cadre de mélanges de médicaments (1 : 1) en Y, c'est-à-dire

au sein d'une même tubulure de perfusion, mais aussi au sein d'un même contenant (seringue, poche...). La définition de l'incompatibilité chimique se situe à la frontière avec la notion d'instabilité. David W. Newton distingue ces deux terminologies en indiquant que l'instabilité est à assimiler au phénomène de dégradation *in vitro* irréversible se produisant avant le démarrage de la perfusion ou de la co-administration. Cette réaction est difficilement évitable et peut difficilement être stoppée. Driscoll et *al.* définissent quant à eux l'instabilité comme un processus de dégradation du médicament aboutissant à une modification de ses effets pharmacologiques ou de ses caractéristiques pharmaceutiques (32). Ils précisent cependant bien que dans de nombreuses publications, ces deux terminologies sont invariablement utilisées pour une même définition. Ces deux catégories de phénomènes chimiques mènent toutes deux aux mêmes conséquences cliniques, à savoir la formation de composés toxiques, ou une efficacité diminuée par dégradation ou une inactivation du principe actif (30).

L'ensemble des constituants du médicament injectable peuvent être impliqués (principe(s) actif(s), excipient(s)), de même que les caractéristiques des patients et les conditions de perfusion (environnement, contenant de perfusion, caractéristiques du patient, temps d'exposition). Il est ainsi possible de retrouver des incompatibilités médicamenteuses entre : les principes actifs de deux médicaments, un médicament (que ce soit son principe actif, une solution d'hydratation, un cristalloïde ou une solution de nutrition parentérale) et l'excipient d'un autre médicament (diluant initial, agglomérant, solubilisant, conservateurs antioxydants ou antimicrobiens...), un médicament et un dispositif médical (exemple du mannitol 20% et des poches en polychlorure de vinyle (33)), ou encore entre un médicament et un produit sanguin labile (34).

2. Facteurs de potentialisation ou limitant la formation d'une incompatibilité physico-chimique

Plusieurs facteurs peuvent potentialiser ou limiter la formation d'une incompatibilité : des paramètres à la fois internes à la formulation du médicament et à sa préparation (forme sel ou base, nature des excipients, concentration, pH, solubilité, force ionique), environnementaux (température, lumière, pourcentage en oxygène et

humidité dans l'air ambiant), temporels/chronologiques (le temps de contact entre les médicaments dépendant des débits d'administration et du volume commun du montage de perfusion et l'ordre de réalisation du mélange), propres au choix de présentation du médicament (matériaux du contenant) et aux caractéristiques du patient.

3. Facteurs *in vitro*

a) Caractéristiques intrinsèques au médicament : sa formulation puis sa préparation

Le principe actif en lui-même, ainsi que la diversité des excipients (conservateurs, tampons, co-solvants et stabilisants) peuvent impacter la compatibilité entre les médicaments (35). Cette formulation peut être amenée à varier selon les fabricants et selon les pays de commercialisation (36). Cet aspect nécessite de prendre des précautions et de prendre en compte l'origine des médicaments étudiés lors de l'interprétation des données de compatibilité.

Concernant les excipients, dans leurs études sur la phénytoïne, Markowshy et *al.* et Giacona et *al.* ont par exemple montré que les génériques et le princeps présentaient des différences de formulation pour le choix des stabilisants et solubilisants selon les pays de commercialisation, induisant des capacités de cristallisation différentes lors de leur dilution (37,38). Nous pouvons aussi citer en exemple pipéracilline/tazobactam, antibiotique commercialisé en France sous forme de générique ou sous le nom de spécialité Tazocilline[®] mais pouvant être commercialisé dans d'autres pays sous d'autres noms de spécialité tels que Zosyn[®] ou encore Tazocin[®]. La spécialité française comporte parmi ses excipients de l'acide éthylène-diamino-tétraacétique (EDTA) disodique, ce qui n'est pas le cas du générique. Ce détail est important car l'EDTA vient interférer sur les résultats de compatibilité retrouvés. L'ajout d'EDTA dans la formulation lui confère une compatibilité élargie aux solutions de Ringer lactate et à certains aminoglycosides (39). Un autre exemple est le propofol, qui peut comporter selon sa présentation générique ou de spécialité, comme antimicrobien du sodium métabisulfite ou de l'EDTA parmi

ses excipients, pouvant impacter sa stabilité (25,40,41). À ce sujet, un exemple de différence de compatibilité avec la lidocaïne a été montré pour deux formulations distinctes de propofol (42).

Le macrogol 400, utilisé dans la formulation de la nimodipine injectable, a aussi démontré son implication dans l'incompatibilité de la nimodipine avec le propofol (43). Le rôle de l'ajout d'un tampon à une formulation et du pouvoir de ce dernier dans la limitation d'une incompatibilité (44) ou dans la durée de persistance du précipité formé (35), a aussi déjà été établi. La fonction du co-solvant est aussi importante : le diazépam est ainsi très peu soluble dans l'eau et à risque de précipitation pour des dilutions élevées de ce dernier (45). De même, selon le choix du diluant utilisé pour la dilution de différents médicaments, l'incompatibilité observée peut différer (46).

Concernant maintenant le principe actif, sa formulation sous forme de base ou de sels va impacter sa compatibilité avec d'autres médicaments. Ainsi, l'halopéridol est compatible avec la forme chlorhydrate de la morphine mais pas avec la forme sulfate (47,48). La concentration va aussi être un facteur déterminant dans la formation d'une incompatibilité (46,49). Ce dernier point est par exemple connu pour l'incompatibilité entre la vancomycine et pipéracilline/tazobactam ou encore le furosémide avec le dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4). Pour ces deux exemples, les concentrations respectives en vancomycine et en furosémide semblent être un facteur potentialisant de l'incompatibilité (46,50,51). La concentration va pouvoir influencer sur le pH, qui est lui-même parfois un déterminant, comme pour le furosémide, de la bonne solubilisation de certains médicaments. En cas de mise en contact de médicaments incompatibles de pH distincts, des sauts impressionnants de pH peuvent être observés (51).

b) L'environnement extérieur

La lumière et la température peuvent affecter la vitesse de formation d'une incompatibilité. Une étude a ainsi montré une potentialisation de la précipitation observée lors de l'injection intravitréenne conjointe de vancomycine et de ceftazidime en présence de faibles températures (49).

c) Le temps de contact

Il est connu que pour certaines incompatibilités, le temps de contact est déterminant dans la formation d'une incompatibilité. Ce temps de contact va dépendre de plusieurs paramètres : les débits d'administration, le volume commun du montage de perfusion selon le diamètre et la longueur des tubulures choisies, la position des médicaments sur le montage de perfusion et le rinçage des lignes entre les différentes administrations de médicaments.

Toutes les études de compatibilité ne prennent pas en compte le paramètre temporel. Certaines études évaluent la compatibilité entre les médicaments jusqu'à 4 heures de contact car, d'après Nemeč et *al.*, il s'agit du temps maximum possible de présence conjointe des médicaments dans une tubulure (13,52). Certains précipités vont se former instantanément quand d'autres vont mettre plusieurs minutes voire plusieurs heures à apparaître. Ce temps de contact va dépendre des dispositifs médicaux de perfusion utilisés. L'efficacité des dispositifs multi-lumières à faibles volumes résiduels dans la limitation de la charge particulaire potentiellement administrée aux patients a déjà été démontrée. De même, certains précipités formés instantanément par le contact de plusieurs médicaments sont transitoires et se dissipent au cours du temps (50,53). Certains articles évoquent alors les termes de compatibilité réversible et irréversible (50).

Parmi les incompatibilités se formant instantanément, nous pouvons citer pour exemple les incompatibilités suivantes : certaines formes de sels de calcium avec certains sels de phosphates par précipitation en phosphate de calcium, le furosémide avec le midazolam, la caspofungine avec l'héparine ou encore la vancomycine avec piperacilline/tazobactam (27,54,55). Pour les incompatibilités induisant la formation de particules au bout de plusieurs heures, nous pouvons citer le midazolam avec la ciprofloxacine (29) ou encore le cotrimoxazole non dilué qui forme un précipité avec l'héparine sodique au bout de 4 heures de contact (13).

En plus du temps de contact, l'ordre de réalisation du mélange médicamenteux semble avoir son importance. Patel et *al.* indiquent que certains médicaments sont ainsi compatibles seulement s'ils sont mélangés dans un ordre spécifique. À cet effet,

certaines études de compatibilité répertorient l'ordre de mélange des médicaments (50).

d) Le choix du contenant de perfusion

Des phénomènes d'interaction contenu-contenant peuvent entrer en jeu, avec par exemple des phénomènes d'adsorption ou même d'absorption. Ils sont dépendants à la fois de la concentration des médicaments et de leur temps de contact avec les dispositifs médicaux. Aussi, une différence de compatibilité *in vitro* a été montrée entre l'alfentanil et le propofol selon la composition du contenant de perfusion (56). Les cathéters imprégnés d'héparine, médicament impliqué dans de nombreuses réactions d'incompatibilité, peuvent également être incriminés (28,57) .

4. Facteurs *in vivo* : Le patient

La composition du sang et la dynamique des fluides entrent en jeu au niveau *in vivo* dans la pérennité du précipité administré au patient. Plusieurs études *in vitro* s'attachent à déterminer la biodisponibilité et la solubilité de médicaments injectables peu solubles à visée d'injection et leur potentiel de précipitation *in vivo* (58–60). Le sang joue le rôle de tampon. La circulation sanguine peut ainsi venir modifier le pH des solutions médicamenteuses administrées et jouer sur leur solubilité. Yalkowsky et *al.* indiquent à ce sujet une possible précipitation médicamenteuse issue d'une dilution supérieure aux capacités de concentration micellaire critique dans la circulation sanguine (35). Le cas de précipitation de la phénytoïne par dilution dans le sang est décrit dans la littérature et explicable par sa faible solubilité (61).

Le volume de distribution du patient peut aussi intervenir. La précipitation *in vivo* de la ceftriaxone avec le calcium par complexation, et ce, même chez un nouveau-né impliquant deux voies d'administration distinctes en constitue un exemple (62).

II. INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES : QUELLES CONSEQUENCES CLINIQUES POUR LE PATIENT ?

Si un focus est fait sur l'importance de prendre en compte les incompatibilités pouvant être retrouvées sur un montage de perfusion, cela s'explique par les conséquences cliniques, parfois graves qui peuvent en découler pour les patients. Ces conséquences peuvent avoir des répercussions à la fois sur l'efficacité et la toxicité des traitements administrés.

A. Risques de toxicité

Les réactions d'incompatibilité peuvent donner lieu à plusieurs risques de toxicité pour les patients. Nous pouvons principalement évoquer les toxicités issues de phénomènes de dégradation, d'instabilité chimique comme pour les émulsions (composés PFAT₅) et comme décrit dans la partie 2 suivante, de la formation de particules médicamenteuses.

1. Par dégradation induisant la formation de dérivés toxiques

Plusieurs cas de dégradations issus d'une réaction d'incompatibilité médicamenteuse sont décrits dans la littérature. Par exemple, la diminution du pH d'une solution de zorubicine induite par sa dilution dans du glucose 5% au lieu du sérum salé isotonique (SSI = chlorure de sodium 0.9%) peut affecter sa stabilité et donner lieu à la formation de daunorubicine, un produit de dégradation cardiotoxique (63). La ceftazidime, en présence de certaines solutions médicamenteuses et de certaines conditions (température, concentration, pH et lumière), peut aussi engendrer la formation de pyridine, réputée hépatotoxique et néphrotoxique (64).

2. Par instabilité de l'émulsion : cas des Percentage of FAT residing in globules larger than 5 μm (PFAT₅)

L'émulsion est la présentation galénique caractéristique des solutions de nutrition parentérale ternaire ou encore du propofol. Il s'agit de systèmes dispersés huile-dans-eau à risque d'instabilité élevé, pouvant par exemple créer une instabilité galénique de type floculation ou rupture d'émulsion par crémage (réversible) puis coalescence (irréversible). Cette rupture d'émulsion peut être induite lors d'une mise en contact avec des médicaments injectables incompatibles qui vont venir la déstabiliser (changement du potentiel zêta (19)). Le principal déterminant d'une rupture d'émulsion est la proportion de PFAT₅. La pharmacopée américaine (USP – *United States Pharmacopeia*) est l'unique pharmacopée à indiquer que les émulsions lipidiques doivent contenir un taux de PFAT₅ inférieur à 0,05 % (volume-poids) des lipides et que le diamètre moyen des globules devrait sinon être inférieur à 0,5 μm (19). La pharmacopée européenne émet une définition non quantitative puisqu'elle interdit tout signe de séparation de phase pour les émulsions (65). La toxicité de ces globules, notamment au niveau hépatique et pulmonaire par embolie graisseuse, a déjà été prouvée chez des animaux (66–69). Cela est en partie explicable par la taille minimale des capillaires humains, approchant des 4 μm de diamètre (70). Plusieurs exemples d'incompatibilités avec augmentation de la taille des gouttelettes lipidiques sont décrits dans la littérature (43,71–73). Les filtres sont ainsi depuis les années 90 décrits comme une solution à l'administration de solutions de nutrition ternaire dans les services de néonatalogie (74,75).

3. Par administration de particules

Selon les pharmacopées européenne, japonaise et américaine, la contamination particulaire est définie par « des particules étrangères, non dissoutes, mobiles, autres que des bulles de gaz, qui se trouvent involontairement dans les solutions ». Quand cette contamination est intrinsèque, celle-ci trouve le plus souvent son origine dans une incompatibilité physico-chimique présente lors de l'association de solutions médicamenteuses. Les risques associés à l'administration de particules insolubles (particules de verre, fibres de coton, silicone...) sont largement décrits dans la littérature à l'aide de modèles animaux (31,76). Les risques cliniques associés à

l'administration intraveineuse de particules médicamenteuses de diverses solubilités est plus incertain (77). Ce risque d'administration de particules intrinsèques issues de solutions injectables est décrit depuis les années 1960 (78). Les effets de l'administration de particules aux patients ont déjà été décrits dans plusieurs thèses (24,28,29,31,69,79,80). Nous nous intéresserons ici seulement aux particules médicamenteuses.

a) Cas décrits directement chez l'Homme

(i) À la suite de l'administration de médicaments incompatibles

Plusieurs phénomènes cliniques, parfois même létaux, sont décrits chez l'Homme (79). Ils peuvent se décomposer en deux grandes catégories : les risques locaux et les risques systémiques. L'ensemble des événements rapportés dans la littérature semblent survenir à la suite de l'activation de divers mécanismes physiopathologiques inflammatoires. L'administration de particules aux patients va à la fois entraîner des effets chimiques et mécaniques. Ses effets mécaniques (abrasion) agiront lors du contact des particules avec les parois veineuses alors que ses effets chimiques seront plutôt propres à une irritation locale des veines et des cellules endothéliales (81). Le principal risque avéré consiste en l'induction d'une phlébite par irritation/inflammation locale des veines du patient (81–85). Des atteintes cardiopulmonaires ainsi que des embolies pulmonaires ont aussi été décrites. Pour donner suite aux observations cliniques, certaines associations peuvent formellement être déconseillées. C'est le cas de la ceftriaxone qui ne doit en aucun cas être associée au calcium et à tout produit intraveineux en contenant chez les nouveaux-nés de moins de 28 jours. Des cas graves de précipitation intrapulmonaire et au niveau rénal ont été retrouvés chez ces populations et associés à plusieurs décès (62). C'est pour cela que seulement l'administration séquentielle est permise chez l'adulte en présence de ces deux médicaments et qu'elle doit être surveillée : les médicaments doivent être administrés de manière séquencée et les tubulures systématiquement rincées entre chaque administration (62). Ces recommandations interviennent car la précipitation peut survenir alors que ces deux médicaments sont administrés sur différentes voies.

Les cas d'embolie pulmonaire sont principalement décrits avec les solutions de nutrition parentérale (86–89), en particulier avec le phosphate de calcium (89). Les autres événements actuellement rapportés dans la littérature correspondent à des granulomes (88,90), des embolies des artères rétiniennes (91), des altérations de la microcirculation (86,92), des détresses respiratoires (62), des syndromes inflammatoires, des dysfonctionnements d'organes (62,87) ou encore des décès (62). Les effets à long terme de ces différents phénomènes sont encore mal connus et la relation de cause à effet est de ce fait difficilement prévisible. Les risques liés à l'administration de particules médicamenteuses sont difficilement évaluables chez les patients pour des raisons éthiques. Des effets ont été décrits à plusieurs niveaux avec des études réalisées sur l'animal, des *cases reports*, des études post-mortem, des cas de mésusages des médicaments et des formulations à risque (composés peu solubles, solutions particulières). D'autres cas cliniques avec administration de particules étrangères non solubles hors incompatibilité ont aussi déjà été décrits (93–95).

(ii) [Extrapolation des effets indésirables potentiels grâce à l'étude de cas de mésusages : cas des comprimés écrasés administrés par voie parentérale](#)

Concernant les caractéristiques des particules administrées, l'étude de mésusages permet de fournir certaines données cliniques pouvant se rapprocher des risques retrouvés en présence d'incompatibilités médicamenteuses. De nombreux articles s'intéressent aux effets indésirables issus de l'administration illicite de substances insolubles (cellulose, crospovidone ou talc contenus dans les comprimés opioïdes broyés pour la majorité) par voie intraveineuse ou intra-artérielle chez des patients drogués. Ces cas cliniques amènent d'ailleurs au développement de comprimés résistants à l'écrasement (96). Les études indiquent ainsi que de nombreux organes peuvent être touchés (97) par les effets délétères suivants : des atteintes pulmonaires (98) avec des hypertensions artérielles pulmonaires (99) et des granulomatoses (100–102), des gangrènes (103), des glomérulonéphrites (104,105), des péricardites (106), des nécroses cutanées (107) allant jusqu'au décès des patients (108,109).

b) Effets décrits chez l'animal et en culture cellulaire : cas des particules peu solubles ou non solubles

De nombreuses expériences réalisées chez les animaux ou sur des cellules prouvent l'influence négative de particules sur l'organisme et sur le système immunitaire (31,92,94,110–112). Néanmoins, la majorité des particules utilisées sont des particules non solubles (silicones, verre, fibres de coton, etc.) (31). La littérature fournit aussi un grand nombre d'expériences animales réalisées avec des composés peu solubles menant à une précipitation intravasculaire (bisantène (113), ditekiren (114)). Un phénomène de précipitation peut se produire *in vivo* si le médicament se rapproche de sa limite de solubilité au contact du flux sanguin (59). Cet effet peut être recherché afin de contrôler la croissance de certains cancers localisés pour améliorer la clairance mais n'est pas encore abouti (115,116). Hors cas de précipitation, les injections épidurales de stéroïdes peuvent être réalisées avec des suspensions considérées « particulières » et suspectées d'être à l'origine d'agrégats cristallins ou de réactions d'incompatibilité, à risque de complications neurologiques (117). L'effet issu de particules dites par défaut « inertes » (particules issues du principe actif) n'est ainsi pas bien établi.

c) Facteurs de risques cliniques

Plusieurs facteurs de risques entrent en ligne de compte concernant la sévérité des atteintes associées à l'injection de particules médicamenteuses : les risques intrinsèques aux particules (forme, géométrie, charge, quantité, taille, composition et nature), les risques inhérents au patient (âge, facteurs de morbidité, état général, la position alitée et son impact sur le ralentissement de la circulation sanguine) et les risques liés au choix de la voie d'administration (31,80,118–120).

(i) Facteurs de risques inhérents aux patients

Plusieurs facteurs propres aux patients semblent majorer ou minorer les risques cliniques associés à l'administration de précipités médicamenteux tels que leur état général ou leur âge. Des travaux ont déjà montré le rôle potentialisateur d'une inflammation vasculaire généralisée sur la gravité de la perte du nombre de capillaires fonctionnels dans les muscles striés en post-ischémie lors de l'administration de

particules (92). Ce résultat renforce l'idée que les patients présentant une altération de l'état général, comme en services de réanimation, disposent d'un risque supérieur de développer des événements indésirables associés à l'administration de particules médicamenteuses. Les âges extrêmes sont plus à risque. Ainsi, les populations de néonatalogie et de pédiatrie, dotées de capillaires veineux de plus faibles diamètres, peuvent développer des atteintes microvasculaires (121). Chez ces populations, les risques associés à la formation d'une incompatibilité médicamenteuse y sont majorés à plusieurs niveaux. Premièrement, les cathéters utilisés comportent de faibles diamètres plus à même de s'obstruer en présence d'un précipité que des cathéters pour patients adultes (17). Ensuite, les faibles débits de perfusion potentialisent le temps de contact entre les médicaments incompatibles et le risque d'apparition de précipités. Le plus faible volume sanguin de ces patients entraîne aussi une moindre dilution des thérapeutiques, ce qui peut majorer le risque de précipitation dans l'organisme. Enfin, l'atteinte des organes encore en cours de développement peut majorer les conséquences cliniques (exemple : arbre bronchique réduit). La taille minimale des diamètres des capillaires pulmonaires et tissulaires retrouvée y est de 5 à 10 μm . Ces différents points renforcent l'idée qu'une potentielle incompatibilité doit être étudiée dans des conditions se rapprochant le plus des conditions *in vivo* (122).

(ii) Facteurs de risques inhérents à la voie d'administration

Concernant les facteurs de risques inhérents à la voie d'administration, plusieurs études ont été publiées. Il est connu que la voie intramusculaire est réputée moins à risque que la voie intraveineuse (80). Ceci est explicable par la capacité de réponse immunitaire tissulaire supérieure de cette voie. À l'inverse, les particules injectées par voie intraveineuse arrivent rapidement dans la circulation systémique et peuvent être piégées à différents niveaux (notamment poumons, foie, rate et reins). Par ailleurs, les données de compatibilité sont recueillies pour de nombreuses voies injectables (voies sous-cutanée (123,124), intravitréenne (49,125–131), épidurale (132,133), intrapéritonéale (134–137), intrathécale (138,139) et intramusculaire (140),) et orale pour certains sirops (141)). Des événements cliniques de différentes gravités ont déjà été relevés sur ces différentes voies : des complications neurologiques par voie épidurale dues à la cristallisation de la lidocaïne avec la ropivacaïne (142), des précipitations après injection intravitréenne de vancomycine et d'autres médicaments

(125,128,143) ou encore une modification des particules d'aérosols simultanément nébulisés et pouvant impacter leur distribution (144).

(iii) Facteurs inhérents aux caractéristiques des particules administrées

La majorité des études réalisées chez l'animal ont pu indiquer le rôle des caractéristiques des particules non solubles sur les risques cliniques en découlant, telles que leur taille, leur concentration, leur surface, leur volume, leur charge, leur forme ou encore leur nature (31). La taille des particules est un élément entrant en jeu dans leur distribution tissulaire dans des organes clés (reins, poumons, cerveau, foie, rate) ou dans le risque de microthrombi (94). Il est connu que toute particule > 10 µm de diamètre présente un risque d'obstruction une fois administrée dans l'organisme (77). Cette taille n'est cependant pas toujours proportionnelle à la gravité fonctionnelle retrouvée (80,145). L'existence d'un lien entre la perfusion de microparticules et le risque de survenue de phlébite est par exemple démontré, mais le rôle des microparticules dans d'autres atteintes n'est pas totalement prouvé (77). Ainsi, comme le signalent les membres du congrès mondial des accès vasculaires (*World Congress on Vascular access*) WoCoVa 2021, « toute perfusion IV comporte le risque inévitable de délivrer du matériel indésirable et les effets cliniques qui en découlent demeurent imprévisibles » (77).

(iv) Facteurs de risque inhérents au mode d'administration et au flux sanguin

Plusieurs études précisent que le rôle d'effet tampon du sang ainsi que son flux (vitesse, turbulence) peuvent influencer sur la formation d'un précipité et sur son devenir dans l'organisme. La vitesse de perfusion semble aussi impacter la taille du précipité (146). Des études de culture cellulaire avec des nanoparticules indiquent d'ailleurs le rôle du mode d'administration et de la concentration en particules sur la survie cellulaire. Ces observations pourraient laisser suspecter un rôle de l'angle d'inclinaison et de la profondeur de l'injection sur la formation d'un précipité chez l'Homme.

d) Par surdosage médicamenteux

Aucune étude *in vivo* en condition dynamique de perfusion atteste d'un surdosage médicamenteux issu d'une incompatibilité. La suite de cette thèse permet cependant de souligner qu'un précipité formé au sein d'une tubulure de perfusion peut y demeurer un certain temps puis être dans un second temps relargué, avec un risque de sous-dosage et de surdosage pour les patients (54,147). Une solution concentrée est connue pour pouvoir entraîner un risque de phlébite : les précipités formés sont à risque d'abrasion au niveau de la paroi des veines mais aussi de toxicité intravasculaire par surexposition à des doses élevées de médicaments (35).

B. Risques d'inefficacité ou de perte d'efficacité par sous-dosage médicamenteux

1. Induit par une dégradation limitant l'efficacité thérapeutique

Une solution injectable possède une stabilité qui lui est propre mais qui mène inévitablement au bout d'un certain temps au déclenchement d'une dégradation. Ce phénomène peut être accéléré en présence d'une incompatibilité médicamenteuse. C'est le cas par exemple du nitroprussiate de sodium, qui mis au contact de thiosulfate de sodium, accélère sa dégradation (28). Une inefficacité clinique a par exemple été observée lorsque la dihydrazine était co-administrée avec du métamizole : ceci a été expliqué par la diminution immédiate et considérable de dihydralazine par formation de divers produits de dégradation au contact de la métamizole (148). Le propofol peut aussi par réaction d'oxydo-réduction se décomposer en plusieurs produits de dégradation au contact de molécules oxydantes (19). La perte médicamenteuse peut parfois être conséquente, et atteindre jusqu'à -80% (149).

2. Induit par la formation de particules ou d'un précipité médicamenteux

a) Entraînant une moins bonne solubilisation ou une modification de la biodisponibilité

La précipitation du médicament peut modifier sa biodisponibilité par mauvaise solubilisation du précipité induisant un risque d'effet retardé ou réduit (35). Le propofol au contact de certaines concentrations de lidocaïne a montré une diminution de sa concentration et de sa fraction libre (73). La perte médicamenteuse observée n'est cependant pas proportionnelle à l'aspect visuel d'opacité du précipité : des études ont déjà indiqué à ce sujet une perte médicamenteuse en l'absence de particules visibles à l'œil nu (27,149).

b) Entraînant une occlusion du cathéter

Selon la voie d'administration, la taille du cathéter peut différer. Un petit cathéter couplé à un faible débit d'administration dans les services de réanimation néonatale ou pédiatrique, aura tendance à potentialiser la formation d'un précipité si la réaction d'incompatibilité est temps-dépendante (28). Plusieurs articles et *case reports* présentent des cas d'occlusion de cathéters issus d'une incompatibilité médicamenteuse. Les exemples suivants sont cités dans la littérature : le remimazolam de bésylate avec la solution d'acétate de Ringer, la nutrition parentérale avec le phosphate de calcium, ou encore le thiopental avec certains relaxants musculaires (150–153). La majorité des cas d'obstruction nécessitent le retrait du cathéter ou de la canule en place et induisent donc indirectement un risque pour le patient, dû à l'interruption temporaire des autres traitements. Des occlusions issues de phénomènes d'incompatibilité ont déjà été aussi observées sur d'autres voies d'administration telles que sur des aiguilles spinales (154).

c) Entraînant des dysfonctions ou modifications physiologiques influant sur l'efficacité

Certaines études indiquent que les particules administrées au patient peuvent à la fois induire des dysfonctions d'organe et interagir avec le système immunitaire du patient et venir indirectement influencer sur l'efficacité de certains traitements (24).

III. DIFFERENTES STRATEGIES DECRITES DANS LA LITTERATURE

Depuis plusieurs années, de nombreux moyens de sécurisation de l'administration de médicaments par perfusion ont été développés afin de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses. L'arrivée des stations de perfusion a permis la mise en place de bibliothèques des médicaments, le déclenchement automatique de relais, notamment dans le cadre de la perfusion des catécholamines ou encore le déclenchement d'alarmes en cas de signaux de surpression et d'obstruction des voies. Elle a été suivie par la mise au point d'algorithmes d'aide à la décision. Les préparations à haut risque d'erreur ont aussi été sécurisées par la mise au point de préparations centralisées de médicaments prêts à l'emploi, les *Centralized Intravenous Additive Service (CIVAS)*. La réactivité de perfusion en situation d'urgence a pu être optimisée par l'apparition de nouvelles lignes de perfusion à faible volume résiduel, qui permettent aussi de limiter le temps de contact entre les médicaments (**Figure 3**).

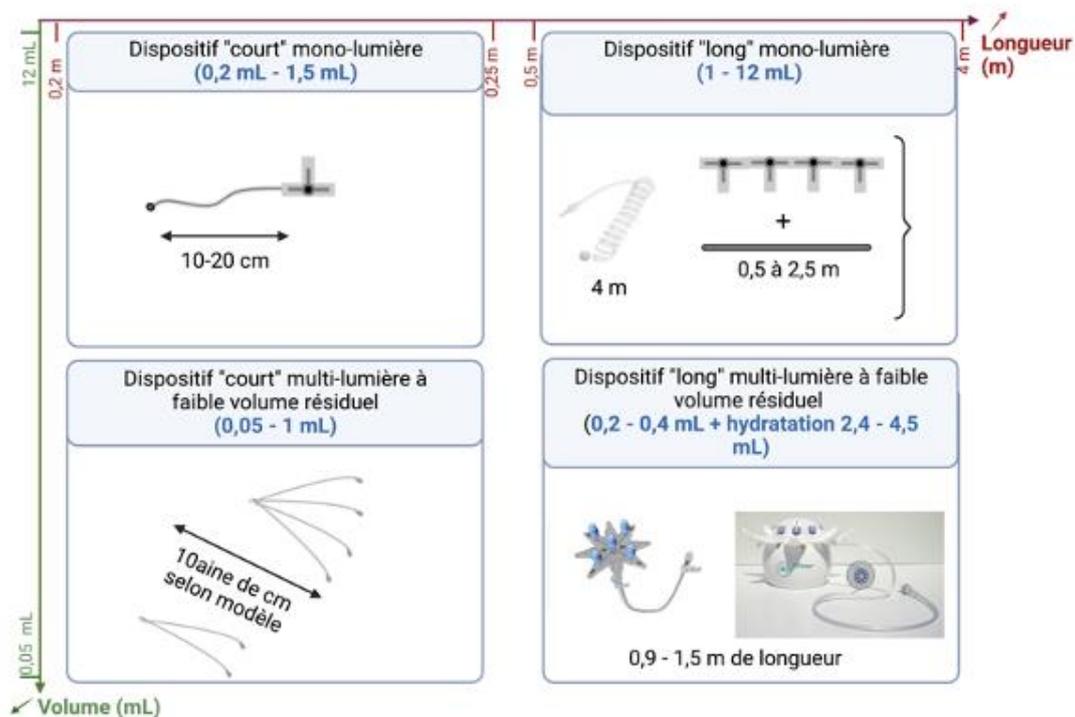


Figure 3 - Exemples de tubulures appartenant aux quatre catégories de tubulures « principales » (Références : Prolongateur spiralé BQ190020 BQ+ Medical, Edelvaiss Multiline8® et Multiline NEO® Doran international (155,156)), repris de (157)

La problématique des incompatibilités médicamenteuses a aussi fait l'objet ces dernières années de recherches de stratégie de sécurisation des lignes de perfusion. Différentes stratégies sont décrites dans la littérature. Elles combinent à la fois des modes opératoires et des outils permettant de contrer le risque de formation de particules et de précipités médicamenteux, mais aussi les potentiels effets cliniques indésirables qui peuvent en découler. Les différentes stratégies décrites sont la filtration en ligne, les tableaux croisés à double-entrée, l'utilisation de bases de données de compatibilité, le choix de la géométrie des lignes de perfusion, la minimisation des concentrations, l'utilisation de code couleur selon le pH, le développement de niosomes, le rinçage des lignes de perfusion, l'utilisation de dispositifs de perfusion multi-lumières (tubulures et cathéters (158)) et à faible volume résiduel, la mise en place d'administrations séquencées et les procédures opératoires normalisées (PON) (29,31) (**Figure 4**).

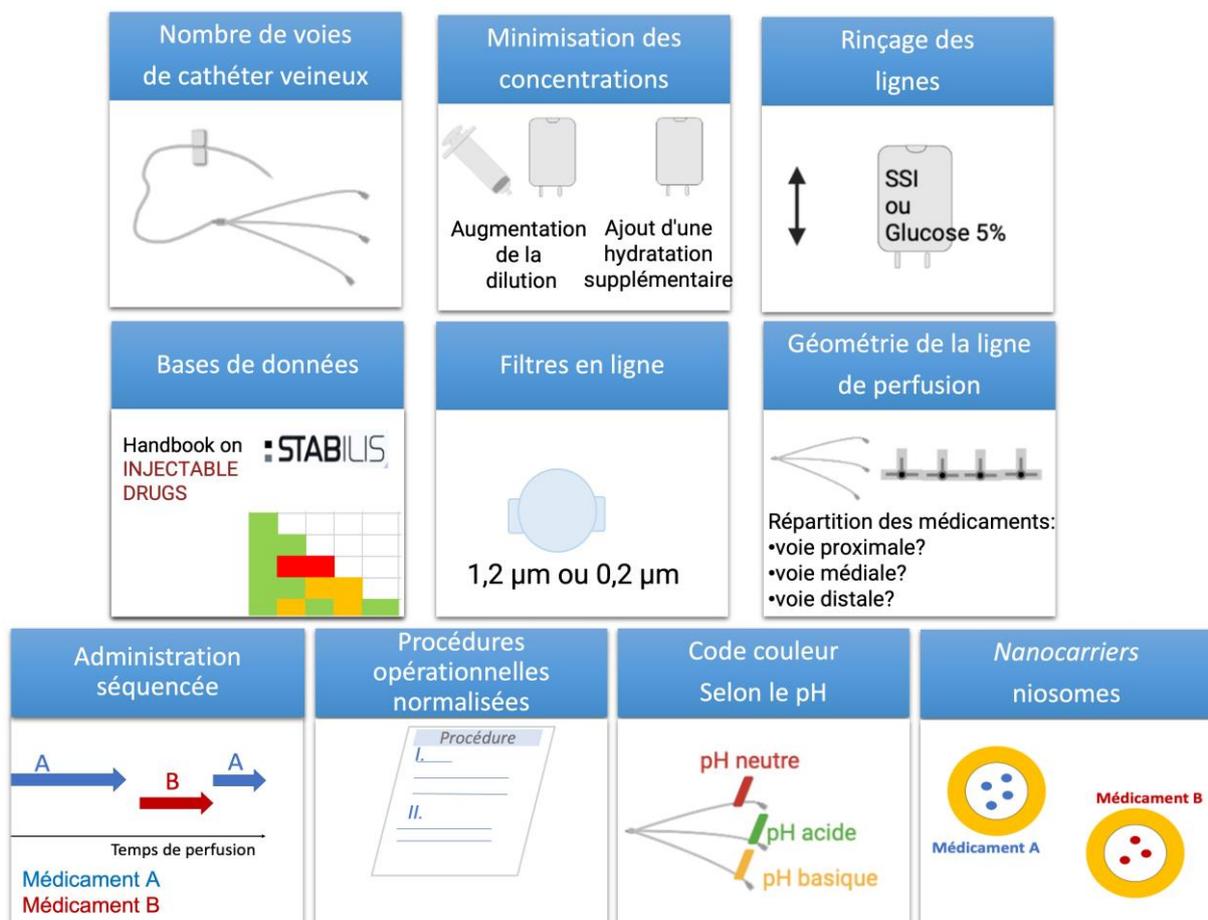


Figure 4. Représentation des différentes stratégies disponibles (157)

L'emploi de ces stratégies de manière individualisée n'est souvent cependant pas suffisant au contrôle complet de ces risques. De plus en plus, une approche au cas par cas et de médecine personnalisée est employée. Les échanges avec de nombreux services cliniques mettent en évidence la nécessité de combiner plusieurs stratégies et de définir une approche multimodale. La méthodologie à suivre combine systématiquement différentes étapes chronologiques. La première étape consiste à formaliser la problématique décrite par le service. La deuxième est de proposer différentes stratégies et de les évaluer. La majorité des études cliniques s'intéressent à évaluer une par une ces stratégies mais peu les combinent. Ce dernier point dessine une nouvelle perspective. Enfin, une fois les stratégies évaluées, un retour peut être fait aux différents services cliniques concernés et les différentes stratégies proposées appliquées. La revue de la littérature qui suit expose un état des lieux de l'évaluation clinique de ces différentes stratégies.

REVUE DE LA LITTÉRATURE : ETAT DES LIEUX DES DIFFERENTES STRATEGIES DE LIMITATION DES INCOMPATIBILITES

I. INTRODUCTION

Lorsque les patients des unités de réanimation disposent d'un nombre limité d'accès veineux et que des médicaments incompatibles sont prescrits, les praticiens doivent parfois prendre des décisions telles que 1) soit administrer ces médicaments sur différents cathéters 2) soit reporter l'administration d'un ou de plusieurs d'entre eux. L'administration concomitante de médicaments incompatibles peut sinon provoquer des réactions chimiques telles que l'inactivation ou la dégradation des médicaments avec un risque de sous-dosage, la formation de composés toxiques, ou des réactions physiques telles que la formation d'un précipité (159). Ce précipité, pas toujours visible à l'œil nu, est composé de particules intrinsèques (160). Ces dernières sont décrites par les pharmacopées européenne et américaine comme des " particules étrangères, mobiles et non dissoutes, autres que les bulles de gaz, présentes involontairement dans les solutions " (161,162). Elles demeurent indésirables dans les préparations pour injection et perfusion (65). Par ailleurs, la taille des particules perfusées est un facteur clé pour déterminer les organes potentiellement affectés (119). Les divers événements cliniques suivants ont déjà été décrits à ce sujet dans la littérature : obstruction de cathéters veineux centraux (CVC), embolie (62,87,88), phlébite (82), dépôt de cristaux de phosphate de calcium dans divers organes (89), syndromes de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (163–165), détérioration clinique (92) et décès (86,87).

De nombreuses mesures existent pour réduire ces risques, telles que la filtration en ligne, l'utilisation de dispositifs multi-lumières, la mise en œuvre de procédures opérationnelles standardisées (POS), le rinçage des tubulures et l'utilisation des tableaux croisés à double entrée répertoriant les données de compatibilité médicamenteuse. Néanmoins, peu de recommandations internationales ont été

publiées à ce jour concernant l'utilisation de ces différentes stratégies. Les principales mesures attestant d'un niveau de preuve suffisant concernent la stratégie de filtration des solutions de nutrition parentérale lors de leur administration. Ces solutions sont en effet connues pour leur risque élevé de formation de précipités au contact d'autres médicaments et de libération de particules. Ainsi, plusieurs sociétés savantes préconisent l'utilisation conjointe de filtres en ligne lors de leur administration. Cependant, aucun consensus international statue sur leur indication d'utilisation et les recommandations actuelles diffèrent d'un pays à l'autre (166,167). Un document publié récemment par l'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)* regroupe toutes les recommandations à ce sujet et leur dernière mise à jour (168). Il demeure essentiel de connaître les stratégies permettant d'éviter l'administration de particules aux patients. Les facteurs extrinsèques ne doivent aussi pas être négligés, même si le contrôle complet de ces paramètres reste complexe. Par exemple, la position des différents éléments du montage de perfusion (169) ou encore l'impact du débit total de perfusion sur la formation de particules doit être pris en compte (170). Plusieurs revues traitant des incompatibilités médicamenteuses en perfusion ont été publiées ces dernières années (79,171,172). L'objectif de cette revue de la littérature était de compléter ces données par un aperçu global des stratégies actuellement disponibles et évaluées *in vivo*, reconnues pour leur prévention des incompatibilités médicamenteuses lors de la perfusion simultanée de médicaments injectables.

II. MATERIELS ET METHODES

Cette revue de la littérature a été mise en place entre février et mai 2020 en respectant la méthodologie *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA).

A. Choix des mots-clés

Pour réduire le risque de biais, les mots-clés stratégiques suivants, correspondant à des termes *Medical Subject Headings* (MeSH) ou à des termes spécifiques ont été utilisés lors de la recherche (**Tableau 1**) : ("*drug incompatibility*" OR "*drug incompatibilities*") AND (*prevention* OR *assessment* OR *evaluation*) AND ("*intensive care units*" OR "*intensive care unit*"). Le nombre de résultats recherchés était

nécessairement important, dans le but de référencer l'ensemble des articles pertinents sur ce sujet. Cette recherche a été appliquée aux bases de données MEDLINE, Google Scholar et ScienceDirect. L'analyse a pu être complétée par la sélection d'articles issus des bibliographies ou ajoutés manuellement.

Tableau 1. Mots-clés utilisés pour la recherche

Bases de données	Associations de mots-clés	Filtres
MEDLINE	<i>("drug incompatibility" OR "drug incompatibilities")</i>	Consulté le 24 février 2020, articles en entier, publiés en anglais ou en français
ScienceDirect	AND (<i>prevention OR assessment OR evaluation</i>)	Consulté le 24 février 2020, Consulté le 24 février 2020,
Google Scholar	AND (<i>"intensive care units" OR "intensive care unit"</i>)	publié en anglais ou en français, excluant les brevets et les citations

B. Critères d'éligibilité

La recherche a été limitée aux articles disponibles en texte intégral et publiés en anglais ou en français. Les supports acceptés pouvaient soit correspondre à des articles scientifiques, des notes ou des lettres à l'éditeur. La recherche s'est concentrée sur les études observationnelles, les études interventionnelles et les essais contrôlés randomisés. Les études animales et *in vitro* n'ont pas été prises en compte. Les revues de la littérature n'ont pas été acceptées. Seuls les articles publiés ou sous presse entre les années 1990 et la fin du mois de février 2020 (dernière consultation le 24 février 2020) ont été examinés. Cette étude visait spécifiquement les patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs (USI), dans des unités de soins intensifs néonataux (USIN) et dans des unités de soins intensifs pédiatriques (USIP). Cependant, les services qui accueillaient des patients recevant simultanément de nombreux médicaments injectables ont également été inclus. Aucune restriction n'a été appliquée en termes d'âge, de sexe, de localisation géographique ou de pathologie. Pour être pertinents, les articles pouvaient soit inclure :

- 1) Une évaluation des stratégies et des moyens déjà connus pour prévenir les incompatibilités médicamenteuses, tels que la limitation du temps de contact entre les médicaments,

- 2) La recherche d'alternatives pour améliorer les perfusions complexes de plusieurs médicaments,
- 3) Ou l'évaluation des stratégies pour limiter les effets cliniques associés à l'administration de médicaments incompatibles.

Pour évaluer ces critères, plusieurs paramètres cliniques ont été recherchés :

- 1) L'absence de survenue d'événements indésirables (pathologie sous-jacente à l'administration de médicaments incompatibles ou décès),
- 2) Une diminution du nombre et de la taille des particules retrouvées en bout de ligne de perfusion ou du nombre d'incompatibilités observées sur les prescriptions dans les services cliniques,
- 3) Le nombre d'incompatibilités évitées dans les services cliniques ou l'utilisation appropriée des outils d'aide à la décision disponibles.

Les critères d'exclusion comportaient l'absence d'évaluation de la stratégie, l'absence des paramètres cliniques requis et enfin, tout article traitant d'un autre sujet tel que des erreurs médicales, des études de compatibilité et de stabilité, ou uniquement des effets cliniques liés à l'administration de médicaments incompatibles.

C. Processus de sélection avec la méthodologie PRISMA

Cette recherche a été réalisée en quatre étapes successives et menée indépendamment par 3 investigateurs (**Figure 5**). Dans un premier temps, une recherche a été effectuée sur chacune des trois bases de données en fonction des mots-clés définis, puis les résultats ont été établis sur un tableau Excel[®]. Dans un deuxième temps, les doublons ont été supprimés. Une troisième étape a permis de classer les articles selon leur pertinence tout d'abord à la lecture du titre puis du résumé. La quatrième étape était la sélection finale et a consisté en la lecture de l'article en entier. Les trois lecteurs ont sélectionné séparément les articles et se sont réunis à chaque étape pour partager leurs résultats, afin de décider de l'acceptabilité de chaque article. En cas de persistance de divergences, un quatrième lecteur était consulté.

III. RESULTATS

A. Résumé des résultats obtenus pour les différentes étapes de sélection

382 articles ont été examinés, dont 17 ont répondu à l'ensemble des critères d'acceptation (**Figure 5**). Sept articles portaient sur la filtration en ligne, un sur les dispositifs multi-lumières, quatre sur le rinçage des tubulures, et cinq sur les tableaux croisés ou les POS.

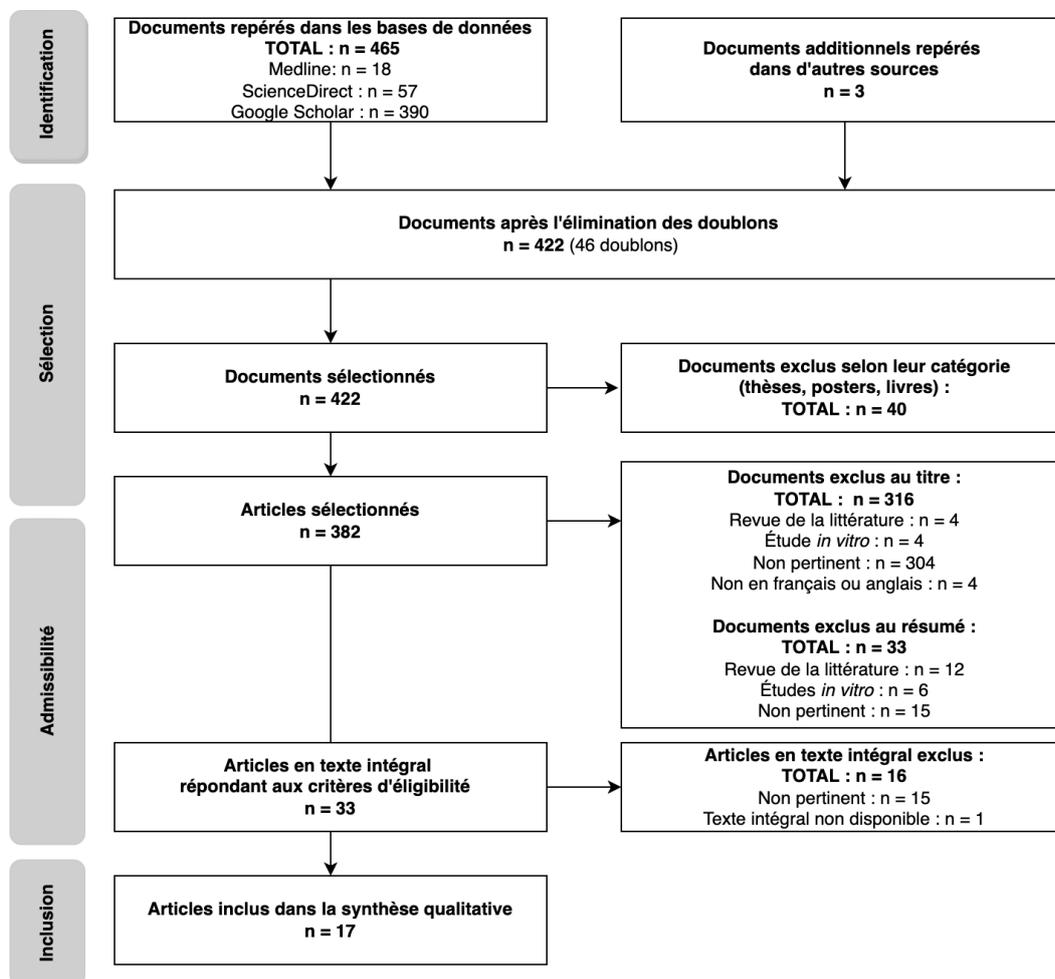


Figure 5. Diagramme de flux *PRISMA* selon les différentes étapes réalisées

Les articles acceptés ont été répertoriés dans des tableaux. Le **tableau 2** regroupe ceux traitant des outils agissant en amont de la formation des particules issues d'incompatibilités médicamenteuses. Les **tableaux 3 et 4** portent sur la stratégie de filtration en ligne.

B. Les différentes stratégies retrouvées et évaluées

1. Bases de données d'incompatibilités médicamenteuses, tableaux croisés et POS

De nombreux outils d'aide à la décision peuvent être consultés par les praticiens préalablement à l'administration de médicaments injectables (173–176). L'équipe de De Giorgi et *al.* a comparé huit outils d'aide à la détection des incompatibilités médicamenteuses dans les unités de soins pédiatriques de son hôpital (36). La base de données Thériaque a offert le meilleur résultat global (175). Les tables de pH ont obtenu le meilleur score en termes d'applicabilité. Les tables de pH ainsi que les tableaux développés par le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois de Lausanne (CHUV), plus faciles à appréhender par les équipes soignantes, présentaient de faibles pourcentages de non-conformité. D'autres outils d'aide à la décision correspondant à des tableaux croisés spécifiques ont vu le jour ces dernières années. Les tableaux croisés à double-entrée reflètent une présentation des données de compatibilité disponibles adaptée selon les besoins d'un service ou pouvant être extrapolées pour les besoins d'un patient donné. Un nombre important d'études acceptées concernait les patients adultes en USI (8,52,177,178).

Ces dernières années, de nouveaux articles ont démontré l'intérêt de leur utilisation dans d'autres services tels que les USIN et les USIP (22,36). Les équipes de Camut et *al.* et Häni et *al.* ont étudié l'impact des tableaux croisés à double entrée après leur introduction dans différents services cliniques (22,177). La première équipe a mis en évidence une diminution de 10 % du taux d'incompatibilités médicamenteuses retrouvées dans une unité d'hématologie (177). Les résultats étaient les plus parlants dans les unités de réanimation, avec une diminution de 6 % du taux d'incompatibilités médicamenteuses, correspondant à une réduction de moitié de la fréquence de survenue de mélanges médicamenteux incompatibles. Dans cette unité, les erreurs de pratique avaient également été réduites de moitié. Häni et *al.* ont souligné que 13% des combinaisons de médicaments utilisées dans le service n'étaient pas couvertes par des tableaux de compatibilité internes au service, et qu'aucune donnée de compatibilité n'était disponible pour 15% des associations possibles (22). 58% des

situations d'incompatibilité auraient pu être évitées en réorganisant la position des perfusions selon les lumières disponibles sur le montage. L'étude a également souligné que le risque majeur d'incompatibilité était proportionnel au nombre de médicaments perfusés simultanément au patient.

D'autres articles ont mis en avant les procédures opérationnelles normalisées (PON) et les procédures d'amélioration de la qualité (8,52,178). Nemeč et *al.* ont mis au point une méthode de standardisation des mélanges de solutions médicamenteuses en fonction du pH, de l'indication médicale ou encore de la structure chimique. Cependant, les infirmières ont indiqué qu'il n'était pas pratique de combiner des catécholamines avec d'autres médicaments au sein d'un même cathéter car les débits des médicaments étaient sensiblement différents (52). Bertsche et *al.* ont discuté de la mise en œuvre d'une nouvelle PON pour les antibiotiques fréquemment administrés dans une unité de réanimation et connus pour être fréquemment impliqués dans des réactions d'incompatibilités médicamenteuses (8,178). Un contrôle a été effectué à 8 semaines et à 1 an après l'intervention. La PON déjà en place recommandait la perfusion séparée des médicaments suivants : amiodarone, caspofungine, furosémide, linézolide, catécholamines, ainsi que tous les médicaments de soutien vasoactifs et analgésiques-sédatifs. La nouvelle POS conseillait en plus de systématiquement utiliser l'ensemble des voies disponibles sur les montages de perfusion pour éviter le contact entre les médicaments et de ce fait les incompatibilités. Elle définissait également les mesures spécifiques suivantes : érythromycine et pipéracilline/tazobactam devaient toujours être administrés seuls et la combinaison de imipénème/cilastatine à des solutions électrolytiques devait être évitée (8). La mise en œuvre de la nouvelle PON a entraîné une réduction du risque relatif de 23 % de l'administration de paires de médicaments, qu'elles soient incompatibles ou compatibles au travers d'une même lumière. Cela incluait 58 % de paires de médicaments connues pour être incompatibles et 74 % des paires incompatibles spécifiquement indiquées par la nouvelle PON (8,178).

2. Dispositifs de perfusion multi-lumières

L'utilisation de dispositifs multi-lumières est une stratégie efficace pour limiter les incompatibilités résultant d'un temps de contact prolongé entre plusieurs médicaments injectables. Bertsche et *al.* ont par exemple étudié les avantages à l'utilisation de cathéters à quatre lumières par rapport à des cathéters à trois lumières dans la prévention des incompatibilités associées au pantoprazole. Cette étude a été suivie par une augmentation de l'utilisation des cathéters à quatre lumières du service (179). Cependant, pour cette étude, certaines lumières et lignes intraveineuses (IV) sont restées inutilisées et le nombre total de patients présentant des incompatibilités est resté inchangé.

3. Rinçage des tubulures

La procédure de rinçage des tubulures permet d'éliminer tout médicament résiduel restant dans la tubulure à la fin de sa perfusion. Cela permet d'éviter le risque de contact entre un premier médicament et un deuxième qui serait administré peu après le premier via la même tubulure. De cette manière, le risque de formation de précipité et d'occlusion est réduit. Dans la littérature, il existe différents protocoles de rinçage réalisés au moyen de différentes solutions médicamenteuses.

La solution saline est mise en avant par Leduc et *al.* et Leighton et *al.* La première équipe a suggéré qu'elle pouvait être une alternative efficace pour maintenir la perméabilité d'un dispositif d'accès IV intermittent périphérique pour une utilisation chez les populations pédiatriques (180). La seconde a démontré qu'elle pouvait également être une alternative pour diluer une concentration d'héparine dans les systèmes de rinçage continu pour cathéter artériel et veineux invasif (181). L'équipe de Bertsche et *al.* a quant à elle démontré l'avantage de ce type d'approche avec le pantoprazole : les taux d'incompatibilité ont diminué grâce à des mesures d'amélioration de la qualité telles que le rinçage des tubulures communes réalisé avant et après sa perfusion (179).

Références	Schéma de l'étude	Critère d'inclusion (CI) / Critère d'exclusion (CE)	Critère d'évaluation principal + critères secondaires	Résultats et conclusion
Leighton et al., 1994 (181)	Petite étude de faisabilité prospective, sur une période de 3 mois dans une USI. n voies veineuses centrales examinées = 30 n voies artérielles examinées = 36	-	Documentation de tout problème spécifique rencontré après insertion des voies veineuses centrales et des canules artérielles, et contenant une solution saline à 0,9%	Aucune des lignes n'a présenté de problèmes pouvant directement incriminer l'utilisation de systèmes de rinçages par solution saline non héparinée.
LeDuc et al., 1997 (180)	Essai prospectif randomisé contrôlé en double-aveugle, dans le service des urgences d'un grand établissement de soins pédiatriques tertiaires. n total = 150 n avec héparine = 77 n avec solution saline = 73	CI: Patients admis dans le service des urgences et qui nécessitaient la pose d'un verrou héparinique IV CE: Patients nécessitant des canules IV de minimum 22 gauge ou recevant une canulation IV périphérique pour des situations d'urgences	Incidence des complications IV après rinçage par solution saline ou héparinique + réduction des coûts dues à l'utilisation de la solution saline à 0,9%	Aucune différence significative n'a pu être observée entre les deux groupes. Cela laisse supposer que la solution saline à 0,9% peut être une alternative efficace afin de maintenir la perméabilité des dispositifs d'accès IV intermittents périphériques dans la population pédiatrique.
Camut et al., 2007 (177)	Enquête de suivi concernant l'effet de la mise en place d'une POS, pendant deux périodes de 1,5 mois réparties entre février-mars 2006 puis juillet-août 2006, dans des services d'USI et d'hématologie. n service d'hématologie avant = 17 n service d'hématologie après = 22 n service USI avant = 24 n service USI après = 14	CI: Toutes les prescriptions impliquant au moins un des antibiotiques étudié	Pourcentages de mélanges compatibles et incompatibles retrouvés	Après l'élaboration de lignes directrices sous forme de tableaux, une amélioration des pratiques de perfusion des antibiotiques selon leur compatibilité avec les autres médicaments a été observée (diminution absolue du pourcentage de mélanges incompatibles retrouvés de l'ordre de 6% dans le service d'hématologie et de 10% dans l'USI). Cependant, des mélanges dont le degré de compatibilité n'était pas documenté ont souvent été retrouvés.
Bertsche et al., 2008 (8)	Étude rétrospective dans le but de développer une POS et étude interventionnelle prospective afin d'étudier son impact après sa mise en œuvre, dans une USI (durée de mise en place + 8 semaines après) n total = 50	CI: Patients adultes gravement malades admis à l'USI et traités par au moins 2 traitements IV différents CE: Pour l'étude prospective, exclusion des patients précédemment	Prévalence des paires de médicaments incompatibles perfusés par la même voie IV après développement de la PON + prévalence des paires de médicaments définis comme incompatibles ou possiblement incompatibles, le nombre de paires de médicaments perfusés au sein	L'administration de médicaments IV incompatibles chez les patients gravement malades était fréquente mais a significativement été réduite à la suite de l'introduction de la POS.

	n groupe contrôle = 25 n groupe interventionnel = 25	inclus dans l'étude rétrospective	d'une même lumière, la prévalence de paires de médicaments pris en compte par la POS, le nombre de voies IV utilisé et le nombre de médicaments différents administrés selon une même tubulure.	
Nemec et al., 2008 (52)	Enquête de suivi concernant l'impact d'une procédure d'amélioration de la qualité durant 23 jours randomisés, de février à décembre 2006, dans une USI. n = 92	CI: Tout patient présent dans l'USI avec un schéma de perfusion et des cathéters multi-lumières	Nombre d'écarts par rapport aux combinaisons de médicaments autorisées + applicabilité du nouveau schéma d'administration protocolisé en rapport au nombre de lumières disponibles selon les combinaisons de médicaments retrouvées par patient.	Aucun écart de conformité du personnel pour la préparation et la prescription de concentrations standardisées n'a été observé. Le nombre de lumières était insuffisant dans de nombreuses situations. Il n'était pas pratique pour les infirmiers de combiner les catécholamines ou l'amiodarone avec la nimodipine sur un même cathéter.
Bertsche et al., 2009 (178)	Enquête de suivi concernant l'effet de l'implémentation d'une PON un an après, pour les antibiotiques fréquemment administrés et fréquemment impliqués dans des incompatibilités médicamenteuses en USI. N avant intervention = 25 N 8 semaines après = 25 N un an après = 53	CI: patients adultes gravement malades admis à l'USI, traités par au moins 2 médicaments IV différents CE: Catécholamines et médicaments analgésiques-sédatifs, tous deux déjà sujets à une protocolisation d'utilisation avec des PON	Prévalence des incompatibilités : nombre de paires de médicaments simultanément perfusées au travers de toutes les lumières disponibles, paires de médicaments administrées via la même lumière, paires de médicaments incompatibles retrouvées au total sur le montage et paires de médicaments incompatibles prises en compte par la POS.	Une réduction du risque relatif de l'ordre de 23% pour l'administration de paires médicamenteuses via une même lumière, de 58% pour l'administration de paires de médicaments incompatibles, et de 74% pour les paires de médicaments couverts par la nouvelle POS a été observée. La méthode employée s'est avérée efficace pour réduire les incompatibilités grâce à des réunions d'équipes régulières.
Bertsche et al., 2010 (8)	Étude interventionnelle prospective avec une comparaison avant-après de 2 périodes de surveillance de 3 semaines séparées de 6 mois, dans une USI cardio-vasculaire. n total = 111, n groupe contrôle = 53 n groupe interventionnel = 58	CI: Patients admis consécutivement dans l'USI CE : Patients traités principalement pour un delirium alcoolique dans l'USI	Nombre de patients concernés par des incompatibilités en Y avant et après implémentation des mesures + nombre de patients affectés par des incompatibilités impliquant le pantoprazole, le nombre de cathéters, de lignes IV centrales et périphériques utilisés ou non par patient.	Diminution du nombre de combinaisons incompatibles avec le pantoprazole grâce au rinçage des tubulures effectué avant et après son administration. Augmentation de l'utilisation de cathéters à 4 lumières mais nombre total de patients présentant une incompatibilité médicamenteuse inchangée.

De Giorgi et al., 2010 (36)	Étude rétrospective portant sur 8 outils d'aide à la décision utilisés en Suisse pour détecter les incompatibilités médicamenteuses dans les USIP/USIN. N Paires de médicaments = 40	-	Quatre critères assortis d'un score global : exactitude, intégralité, exhaustivité et applicabilité. Les réponses non conformes selon les différents outils d'aide à la décision ont été calculées.	La base de données Thériaque a obtenu le meilleur résultat. Le pourcentage de réponses non conformes était compris entre 9 et 33% selon l'outil. Ce résultat met en évidence le manque d'informations concernant les incompatibilités médicamenteuses, la grande variabilité des résultats et la subjectivité des réponses selon le pharmacien.
Isemann et al., 2012 (182)	Enquête de suivi concernant l'effet d'une initiative d'amélioration de la qualité en USIN, de 2008 à 2010 : groupe avec héparine entre janvier 2007 et novembre 2008, et groupe sans héparine entre décembre 2008 et juin 2010. n total = 377 n avec héparine = 189 n sans héparine = 188	CI: prématurés avec un CVC à insertion périphérique (PICC) pour des thérapies IV requérant plus de 3 jours pour les besoins de nutrition et/ou de pharmacothérapie. CE: PICCs retirés dans les 24 heures suivant leur mise en place, patients transférés et prématurés sortis du service avec leur cathéter	Taux de complication nécessitant le retrait non planifié des PICCs : occlusion, bactériémie associée aux cathéters, extravasation, fuite ou autres.	Le retrait de l'héparine des perfusions continues n'a pas eu d'impact négatif sur la fréquence des complications ou la durée d'utilisation des cathéters chez les nouveau-nés.
Häni et al., 2019 (22)	Étude rétrospective observationnelle en USIP/USIN du 4 février au 4 avril 2018. n total = 100	CI: Tout patient admis dans l'USIP/USIN CE: L'absence de consentement ou l'absence de 2 perfusions simultanées sur une même lumière.	Nombre de combinaisons couvertes ou non couvertes par le tableau de compatibilité, le nombre de lignes IV disponibles, le nombre maximum de perfusions auxquelles ont été exposées les patients.	Les données de compatibilité n'étaient pas disponibles pour de nombreuses perfusions simultanées de médicaments incompatibles : 61% auraient pu être évitées avec une distribution différente des perfusions sur le montage et avec l'utilisation de l'ensemble des lumières encore disponibles.

Tableau 2. Résumé des caractéristiques des études et de leurs résultats, pour les articles traitant de l'évaluation de plusieurs stratégies de prévention des incompatibilités médicamenteuses hors filtration en ligne

4. Filtration en ligne

De nombreuses études traitant de l'évaluation de la filtration en ligne concernent les patients de réanimation néonatale et pédiatrique (163–165,183,184).

Van Linger et *al.* ont montré une réduction significative de l'incidence des complications néonatales lors de l'utilisation de filtres (183). Des études chez des enfants en état critique ont montré une réduction du taux global de complications et de l'incidence du SIRS, ainsi qu'une préservation des fonctions hématologiques, rénales et respiratoires (163–165). Jack et *al.* ont démontré que le coût supplémentaire des filtres en ligne était compensé par une réduction du temps de ventilation mécanique et de la durée moyenne de séjour (163).

Plus récemment, des études ont été menées chez des patients adultes gravement malades (185,186) : une étude n'a trouvé aucune amélioration significative de l'incidence du SIRS avec l'utilisation de filtres en ligne de 0,22 µm et 1,2µm par rapport à l'absence d'utilisation de filtres (185). Cependant, Schmitt et *al.* ont mis en évidence moins de dysfonctionnements d'organes, moins d'inflammation et des durées de séjours plus courtes en réanimation et à l'hôpital chez les patients adultes gravement malades avec des filtres de 0,22 µm et 1,2 µm plutôt que de 5 µm (186).

Référence	Schéma de l'étude	Critère d'inclusion (CI) / Critère d'exclusion (CE)	Critère d'évaluation principal + critères secondaires	Résultats et conclusion
Van lingen et al., 2004 (183)	Essai monocentrique, prospectif, randomisé et contrôlé en USIN. n total = 88 n groupe contrôle = 44 n groupe avec filtre = 44	CI : Prématurés admis au sein de l'USIN avec soit un cathéter ombilical ou un CVC percutané CE : malformations congénitales, prématurité < 26 semaines	Incidence des complications majeures (bactériémie, phlébite, extravasation, thrombose, septicémie et nécrose) + coûts attribuables aux patients pour un séjour standard de 8 jours	Réductions significatives des complications majeures telles que les thrombus et les septicémies, et réduction des coûts pour le groupe avec filtre.
Van den Hoogen et al., 2006 (184)	Essai monocentrique, prospectif randomisé dans l'USIN, du 5 novembre 2001 au 6 novembre 2002. n total = 507 n groupe contrôle = 214 n groupe avec filtre = 228	CI : Tous les prématurés admis consécutivement à l'USIN et nécessitant un CVC CE : Sortie de l'hôpital peu après la naissance, décès dans les jours suivants ou données incomplètes	Site d'insertion du CVC, nombre de jours de cathétérisme, apparition de septicémie ou de phlébite, coûts du matériel jetable et du temps de travail infirmier	Aucune différence significative dans l'incidence de la septicémie, les jours de cathéter, et dans les coûts. Réduction de temps total de soins infirmiers. Absence de phlébite observée.
Jack et al., 2012 (163)	Essai contrôlé randomisé prospectif monocentrique ouvert en USIP cardiaque, entre février 2005 et septembre 2008. N total = 807 N groupe contrôle = 406 n groupe avec filtre en ligne = 401	CI : Age < 18 ans, admis à l'USIP pendant la période de l'étude CE : Décès suspecté dans les 48 heures après admission, recrutement pour d'autres études, absence de traitement IV, sortie dans les 6 heures et données cliniques manquantes	Réduction du taux de complications d'au moins un des événements majeurs (SIRS, sepsis, thrombose, insuffisance hépatique aiguë, SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë), insuffisance rénale et circulatoire aiguë) + des durées de séjour à l'USIP et totales à l'hôpital	Avantage significatif de la filtration en ligne sur les complications de SIRS et sur la diminution de la durée de séjour.
Boehne et al., 2013 (164)	Essai monocentrique contrôlé randomisé prospectif avec une conception ouverte dans l'USIP n total = 807 n groupe contrôle = 406 n groupe avec filtre = 401	CI : Enfants gravement malades âgés de moins de 18 ans, admis en USIP CE : Décès suspecté dans les 48 heures après admission, recrutement pour d'autres études, absence de traitement IV, sortie dans les 6 heures et données cliniques importantes manquantes	Les différences du taux d'incidence et de leur intervalle de confiance à 95% (IC) pour le SIRS, la septicémie, la thrombose, l'insuffisance hépatique aiguë, le SDRA, l'insuffisance rénale et circulatoire aiguë.	Effets bénéfiques de la filtration en ligne sur la préservation des fonctions hématologique, rénale et respiratoire. Pas de différences pour les taux d'occurrence des dysfonctionnements cardiovasculaires, hépatiques ou neurologiques.
Sasse et al., 2015 (165)	Étude annexe d'un essai contrôlé randomisé prospectif, monocentrique, ouvert, en USIP de février 2005 à septembre 2008 n total = 305, n groupe contrôle = 150 n groupe avec filtre = 155	CI : Enfants souffrant de maladies cardiaques, âge < 18 ans CE : Décès suspecté dans les 48 heures après admission, recrutement pour d'autres études, absence de traitement IV/parentéral, sortie dans les 6 heures et arrêt de l'intervention	Une réduction de 30 à 40% du taux de complications majeures (SIRS, septicémie, mortalité, défaillance de divers organes et dysfonctionnement d'organes) + durée de séjour et durée de ventilation mécanique	La filtration en ligne réduit l'incidence du SIRS et préserve les fonctions rénale et hématologique. Avec un niveau de signification plus faible, elle diminue la durée de séjour et les autres complications.

Tableau 3. Résumé des caractéristiques des études et de leurs résultats, pour les articles traitant de l'évaluation de la stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses par filtration en ligne, pour les patients pédiatriques

Référence	Schéma de l'étude	Période d'étude	Type d'unité	Participants n	Critère d'inclusion	Critère d'exclusion n	Critère d'évaluation principal + critères secondaires	Résultats et conclusion
Gradwohl-Matis et al., 2015 (185)	Essai monocentrique randomisé contrôlé prospectif ouvert	Avril 2012- Août 2013	USI	n total= 504 n contrôle = 252 n groupe avec filtre =252	Tout patient gravement malade ≥ 18 ans, avec une durée de séjour prévue en USI > 24h et un CVC en place ou placé dans les 24 premières heures après admission en USI	Age < 18 ans, grossesse, neutropénie ou immunosuppression connue, soins intensifs limités, inclusion déjà dans une autre étude et refus du consentement éclairé	Nombre de jours en USI avec SIRS + Incidence du SIRS, nombre de critères de SIRS par jour avec le syndrome, durée de ventilation mécanique invasive, durée de séjour en USI, incidence des lésions pulmonaires aiguës/syndrome de détresse respiratoire aiguë, la concentration sérique maximum en protéine C-réactive, la numération maximale des globules blancs, l'incidence des bactériémies et/ou candidoses associées au cathéter, l'incidence de nouvelles complications thromboemboliques, les besoins cumulatifs en insuline et la présence d'une hyper- ou hypoglycémie.	L'utilisation de microfiltres en ligne n'a pas modulé la réponse immunitaire systémique et n'a pas prévenu les lésions pulmonaires aiguës ni réduit la durée de ventilation mécanique. Aucune différence n'a été observée pour les critères secondaires.
Schmitt et al., 2019 (186)	Cohorte monocentrique rétrospective et contrôlée	Février 2013- Avril 2015	USI	n total = 3012, n filtres 0.2 ou 1.2 µm en ligne =1506 n filtres 5 µm = 1506	Tout patient adulte gravement malade (âge ≥ 18 ans) avec au moins une admission dans l'USI de 34 lits	-	Incidence et gravité de la vasoplégie sévère, dysfonctions d'organes, délire, inflammation, durée de séjour en USI, mortalité hospitalière et complications hospitalières	Moins de dysfonctionnements d'organes, moins d'inflammation et des durées de séjour moins longues en USI et à l'hôpital chez les patients adultes gravement malades avec des filtres plus fins de 0,2 µm et 1,2 µm. Aucun effet bénéfique sur le taux de noradrénaline et l'insuffisance rénale aiguë.

Tableau 4. Résumé des caractéristiques des études et de leurs résultats, pour les articles traitant de l'évaluation de la stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses par filtration en ligne, pour les patients adultes

IV. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer les outils permettant d'éviter la formation d'incompatibilité médicamenteuse et ses potentiels effets secondaires. Plusieurs stratégies ont été indiquées : l'examen des bases de données de compatibilité médicamenteuse, la mise en place de tableaux croisés à double entrée, l'élaboration de POS, l'utilisation de dispositifs multi-lumières et le rinçage des tubulures.

Seule la filtration en ligne a été rapportée comme limitant directement l'administration de particules médicamenteuses aux patients. Cependant, il est actuellement difficile d'obtenir un niveau de preuve suffisant concernant l'utilité des filtres en ligne. Un grand nombre de sujets est nécessaire, ce qui est rarement le cas pour de telles études. Le faible nombre de résultats dans cette revue est tout d'abord dû au manque de données cliniques disponibles. De nombreux articles n'ont pas été inclus en raison de l'absence de méthode d'évaluation. La majorité des stratégies se concentrent sur les incompatibilités visibles et peu d'articles portent sur les stratégies évitant les incompatibilités subvisibles ou l'inactivation des médicaments, alors que ce sont des aspects à ne pas négliger. Une autre limite a été la décision d'accepter seulement les résultats présentés en anglais et en français et l'impossibilité d'utiliser pour une même recherche des mots-clés couvrant tous les termes des stratégies existantes.

A. Base de données sur les incompatibilités médicamenteuses, tableaux croisés et procédures opérationnelles standardisées

Les outils sous forme de tableaux à double entrée ont été utiles pour réduire l'administration de médicaments IV incompatibles (8,22,177,179). Plusieurs articles traitant des tableaux à double entrée ont été rejetés en raison de leur absence d'évaluation clinique (10,187–191). Bien que tous ces articles aient souligné la facilité d'utilisation de ces tables, ils ont également indiqué la nécessité d'une mise à jour régulière de ces données, des disparités d'informations ainsi qu'un manque d'informations sur les durées de contact autorisées entre les médicaments perfusés en termes de compatibilité (22,188). Quelques articles traitant des bases de données

sur les incompatibilités médicamenteuses et des tableaux croisés ont été rejetés en raison du manque d'évaluation clinique de leur contenu (173,188,192). Ces articles et d'autres soulignent que certaines informations telles que les valeurs de concentration, la température ambiante ou la durée d'exposition elle-même sont parfois négligées (36,173,193). L'une des raisons mentionnées est la non-actualisation d'anciennes études. Lorsque des données sont manquantes, un ordre de recherche différent des médicaments doit être adopté ou une autre base de données consultée (52,188). Un point clé à prendre en compte est la nature des excipients de la formulation médicamenteuse. Malgré son importance, cet élément n'est pas précisé dans les bases de données et les tableaux croisés, car il peut varier selon le pays de commercialisation et le fabricant. En ce sens, l'absence de consensus international avec une évaluation standardisée des médicaments ne permet pas actuellement une exploitation des données d'un pays à l'autre. Enfin, les études de compatibilité médicamenteuse ne portent que sur des paires de médicaments, ce qui revêt un inconvénient car elles ne tiennent compte ni du mélange de plus de deux médicaments au sein d'une même tubulure ni du débit de perfusion total. Dans une situation d'incompatibilité avec plus de deux médicaments, les conditions telles que le pH, la stabilité ou la solubilité sont souvent différentes et la transposabilité des données d'incompatibilité pour deux de ces médicaments peut être faussée. Par conséquent, les résultats doivent toujours être étudiés avec précaution et les informations trouvées doivent être systématiquement croisées. La recherche peut prendre plus de temps et le résultat peut aussi dépendre de l'enquêteur. De Giorgi et *al.* ont ainsi remarqué une grande variété de réponses contradictoires parmi les pharmaciens évaluant les outils (36), ce qui indique une interprétation subjective inévitable. Peut-être que des outils innovants tels que les pompes à perfusion intelligentes et des applications mobiles seront préférés dans les années à venir pour les situations d'urgence (194).

Enfin, un point non négligeable concerne la formation du personnel : des études ont montré que les connaissances du personnel soignant sont souvent limitées et qu'une bonne formation et un bon travail d'équipe sont essentiels à l'obtention d'un résultat qualitatif (177,190). La mise en place de POS dans l'étude de Bertsche et *al.* est un bon exemple de l'intérêt de cette stratégie (8).

B. Dispositifs de perfusion multi-lumières

Peu d'articles cliniques ont été publiés sur ce sujet. Les résultats de Bertsche et *al.* ont souligné le manque de moyens d'apprentissage accompagnant la mise en place de cathéters à 4 lumières dans le service. Par exemple, des explications détaillées associées à un accompagnement à l'utilisation de ces dispositifs souvent moins connus par les équipes soignantes et couplé à des formations supplémentaires, permettraient d'obtenir un meilleur niveau d'efficacité et un meilleur suivi (179). L'efficacité de ces dispositifs a déjà été démontrée par des études *in vitro* (158,170,195,196) : un avantage avéré est la réduction des perturbations de l'administration du médicament pendant la perfusion intraveineuse continue (197,198) ; un inconvénient est leur coût élevé, ainsi que les risques infectieux et mécaniques importants (199,200). La possibilité d'une précipitation intravasculaire constitue également une limite à l'utilisation de ces dispositifs (62).

C. Rinçage des lignes

Peu d'études ont montré un intérêt pour le concept de rinçage des lignes de perfusion. Elle est le plus souvent évoquée dans les manuels de formation du personnel infirmier. Le peu d'articles analysés a néanmoins souligné l'importance du rinçage des lignes de perfusion pour limiter le risque d'obstruction et d'interruption ou de retard à la perfusion de médicaments vitaux (179,180,182).

D. Filtration en ligne

L'utilisation des filtres en ligne contre la libération de particules a été introduite dans les années 1960 (78,201), en plus de leur indication dans la lutte contre les infections nosocomiales (202). Aujourd'hui, trois principaux types de filtres en ligne sont utilisés. Les filtres de 5 μm sont réservés aux grosses particules. Diverses directives indiquent les avantages des filtres de 0,22 μm pour les solutions de nutrition parentérale binaires (solutions constituées notamment d'acides aminés et de glucides) et des filtres de 1,2 μm pour les mélanges de nutrition parentérale ternaires (solutions constituées notamment de lipides, acides aminés et glucides) et les médicaments

contenant des lipides (166,167,203–205). Il n'existe actuellement aucun consensus international portant sur la filtration des particules, même s'il est prouvé que la filtration en ligne empêche presque totalement la perfusion de particules (206).

1. Données cliniques

L'une des limites de toutes les études était le plan d'étude ouvert choisi afin de garantir une sécurité maximale et d'être informé immédiatement de toute obstruction visible de la ligne de perfusion. En outre, ces études ont rapporté des résultats contradictoires. Certaines ont démontré les avantages de la filtration pour éviter plusieurs complications cliniques (163–165,183,186) alors que d'autres n'y ont montré aucun avantage (185,207). Un essai contrôlé randomisé sur des nouveau-nés a été publié après l'extraction des données pour la revue. Il a indiqué une incidence similaire de la plupart des complications néonatales et aucune différence statistique supérieure à 20 % de la concentration de cytokines pro-inflammatoires entre le troisième et le huitième jour de grands prématurés recevant soit une filtration en ligne sur l'ensemble de leurs voies de perfusion veineuses, soit recevant des soins standards sans filtration (208). Les différences observées entre ces études peuvent s'expliquer par les pratiques locales de préparation et de perfusion des médicaments. Ainsi, Virlovet et *al.* ont clarifié le montage optimal de perfusion selon les pratiques d'administration de médicaments IV mises en œuvre en réanimation néonatale avant d'inclure les patients dans l'essai. Cela permettait de s'assurer de l'absence de tout signe d'incompatibilité médicamenteuse lors du déroulement de leur étude (208). D'autres articles non inclus dans cette revue concernent l'intérêt de la filtration pour certaines solutions médicamenteuses comportant initialement des particules dans leurs contenant d'origine (209,210).

2. Études *in vitro* et animale

Des études *in vitro* et animales ont déjà examiné l'intérêt de la filtration pour les particules solubles ou insolubles (211–217). Perez et *al.* ont montré une diminution du nombre de particules dues à un précipité médicamenteux grâce à des filtres en ligne placés le plus près possible du patient afin d'assurer une efficacité supérieure par minimisation du volume interne et du temps de contact entre les médicaments. La

contamination particulaire ne demeurait jamais inexistante et était notamment potentialisée par un volume interne plus élevé de la ligne IV à la suite du filtre en ligne (211). Une étude *in vitro* a montré qu'un autre des avantages des filtres en ligne était de réduire les irrégularités de débit des médicaments (218). D'autres articles mettent en évidence les capacités de rétention des particules sur les filtres en étudiant la composition de leur membrane en post-filtration et les particules qui s'y trouvent (110,213,219). La filtration en ligne a montré son intérêt dans la prévention des complications secondaires liées aux précipités médicamenteux. Cependant, une de ses limites est qu'elle n'empêche pas l'incompatibilité qui induirait une perte irréversible de médicament (27). De plus, certains médicaments présentent un risque de sorption sur les filtres (217,220–222) alors que d'autres non (215,223). Le risque potentiel d'occlusion de la tubulure est également à ne pas à négliger (224). La filtration n'élimine pas toujours la turbidité visuelle due à l'incompatibilité des médicaments (225). Les choix du type de filtre utilisé en fonction des médicaments perfusés et de sa position sur le montage de perfusion sont complémentaires et décisifs pour atteindre l'efficacité attendue.

E. Stratégies non mentionnées dans l'étude

1. Système d'étiquetage par code couleur en fonction du pH

Le mélange de médicaments de pH opposé peut être une cause d'incompatibilité. Un seul article accepté dans la revue résume l'intérêt de mélanger des solutions médicamenteuses en fonction de leur pH (52). Un article suisse n'a pas pu être inclus pour des raisons linguistiques. Néanmoins, il soulignait l'importance d'affecter les médicaments à un système de codes de couleur en fonction de leur pH (226). Les résultats observés dans une unité de soins intensifs étaient significatifs, avec une réduction de 15 à 2% des incompatibilités constatées et maintenues lors des contrôles effectués à 1 an et 5 ans après la mise en place de ce système de codes couleur. Les codes couleurs ont déjà été utilisés pour les filtres en ligne en fonction du type de médicament filtré (185). Un autre article non inclus mentionnait l'avantage de distinguer les médicaments acides et basiques dans les montages de perfusion complexes (10).

2. Niosomes

Hebatallah et *al.* ont discuté d'une nouvelle stratégie appelée "niosomes", testée *in vitro* (227). Les niosomes se définissent comme des "nanocarriers, constitués de vésicules bicouches de tensioactif non ionique et de cholestérol, qui encapsulent et libèrent des médicaments" (227). L'exemple présenté portait sur le mélange d'une solution incompatible impliquant l'acyclovir et la vancomycine. Leurs formulations respectives au sein de structures niosomales individuelles, ont montré une stabilité et une compatibilité à 48 heures avec une préservation de l'activité antimicrobienne. La découverte de la capacité des nanomatériaux à prévenir les incompatibilités médicamenteuses est une véritable avancée, comme l'a récemment publiée une revue consacrée à l'apport de la nanomédecine pour limiter le risque de formation d'incompatibilités médicamenteuses (228). Cette stratégie, déployée uniquement *in vitro*, reste maintenant à étudier avec des données cliniques (227).

3. Administration séquentielle et calendrier

De nombreuses études concernent l'administration séquentielle, en particulier pour certains antibiotiques temps-dépendants (229,230). Cependant, les recherches actuelles sont davantage axées sur les bénéfices thérapeutiques attribués aux perfusions intermittentes et non sur leur utilité dans la lutte contre les incompatibilités médicamenteuses. Doesburg et *al.* ont récemment souligné l'utilité de l'administration séquentielle pour prévenir les incompatibilités médicamenteuses (231).

V. CONCLUSION

Bien que ce problème clinique soit souvent rencontré dans les unités de soins critiques, peu d'articles ont été publiés sur le sujet. Cela peut être lié au fait que, de nos jours, les conséquences cliniques réelles de la précipitation des médicaments n'ont été documentées que pour certaines solutions intraveineuses. De plus, à l'exception des directives indiquant l'avantage des filtres pour la nutrition binaire et ternaire, aucun consensus international n'a encore été formulé. Il n'existe pas de critères cliniques normatifs solides pour déterminer l'impact et l'efficacité des outils utilisés. De nombreuses stratégies sont évaluées selon des critères subjectifs tels que la satisfaction du personnel soignant en ce qui concerne la formation, la facilité d'utilisation et la pertinence des outils mis à disposition. Il y a donc un besoin de coopération interdisciplinaire et multidisciplinaire.

Ce travail a fait l'objet d'une publication européenne :

Négrier L, Martin Mena A, Lebuffe G, Odou P, Genay S, Décaudin B. Strategies to prevent drug incompatibility during simultaneous multi-drug infusion in intensive care units: a literature review. Eur J Clin Pharmacol. 25 mars 2021

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE 1 : ÉVALUATION DE DIFFÉRENTES STRATEGIES *IN VITRO*

I. CARACTERISATION DU PROBLEME

A. Contexte clinique : éléments observés par l'équipe clinique

L'exemple décrit ci-dessous permet d'illustrer une problématique rencontrée dans de nombreux services de soins critiques. Le service de réanimation médicale adulte de l'hôpital Saint-Antoine à Paris a mené une réflexion sur le risque d'incompatibilité médicamenteuse issue de l'un de leur montage de perfusion. Le service utilisait des cathéters tri-lumières qui permettaient de répartir les médicaments sur les trois voies en fonction de leurs caractéristiques. La voie proximale servait ainsi à l'administration des catécholamines, la voie médiale aux administrations continues et la voie distale aux administrations intermittentes. Le service s'est aperçu que la voie médiale présentait la formation d'un précipité visible à l'œil nu au sein de la tubulure de perfusion lors de l'administration conjointe de vancomycine, de pipéracilline/tazobactam et d'amikacine, et ce même en présence d'une tubulure multi-lumières à faible volume résiduel. Le chlorhydrate de vancomycine était administré en continu sur 12 heures, pipéracilline/tazobactam sodique en perfusion prolongée sur 4 heures et l'amikacine sodique en perfusion intermittente de 30 minutes (**Figure 6**).

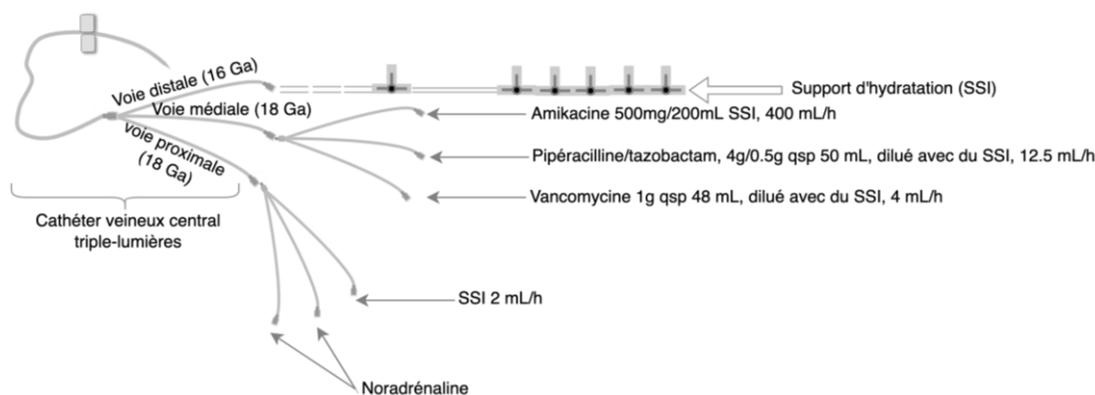


Figure 6. Représentation du montage de perfusion du service de réanimation médicale adulte de l'hôpital Saint-Antoine, Paris

B. Contexte technique : éléments décrits dans la littérature

1. Éléments décrits dans la littérature : cas connus d'incompatibilité ?

Les recherches bibliographiques menées dans le cadre de cette problématique sont venues confirmer le rôle de la vancomycine et du pipéracilline/tazobactam dans la formation de ce précipité médicamenteux. Plusieurs études attestent en effet d'un risque d'incompatibilité entre ces deux spécialités médicamenteuses. Ces études indiquent que ce précipité semble se former instantanément et que ce dernier semble être dépendant de la formulation (pré-mélange ou poudre lyophilisée), de la forme princeps ou générique de pipéracilline/tazobactam, de la concentration, du diluant choisi et de l'ordre et de la vitesse de mélange.

Les études sont pour la grande majorité américaines ((46,50,53,225,232,233) ou belge (234). Une difficulté pour l'interprétation de ces données est que les études américaines ont pour habitude d'additionner les doses des principes actifs d'une même spécialité. Ainsi, une solution de pipéracilline/tazobactam à 80/10 mg/mL en France pourra être écrite à 90 mg/mL dans des études de compatibilité américaines, ce qui peut porter à confusion lors de l'interprétation des résultats. Une partie des études utilise des noms de spécialités non commercialisées en France avec des formes pré-mélangées de solutions de vancomycine à 5 mg/mL et de pipéracilline/tazobactam en poches (2,25g/50 mL, 3,375 g/50 mL ou 4,5 g/100 mL).

Les formulations pré-mélangées présentent des excipients. Pipéracilline/tazobactam sous le nom de spécialité Zosyn® a été reformulé en 2008 avec deux excipients aux propriétés stabilisantes, l'EDTA, un chélateur de métaux, et le citrate de sodium, un tampon permettant de limiter sa dégradation et la persistance de particules lors de sa reconstitution. Ce changement de formulation a été effectué à la suite de modifications des préconisations de la pharmacopée américaine. Cette nouvelle formulation a autorisé pour la première fois sa co-administration sur site Y avec plusieurs solutions injectables auparavant incompatibles : l'amikacine sodique, le sulfate de gentamicine (à des doses et concentrations spécifiques), ainsi qu'avec la solution de Ringer lactate (39). Ce dernier point nécessite de vérifier la composition

des flacons de pipéracilline/tazobactam utilisés dans les services cliniques afin d'éviter tout risque d'erreur de co-administration avec la formulation non compatible avec ces médicaments. La majorité de ces études a été réalisée en conditions statiques, par mélange des deux solutions en proportions identiques dans des tubes à essai.

Les **tableaux 5 et 6** présentent respectivement les différentes présentations de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam utilisées pour les études de compatibilité disponibles dans la littérature. Les résultats de ces études sont regroupés dans les **tableaux 7 et 8**. Seules deux études se sont intéressées à reproduire des conditions dynamiques de perfusion, les études de Kufel et *al.* et Perez et *al.* (195,233) (**tableau 9**).

Tableau 5. Présentations de vancomycine utilisées pour les études de compatibilité (* = présence d'excipients tels que mannitol, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique).

Présentation	Poudre lyophilisée pour perfusion			Pré-mélange en poche	
	Poudre injection, Sandoz*	pour Poudre injection, Hospira	pour Poudre pharmaceuticals	APP	Pré-mélange Baxter healthcare ou vancocin® 5 mg/mL
Raverdy et <i>al.</i> (234)					
Leung et <i>al.</i> (232)					
Kufel et <i>al.</i> (233)					
Nichols et <i>al.</i> (53)					
O'Donnell et <i>al.</i> (50)					
Wade et <i>al.</i> (46)					
Meyer et <i>al.</i> (225)					
Perez et <i>al.</i> (195)					

Tableau 6. Présentations de pipéracilline/tazobactam utilisées pour les études de compatibilité (* = présence d'excipients : EDTA et citrate de sodium. N.S. : non spécifié)

Laboratoire	Poudre lyophilisée pour perfusion				Pré-mélange en poche	
	Mylan	Sandoz	Hospira	APP pharmaceuticals	Zosyn® Wyeth*	Zosyn® Pré-mélange Baxter healthcare*
Raverdy et al. (234)	N.S.					
Leung et al. (232)		X				
Kufel et al. (233)						X
Nichols et al. (53)			X			
O'Donnell et al. (50)			X		X	X
Wade et al. (46)				X		
Meyer et al. (225)		X				
Perez et al. (195)	X					

Tableau 7. Résumés des études de compatibilité disponibles pour l'association vancomycine/pipéracilline/tazobactam en condition statique (diluant : SSI)

		Concentrations en chlorhydrate de vancomycine (mg/mL)										
		2	4	5	6	7	8	9	10	12	20	20,8
Concentrations en Pipéracilline/ tazobactam (mg/mL)	1/0,125	9									9	
	10/1,25	9									9	
	16	1		1						1		
	30/3,75	1	2,3	1,3,3'	3	3	3, 3', 3'		1, 3	3		
	40/5	1	2,3	1,3	3	3	3		1, 3, 9	3		
	50		3	3	3	3	3		3	3		
	50/6,25	9									9	
	60			3, 3', 3'	3	3	3, 3'		3	3		
	60/7,5			7,3,3, 3	3	3	3, 3 3		3	3		
	80								3	3		
	80/10	1		1, 3', 3'			3'		1,3	3		X
	100/12,5	1			1				4, 1			
	200/25								6		9	

Chiffre en vert : compatibilité, en orange : incompatibilité transitoire, en rouge : incompatibilité, en gras : zosyn® en poche, en italique : vancomycine formulée en poche à 5 mg/mL et chiffre' : zosyn® formulé sous forme de poudre. Références : 1 : (46) , 2 : (232), 3 : (50), 4 : (53), 5 : (195), 6 : (234), 7 : (233), 8 : (225) et 9 : (25,235)). Croix : concentration de vancomycine retrouvée dans le service de Saint-Antoine.

Tableau 8. Résumés des différentes études de compatibilité disponibles pour l'association vancomycine/pipéracilline/tazobactam en condition statique (diluant : glucose 5% (G5))

		Concentrations en chlorhydrate de vancomycine (mg/mL)							
		4	5	8	10	15	20	20,8	41
Concentrations en pipéracilline/tazobactam (mg/mL)	16	1		1					
	28		8		8	8			
	30/3,75	1		1					
	40/5	1		1					
	60/7,5		7						
	80	1		1					
	80/10								
	100/12,5	1		1	4				
	116,67	5		5			5		5

Chiffre en vert : compatibilité, en orange : incompatibilité transitoire, en rouge : incompatibilité
 Références : 1: (46) , 2 : (232), 3 : (50), 4 : (53), 5 : (195), 6 : (234), 7 : (233), 8 : (225) et 9 : (25,235))

Tableau 9. Résumés des différentes études de compatibilité disponibles pour l'association vancomycine/pipéracilline/tazobactam en condition dynamique (reproduction *in vitro* d'une perfusion en Y)

		Solution de vancomycine						
Solution de pipéracilline/tazobactam	Fournisseur	Concentration, diluant mg/mL,	Débit mL/h	Fournisseur	Concentration, diluant mg/mL	Débit mL/h	Débit, support d'hydratation	Compatibilité
		Zosyn® Prémélange Baxter healthcare	67,5, G5%	12,5	Prémélange Baxter healthcare	5, G5%	200	Ø
	Pipéracilline/tazobactam, Mylan (Ø excipients)	116,67, G5	5	Vancomycine Sandoz	41,67 20 8 4	2 5 12 22	40* 37* 30* 20*	5 5 5 5
				Excipients : mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique				

Références : 7 : (233) et 5 : (195)

* : composition du support d'hydratation = solution de G5 +3g/L solution saline hypertonique + 2 g/L KCl (chlorure de potassium) et 10% 3g/L MgCl₂ (chlorure de magnésium)

Chiffre en vert : compatibilité et en rouge : incompatibilité

Les résultats de l'ensemble de ces études de compatibilité, que ce soit en conditions statique (perfusion en Y simulée par un mélange 1 : 1 dans des tubes à essai) ou dynamique (perfusion réelle sur site Y reproduite *in vitro*), attestent du caractère concentration-dépendant en vancomycine de la formation du précipité médicamenteux (25,46,50,53,232). Ainsi, un certain niveau de concentration en vancomycine est nécessaire pour pouvoir observer un trouble visuel. Le choix du diluant semble avoir aussi son importance puisque Wade et *al.* indiquent que l'utilisation de SSI semble permettre une meilleure compatibilité entre ces deux médicaments que des dilutions réalisées avec du glucose 5% (G5) (46). En plus du choix du diluant, l'ordre de mélange semble affecter la précipitation : Wade et *al.* montrent aussi que pour toutes les concentrations étudiées, l'ordre de mélange pipéracilline/tazobactam dans la solution de vancomycine a indiqué une plus grande incompatibilité que l'addition inverse (46).

Les travaux de Kufel et *al.* se sont intéressés à comparer la compatibilité par perfusion simulée en Y versus réelle pour la vancomycine et pipéracilline/tazobactam. Les résultats ont permis de mettre en évidence des résultats contradictoires de compatibilité entre les deux méthodologies : alors qu'aucun signe de compatibilité n'a été observé au cours de la période de 4 heures de mise en contact dans un tube à essai des deux médicaments (proportion 1 : 1), un précipité blanc visible a été noté dès les deux premières minutes de co-perfusion *in vitro* des deux médicaments. Cette étude est venue renforcer l'argument selon lequel il est nécessaire d'étudier les combinaisons de médicaments suspectées incompatibles en reproduisant des conditions dynamiques réelles de perfusion (233). Elle contredit aussi l'étude de O'Donnell et *al.* qui suggérait que la vancomycine et le Zosyn® en pré-mélange étaient physiquement compatibles (50). L'étude de Perez et *al.*, vient confirmer les arguments avancés par Kufel et *al.* (195). Le travail de Perez et *al.* démontre que le choix d'une concentration plus faible en vancomycine couplée à un support hydrique permet de la co-perfuser avec pipéracilline/tazobactam, sans observer d'incompatibilité physique. Cette incompatibilité semble aussi dépendante du choix du dispositif médical de perfusion représentant la zone de mélange des deux médicaments, c'est-à-dire le volume commun.

Les conditions de perfusion retrouvées dans l'étude de Perez et *al.* correspondent à celles qui se rapprochent le plus de celles du service de réanimation médicale adulte de l'hôpital Saint-Antoine (195). Elles nécessitent cependant d'être spécifiquement étudiées et reproduites car elles diffèrent pour certaines conditions. Ainsi, le protocole de l'hôpital Saint-Antoine cible une population adulte de réanimation et utilise comme diluant principal non pas du G5 mais du SSI. De plus, les concentrations diffèrent légèrement que ce soit dans les contenants de perfusion ou en sortie de tubulure, ainsi que les débits et les dispositifs médicaux de perfusion utilisés. Les risques liés au protocole choisi méritent d'être étudiés à la fois en termes de toxicité et d'inefficacité, à l'aide d'un comptage dynamique de la charge bactérienne et de la détermination de la dose réellement retrouvées en sortie de montage de perfusion *in vitro*. La recherche d'optimisation du protocole de perfusion nécessite enfin une évaluation des différentes stratégies mises à disposition, et portant sur leur capacité de limitation du risque d'incompatibilité connu entre ces deux antibiotiques.

2. Caractéristiques des médicaments étudiés : fréquence et gravité de la situation, voies d'administration, médicaments à risque ?

a) Définitions et fréquence d'administration

La vancomycine et piperacilline/tazobactam sont des antibiotiques. La vancomycine appartient à la classe des glycopeptides tricycliques et possède une activité de type bactéricide temps-dépendante lente sur les bactéries Gram positif comprenant notamment les Staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM). Piperacilline/tazobactam consiste en une association d'uréidopécenicilline (pénicilline à large spectre), la piperacilline, et d'un inhibiteur de bêta-lactamases, le tazobactam. Il permet d'élargir le spectre d'action aux bactéries Gram négatives et anaérobies, et notamment à *Pseudomonas aeruginosa*, germe responsable de nombreuses infections nosocomiales. Il possède lui aussi une activité bactéricide temps-dépendante. Leur efficacité dépend du temps pendant lequel leur concentration sérique se maintient au-dessus de la CMI (concentration minimale inhibitrice) de la bactérie responsable de l'infection.

Ces deux antibiotiques font partie des antibiotiques les plus fréquemment prescrits à l'hôpital ces dernières années, notamment dans les services de soins critiques (236–238). Leur prescription en association est recommandée dans plusieurs référentiels cliniques et correspond le plus souvent au traitement empirique de première intention d'un certain nombre d'infections graves (pneumopathies acquises sous ventilation, infections intra-abdominales, neutropénies fébriles, infections graves de la peau et des tissus mous), dans l'attente d'obtenir les résultats de culture bactérienne et les antibiogrammes (239–241).

b) Voies et modes d'administration : effet sur l'efficacité et le risque de toxicité

Le caractère incompatible de ces deux antibiotiques induit une méfiance des cliniciens quant à leur administration concomitante. Il les oblige à faire des choix quant à l'ordre d'administration de ces deux médicaments, ce qui peut retarder et limiter leur efficacité. Il est ainsi nécessaire de réfléchir aux conséquences cliniques potentielles de l'administration d'un précipité médicamenteux et aux différentes stratégies à employer pour limiter cette situation à risque. Le premier réflexe à avoir est l'utilisation de la voie orale. Ce choix va dépendre à la fois de la disponibilité du médicament sous cette présentation et de sa biodisponibilité. Or ici, la voie orale n'est pas toujours disponible dans les services de soins critiques et pipéracilline/tazobactam ne dispose pas d'une présentation pour la voie orale. Quant à la vancomycine, elle dispose d'une biodisponibilité nulle par voie orale qui limite son utilisation orale aux traitements des infections locales à *Clostridium difficile*. La voie injectable doit ainsi nécessairement être employée pour ces deux médicaments.

Une deuxième possibilité est de différer l'administration d'un des deux antibiotiques à l'aide d'administrations intermittentes. Cette stratégie permet d'éviter l'entrée en contact des molécules incompatibles, seulement si la tubulure est bien préalablement rincée entre chaque administration distincte. Différents schémas d'administration sont décrits depuis de nombreuses années, avec des administrations continues/prolongées ou intermittentes dans le cadre du traitement des bactériémies et chocs septiques. La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) indiquait ainsi en 2017 qu'il était préférable d'administrer les bêta-lactamines en

perfusion continue ou prolongée et de mesurer le taux plasmatique dès le deuxième jour de traitement, avec pipéracilline/tazobactam à une dose de charge de 4g/0,5g en 30 minutes suivie de 4g/0,5g x 3-4/jour en perfusion de 4 h. Elle indiquait pour la vancomycine une administration intraveineuse impliquant d'abord une dose de charge de 20 mg/kg en 1 heure suivie d'une perfusion continue d'entretien IV à 30-40 mg/Kg/jour, avec dosage des concentrations à l'équilibre (242). Ces recommandations suivaient les recommandations d'administration du RCP (243).

Depuis les années 2015, de nombreux résultats d'essais randomisés contrôlés et de nombreuses méta-analyses ont été publiés au niveau international à ce sujet. L'administration continue (pour la vancomycine) ou prolongée (pour pipéracilline/tazobactam) est actuellement préférée, que ce soit pour la vancomycine (230,244–247), pipéracilline/tazobactam (248–250) ou de manière plus générale pour les bêta-lactamines (251–253), et ce, à la fois en termes d'efficacité et de risque de néphrotoxicité (230,244–250). Ainsi les patients traités par bêta-lactamines par perfusion continue auraient dix fois plus de chances de dépasser la CMI cible par rapport à ceux traités selon un mode d'administration intermittent (248) et les patients traités par perfusion continue de vancomycine seraient associés à une réduction de 53% du risque de lésion rénale aiguë et à une probabilité 2,6 fois plus élevée d'atteindre la CMI par rapport à une administration intermittente (245). L'étude de la fréquence du risque de mortalité hospitalière apporte cependant des résultats divergents. Aucun référentiel international ne suggère l'utilisation des bêta-lactamines en administration continue ou prolongée.

c) Toxicité connue ou suspectée lors de leur association

La toxicité de la vancomycine est décrite à plusieurs niveaux tels que : une néphrotoxicité, une otoxicité et une toxicité rénale. La toxicité rénale de la vancomycine est une problématique largement débattue actuellement et dont l'origine et les mécanismes en jeu ne sont pas encore totalement résolus. Elle semble liée à son mécanisme d'élimination, réalisé à 100% par filtration glomérulaire et par excrétion urinaire sous formes inchangées (243). Récemment, de nombreux articles se sont aussi intéressés au risque de toxicité additive lors de l'administration concomitante de

vancomycine et de pipéracilline/tazobactam (254–257), ce qui démontre l'intérêt pour ces deux antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique et la diversité des problématiques actuelles associées à leur co-administration. Pipéracilline/tazobactam perfusé seul n'est cependant pas connu pour être à risque de néphrotoxicité (258).

La toxicité de la vancomycine semble liée à des mécanismes à la fois physiques et chimiques, avec tout d'abord une toxicité tubulaire directe par stress oxydatif de la molécule, puis par un phénomène physique de précipitation intratubulaire (avec l'uromoduline et formation de cristaux), potentiellement sources de lésions tubulaires aiguës réversibles (259). Cette toxicité semble aussi de nature concentration dépendante en vancomycine (259). Il est par ailleurs intéressant de noter l'élimination aussi par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire du pipéracilline/tazobactam, avec respectivement 68% de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée dans les urines pour la pipéracilline et 80% pour le tazobactam (260). La majorité des études publiées sur ce risque de toxicité additive n'indiquent cependant pas les schémas d'administration, débits de perfusion ni si l'administration des médicaments semble s'effectuer le long d'une même tubulure pour limiter le risque d'incompatibilité médicamenteuse. Il n'est non plus pas à éliminer une précipitation seulement *in vivo* et non *in vitro* de ces deux médicaments. Une thèse de pharmacie soutenue en 2014 a porté sur la part de certains médicaments dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale (261). Il en ressortait que le pH urinaire semblait jouer un rôle ainsi que la concentration des médicaments.

Peu d'études se sont attachées à prouver expérimentalement la toxicité rénale synergique de ces deux antibiotiques. Seule une équipe américaine a travaillé sur un modèle murin et un modèle cellulaire avec comparaison de groupes traités par vancomycine seule et par l'association vancomycine + pipéracilline/tazobactam. L'étude sur modèle murin spécifiait que la vancomycine était administrée par voie intraveineuse alors que pipéracilline/tazobactam était administré par voie intrapéritonéale. Cela ne représentait donc pas le cas de leur administration conjointe le long d'une même tubulure de perfusion. À la fois les études sur des cellules épithéliales normales de rein de rat (NRK-52^E) et sur des rats (rats mâles Sprague-Dawley) n'ont pas montré un surrisque lors de la co-administration. Elles étaient même plutôt en faveur d'un effet protecteur lors de leur administration concomitante. Ce

résultat rejoint les résultats de l'étude de Drouet et *al.* réalisée cette fois sur des cellules endothéliales (HUVECs) (262,263). Une thèse de pharmacie s'est récemment questionnée sur cette problématique (264). Elle a cependant indiqué une incohérence entre les résultats obtenus dans la littérature et les résultats tirés de déclarations de la base nationale de pharmacovigilance. Une hypothèse formulée était le risque de sous-déclaration des évènements indésirables à la pharmacovigilance mais aussi la diversité de répartition des indications de traitements par monothérapie par vancomycine ou par bithérapie vancomycine + pipéracilline/tazobactam. La bithérapie était réservée aux cas de sepsis les plus sévères ce qui créait un biais d'interprétation.

L'ensemble de ces éléments vient renforcer l'importance de s'intéresser aux conditions de préparation et d'administration de ces deux médicaments lorsqu'ils sont co-prescrits. Notamment, ils amènent à s'interroger sur le rôle potentiel de la présence au sein des tubulures d'une incompatibilité présente sous forme d'un précipité médicamenteux. Cette dernière pourrait induire des risques de sous- et de surdosages de ces deux médicaments, pouvant indirectement venir jouer sur leur risque de toxicité endothéliale et rénale.

C. Contexte réglementaire associé à la perfusion des médicaments

1. Vérification de la présence d'une AMM et du respect du RCP

Ces deux antibiotiques sont soumis à prescription hospitalière et disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle implique le respect des conditions d'utilisation indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des directives de la pharmacopée européenne. En cas d'effet indésirable associé à l'administration de ces médicaments, une déclaration de pharmacovigilance doit être réalisée et elle peut impliquer des cas de mésusage. Nous avons ici choisi de rester fidèle aux conditions de préparation et d'administration du service étudié. Pipéracilline/tazobactam est ainsi reconstitué et préparé selon le RCP, de même que pour l'amikacine. La préparation de la solution de vancomycine ne respecte pas totalement le RCP : tout d'abord, car la vancomycine est reconstituée et diluée uniquement dans du SSI dans le service lors qu'il faudrait préconiser pour la

reconstitution de l'EPPI. De plus, sa concentration en seringue atteint 20,8 mg/L et est donc très supérieure à la limite de 5 mg/mL annoncée dans le RCP pour les patients non sous restriction hydrique. Le but étant de reproduire les conditions cliniques, le travail a été réalisé conformément aux pratiques du service mais ces divergences ont été notées.

2. Respect des différentes normes définies par la pharmacopée européenne

a) Détermination du type de préparations parentérales concernées : poudres pour injection ou perfusion

En France, l'administration des médicaments par perfusion est principalement régie par la pharmacopée européenne. Cette dernière émet des directives quant aux caractéristiques galéniques des différentes formes pharmaceutiques prescrites aux patients et concernant les caractéristiques que doivent respecter ces solutions de perfusion (limpidité, neutralité, isotonie, stérilité). Le type de préparation et sa sous-catégorie va conditionner les préconisations à appliquer. Parmi les catégories de préparations parentérales, la vancomycine et pipéracilline/tazobactam se présentent en France uniquement sous forme de poudres pour injection ou perfusion : il faut donc se référer pour ces deux antibiotiques aux normes qui sont indiquées pour cette catégorie. Il est précisé qu'après dissolution, elles doivent satisfaire aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.

b) Détermination de la limpidité des solutions et de la contamination particulaire avant perfusion

La pharmacopée européenne préconise un contrôle du niveau particulaire des solutions injectables dans leur contenant de perfusion. Elle mentionne que la contamination particulaire des solutions injectables peut provenir de sources diverses et qu'il faut la réduire autant que possible. Les solutions doivent être limpides et exemptes de toute particule ou d'inhomogénéité (265). Concernant l'étude de la limpidité, les techniques de turbidimétrie ou de néphélométrie peuvent être utilisées. L'aspect macroscopique des solutions antibiotiques a été observé afin de s'assurer que les solutions ne présentaient pas de trouble et avaient un aspect identique à celui

de l'eau. Concernant le contrôle particulière, il est imposé à la fois un comptage des particules visibles et subvisibles (266,162). Il peut s'effectuer après la préparation des solutions dans leur contenant de perfusion. L'ensemble des tests détaillés ci-dessous ont été réalisés après préparation extemporanée des seringues et poches de perfusion et avant perfusion.

(i) Contamination particulière visible

i. Matériel et méthode

La pharmacopée européenne énonce que les solutions doivent être examinées dans des conditions de visibilité appropriées. Elles doivent être rapidement pratiquement exemptes de particules après reconstitution. Une table de mirage, composée d'un panneau noir et blanc associé à une lampe d'éclairage peut être utilisée, une fois la solution à analyser homogénéisée pendant 5 secondes (266). Cette définition cible les préparations injectables et non pas les mélanges en solutions retrouvés en sortie de montage de perfusion et qui ne disposent à ce jour d'aucune préconisation d'évaluation.

ii. Résultats et discussion

La première étape de ce travail a consisté à vérifier la présence d'une incompatibilité visible macroscopiquement telle que celle décrite par les données de la littérature grâce à l'observation des deux solutions mises en mélange. L'incompatibilité visible décrite par le service de réanimation médicale de l'hôpital Saint-Antoine a été vérifiée par la réalisation de mélanges des deux solutions antibiotiques selon les mêmes proportions que la combinaison de leurs débits de perfusion, dans des béchers et des tubes à essai. Le mélange a été comparé à l'aspect des solutions avant leur mélange et du diluant. Les temps de reconstitution et de dilution pour les deux antibiotiques ont été non négligeables. Un précipité visible a bien été observé (**Figure 7**). Le volume de ce dernier semblait dépendre du volume maximum du contenant choisi (bécher vs tube à essai) et de la vitesse de mélange des deux solutions. L'homogénéisation au vortex des deux médicaments en solution

permettait la disparition du précipité, qui était donc de nature transitoire. Le volume occupé par le précipité semblait correspondre au volume de vancomycine disposé, ce qui laissait supposer sa précipitation.

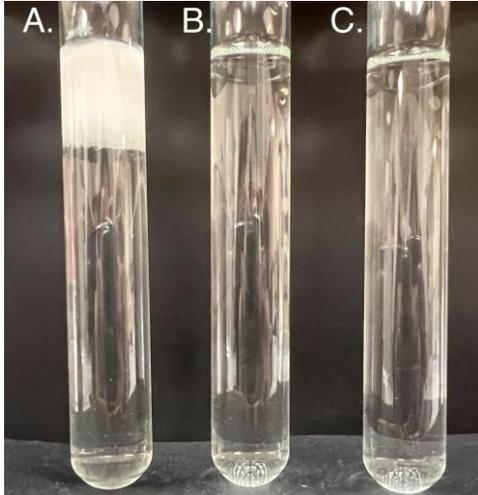


Figure 7. Précipité visible observé dans des tubes à essais sous fond noir. A : Mélange vancomycine + pipéracilline/tazobactam respectant les proportions des débits de perfusion, réalisé dans le sens vancomycine ajoutée à la solution de pipéracilline/tazobactam (non homogénéisé après dépôt), B : solution témoin de vancomycine et C : solution témoin de pipéracilline/tazobactam.

(ii) Contamination particulaire subvisible

i. Réglementation

Deux méthodes sont reconnues pour l'évaluation de la contamination particulaire subvisible : un comptage des particules par blocage de la lumière ou par observation microscopique.

Le comptage particulaire par obscurcissement de la lumière constitue la méthode préférentielle pour le contrôle des préparations injectables et des préparations pour perfusion. Il permet de définir le nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ et $25 \mu\text{m}$ comprises dans l'échantillon. Cette méthode est plus objective car elle ne dépend pas de l'acuité visuelle de l'examineur (266). Elle présente cependant des limites d'utilisation en présence de solutions de faible limpidité, à fort risque de formation de

gaz carbonique et de bulles d'air et aussi de forte viscosité. L'utilisation de cette méthode est limitée à la mesure du diamètre EQPC (surface projetée équivalente à une sphère) et ne différencie ainsi pas les bulles d'air des particules solides. Deux particules superposées sur un même point ne seront pas différenciées. Les caractéristiques techniques fournies par le fabricant précisent les critères d'utilisation à respecter afin de s'assurer de la fiabilité de la mesure obtenue : les plages de diamètres particulaires mesurables, le nombre limite de particules/mL observable, et la viscosité des solutions utilisées à ne pas dépasser. Avant toute analyse, plusieurs points d'attention sont à anticiper. Il faut s'assurer de la propreté de la verrerie utilisée, puis l'échantillon doit être correctement homogénéisé par 20 retournements. Le volume du contenant analysé doit ensuite être indiqué car il détermine les normes auxquelles se référer (**tableau 10**). Il faut aussi s'assurer de disposer d'un volume minimal de 25 mL car quatre fractions de volume ≥ 5 mL sont prélevées pour l'analyse, la première étant systématiquement éliminée et servant de rinçage initial de l'appareil. 9 mesures minimum sont nécessaires à l'interprétation statique des données.

Tableau 10. Normes particulaires admises par la pharmacopée européenne

	Particules $\geq 10 \mu\text{m}$	Particules $\geq 25 \mu\text{m}$
Contenant ≤ 100 mL	$\leq 6\ 000$ particules/contenant	≤ 600 particules/contenant
Contenant > 100 mL	≤ 25 particules/mL	≤ 3 particules/mL

ii. Matériel et méthode

Conformément à la PE, un système de mesure automatisé des particules en milieu liquide par rayonnement laser, l'APSS-2000[®] (LiQuilaz[®] II E-20P, *Particle Measuring Systems*, Dourdan, France) a pu être utilisé pour mesurer trois échantillons de chaque solution injectable préparée dans son contenant avant perfusion (après reconstitution et dilution du médicament) (162). L'APSS-2000[®] utilisait le logiciel d'exploitation SamplerSight-Pharma[®] (V. 3.0 SP2, *Particle Measuring Systems*, Dourdan, France) et était composé d'un spectromètre à obscurcissement de la lumière LiQuilaz[®] et d'un échantillonneur par seringue. Pour chaque échantillon, quatre prélèvements successifs de 6 mL ont été réalisés à l'aide d'une seringue SLS-2000[®]

(*Particle Measuring Systems*, Dourdan, France), dont le premier a été systématiquement éliminé selon les préconisations de la PE. Il mesurait des particules comprises entre 2 et 125 µm, pour des volumes de 0,4 à 1 litre, avec un maximum de 10,000 particules/mL assurant une précision supérieure à 90% et une viscosité des solutions de maximum 35 centipoises soit 35 mPa.s (162). Les médicaments en solutions étudiés ici présentaient des viscosités bien inférieures aux limites maximales spécifiées. Les seringues et les poches de perfusion ont été préalablement mélangées (par mouvement rotatif manuel) et laissées au repos 5 minutes. Le nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ et $\geq 25 \mu\text{m}$ a été mesuré puis interprété selon le volume du contenant initial correspondant (seringue ou poche de perfusion). Le débit de prélèvement de l'échantillon était fixé à la vitesse nominale de prélèvement spécifiée par la fiche technique

iii. Résultats et discussion

Différents tests préliminaires ont pu être réalisés à l'aide de l'APSS-2000® pour les différentes solutions de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam étudiées, conformément aux recommandations de la pharmacopée européenne (**tableau 11**). Le mélange des deux solutions de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam a aussi pu être testé dans des proportions correspondant à leur mélange, dans le respect de leurs proportions de perfusion (4 mL/h et 12,5 mL/h respectivement pour la vancomycine et pipéracilline/tazobactam) (**tableau 12**).

Tableau 11. Présentation des résultats de comptage particulaire statique réalisés avec l'APSS-2000® (Moyennes \pm écart-types, n=9) (**chiffres en rouge : non conforme**)

	Solution médicamenteuse	Reconstitution/ dilution	Particules $\geq 10 \mu\text{m}$	Particules $\geq 25 \mu\text{m}$
Contenant $\leq 100 \text{ mL}$	Vancomycine 20,8 mg/mL Seule	20 mL SSI/48 mL SSI qsp	9524 \pm 1168	61 \pm 39
	Vancomycine 20,8 mg/mL seule	20 mL EPPI/48 mL SSI qsp	2 721 \pm 151	30 \pm 5
	Pipéracilline/tazobactam 80/10 mg/mL Seul	20 mL SSI/ 50 mL SSI qsp	2070 \pm 657	6 \pm 6

Contenant > 100 mL	Amikacine 2,5 mg/mL (200 mL)	4 mL EPPI/ 200mL SSI	23 ± 2/mL	1 ± 1/mL
	Solution de vancomycine 5 mg/mL	20 mL EPPI/168 mL SSI	12 ± 21 /mL	1 ± 1 /mL
	SSI		5 ± 6 /mL	0 ± 1 /mL

Tableau 12. Présentation des différents résultats de comptage particulaire statique réalisés avec l'APSSS-2000® en présence d'un mélange de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam (Moyennes ± écart-types, n=9, V = vancomycine, PT : pipéracilline/tazobactam)

	Solution médicamenteuse	Reconstitution/		Particules ≥ 10 µm	Particules ≥ 25 µm
		Dilution V	Dilution PT		
Contenant ≤ 100 mL	Solution de pipéracilline/ tazobactam versée sur la solution de vancomycine	20 mL SSI/ 48 mL SSI qsp / 16 mL	20 mL SSI/ 50 mL SSI qsp : 50 mL	3640 ± 1297	89 ± 69
	Solution de vancomycine versée sur la solution de pipéracilline/ tazobactam	20 mL SSI/ 48 mL SSI qsp : 16 mL	20 mL SSI/ 50 mL SSI qsp : 50 mL	2965 ± 1598	111 ± 89

Les solutions de pipéracilline/tazobactam et d'amikacine ont satisfait aux exigences de la PE. En revanche, les solutions de vancomycine reconstituées avec du SSI n'ont pas satisfait aux critères d'acceptation de la PE pour les particules ≥ 10 µm (**Tableau 11**), contrairement aux solutions de vancomycine reconstituées dans de l'EPPI.

c) Détermination de la limpidité des solutions et de la contamination particulaire en conditions dynamiques de perfusion

Il n'existe actuellement aucun texte réglementaire s'intéressant au nombre maximum de particules autorisé en sortie d'un montage en cours de perfusion. Cependant, l'étude de Kufel et *al.* a montré l'intérêt d'évaluer de manière dynamique le risque d'incompatibilité médicamenteuse (233). Des tests en condition dynamique de perfusion ont ainsi été réalisés dans le cadre de ce projet.

(i) Matériel

Un compteur particulaire dynamique, le Qicpic[®] Sympatec GmbH Inc, Clausthal-Zellerfeld, Allemagne) a pu être utilisé pour l'ensemble des expérimentations. Il correspondait à un analyseur morphologique d'image dynamique en deux dimensions pour particules mobiles contenues dans un milieu liquide. Il avait comme avantage de pouvoir évaluer des dizaines de milliers de particules sur des temps très courts. Une de ses limites était de ne pas prendre en compte les possibilités de chevauchement des particules et la possibilité que de grosses particules soient coupées du champ lors de la capture d'image. Il avait pour autre avantage d'orienter les particules passant en flux continu dans l'appareil de manière aléatoire et de disperser les particules au niveau de la fenêtre de dispersion, avant leur rencontre avec le faisceau laser, lui-même orienté perpendiculairement à leur sens de circulation. Le faisceau laser correspondait à une source lumineuse pulsée à haute fréquence, de l'ordre de la nanoseconde, pour limiter le risque de flou induit par les mouvements particuliers. La projection de l'image des particules en noir et blanc était synchronisée avec la capture au même moment par la caméra haute résolution et à haute vitesse (gammes de mesures de résolution de 1 μm à 30 mm). Seulement les rayons lumineux parallèles à l'axe optique atteignaient la caméra. Le Qicpic[®] était directement connecté au montage de perfusion via un connecteur Luer-lock présent sur le Qicpic[®], qui représentait le patient (**Figure 8**). Ce système mesurait ainsi le nombre de particules potentiellement perfusées en temps réel.

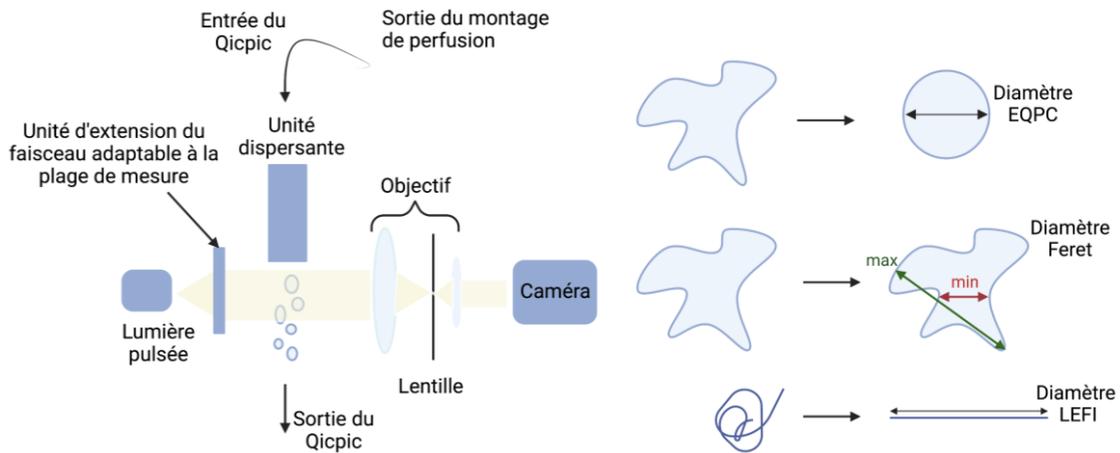


Figure 8. Schéma représentant le principe de fonctionnement du Qicpic® et les diamètres particuliers calculés par l’algorithme du logiciel Windox® relié au Qicpic, inspiré de (267)

Les images obtenues étaient ensuite analysées par le logiciel de traitement d’image Windox® (Sympatec GmbH Inc, Clausthal-Zellerfeld, Allemagne) couplé au Qicpic®. L’analyse permettait d’établir trois types de diamètres pour chaque particule détectée à l’aide d’un algorithme : 1) le diamètre Feret (la distance entre deux tangentes parallèles dans une orientation bien définie, avec notamment les diamètres de Feret maximal et minimal qui représentaient respectivement la distance la plus longue et la plus courte entre deux tangentes au contour de la particule), 2) le diamètre de cercle projeté équivalent dit EQPC (diamètre d’un cercle qui a la même surface projetée que la particule réelle et 3) le diamètre LEFI (longueur de fibre pour les particules d’aspect non sphérique et représentant le chemin direct le plus long d’une extrémité à l’autre à l’intérieur du contour de la particule). Avant le lancement des acquisitions, le plan de focalisation était réglé pour garantir une image nette ensuite lors des analyses, à l’aide de l’injection d’une solution de phosphate tricalcique diluée (**Figure 9**).



Figure 9. Exemples de projections d’image de particules capturées par la caméra à haute vitesse

(ii) Méthode

La caractérisation de l'origine particulaire a été recherchée à l'aide de la réalisation de montages témoins. Ces montages témoins ont été réalisés pour chacun des deux dispositifs testés pour la condition « absence d'hydratation » (**Figures 10 et 11**). Afin de s'approcher des conditions cliniques, nous avons choisi de réaliser différents tests visuels en condition dynamique de perfusion : une observation visuelle des montages de perfusion témoin ainsi qu'une observation du montage de perfusion avec l'ensemble des médicaments. Pour chaque type de dispositifs utilisés, 3 montages témoins distincts étaient réalisés en triplicat :

- Un montage témoin dit « témoin montage vancomycine (V) » avec le remplacement de la seringue de pipéracilline/tazobactam et de la poche d'amikacine par du NaCl 0,9% avec maintien des débits volumiques de perfusion
- Un montage témoin dit « témoin montage pipéracilline/tazobactam (PT) » avec le remplacement de la seringue de vancomycine et de la poche d'amikacine par du NaCl 0,9% avec maintien des débits volumiques de perfusion
- Un montage témoins dit « témoin montage SSI (NaCl 0,9%) » avec le remplacement de la seringue de pipéracilline/tazobactam, de la seringue de vancomycine et de la poche d'amikacine par du NaCl 0,9% avec maintien des débits volumiques de perfusion.

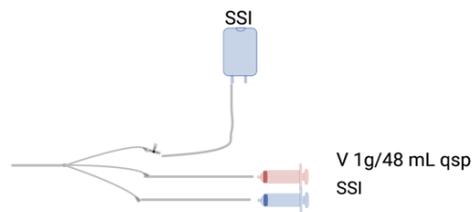
Un comptage dynamique était ensuite réalisé pour chacun des montages décrits, selon $n=3$. Les résultats témoins obtenus ($Q(t)$: nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ en fonction des 9 heures de perfusion) étaient moyennés. Le calcul suivant était ensuite réalisé afin de « simuler » le montage expérimental présentant à la fois la seringue de pipéracilline/tazobactam, la seringue de vancomycine et la poche d'amikacine (**Équation 1**) :

Nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ du montage simulé supprimant le paramètre « présence de l'incompatibilité médicamenteuse » = Nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ (V) (t) + Nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ (PT)(t) – Nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ (SSI)(t).

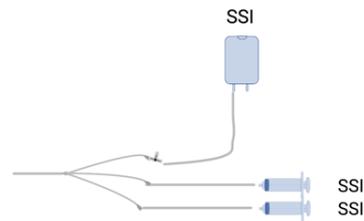
Équation 1. Formule utilisée pour calculer le nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ pour omettre le paramètre « présence de l'incompatibilité au sein du montage de perfusion (V= vancomycine, PT= pipéracilline/tazobactam)

Le nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ du montage simulé supprimant le paramètre « présence de l'incompatibilité médicamenteuse » obtenu selon le temps de perfusion était alors représenté à l'aide d'un graphique à échelle semi-logarithmique et superposé à la courbe exprimant le nombre moyen de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ du montage en présence de l'incompatibilité médicamenteuse (**Figures 10 et 11**).

A. Témoin montage vancomycine (V)



C. Témoin montage SSI



B. Témoin montage pipéracilline/tazobactam (PT)

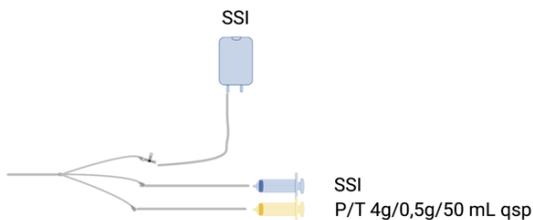
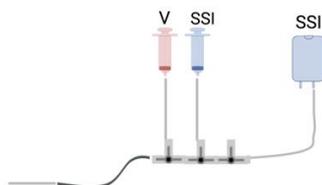
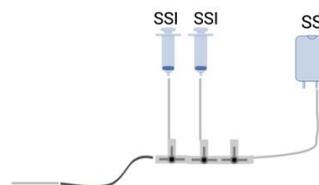


Figure 10. Montages témoins réalisés avec le dispositif tri-lumières (V : vancomycine, PT : pipéracilline/tazobactam, n=3)

A. Témoin montage vancomycine (V)



C. Témoin montage SSI



B. Témoin montage pipéracilline/tazobactam (PT)

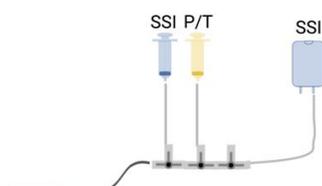


Figure 11. Montages témoins réalisés avec le dispositif rampe de perfusion + son prolongateur de 150 cm (V : vancomycine, PT : pipéracilline/tazobactam, n=3)

(iii) Résultats et discussion

Les **figures 12 et 13** représentent les résultats moyennés de comptage particulaire dynamique pour tous les montages témoins réalisés au cours du temps de perfusion.

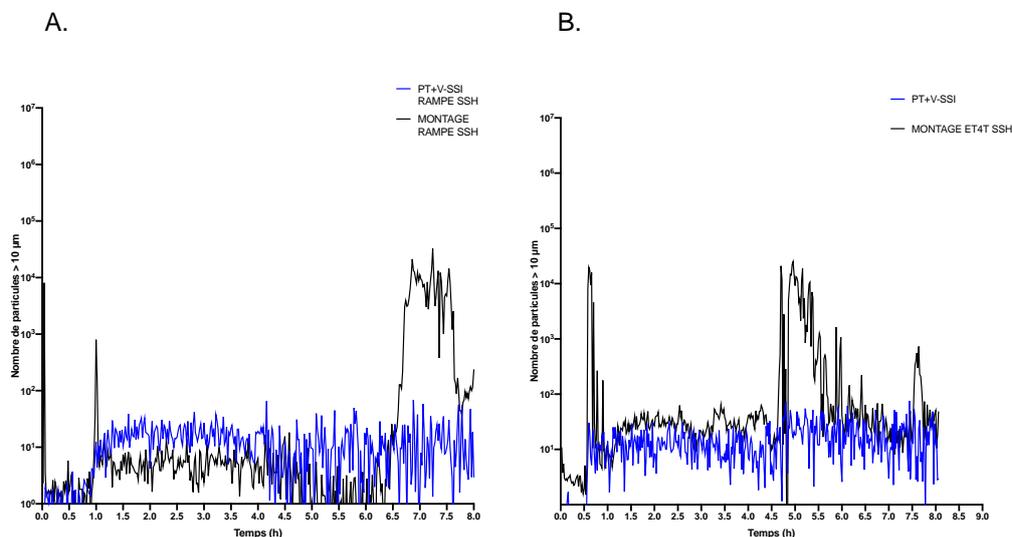


Figure 12. Graphiques obtenus après superposition des résultats obtenus pour le calcul du nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ retrouvées en sortie de montage de perfusion, pour le montage simulant le montage sans le paramètre incompatibilité (moyennes, $n=3$) et pour le montage expérimental avec incompatibilité médicamenteuse (moyennes, $n=6$). A : montages avec rampe de robinets et B : montages avec dispositif tri-lumières (ET4T)

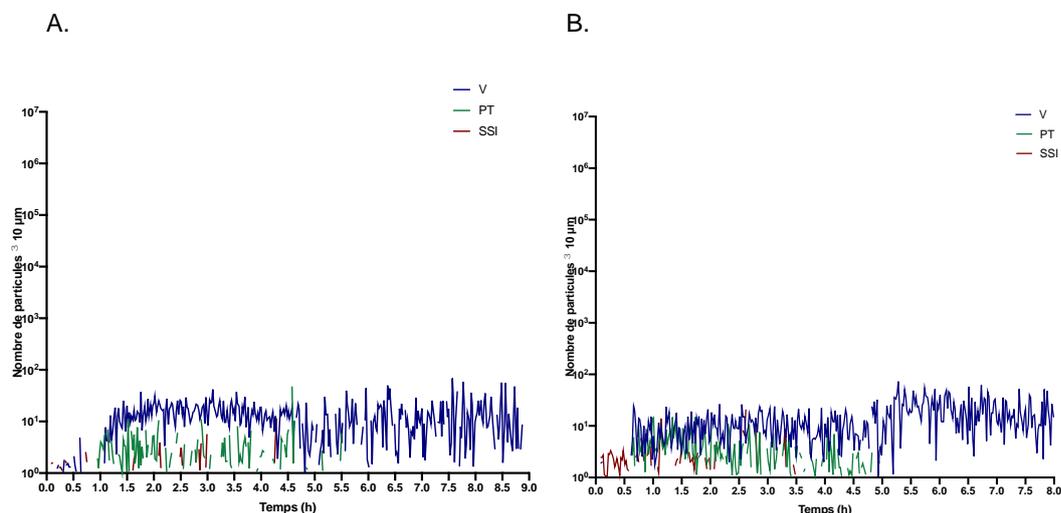


Figure 13. Résultats moyennés de comptage particulaire dynamique $\geq 10 \mu\text{m}$ pour tous les montages témoins réalisés au cours du temps de perfusion, selon le médicament remplacé par du SSI (moyennes, $n=3$). A : montages avec rampe de robinets et B : montages avec dispositif tri-lumières (ET4T)

Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence l'impact de l'incompatibilité sur la formation de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ au sein des tubulures communes de perfusion. Ils ont aussi indiqué la tendance au rôle non négligeable de la solution de vancomycine pour les valeurs du nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ retrouvées en sortie de montage de perfusion. Cet élément renforce l'argument du résumé des caractéristiques du produit pour la vancomycine, selon lequel cette dernière ne doit pas dépasser un seuil de concentration de 5 mg/mL lors de sa préparation en solution. Il serait ainsi intéressant d'étudier l'impact de la dilution plus importante de la vancomycine sur le nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ retrouvées en sortie de montage de perfusion. Ce point peut laisser suspecter une solubilisation moins bonne de la vancomycine à 20,8 mg/mL qu'aux 5 mg/mL maximum recommandés. Plusieurs stratégies de limitation de cette charge particulaire ont ensuite ainsi été recherchées.

d) Conditions de neutralité et d'isotonie

(i) Réglementation

Les solutions injectables doivent se situer dans des limites de tolérance clinique pour l'Homme. La pharmacopée européenne indique les moyens de déterminer le pH et l'osmolalité des solutions (268,269). La mesure du pH peut être effectuée par détermination potentiométrique (électrode combinée et couplée à une sonde de température + voltmètre) et l'osmolalité par la mesure de l'abaissement du point de congélation des solutions, à température ambiante identique à celle de la calibration.

(ii) Matériel et méthode

Toutes les mesures de pH (pH-mètre SB70P Symphony®, VWR International, Singapour) et d'osmolalité (osmomètre à micro-échantillons Fiske® 210, Advanced Instrument, Norwood, Massachusetts, États-Unis) ont été effectuées en triplicat. Il a été choisi de réaliser des mesures à la fois pour les solutions préparées dans leur contenant d'origine mais aussi pour des mélanges de solutions de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam respectant leurs proportions en condition de perfusion selon les différentes conditions d'hydratation testées au sein du montage de perfusion (sans, avec 10 mL/H de SSI et 20 mL/h de SSI).

(iii) Résultats

Les résultats ont mis en évidence une hyperosmolalité non négligeable des seringues de pipéracilline/tazobactam et le caractère acide des seringues de vancomycine (**Tableau 13 et 14**).

Tableau 13. Présentation des différents résultats de mesures de pH et d'osmolalité pour les différentes solutions antibiotiques et diluants (Moyennes \pm écart-types, n=3)

	Osmolalité (mOsm/Kg)	pH
Pipéracilline/tazobactam 80/10 mg/mL	603 \pm 10	5,74 \pm 0,04
Vancomycine 20,8 mg/mL (SSI)	306 \pm 3	3,39 \pm 0,01
Amikacine 500 mg/200 mL SSI	298 \pm 11	6,13 \pm 0,02
	285 \pm 1	5,81 \pm 0,02

Tableau 14. Présentation des différents résultats de mesures de pH et d'osmolalité en présence d'un mélange de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam (Moyennes \pm écart-types, n=3)

	Osmolalité (mOsm/Kg)	pH
12,5 mL de pipéracilline/tazobactam 80/10 mg/mL (SSI) + 4 mL de vancomycine 20,8 mg/mL (SSI)	509 \pm 3	5,04 \pm 0,02
12,5 mL de pipéracilline/tazobactam 80/10 mg/mL (SSI) + 4 mL de vancomycine 20,8 mg/mL (SSI) + 10 mL de SSI	434 \pm 5	5,01 \pm 0,02
12,5 mL de pipéracilline/tazobactam 80/10 mg/mL (SSI) + 4 mL de vancomycine 20,8 mg/mL (SSI) + 20 mL de SSI	399 \pm 4	4,96 \pm 0,03

e) Condition de stérilité

La pharmacopée européenne préconise aussi des essais de stérilité pour les préparations parentérales (270). L'étude réalisée ici dans des conditions *in vitro* ciblait les notions d'efficacité et de toxicité non associés à un risque de non-stérilité des solutions. Ce point n'a donc pas été abordé.

3. Respect des normes associées aux dispositifs médicaux de perfusion

La mise sur le marché des dispositifs médicaux de perfusion nécessite qu'ils disposent du marquage CE. Pour cela, plusieurs normes doivent être respectées.

a) Normes NF S 90-251 et NF EN 60601-2-24

(i) Réglementation

La performance, c'est-à-dire la réactivité et la précision des pompes à perfusion volumétriques et des poussettes- seringues doit suivre respectivement les normes NF EN 60601-2-24 et NF S 90-251. Ainsi, la limite d'erreur tolérée sur le débit délivré ne doit pas excéder 5% du débit nominal affiché pour les pompes à perfusion volumétriques et 3% pour les poussettes- seringues électriques (271). Ces caractéristiques et l'absence de toute déviation peuvent être vérifiées par la norme NF EN 60601-2-24 à l'aide de l'établissement de courbes en trompettes (272).

(ii) Matériel, méthodes et résultats

La vérification de la fiabilité et de la précision des débits indiqués sur les poussettes- seringues et pompes à perfusion volumétriques utilisés pour les différentes expérimentations a pu être vérifiée à l'aide de la réalisation de courbes en trompettes en triplicat (272) (**Figure 14**). Pour cela, des seringues ont été remplies d'EPPI et différentes pesées ont été réalisées à l'aide d'une balance de précision.

Afin de s'assurer d'une bonne réactivité des systèmes, les seringues ont été purgées automatiquement avant chaque lancement de perfusion.

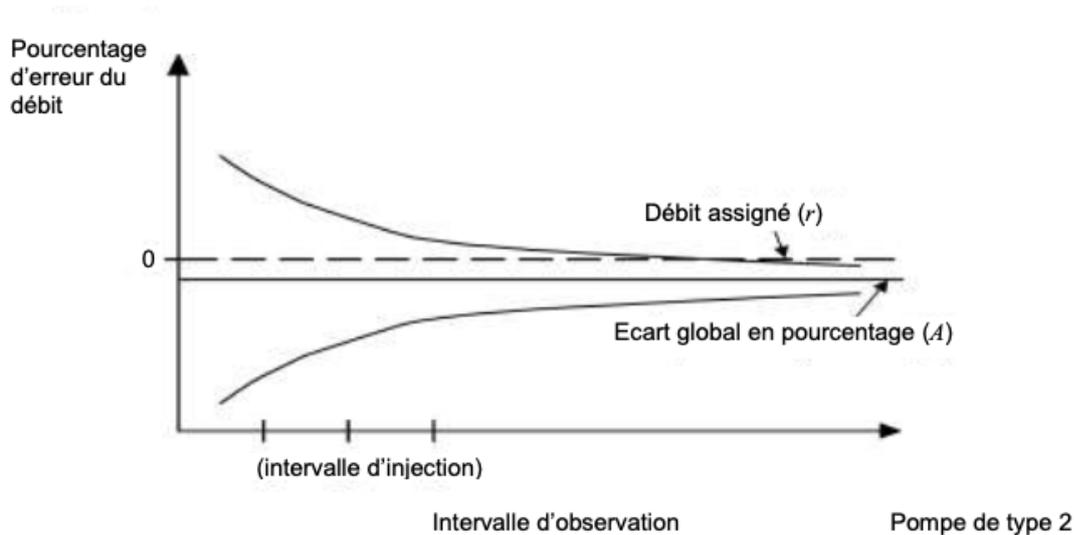


Figure 14. Exemple de courbe en trompette selon la norme NF EN 60601-2-24(272)

b) Normes NF ISO 8536-9 et NF EN ISO 7886-2

(i) Réglementation

Les normes NF EN ISO 8536-9 et NF EN ISO 7886-2 permettent de s'assurer respectivement de la bonne conception des tubulures, des prolongateurs et des seringues (calibre, glisse, taille des ailettes adaptées) selon les dispositifs actifs utilisés (273,274).

(ii) Matériel, méthodes et résultats

Lors des différentes expérimentations, la sélection de modèles adaptés de tubulures et de prolongateurs selon les différents dispositifs actifs utilisés a été vérifié. Le choix des seringues disposées sur les poussettes- seringues électriques utilisés (fabricant, volume) a été spécifié avant le lancement de chaque perfusion.

c) Normes ISO 10993

La mise sur le marché des dispositifs médicaux de perfusion implique aussi de s'assurer de leur bonne tolérance par l'organisme et de leur innocuité. Il est en effet connu que les dispositifs médicaux de perfusion peuvent être une source de toxicité selon leurs composition, conditions et durées de stockage (275). À ce sujet, les différentes normes ISO 10993 permettent de définir les différents moyens d'évaluation biologique des dispositifs médicaux (cytotoxicité avec la norme 109993-5, limites admissibles des substances relargables avec la norme ISO 10993-17, des extractibles et particules avec la norme ISO 10993-18 et la norme ISO 10993-22 pour les particules d'usure pouvant donner lieu à la libération de nanoparticules) et de définir différentes limites à ne pas dépasser lors des différents contrôles effectués en post-conception.

d) Réglementation REACH 1907/2006 et méthodes de détection des relarguants détaillée par la pharmacopée européenne

(i) Réglementation par rapport au risque de relargage de plastifiants issus des tubulures pour perfusion

Le règlement REACH 1907/2006 (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) indique que les substances chimiques jugées dangereuses doivent être recensées et évaluées avant leur commercialisation dans l'Union Européenne (276). Parmi ces dernières, on trouve le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), additif retrouvé dans la composition de nombreux polymères, notamment dans les tubulures composées de polychlorure de vinyle (PVC). Il est pourtant classé CMR 1B (potentiel cancérigène, mutagène et reprotoxique), SVHC (*Substances of Very High Concern*) et perturbateur endocrinien (157). Le dernier règlement européen 2017/745 (*Medical Device Regulation*) entré en vigueur le 26 mai 2021 a introduit une notion de seuil pour les composés CMR1A ou CMR1B (277). La pharmacopée européenne définit dans sa partie 3 différentes méthodes d'évaluation et de quantification des relarguants issues des récipients et contenants pharmaceutiques (278). Le PVC est aussi à risque d'absorption ou d'adsorption, ce qui peut impacter l'efficacité des médicaments. Les seules indications réglementaires disponibles à cet

effet sont indiquées dans le RCP, rubrique « mises en garde et précautions d'utilisation ».

(ii) Matériel, méthodes et résultats

Dans le cadre des expérimentations, l'ensemble des dispositifs médicaux et contenants utilisés (contenants utilisés pour le recueil des solutions, fioles jaugées) ont été listés. Il a été vérifié à l'aide du RCP, du site stabilis[®] et de la littérature, l'absence de toute notification d'interaction contenant-contenu avec l'ensemble de ces dispositifs et contenants dans les conditions environnementales des différents essais, ainsi qu'une bonne stabilité. De nombreuses études de stabilité ont pu être retrouvées pour la vancomycine en poche (13,215,279–281) ou en seringue en polypropylène (234,282–284) mais aussi pour pipéracilline/tazobactam (285,286). Le chlorhydrate de vancomycine, pipéracilline/tazobactam sodique, l'amikacine sodique et le SSI ne présentaient pas de notifications d'interaction contenant-contenu pouvant interférer ensuite avec la méthode de dosage définie par CLHP-UV.

II. PREPARATION DU MODE OPERATOIRE AUX ESSAIS EXPERIMENTAUX

A. Mise au point du mode opératoire par CLHP-UV

L'objectif de la validation d'une procédure analytique est de s'assurer qu'elle est fiable pour l'usage auquel elle est destinée. La méthode a été validée selon les recommandations de la Société Française des Sciences et techniques Pharmaceutiques (SFSTP) de 2003-2006 (287–290). Elle implique notamment la vérification de la spécificité de la méthode de dosage, de la linéarité, le calcul du recouvrement et la détermination des limites de détection (LD) et de quantification (LQ). Elle permet de prendre compte à la fois l'erreur systématique et de l'erreur aléatoire. Préalablement à ces différentes étapes, un plan d'expériences a été posé.

1. Étape pré-validation : vérification de la spécificité de la méthode mise au point

Les résultats chromatographiques obtenus ont pu être comparés à l'analyse de blancs de dilution et de phase mobile. Les temps de rétention des différents pics ont été établis, tout en s'assurant de l'absence de phénomène de co-élution, d'une résolution suffisante pour l'interprétation des résultats, d'une absence de rémanence et de l'absence d'excipients pouvant interférer avec les pics chromatographiques correspondant aux principes actifs. Les présentations étudiées ne disposaient toutes pas d'excipient dans leur formulation (vancomycine Mylan, pipéracilline/tazobactam Panpharma et amikacine Mylan). L'eau ultrapure a été choisie à cette étape comme diluant de l'ensemble de nos échantillons.

2. Calcul des concentrations cibles en sortie de montage de perfusion après dilution

Le calcul des concentrations théoriques en sortie de montage a été réalisé préalablement à la définition du plan d'expériences de validation. Cette étape a permis de choisir les niveaux de dilution des seringues et des solutions recueillies en sortie de montage de perfusion, selon les concentrations massiques attendues (**Figure 15**). Il a permis de définir les différentes concentrations cibles disposées dans la chaîne de CLHP-UV pour choisir ensuite l'intervalle des niveaux de concentration le plus approprié pour les différentes gammes de validation. La formule suivante a été utilisée (291) (**Équation 2**) :

$$C_{\text{sortie de montage}} \left(\frac{\text{mL}}{\text{h}} \right) = \frac{C_{\text{seringue}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right) \times \text{Débit}_{\text{seringue}} (\text{mL/h})}{\text{Débit volumique total du montage} \left(\frac{\text{mL}}{\text{h}} \right)}$$

Équation 2. Formule permettant le calcul de la concentration massique selon le *Plug-flow model* de Lovich et al. (291) (C = concentration massique)

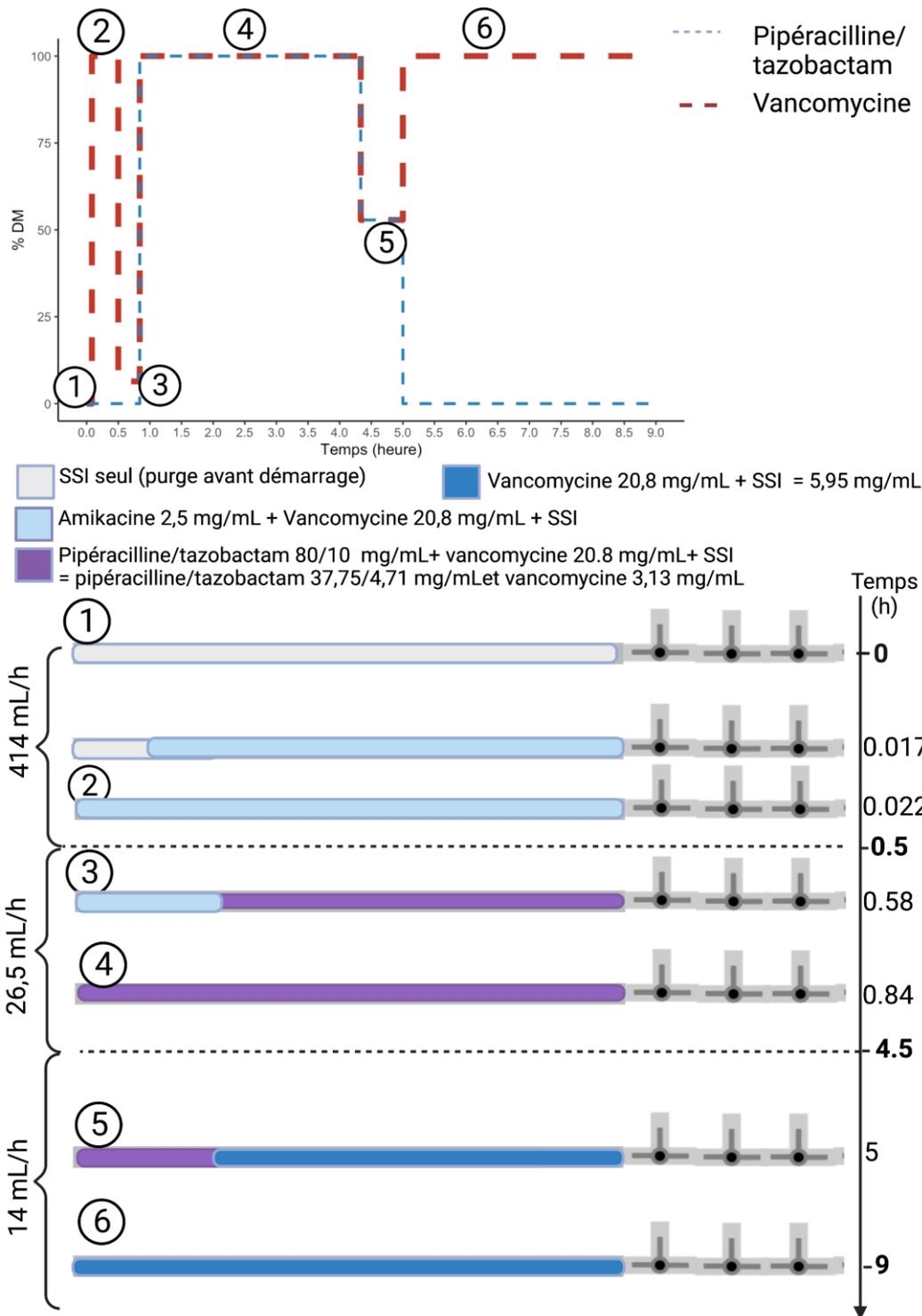


Figure 15. Exemple de représentation du mélange des solutions au sein de la tubulure commune (prolongateur de la rampe de robinets de 9 mL) en condition d'hydratation 10mL/h pour le montage reproduit sur 9 heures de perfusion selon le modèle de Lovich et *al.* (291) (DM = débit massique)

3. Plan d'expérience

Une fois l'ensemble des concentrations calculées pour chaque étape du protocole d'administration, les facteurs de dilution ont été choisis de façon à ce que l'ensemble des concentrations corresponde au milieu de l'intervalle de validité choisi pour les gammes d'étalonnage, elles-mêmes construites avec un minimum de cinq niveaux de concentration espacés régulièrement. Il était ici de huit niveaux. Les différents niveaux de concentration suivants ont été choisis : 3-45 µg/mL pour le chlorhydrate de vancomycine, 40-320 µg/mL pour la pipéracilline sodique et 3-45 µg/mL pour le tazobactam sodique. Les solutions étaient préparées en deux séries de gammes par jour sur trois jours (**tableau 15**). La concentration la plus élevée de la gamme n'entraînait pas de phénomène de saturation ni de rémanence lors de la détection UV.

Tableau 15. Plan d'expérience choisi pour la gamme de calibration

Jour 1	Jour 2	Jour 3
Série 1	Série 3	Série 5
Gamme 1, 8 points	Gamme 3, 8 points	Gamme 5, 8 points
Série 2	Série 4	Série 6
Gamme 2, 8 points	Gamme 4, 8 points	Gamme 6, 8 points

4. Vérification que le modèle linéaire est une fonction de réponse adaptée

Dans un premier temps, la fonction de réponse Y a été définie selon les étapes suivantes afin de s'assurer que le modèle linéaire [$Y = f(X)$] était le plus adapté pour l'intervalle de validation choisi :

- Un test d'homogénéité des variances a été réalisé par un test de Cochran (Q-test, $\alpha = 5\%$) afin de vérifier la normalité des résidus de l'ANOVA et de s'assurer que la régression linéaire pouvait être déterminée. Il permettait de s'assurer que le nuage de points était réparti de façon homogène autour des valeurs moyennes obtenues.
- Analyse de variance par un tests paramétrique d'ANOVA (ANalysis Of VAriance, F-tests, $\alpha = 5\%$). Ce test a permis de vérifier que la variation du

signal obtenu en fonction des concentrations était bien assimilable à la concentration et non dû au hasard. Si l'hypothèse H_0 n'était pas rejetée, alors le test de linéarité était validé.

5. Calcul des différents paramètres de régression pour vérifier la relation de linéarité

Une fois l'utilisation du modèle linéaire autorisée par l'analyse des variances et le test de Cochran, les paramètres de régression ont pu être déterminés. La droite de régression a pu être tracée et le coefficient de détermination R^2 calculé. Il a été vérifié que ce dernier était $> 0,99$, ce qui permettait d'affirmer que plus de 99% des variations de réponses observées étaient expliquées par le modèle pour la plage de concentration étudiée. Un test de validité de la droite de régression (dépendance linéaire de Fisher), un test de l'existence d'une pente et un test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec zéro ont été réalisés. Les résidus ont aussi pu être tracés afin de vérifier graphiquement qu'ils étaient normalement distribués.

6. Précision de la méthode

La fiabilité d'une mesure dépend des erreurs potentielles liées à cette mesure. Elle se mesure à l'aide de la précision, qui exprime l'écart entre l'écart-type des mesures répétées C_i et la moyenne de ces mesures C_m . La précision est évaluée à l'aide de plusieurs paramètres : la fidélité qui exprime l'erreur aléatoire, la justesse qui exprime l'erreur systématique et la sensibilité.

a) Fidélité de la méthode

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre les résultats obtenus lors de mesures individuelles successives (répétitions) réalisées sous les mêmes conditions. Elle fournit une indication sur les erreurs aléatoires sous forme de variance totale $S^2_{\text{fidélité}}$ (**Équation 3**). Elle s'effectue pour chaque niveau de concentration des gammes de calibration selon :

- La répétabilité, dite la variance intra-série $s^2_{intra-série}$, qui représente une série de mesures effectuées dans des conditions identiques sur une période restreinte. Elle est ici calculée à l'aide des deux gammes réalisées chaque jour,
- La fidélité intermédiaire, dite la variance inter-série $s^2_{inter-série}$, qui traduit les variations inter-journalières observées dans des conditions opératoires distinctes (opérateurs différents, équipements différents) au sein d'un même laboratoire. Elle est exprimée par le coefficient de variation, établi à partir de la concentration moyenne mesurée pour chaque niveau de calibration et de leur écart-type,
- La reproductibilité, qui n'a pas été étudiée pour cette validation car cette dernière est uniquement nécessaire dans le cadre d'une validation inter-laboratoire.

$$s^2_{intra-série} = \frac{SCE_{intra-série}}{I(J-1)} \quad (1)$$

$$s^2_{inter-série} = \frac{\frac{SCE_{inter-série}}{I-1} - s^2_{intra-série}}{J} \quad (2)$$

$$s^2_{fidélité} = s^2_{intra-série} + s^2_{inter-série} = (1) + (2)$$

Équation 3. Formule permettant le calcul de la variance totale $S^2_{fidélité}$

Avec $SCE_{intra-série}$ la somme du carré des écarts intra-série, $SCE_{inter-série}$ la somme du carré des écarts inter-série, I le nombre de concentrations différentes et J le nombre de répétitions réalisées pour chaque concentration, soit pour chaque série.

La formule suivante a été utilisée pour le calcul des SCE (**Équation 4**) :

$$SCE = \sum_i \sum_j (Y_{i,j} - \overline{Y_{i,j}})^2$$

Équation 4. Formule permettant le calcul des différentes sommes du carré des écarts

b) Justesse de la méthode

La justesse correspond à l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne mesurée des concentrations C_m à partir d'une série de mesures répétées et la valeur de concentration de référence $C_{réf}$. Elle s'exprime soit sous forme de biais (=erreur) relatif (BR%), soit sous forme de biais absolu (BA) ou encore par le calcul du taux de recouvrement (R%). Les biais relatifs et les taux de recouvrement ont ici été présentés (**Équations 5 et 6**).

$$BR\% = \left(\frac{C_m - C_{réf}}{C_{réf}} \right) \times 100$$

Équation 5. Formule permettant le calcul du biais relatif BR% (%)

$$R\% = \left(\frac{C_m}{C_{réf}} \right) \times 100$$

Équation 6. Formule permettant le calcul du taux de recouvrement R% (%)

7. Calcul des limites de détection et de quantification

Les limites de quantification (LQ, plus petite quantité quantifiable avec exactitude et fidélité) et de détection (LD, plus petite quantité d'analyte dans un échantillon pouvant être détectée) ont été calculées selon les formules suivantes (**Équations 7 et 8**) :

$$LD = \frac{(3,3 \times \text{écart} - \text{type de l'ordonnée à l'origine})}{\text{pente}}$$

Équation 7. Formule permettant le calcul de la limite de détection LD

$$LQ = \frac{(10 \times \text{écart} - \text{type de l'ordonnée à l'origine})}{\text{pente}}$$

Équation 8. Formule permettant le calcul de la limite de quantification LQ

B. Préparation du mode opératoire en sortie de montage de perfusion : problématique de l'homogénéisation en sortie de tubulure de échantillons

De premières expérimentations ont abouti aux résultats de dosages présentés sur la **figure 16**. Le débit massique cible de 100% entre les périodes de perfusion 30 minutes à 4h30 était représenté par un rectangle gris. La période correspondant à la présence de pipéracilline/tazobactam dans la tubulure montrait une variabilité importante du débit massique de la vancomycine mais aussi pour pipéracilline/tazobactam.

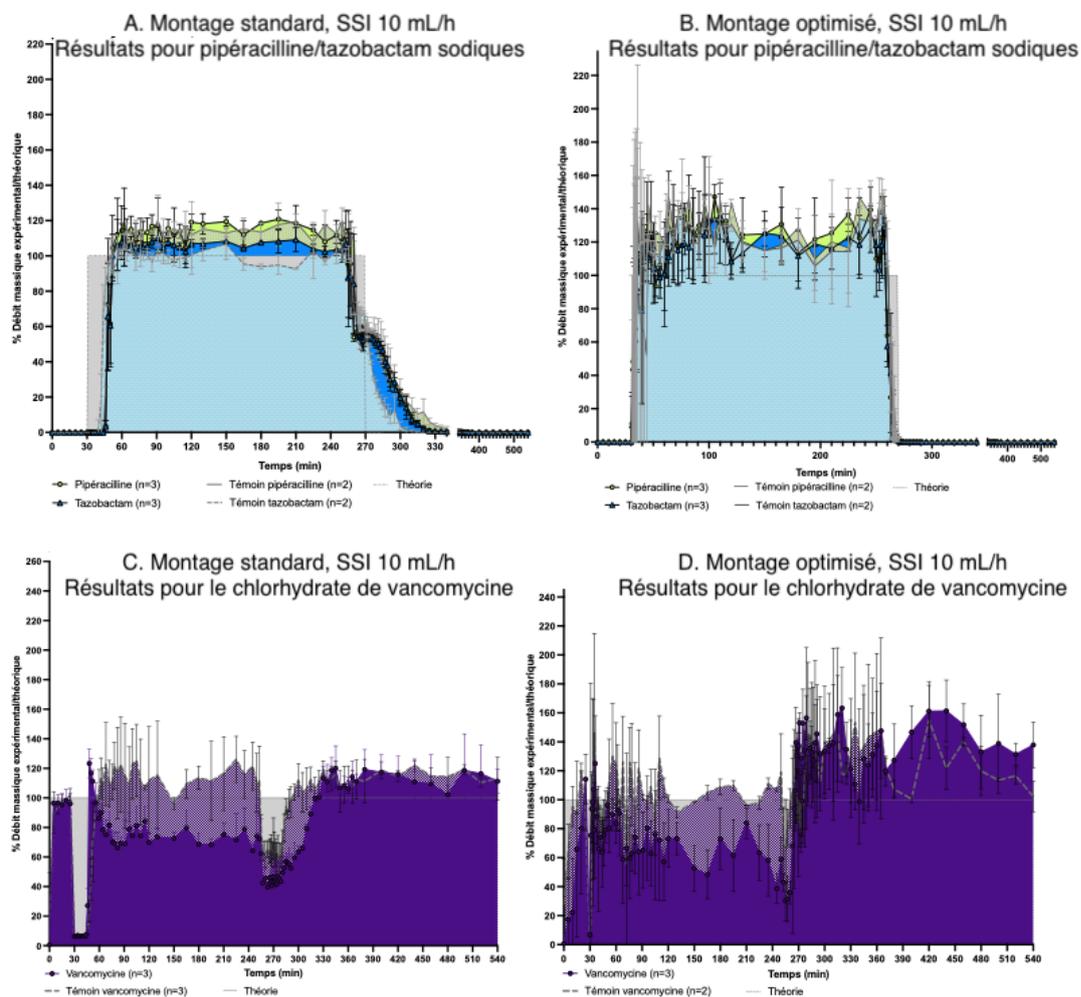


Figure 16. Pourcentage des débits massiques expérimentaux/théoriques exprimés en moyennes \pm écart-types pour le chlorhydrate de vancomycine et pipéracilline/tazobactam sodiques au cours des 9 heures de perfusion (n=2-3)

(Montage optimisé : multi-lumières/montage standard : rampe de robinets + prolongateur de 150 cm de longueur et 2,5 mm de diamètre interne)

L'hypothèse d'un mauvais mélange entre les différentes solutions puis d'une mauvaise homogénéisation des échantillons avant dilution et dosage par CLHP-UV a été formulée. Cette hypothèse a pu être confirmée par différents essais visuels de coloration des solutions, indiquant bien une tendance à une dynamique des flux de type laminaire au sein des tubulures communes de perfusion (292) (**Figure 17**). Cette problématique a pu être résolue et ensuite prise en compte lors de l'évaluation des montages expérimentaux réalisés.

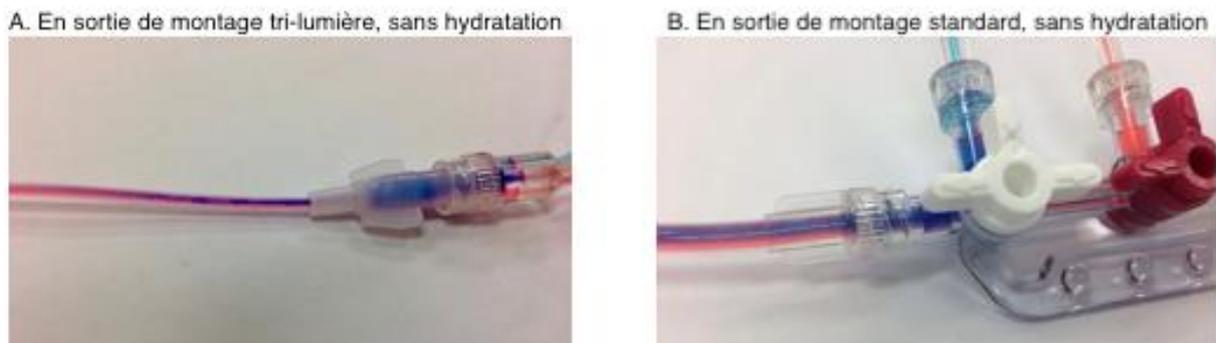


Figure 17. Photos des montages de perfusion lors des essais avec colorants (bleu pour la vancomycine et rouge éosine pour pipéracilline/tazobactam). A : montage tri-lumières avec absence d'hydratation (solution de vancomycine colorée au bleu de méthylène et solution de pipéracilline/tazobactam en rose), B : montage standard avec absence d'hydratation

III. PREMIERE APPROCHE : LIMITATION DU TEMPS DE CONTACT ENTRE LES MEDICAMENTS, COUPLEE A LA LIMITATION DE LA CONCENTRATION MEDICAMENTEUSE PAR AJOUT D'UN SUPPORT HYDRIQUE

A. Introduction

Les incompatibilités médicamenteuses sont fréquemment rencontrées dans les USI et les unités de réanimation (9,11,293). Dans ces services, de nombreux médicaments intraveineux sont perfusés simultanément par un petit nombre de cathéters déjà en place chez les patients. Les dispositifs de perfusion multi-lumières et les rampes de robinets 3 voies associées à leur prolongateur correspondent aux deux grandes catégories de dispositifs retrouvés connectés aux CVC. Leur principale différence tient à la valeur de leur volume commun, c'est-à-dire le volume s'étendant du point de rencontre des médicaments à l'extrémité terminale du cathéter. Plusieurs réactions physico-chimiques peuvent se produire à ce niveau dont certaines sont sources de précipités visibles à l'œil nu (30). Une définition de l'incompatibilité physico-chimique est donnée par l'*American Society of Health-System Pharmacists* dans le *Handbook on injectable drugs*. Elle la définit comme la formation d'une incompatibilité physique ou visuelle et/ou la décomposition d'un ou plusieurs composés de plus de 10% en moins de 24 heures (25). Les principaux risques cliniques en résultant pour les patients sont multiples : obstruction partielle ou complète du cathéter (79,88,92,163–165) potentiellement source de retard à l'administration des autres traitements, perte médicamenteuse, formation de composés toxiques, dépôt de particules dans des organes clés (rein, foie et poumons) ou au niveau des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des dommages mécaniques et des SIRS (119,163).

Cette étude *in vitro* a reproduit l'une des configurations de perfusion intraveineuse utilisée dans l'unité de réanimation médicale adulte de l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Le protocole de perfusion impliquait la perfusion combinée d'amikacine, de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam au moyen d'une même lumière c'est-à-dire, la voie médiale d'un CVC à trois lumières. La vancomycine et

pipéracilline/tazobactam sont connus pour leur incompatibilité, très décrite dans la littérature (25,46,50,53,195,233,234). L'amikacine, au contraire, n'y est pas décrite pour son caractère incompatible avec les deux premiers (25).

La perfusion simultanée de ces différents antibiotiques est un enjeu essentiel pour les USI et les services de réanimations français : la consommation de pipéracilline/tazobactam est en augmentation constante dans ces services depuis l'année 2012 (294) et la vancomycine demeure le traitement de choix des infections à bactéries Gram positives. Les données récentes de la littérature suggèrent que la perfusion continue et prolongée de ces antibiotiques est préférable à leur perfusion intermittente en termes d'efficacité (230,244–250). Par conséquent, l'administration séquentielle ne semble pas être une stratégie appropriée pour limiter cette incompatibilité médicamenteuse (231). Parmi les autres options, on peut citer la diminution de la concentration des médicaments et l'utilisation de prolongateurs multi-lumières, minimisant ainsi le volume commun et en conséquence le temps de contact entre les médicaments (295). Des expériences *in vitro* se sont auparavant intéressées au développement de solutions de minimisation de la charge particulaire issue de précipités médicamenteux (195). Cependant, peu d'équipes de recherche se sont attardées à la deuxième dimension associée à la formation de ces précipités, c'est-à-dire à la diminution potentielle du débit massique causée par ces incompatibilités (27).

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'impact conjoint du choix du dispositif de perfusion et de l'ajout d'une hydratation sur la charge particulaire et le débit massique du médicament (DM) retrouvés en sortie de ligne de perfusion pour l'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam.

B. Matériel et méthodes

1. Produits, matériel et schéma de perfusion

Le montage de perfusion réalisé dans le service de réanimation adulte de l'hôpital Saint-Antoine à Paris et les deux ensembles de perfusion s'en inspirant et reproduits *in vitro* sont respectivement représentés dans les **figures 18A, 18B et 18C**.

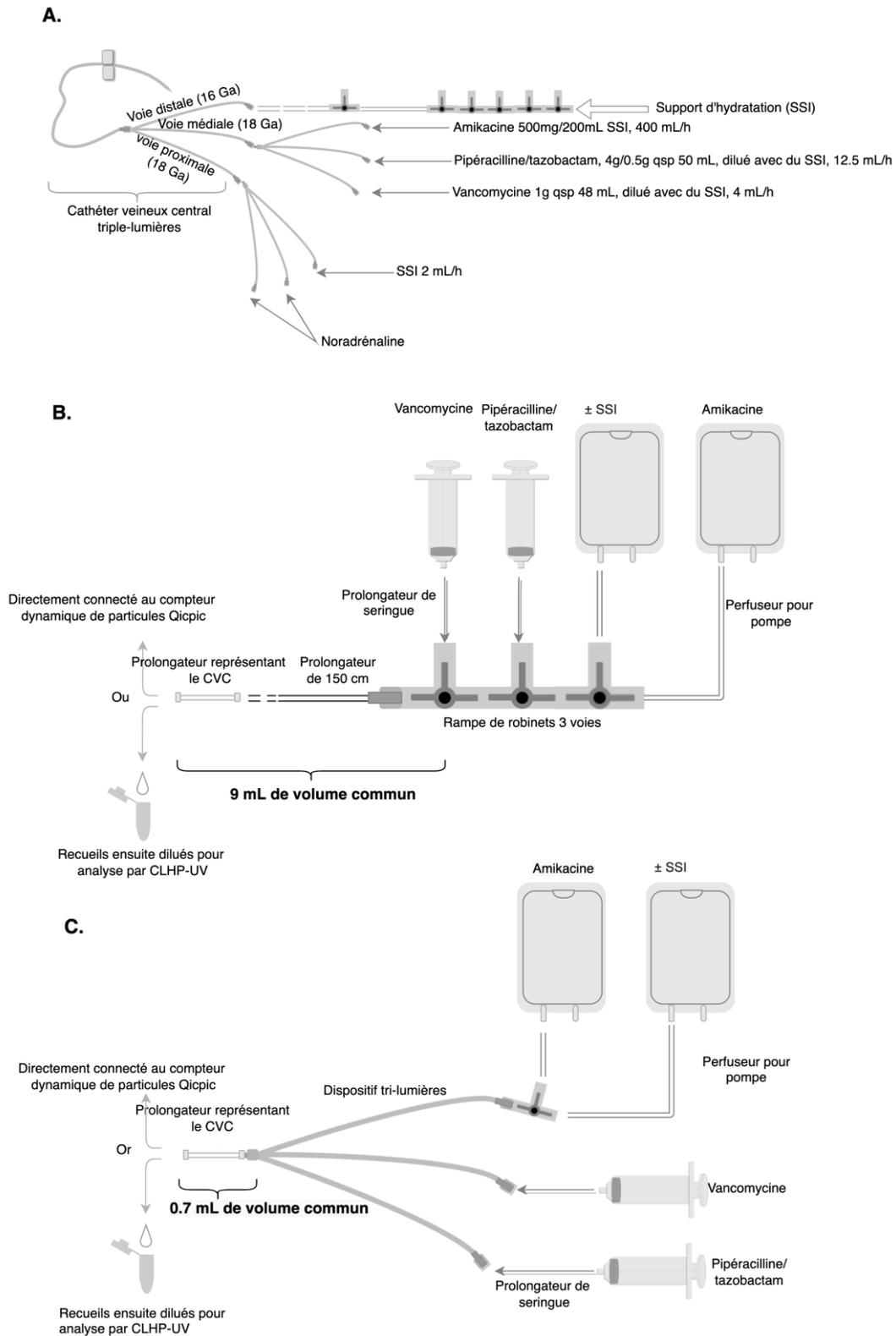


Figure 18. Représentation du montage de perfusion retrouvé dans le service clinique (A), du dispositif de perfusion *in vitro* standard (B) et du dispositif de perfusion *in vitro* tri-lumières (C).

Deux types de montages de perfusion ont ainsi été reproduits au laboratoire.

Premièrement, le dispositif de perfusion dit « standard » correspondait à une rampe de trois robinets en polyéthylène/polychlorure de polyvinyle (PE/PVC) couplé à son prolongateur (longueur : 150 cm, diamètre interne : 2,5 mm, référence RPB3315, CAIR LGL, Lissieu, France). Ce dispositif est l'un des plus fréquemment rencontré dans une majorité de services cliniques. Deuxièmement, le montage de perfusion dit « tri-lumières » correspondait à celui utilisé au niveau de la voie médiale du montage de perfusion réalisé au sein du service clinique. Ce dispositif se constituait de trois voies d'administration individualisées dont les extrémités incluaient une valve bidirectionnelle pour deux d'entre elles et un robinet trois voies pour la dernière qui permettait ainsi au total le branchement simultané de quatre médicaments (la voie avec robinet était destinée au SSI et à l'amikacine, et les deux autres aux solutions de vancomycine et de pipéracilline tazobactam, longueur : 35 cm, volume de chaque voie individualisée : 1,34 mL, Edelvaiss-Et4T, Doran International, Toussieu, France).

Les dispositifs - prolongateur de rampe de robinets ou dispositif tri-lumières - étaient tous deux reliés par des connecteurs femelles Luer lock à une tubulure monolumière disposant d'une lumière interne de volume comparable à celle d'un CVC (longueur 50 cm, diamètre 1 mm, PE, 1155.05, Vygon, Ecouen, France) (**Figures 18B et 18C**). Le volume commun du montage de perfusion tri-lumières (0,7 mL) était nettement inférieur à celui du montage de perfusion standard (9 mL). Les solutions de vancomycine, de pipéracilline/tazobactam, d'amikacine et de SSI étaient chacune connectées aux deux dispositifs au moyen de leur prolongateur de seringue en PE/PVC (longueur : 150 cm ; diamètre interne : 1 mm, PB3115, Cair LGL) ou de leur perfuseur pour pompe à perfusion (longueur : 255 cm, diamètre interne : 3 mm, ligne Volumat, VL ST 00 standard, M46441000S, Fresenius Kabi, Sèvres, France). La vancomycine et pipéracilline/tazobactam ont été perfusés avec des pousse-seringues électriques (DPS module Orchestra, FreseniusVial, Brezins, France) et l'amikacine avec une pompe volumétrique (Volumat MC Agilia, FreseniusVial).

Trois conditions d'hydratation ont été testées avec ces deux montages de perfusion : l'absence d'hydratation, une hydratation à 10 mL/h ou 20 mL/h de SSI présenté dans une poche de 250 mL (Viaflo, DKE1322, Baxter, Guyancourt, France) reliée à un perfuseur (MS 10 di(2-ethylhexyl) phthalate-free, Z072810F, Fresenius

Kabi) placé au sein d'une pompe volumétrique (MVP MS module Orchestra, FreseniusVial). Compte tenu des horaires d'ouverture du laboratoire de recherche, le protocole clinique de 24 heures a été exécuté sur une période plus courte de neuf heures et divisée en trois parties (**Figure 19**).

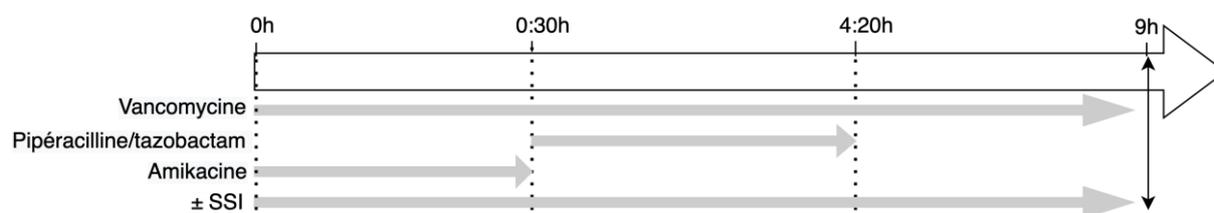


Figure 19. Résumé du schéma de perfusion reproduit sur 9 heures

Conformément à la pratique clinique, les solutions médicamenteuses ont été préparées extemporanément avant chaque début d'expérience. Les instructions de préparation et les concentrations des solutions de vancomycine (Mylan, Saint-Priest, France), de pipéracilline/tazobactam (Panpharma, Fougères, France) et d'amikacine (Mylan) sont indiquées dans le **tableau 16**.

Tableau 16. Conditions de préparation des solutions médicamenteuses *in vitro*

DCI du médicament	Dose (g)	Solution de reconstitution/dilution	Concentration finale dans la seringue ou la poche de perfusion (mg/mL)	Débit volumique (mL/h)	Débit massique théorique (mg/h)
Chlorhydrate de vancomycine	1	SSI**	20,83 (Volume final : 48 mL)	4	83,32
Pipéracilline sodique-tazobactam sodique	4/0,5	SSI	80/10 (Volume final : 50 mL)	12,5	1000/125
Amikacine sulfate	0,5	EPPI/SSI	2,5 (volume final : 200 mL)	400	1000
SSI NaCl 0,9%	/	/	/	Ø, 10 ou 20 mL	/

DCI : Dénomination commune internationale du médicament, EPPI : Eau pour préparation injectable, SSI : Sérum salé isotonique. ** en accord avec le protocole usuel de l'unité, la vancomycine a été reconstituée avec du SSI et non de l'EPPI.

Avant de commencer la perfusion, la tubulure principale des deux types de montages a été systématiquement purgée avec du SSI à l'aide de la fonction purge-automatique. Pour chaque condition, une perfusion contrôle a été réalisée en remplaçant la seringue de pipéracilline/tazobactam par une seringue de SSI. Ces perfusions contrôle ont permis de différencier les changements de débits massiques médicamenteux induits par l'arrêt et le démarrage des seringues et des pompes volumétriques des changements induits par l'incompatibilité médicamenteuse.

2. Réactifs chimiques

Le chlorhydrate de vancomycine (Standard de référence de la Pharmacopée européenne (PE), 100 g, 01U772), le tazobactam sodique (sc-205853A, 500 mg, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, Texas, USA) et la pipéracilline sodique (4g, Panpharma, Luitré, France) ont été pesés précisément et dilués dans de l'eau ultrapure (18.2 mégaohms) par le système Purelab® (ELGA LabWater Antony, France) afin d'obtenir des solutions mères puis des standards de calibration. Pour la phase mobile, de l'acétonitrile de qualité CLHP a été acheté chez WVR (HiperSolv Chromanorm, Fontenay-sous-Bois, France), le dihydrogénophosphate de potassium chez Supelco (EMSURE®ISO, 1.04873.1000, Merck, Darmstadt, Allemagne) et l'hydroxyde de sodium à 30% en solution aqueuse chez VWR Chemicals Prolabo (28226.293, 1L, Fontenay-Sous-bois, France).

3. Instruments

a) Comptage particulaire dynamique

La charge particulaire dynamique a été analysée à l'aide du système d'analyse d'image dynamique Qicpic® directement connecté au logiciel WINDOX® 5.0 associé (Sympatec GmbH Inc, Clausthal-Zellerfeld, Allemagne), défini dans la partie III. L'évolution du nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ retrouvées en sortie de montage de perfusion au cours des 9 heures de perfusion a été analysée.

b) Le système de chromatographie CLHP-UV et les solutions d'étalonnage

Différents recueils des solutions médicamenteuses retrouvées à la sortie du montage de perfusion ont été dosés par CLHP-UV. Sur la base des données de la littérature, nous avons développé une méthode de détermination rapide et simultanée de quantification du pipéracilline/tazobactam et de la vancomycine (296–298). L'amikacine n'a pas été dosée car elle ne possède pas de groupements chromophores assurant sa détection dans l'UV (299). Le système CLHP-UV comprenait une unité de dégazage DGU-20A5R, une quadripompe prominence LC-20AD, une monopompe LC-20AD (série Prominence® UFLCXR), un passeur automatique d'échantillons SIL-20ACHT Prominence®, un four VP Prominence® CTO-10AC, un détecteur à barrettes de diodes SPD-M20A et un module de liaison au logiciel Labsolutions® CBM-20A (Shimadzu, Noisiel, France).

Les composés ont été séparés sur une colonne analytique à polarité de phase inversée C18 (Gemini® 150 x 4,6 mm, taille des particules 5 µm, Phenomenex, Le Pecq, France) à l'aide d'un mode d'élution par gradient. La phase mobile était composée pour la phase aqueuse (A) d'un tampon phosphate 40 mM (KH₂PO₄ de grade CLHP, HiperSolv chromanorm, VWR prolabo chemicals, Allemagne) dissous dans de l'eau ultrapure, puis ajusté à pH 5 avec du NaOH, et pour la phase organique (B) d'acétonitrile (HiperSolv chromanorm pour HPLC, VWR chemicals, Fontenay-sous-Bois, France). Le volume d'injection a été fixé à 5 µL, et le débit à 1,8 mL/min. Le four a été thermostaté tout au long de l'analyse à 40°C. La température du passeur automatique d'échantillons a été réglée à 20°C et maintenue par effet Peltier. Le gradient et le chromatogramme sont détaillés dans le **tableau 17** et la **figure 20**.

Tableau 17. Détail du gradient d'élution de l'analyse par CLHP-UV

Temps d'analyse (min)	Pourcentage d'acétonitrile (%)
2.05	10
2.06	32
3.00	32
3.01	10
5.00	10

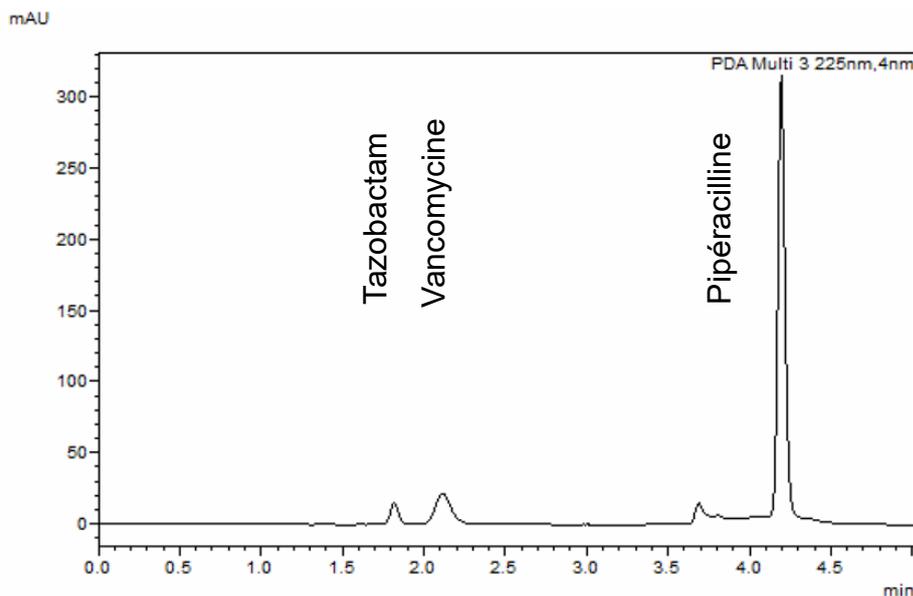


Figure 20. Exemple de chromatogramme à 225 nm pour un échantillon comprenant les trois principes actifs

Les longueurs d'onde ont été respectivement fixées à 225 nm, 245 nm et 254 nm pour le tazobactam sodique, le chlorhydrate de vancomycine et la pipéracilline sodique. L'acquisition des données a été permise par la connexion du module de liaison CMB-20A au logiciel Labsolutions® (Shimadzu, Marne-la-Vallée, France).

Des contrôles de qualité externes ont été effectués quotidiennement. La méthode de dosage a été validée sur trois jours consécutifs, comme recommandé par la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (287–290). Pour chaque composé, des solutions mères ont été préparées quotidiennement en dissolvant le médicament sous forme de poudre pour solution injectable dans de l'eau ultrapure. Une courbe d'étalonnage externe en huit points de concentration a été établie, à l'aide des dosages réalisés deux fois par jours sur trois jours. La méthode a été validée selon les caractéristiques suivantes : sa spécificité, sa linéarité, sa limite de détection, sa limite de quantification et sa précision (**Tableau 18 et annexe 1**).

Tableau 18. Valeurs de la gamme d'étalonnage

Paramètres	Chlorhydrate de Vancomycine	Tazobactam sodique	Pipéracilline sodique
Rang	3-45 µg/mL	3-45 µg/mL	40-320 µg/mL
Test de Cochran			
Valeur expérimentale	0,319	0,275	0,290
Valeur théorique ($\alpha=5\%;6;5$)	0,391	0,391	0,391
Test de corrélation (ANOVA)			
Valeur expérimentale	16092,37	56390,15	41682,68
Valeur théorique ($\alpha=5\%;1;1$)	4,07	4,07	4,07
Test de non-linéarité (ANOVA)			
Valeur expérimentale	0,03	0,26	1,98
Valeur théorique ($\alpha=5\%;1;4$)	2,32	2,32	2,32
Régression linéaire			
Pente	1868,53	1321,43	1381,90
Ordonnée à l'origine	27,14	152,73	-2356,75
Coefficient de corrélation	0,999	0,999	0,999
Limite de détection	1,078 µg/mL	0,585 µg/mL	5,248 µg/mL
Limite de quantification	2,156 µg/mL	1,17 µg/mL	10,496 µg/mL

Pour les dosages réalisés par CLHP-UV, les concentrations des seringues ont été vérifiées préalablement au lancement de la perfusion. A l'extrémité distale de l'ensemble d'administration intraveineux (correspondant à la sortie du CVC), les solutions médicamenteuses étaient soit collectées pour être diluées (pour le dosage par CLHP-UV), soit directement connectées au compteur de particules dynamique (Qicpic[®], Sympatec GmbH Inc, Clausthal-Zellerfeld, Allemagne).

4. Mise en forme et analyses statistiques des résultats

L'ensemble des résultats ont été présentés à l'aide du logiciel RStudio (version 2022.02.0, *R Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche). L'osmolalité, le pH et le nombre de particules en condition statique ont été exprimés en moyenne \pm écart-type. Pour le comptage des particules en condition dynamique de perfusion, les résultats ont été affichés sur un graphique semi-logarithmique comme la tendance moyenne dans le temps de la charge particulaire $\geq 10 \mu\text{m}$.

Pour les dosages médicamenteux (moyenne \pm l'écart-type), le débit massique expérimental a été rapporté au débit massique théorique issu de la seringue (%DM) (**Équation 9**) (291) :

$$\% \text{ Débit massique} = \frac{C_{\text{sortie}} \times \text{Débit}_{\text{total}}}{C_{\text{seringue}} \times \text{Débit}_{\text{seringue}}}$$

Équation 9. Pourcentage de débit massique calculé selon la Formule du *Plug-flow model* de Lovich et. al (291).

C_{sortie} (mg/mL) est la concentration massique mesurée à la sortie du montage de perfusion, $\text{Débit}_{\text{total}}$ est la somme des débits volumiques retrouvés à l'instant t au sein du montage de perfusion (mL/h), $\text{Débit}_{\text{seringue}}$ est le débit volumique d'administration de la seringue médicamenteuse (mL/h), et C_{seringue} (mg/mL) est la concentration initiale de la solution médicamenteuse préparée avant sa perfusion.

Le temps minimum théorique d'équilibrage des concentrations (Δt (h)) pour la ligne de volume commun (en mL) a été défini selon le modèle du *Plug flow* de Lovich et al. (Eq. (**Équation 10**) (291) :

$$\Delta t : \frac{\text{Volume commun}}{\text{Débit}_{\text{total}}}$$

Équation 10. Temps d'équilibrage après modification du débit total de perfusion selon le *Plug-flow model* de Lovich et al. (291)

À partir des résultats du % de débit massique de vancomycine, l'aire sous la courbe (ASC) (%.h) a été calculée selon la méthode des trapèzes pour les quatre périodes de perfusion suivantes : 0-9 h, 0-0:30 h, 0:30-4:20 h et 4:20-9 h. Ensuite, une analyse de covariance (ANCOVA) a été réalisée pour identifier les potentiels facteurs d'influence de l'ASC de la vancomycine parmi : le type de ligne de perfusion (le choix du montage de perfusion standard par rapport au montage de perfusion tri-lumières), la présence ou non d'une hydratation (absence, 10 mL/h ou 20 mL/h) et la présence ou l'absence de l'incompatibilité médicamenteuse. La normalité de la distribution des résidus de l'ANCOVA a été déterminée par un test de Shapiro-Wilk. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

C. Résultats

1. Observations visuelles en conditions de perfusion dynamique

Un précipité médicamenteux était visible à l'œil nu pendant le protocole de perfusion. Une quantité significative de précipité le long de la tubulure a été notée peu après le début de la perfusion du pipéracilline/pipéracilline. Le précipité était encore conséquent pendant la perfusion simultanée de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine et après l'arrêt de la seringue de pipéracilline/tazobactam. La quantité de précipité a diminué lentement pendant la période de perfusion 4:20-9 h. Le temps 4:20 h correspondait à la fin de la perfusion de pipéracilline/tazobactam. La durée de la perfusion de pipéracilline/tazobactam était donc proportionnel au volume de pipéracilline/tazobactam administré, c'est-à-dire au volume total de la seringue soustrait par le volume retiré lors de la purge initiale. Il restait une très faible quantité de précipité à la fin des 9 heures de perfusion (**Figure 21 et Tableau 19**).

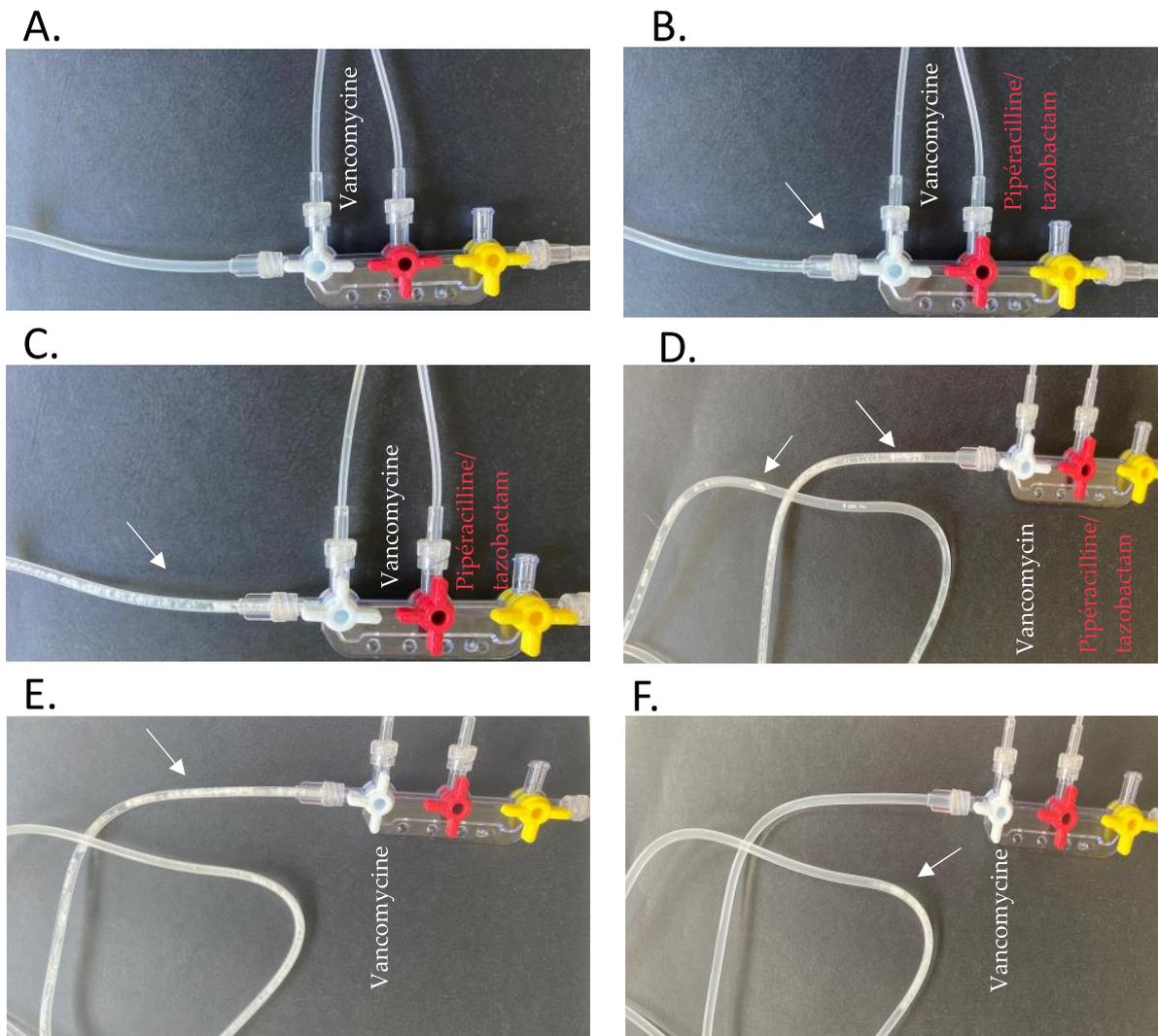


Figure 21. Photos du montage de perfusion standard en l'absence d'hydratation selon les différentes périodes du protocole de perfusion. A : avant la perfusion de pipéracilline/tazobactam, B : instantanément après le début de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, C : quelques minutes après le début de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, D : quelques minutes avant la fin de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, E : plusieurs minutes après la fin de la perfusion de pipéracilline/tazobactam, et F : quelques minutes après la fin des 9 heures de perfusion.

Tableau 19. Observation des précipités médicamenteux le long de la ligne de perfusion, pour les trois périodes de perfusion

	0-0,5 h	0,5-4,33 h	4,33-9 h
Montage standard et Ø hydratation	Ø de précipité	Quantité significative de précipité le long de la ligne de perfusion, à proximité de la rampe de robinets	Quantité significative de précipité le long de la ligne de perfusion, semblant disparaître partiellement et lentement
Montage standard et hydratation 10 mL/h	Ø de précipité	Une faible quantité de précipité observée, avançant le long de la tubulure et semblant se dissoudre	Une faible quantité de précipité observée dans la ligne de perfusion, disparaissant rapidement
Montage standard et hydratation 20 mL/h	Ø de précipité	Une faible quantité de précipité observée, avançant le long de la tubulure et semblant se dissoudre instantanément	Ø précipité visible
Montage tri-lumières et Ø hydratation	Ø de précipité	Une quantité modérée de précipité observée le long de la tubulure	Précipitation dans la ligne de perfusion, disparaissant rapidement
Montage tri-lumières et hydratation 10 mL/h	Ø de précipité	Une faible quantité de précipité observée, avançant le long de la tubulure et semblant se dissoudre instantanément	Une faible quantité de précipitée observée dans la tubulure, disparaissant rapidement
Montage tri-lumières et hydratation 20 mL/h	Ø de précipité	Une faible quantité de précipité observée, avançant le long de la tubulure et semblant se dissoudre instantanément	Une très faible quantité de précipité dans la tubulure de perfusion commune, disparaissant instantanément

2. Comptage dynamique des particules

Le nombre de particules $\geq 10 \mu\text{m}$ semblait atteindre un pic chaque fois que la somme des débits volumiques des médicaments perfusés était modifiée.

Tout d'abord, les pics étaient plus élevés avec le montage de perfusion tri-lumières. Le premier pic est apparu lorsque la perfusion de pipéracilline/tazobactam a démarré, c'est-à-dire lorsque la perfusion d'amikacine a été arrêtée et que la solution de pipéracilline/tazobactam a commencé à se mélanger à la solution de vancomycine.

Pour le montage de perfusion tri-lumières, un deuxième pic est apparu peu après l'arrêt de la seringue de pipéracilline/tazobactam. Ce pic, aussi visible en présence du montage de perfusion standard étant néanmoins beaucoup plus faible, sauf pour la condition impliquant une absence d'hydratation. En l'absence d'hydratation, le pic particulaire avait tendance à être supérieur lors de la dernière période de perfusion (c'est-à-dire lorsque la perfusion de pipéracilline/tazobactam avait été arrêtée) pour les deux configurations de perfusion. Les pics particuliers étaient plus élevés en présence du montage de perfusion standard par rapport au montage de perfusion tri-lumières. En dehors des périodes de formation de pics particuliers, la perfusion simultanée de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam ne semblait pas être associée à une charge particulaire élevée pour l'ensemble des conditions testées (**Figure 22**).

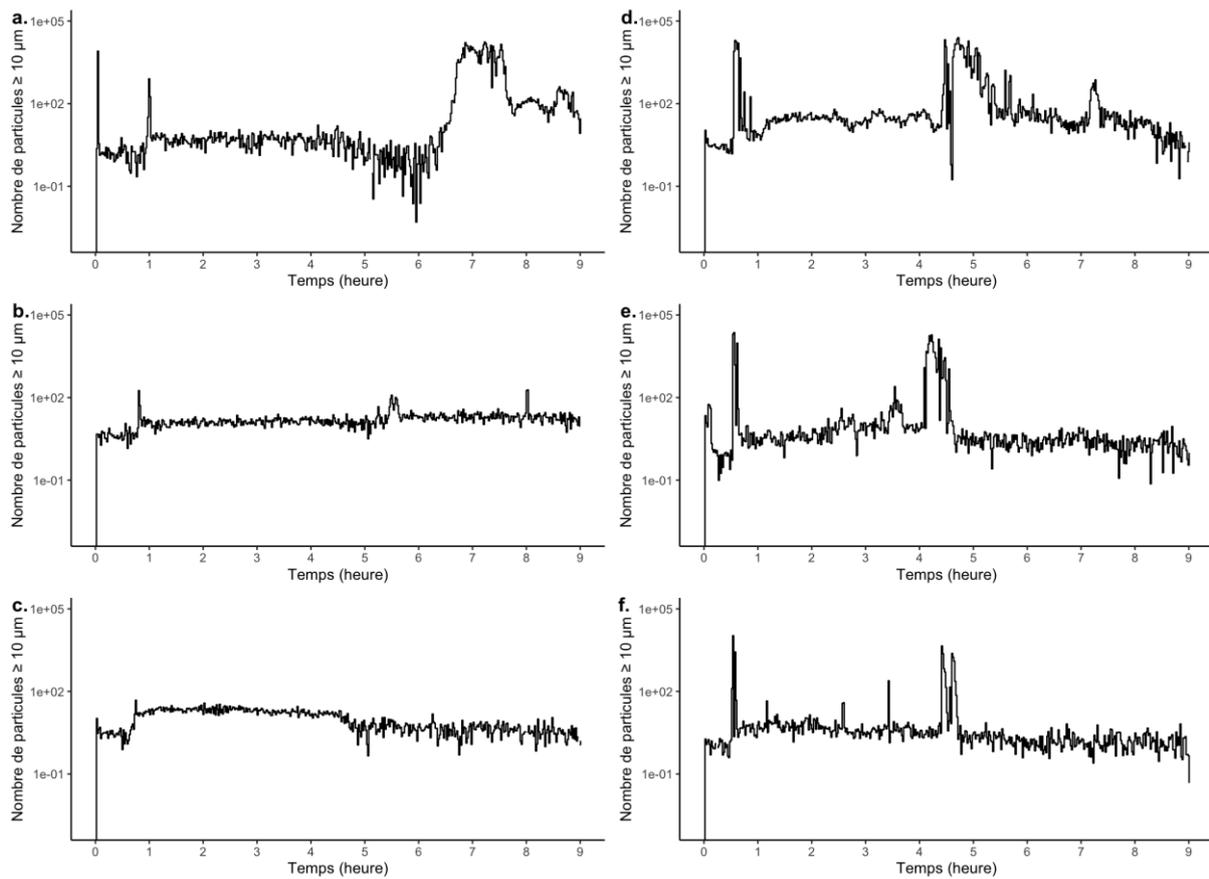


Figure 22. Évolution de la charge particulaire $\geq 10 \mu\text{m}$ au cours des neuf heures de perfusion. Les différentes conditions de perfusion des médicaments sont représentées sur les graphiques : a : Montage de perfusion standard en l'absence d'hydratation, b : Montage de perfusion standard avec hydratation 10 mL/h, c : Montage de perfusion standard avec hydratation 20 mL/h, d : Montage de perfusion tri-lumières en l'absence d'hydratation, e : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 10 mL/h, f : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 20 mL/h (moyenne, $n=6$).

3. Quantification CLHP-UV par recueil en conditions de perfusion dynamique

Tout d'abord, selon le modèle d'écoulement à piston dit *Plug-flow model*, le volume commun plus important de la tubulure de perfusion standard signifie que le débit massique de vancomycine à l'état d'équilibre est plus long à s'établir (**Figure 23a, 23b et 23c**). En outre, le temps nécessaire pour retirer complètement la solution de pipéracilline/tazobactam de la ligne de volume commun après avoir arrêté la seringue correspondante était plus long avec le montage de perfusion standard (**Figure 24a, 24b et 24c**).

Deuxièmement, les résultats semblaient dépendre de la présence ou de l'absence d'incompatibilité médicamenteuse. La vancomycine a été la plus fortement affectée par l'incompatibilité - en particulier avec le dispositif de perfusion standard et en l'absence d'un volume supplémentaire de SSI concomitant ; ce résultat n'a pas été constaté pour les autres conditions de perfusion. Avec l'ensemble de perfusion standard et sans support hydrique (SSI), le débit massique de la vancomycine avait tendance à être inférieur à la valeur de contrôle pendant la période de perfusion (0:30-4:20) h mais supérieur à la valeur de contrôle pendant la période de perfusion (4:20-9) h.

Troisièmement, la condition avec apport d'une hydratation de 10 mL/h était associée à des fluctuations plus faibles des débits massiques et semblait éviter la formation de précipités. Ces effets de sous-dosage et de surdosage étaient principalement absents pour cette condition. La condition de support hydrique à 20 mL/h a été associée à un temps plus court pour atteindre une concentration stable.

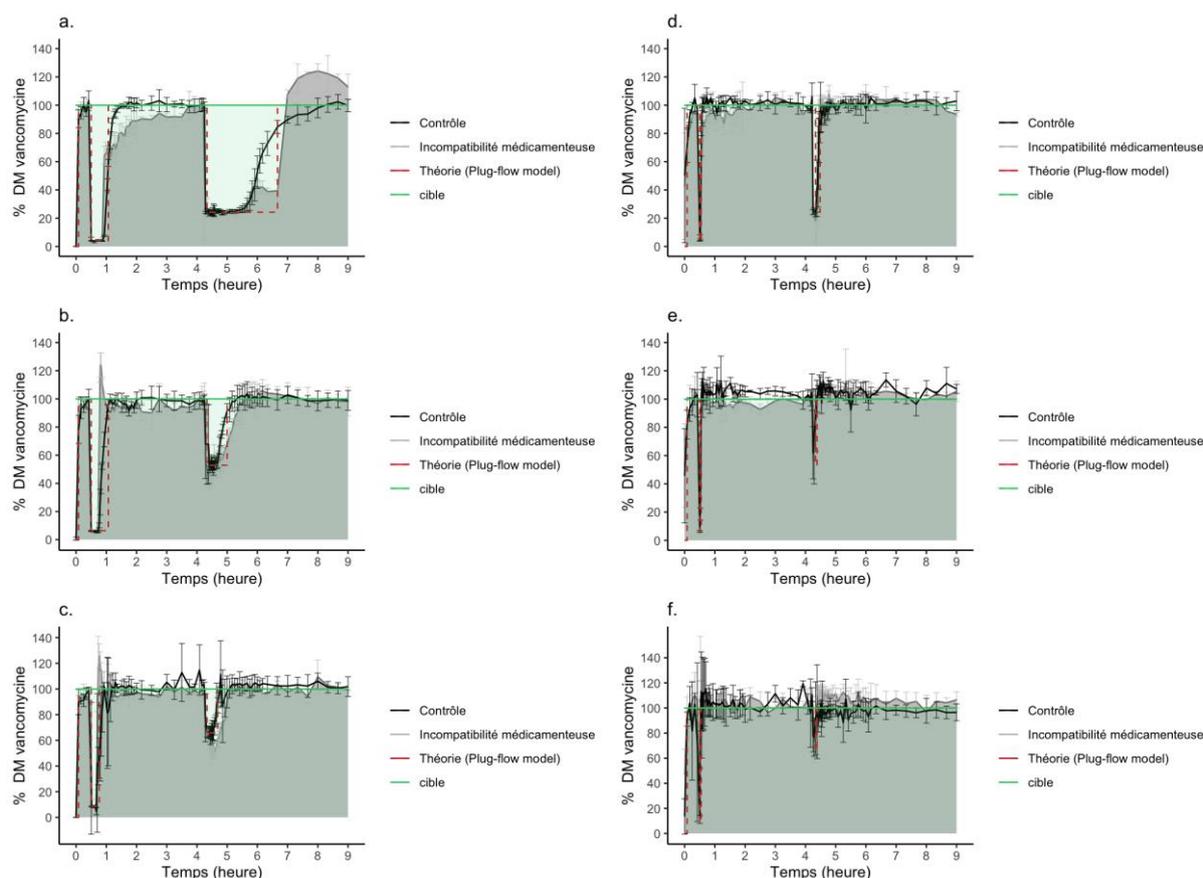


Figure 23. Variation dans le temps du débit massique de la vancomycine en pourcentage de la valeur cible clinique dans les conditions d'incompatibilité médicamenteuse et de contrôle, selon la théorie du *plug-flow model*. La courbe de contrôle correspond au niveau de médicament dans la ligne de perfusion de contrôle, dans laquelle la solution de pipéracilline/tazobactam a été remplacée par du SSI. La courbe "incompatibilité médicamenteuse" représente le montage de perfusion combinant les deux seringues de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam. La ligne " *plug-flow* " représente les résultats théoriques attendus selon le modèle *plug-flow* (291). Enfin, la valeur " cible " (100%) représente le % de DM demandé par les cliniciens. a : Montage de perfusion standard en l'absence d'hydratation, b : Montage de perfusion standard avec hydratation 10 mL/h, c : Montage de perfusion standard avec hydratation 20 mL/h, d : Montage de perfusion tri-lumières en l'absence d'hydratation, e : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 10 mL/h, f : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 20 mL/h. (moyenne \pm écart-type, n=3).

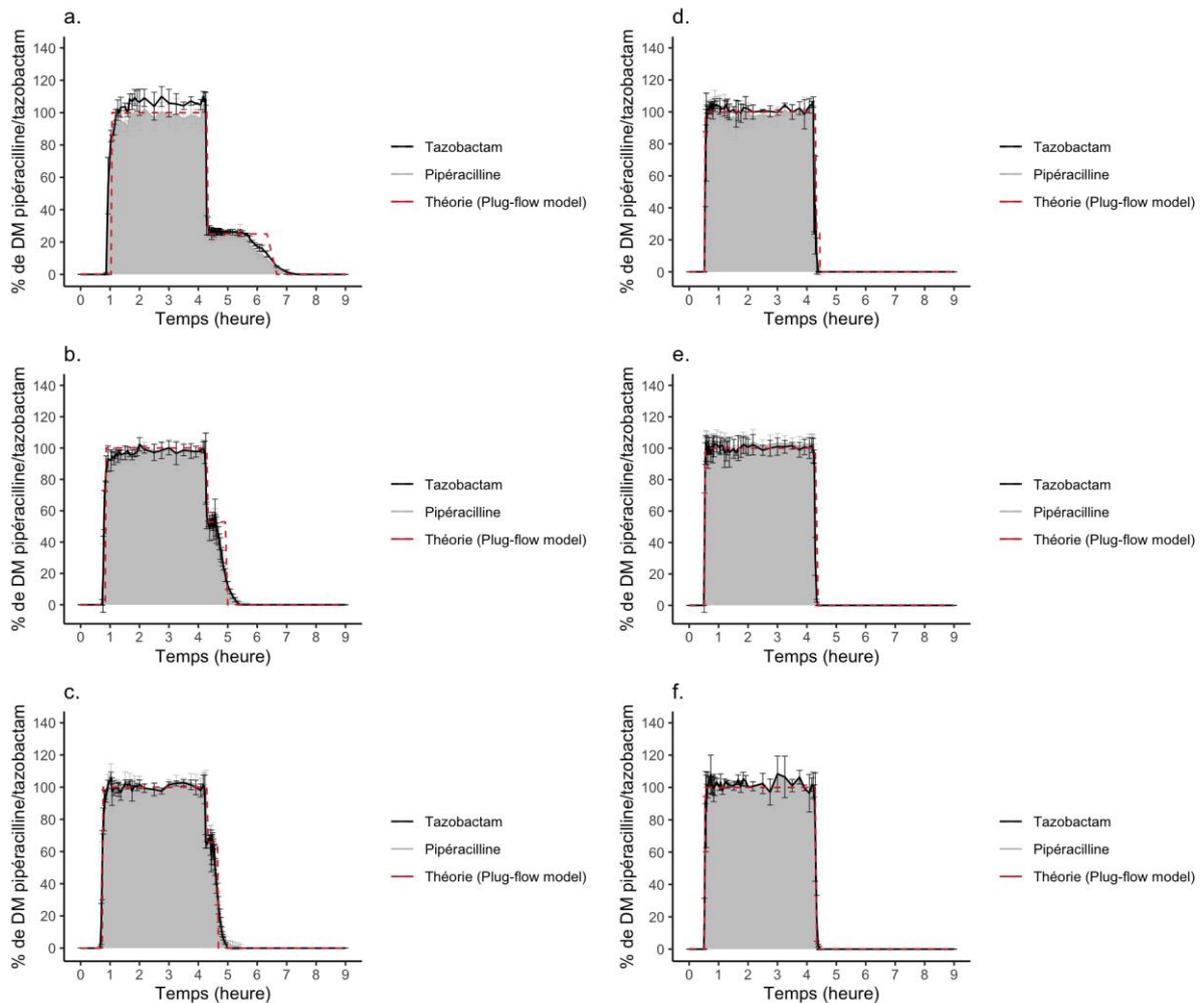


Figure 24. Variation dans le temps du débit massique (DM) pour la pipéracilline et le tazobactam en pourcentage de la valeur théorique selon le modèle *plug-flow*. La courbe "incompatibilité médicamenteuse" représente la ligne de perfusion combinant les seringues de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam. La ligne "*plug-flow*" représente les résultats théoriques du modèle *plug-flow* (291). Enfin, la valeur "cible" (100%) représente le débit massique demandé par les cliniciens. a : Montage de perfusion standard en l'absence d'hydratation, b : Montage de perfusion standard avec hydratation 10 mL/h, c : Montage de perfusion standard avec hydratation 20 mL/h, d : Montage de perfusion tri-lumières en l'absence d'hydratation, e : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 10 mL/h, f : Montage de perfusion tri-lumières avec hydratation 20 mL/h. (moyenne \pm écart-type, n=3).

Nos résultats ont indiqué que trois variables influençaient le débit massique : le volume commun dépendant du choix du dispositif de perfusion, l'incompatibilité et l'hydratation.

Tout d'abord, le volume commun supérieur du montage de perfusion standard signifiait que le délai d'équilibrage du débit massique de vancomycine était plus long à s'établir. En outre, le temps nécessaire pour administrer complètement la solution de pipéracilline/tazobactam contenue au sein de la ligne de perfusion commune après son arrêt était aussi plus long avec ce montage.

Deuxièmement, les résultats dépendaient de la présence ou non du précipité médicamenteux. La vancomycine a été la plus fortement affectée par l'incompatibilité, en particulier avec le montage de perfusion standard et en absence d'hydratation. En effet, le débit massique de la vancomycine avait tendance à être inférieur à la valeur retrouvée pour le montage témoin pendant la période de perfusion 0:30-4:20 h mais supérieur pendant la période de perfusion 4:20-9 h.

Troisièmement, l'hydratation à 10 mL/h était associée à des fluctuations plus faibles des débits massiques et semblait éviter la formation de précipités. Les effets de sous-dosage (0:30-4:20 h) puis de surdosage (4h20-9h) observés en absence d'hydratation pour le montage de perfusion standard étaient en grande majorité absents pour la condition d'hydratation à 10 mL/h. La condition d'hydratation à 20 mL/h a été associée à un temps d'attente plus court d'atteinte du plateau de concentration en vancomycine.

Selon l'ANCOVA, les facteurs qui ont le plus fortement influencé le pourcentage d'ASC(0-9h) de la vancomycine étaient le choix du dispositif de perfusion ($p < 0,001$) et le volume d'hydratation ($p < 0,001$). La présence/absence de l'incompatibilité médicamenteuse a également influencé l'ASC (0:30 - 4:20 h) ($p < 0,05$) (**Tableau 20**).

Tableau 20. Résultats des tests de l'ANCOVA réalisés afin de déterminer les facteurs influençant l'ASC du débit massique en vancomycine

Période de perfusion	Facteurs	Test de Shapiro-Wilk sur les résidus de l'ANCOVA		dl	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F valeur	Pr(>F)
		Wc	p-valeur					
t 0-9h	Présence ou absence de l'incompatibilité			1	9	9	0,006	0,941
	Dispositif médical de perfusion	0,95125	0,1145	2	65216	32608	19,707	3,00e-06 ***
	Hydratation			1	136029	136029	82,210	3,15e-10***
t 0-0:30h	Présence ou absence de l'incompatibilité			1	0,4	0,43	0,039	0,845
	Dispositif médical de perfusion	0,98009	0,7486	2	19,0	9,51	0,857	0,434
	Hydratation			1	31,6	31,64	2,851	0,101
t 0:30-4:20h	Présence ou absence de l'incompatibilité			1	1294	1294	5,60	0,0244*
	Dispositif médical de perfusion	0,99121	0,9914	2	7486	3743	16,20	1,53e-05 ***
	Hydratation			1	18019	18019	77,97	5,73e-10 ***
t 4:20-9h	Présence ou absence de l'incompatibilité			1	154	154	0,125	0,727
	Dispositif médical de perfusion	0,97388	0,5406	2	35051	17525	14,214	4,16e-05 ***
	Hydratation			1	41390	41390	33,571	2,21e-06 ***

Légende : dl pour nombre de degrés de liberté, * pour $p < 0.05$, ** pour $p < 0.01$, *** pour $p < 0.001$

D. Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué l'effet de la perfusion de médicaments incompatibles au travers une même tubulure sur le débit massique des médicaments et sur la charge particulaire évalués à la sortie du dispositif de perfusion et en fonction du temps de perfusion. Même si l'étude a été réalisée *in vitro*, les résultats ont permis de mettre en évidence des solutions permettant de s'assurer de l'efficacité et la sécurité des traitements pour les patients.

1. Les méthodes actuelles de détection des incompatibilités médicamenteuses et leurs limites

Les médecins et les infirmières ne respectent pas toujours les directives cliniques qui interdisent fortement la perfusion simultanée de médicaments incompatibles (295). Bien que le personnel soit conscient de l'importance d'utiliser des voies séparées pour la perfusion de médicaments connus pour leur incompatibilité, des situations de perfusion complexes peuvent parfois remettre en cause ce principe. Divers outils d'aide à la décision sont disponibles, tels que des tableaux croisés à double entrée et des bases de données comme le *Handbook on Injectable Drugs*, Micromedex, le King Guide et Stabilis (25,174,176,300,301). Ces derniers résument les derniers résultats connus des études de compatibilité mais présentent plusieurs inconvénients. Tout d'abord, ces outils sont basés sur des conditions environnementales précises (en termes de température, de lumière et de temps de contact), qui peuvent différer ou s'éloigner des conditions cliniques réelles. Deuxièmement, les médicaments testés sont mélangés dans des proportions identiques (1:1) et à une certaine concentration, sans tenir compte du rapport réel de perfusion dépendant des débits volumiques de perfusion. Par exemple, l'incompatibilité entre la vancomycine et pipéracilline/tazobactam est généralement étudiée avec un mélange 1:1 dans des tubes à essai (46,50,53,232). Peu d'études *in vitro* d'étude de compatibilité entre deux médicaments sont réalisées dans des conditions réelles d'administration en prenant en compte les débit volumiques d'administration (27,196,234). Les travaux de Kufel et *al.* soulignent l'importance d'étudier les incompatibilités médicamenteuses dans des conditions qui reproduisent

les lignes de perfusion au plus proche de la pratique clinique (233). De plus, les résultats obtenus dans des conditions statiques peuvent différer de ceux obtenus dans des conditions dynamiques (233).

Les conditions dynamiques ont pour avantage de prendre en compte les interactions contenant/contenu, les débits volumiques de perfusion et les changements de situation de compatibilité entre deux médicaments lorsqu'un médicament supplémentaire est perfusé. Les tableaux croisés sont également limités par un manque conséquent de données. De ce fait, les cliniciens ne disposent pas le plus souvent d'une réponse claire sur la compatibilité des médicaments injectables à administrer dans les conditions cliniques de leurs services. De plus, les tests de compatibilité ne sont pas réalisés selon une procédure standardisée : certaines études se concentrent sur l'aspect visuel (par exemple la turbidité, dont la quantification est subjective de l'opérateur) et d'autres sur le nombre de particules, le pH, les caractéristiques de microscopie optique ou divers dosages de médicaments. Certains de ces résultats sont contradictoires et difficiles à interpréter.

En outre, de nombreuses variables influencent la charge particulaire issue d'une incompatibilité médicamenteuse, comme l'ont souligné Martin Mena et *al.* (169). Pour être valides, les expériences de perfusion *in vitro* doivent être réalisées en l'absence de vibrations environnementales et avec un montage de perfusion reproduit dans une position fixe. La charge particulaire doit être mesurée dans des conditions normalisées et dynamiques car seules ces dernières permettent de déterminer les effets bénéfiques ou néfastes de certaines stratégies visant à éviter l'incompatibilité des médicaments lors de la perfusion. Ces conclusions nous ont incités à développer cette étude dynamique *in vitro* pour l'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam.

2. Avantages et inconvénients du *plug-flow model*

De nombreuses études *in vitro* ont porté sur des modèles de perturbation des débits massiques des médicaments (291,302–305). Nous avons basé notre étude sur le modèle dit du *plug-flow* décrit par Lovich et *al.* pour le calcul des débits massiques de vancomycine, pipéracilline et tazobactam (291). L'équipe de Lovich et *al.* a développé deux modèles principaux de calcul pour déterminer les concentrations des

médicaments se mélangeant au sein d'une même tubulure de perfusion. Tout d'abord, le modèle du *plug-flow*, dit « à piston », considère que tous les médicaments injectables perfusés et entrant au contact au sein d'une même tubulure se mélangent instantanément et parfaitement à leur point de rencontre. Ce volume mélangé avance alors comme un piston et à une concentration constante tout au long de la ligne principale correspondant au volume commun. Lorsque la perfusion d'une seringue est arrêtée ou démarrée, le temps nécessaire pour remplir complètement la ligne principale avec une nouvelle concentration constante est proportionnel à la valeur de son volume commun et inversement proportionnel à la somme des débits volumiques. Deuxièmement, le modèle "*well-mixed*" considère que la concentration du médicament augmente ou diminue progressivement au sein de la tubulure commune et non instantanément. Les changements de débit d'hydratation ou des médicaments sont instantanément reflétés sur la concentration de sortie mais prennent un certain temps pour atteindre un état stable. Les deux modèles peuvent prédire (1) les éventuels sous-dosages et surdosages de médicaments qui résultent de l'arrêt ou du démarrage des perfusions et (2) le temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre. Il convient de noter que ces modèles ne décrivent pas parfaitement la réalité mais tentent de s'en rapprocher. Nous avons choisi le modèle du *plug-flow* car il est d'utilisation simple. Seulement deux variables doivent être prises en compte avec ce modèle : la valeur du volume commun et la somme des débits volumiques de perfusion. Certains dispositifs de perfusion tels que les rampes de robinets nécessitent l'ajout systématique de prolongateurs de volume commun relativement important (8-10 mL), alors que les dispositifs de perfusion à faible volume résiduel tels que les dispositifs tri-lumières disposent d'un volume commun réduit de l'ordre de 0,5 à 2 mL. Les volumes résiduels, ou volumes morts, peuvent affecter l'administration des médicaments et doivent être réduits afin que les débits massiques soient stabilisés et atteints le plus rapidement possible. Une ancienne étude *in vitro* a montré qu'une administration correcte de médicament injectable nécessitait que ce dernier soit contenu dans un volume égal pour moitié au moins au volume mort de la tubulure (306). De même, la maximisation du débit total permet d'atteindre plus rapidement la concentration cible. Cependant, les débits de perfusion élevés sont contre-indiqués pour plusieurs catégories de patients tels que les nouveau-nés prématurés, les nourrissons et les patients sous restriction hydrique. Dans de tels cas, la minimisation du volume mort est le seul moyen d'atteindre plus rapidement la concentration cible.

Le modèle de l'écoulement par piston présente certaines limites. Premièrement, il a tendance à maximiser les concentrations retrouvées au point de mélange des médicaments et à minimiser les concentrations calculées une fois la seringue de perfusion arrêtée. Ensuite, il ne tient pas compte de l'écoulement laminaire des fluides dans la tubulure commune ni de la nécessité de bien mélanger les échantillons avant leur dilution pré-dosage par CLHP-UV. Ce dernier point peut entraîner un biais d'interprétation. Enfin, le modèle est sensible à la précision de l'équipement utilisé. Ainsi, les pousses-seringues et les pompes volumétriques autorisent un risque d'erreur de précision du débit inférieure à 3 et 5 % respectivement. Bien que les courbes en trompette fournies par les normes IEC/ISO 60601-2-24 puissent faciliter cette évaluation, elles ne tiennent pas compte du temps de démarrage des pousses-seringues. En effet, un mauvais engagement du piston peut être lié à une purge manuelle de la seringue plutôt qu'à une purge automatique ; ce qui peut être source de retards d'administration particulièrement gênants pour les médicaments d'urgence (307,308). C'est pourquoi la précision des dispositifs de perfusion actifs a été systématiquement vérifiée avant de réaliser les expériences décrites ci-dessus.

3. Stratégies d'optimisation des lignes de perfusion

a) Avant la perfusion du médicament

La vancomycine est connue pour être irritante et veinotoxique (309,310), et pipéracilline/tazobactam est connu pour son hyperosmolarité (311). L'osmolalité de la solution de vancomycine est proche de celle du plasma, et son pH semble tolérable en regard de la monographie EP 9.8.07 pour les préparations parentérales. Drouet et *al.* ont montré que la cytotoxicité endothéliale de la vancomycine était liée à sa concentration et à son temps de perfusion mais pas à son pH (262,309). Ces résultats soulignent la nécessité d'étudier les effets de facteurs supplémentaires tels que l'osmolalité, le pH, les fluctuations des débits volumiques des médicaments et des débits massiques sur la viabilité des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVECs). De même, Drouet et *al.* a constaté que la combinaison de la vancomycine avec pipéracilline/tazobactam n'était pas associée à une plus grande toxicité endothéliale (262). Au vu des résultats de l'association

vancomycine/pipéracilline/tazobactam, la présence de particules et l'hyperosmolalité pourraient être des facteurs de toxicité endothéliale. Chang et *al.* ont récemment signalé que la perfusion de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam n'était pas associée à une néphrotoxicité dans un modèle de rat translationnel (312) . Ces résultats soulèvent des questions sur le rôle du pH, de l'osmolalité et de l'incompatibilité des médicaments dans leur potentiel de néphrotoxicité. Les RCP de la vancomycine recommandent de diluer 1 g du médicament dans au moins 200 mL (ce qui équivaut à 5 mg/mL), sauf chez les patients sous restriction hydrique pour lesquels un minimum de 100 mL est recommandé (soit une concentration maximale de 10 mg/mL). Il serait intéressant de vérifier si les critères des monographies de la pharmacopée européenne sont respectés pour une concentration de vancomycine inférieure à 5 mg/mL (162). Nos travaux ont mis en évidence l'importance des conditions de préparation de la solution de vancomycine. La charge particulaire d'une solution reconstituée de vancomycine et diluée à 20,8 mg/mL dans du SSI ne répondait pas aux exigences de la pharmacopée européenne pour les particules $\geq 10 \mu\text{m}$, bien que le RCP recommande la reconstitution avec de l'EPPI uniquement (162,243). Il serait intéressant de mesurer la charge particulaire pour la solution de vancomycine préparée avec du SSI ou de l'EPPI (EPPI/SSI), afin de voir si le respect strict de la concentration maximale autorisée et du choix du solvant permet de répondre aux critères de la pharmacopée européenne et réduirait davantage la charge particulaire (162). Ces résultats ont déjà été rapportés avec d'autres concentrations de vancomycine (215) et confirment l'importance de suivre les directives de préparation des médicaments. Il convient également de noter qu'une seule étude a abordé (1) la préparation de médicaments injectables pour des patients ayant une restriction hydrique ou en sel et (2) le respect des conditions SINK (313).

b) Pendant la perfusion d'un médicament : impact du volume commun, de l'hydratation et de l'incompatibilité

Nos résultats soulignent l'importance du choix de la géométrie du dispositif de perfusion en fonction de l'utilisation d'une hydratation lorsque l'on cherche à augmenter les débits massiques de perfusion. Les données de la littérature sur ce sujet ont montré que l'utilisation d'un dispositif multi-lumières permettait de réduire

significativement la valeur du volume commun et donc de diminuer le temps de contact entre des solutions médicamenteuses incompatibles (198,314). Cependant, dans notre protocole, la charge particulaire n'était pas plus faible avec le dispositif multi-lumières qu'avec un montage de perfusion standard. Ces résultats contrastent avec ceux de Perez et *al.*, qui soulignent l'intérêt d'utiliser un dispositif multi-lumières afin d'éviter la génération de particules lors de l'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam (195). Dans le cadre d'un protocole pédiatrique, Perez et *al.* ont évalué un dispositif de perfusion avec une géométrie et une longueur de tubulure différentes impliquant différentes doses, différentes conditions de préparation et des débit volumiques différents. Foinard et *al.* avaient par ailleurs démontré l'impact de la présentation du dispositif de perfusion sur la prévention de l'incompatibilité furosémide-midazolam ainsi que sur la génération de particules dans les mélanges de médicaments acido-basiques (170).

Des travaux complémentaires sont nécessaires pour préciser l'impact de la valeur du volume commun et du temps de contact entre les médicaments, en fonction du type d'incompatibilité médicamenteuse rencontrée. Un prolongateur de 150 cm de longueur branché sur la rampe de trois robinets a eu un impact sur la charge particulaire rencontrée en sortie du montage de perfusion étudié ici. Dans les études d'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam, il serait préférable d'utiliser un prolongateur de 150 cm pour limiter la génération de particules pendant la perfusion. Il a été suggéré qu'avec un temps de contact plus long et un prolongateur de 150 cm, les particules peuvent se redissoudre ou se déposer le long de la tubulure par sédimentation (169). Cependant, cette situation n'est certainement pas applicable aux incompatibilités médicamenteuses irréversibles (par exemple, complexation, dégradation de l'émulsion et oxydoréduction). En effet, des réactions réversibles ont déjà été observées dans des travaux portant sur l'incompatibilité entre la vancomycine et pipéracilline/tazobactam (50). Quel que soit le dispositif de perfusion choisi, l'ajout d'une hydratation a été associée à un nombre de particules plus faible, en particulier pour des débits élevés. Les calculs de l'ASC pour le % de débit massique en vancomycine et les résultats de l'ANCOVA ont montré que les impacts du dispositif de perfusion, de l'ajout d'une hydratation et de la présence ou de l'absence d'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam variaient d'une période de perfusion à l'autre.

4. Limites

Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, le faible nombre de réplicats a limité la puissance statistique. Deuxièmement, les lignes de perfusion *in vitro* ne reproduisaient pas totalement la réalité clinique. Il serait intéressant d'examiner si les pics particuliers observés lors des changements de débit des médicaments sont dus à des perturbations de l'écoulement de la solution médicamenteuse dans la tubulure ou à une concentration plus élevée de particules dans la perfusion. Il existe un grand nombre de données bibliographiques s'intéressant à l'impact clinique potentiel des incompatibilités médicamenteuses (79,295). La filtration en ligne a été largement étudiée, bien que les études observationnelles publiées n'aient pas précisé les médicaments administrés. Compte tenu des complications éthiques liées à la réalisation d'études cliniques, ce travail pourrait être étendu à des modèles *in vivo*. Troisièmement, tous les médicaments (vancomycine, pipéracilline/tazobactam et amikacine) étaient dilués dans du SSI. Il aurait été intéressant de réaliser les mêmes expériences avec du glucose 5%, par exemple dans une optique d'utilisation pour les patients en restriction sodée. En effet, la quantité quotidienne de sel administrée dans le SSI ne doit pas être négligée. Il serait également intéressant d'étudier plus précisément la position de la ligne d'hydratation au sein du montage de perfusion. Le choix d'une position différente pourrait expliquer les divergences de résultats obtenus avec ceux de Perez et *al.* (195). Ce travail pourrait être étendu à d'autres stratégies de limitation des incompatibilités médicamenteuses. Enfin, nos conclusions ne s'appliquent qu'à l'incompatibilité concernant la vancomycine et pipéracilline/tazobactam et elles ne doivent pas être transposées à d'autres incompatibilités médicamenteuses. Une étape supplémentaire consisterait à surveiller en temps réel les doses effectivement administrées aux patients de réanimation (315).

E. Conclusion

Les résultats ont mis en évidence l'importance d'étudier l'ensemble du montage de perfusion (plutôt que seulement le dispositif de perfusion) et des différents facteurs associés (hydratation simultanée, incompatibilité médicamenteuse) lorsque l'on cherche à minimiser la contamination particulaire et un sous-dosage médicamenteux potentiel. Il est essentiel de respecter la concentration maximale d'administration recommandée dans le RCP en diluant correctement la solution médicamenteuse ou en incluant une hydratation sur la même ligne de perfusion. L'hydratation semble être particulièrement utile (sauf pour les patients restreints) ; un débit d'hydratation de 10 mL/h a permis d'obtenir un débit massique en vancomycine faible en particules ($\geq 10 \mu\text{m}$) et plus stable avec les deux configurations de montage de perfusion étudiées. On sait qu'une ligne de perfusion à faible volume commun et l'ajout d'une hydratation donnent un débit de DM stable. En revanche, les effets sur la charge particulaire sont moins bien caractérisés : le challenge consiste maintenant à déterminer le dispositif de perfusion qui est le plus sûr et à en déterminer l'impact clinique potentiel sur les patients. Des études cliniques sur la relation de cause à effet entre la libération de particules et l'incidence d'événements indésirables en présence de médicaments incompatibles sont maintenant nécessaires. Notre travail actuel ouvre la voie à plusieurs perspectives. Tout d'abord, le personnel soignant de l'unité de réanimation de l'hôpital Saint-Antoine pourra optimiser la ligne de perfusion et les étapes de préparation des médicaments. Le dispositif de perfusion à tri-lumières, tel qu'utilisé actuellement, pourrait être associé à un faible volume d'hydratation afin de ne pas compromettre l'efficacité des médicaments injectables. Ensuite, nous avons l'intention d'étudier l'impact du volume d'hydratation et de la valeur du volume commun en présence d'autres incompatibilités médicamenteuses et de définir le type de réaction qui se produit dans ce contexte. Enfin, notre méthode pourrait être utilisée pour évaluer d'autres stratégies visant à éviter les incompatibilités médicamenteuses.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale : **Négrier L**, Martin Mena A, Lebuffe G, Maury É, Gaudy R, Degand F, et al. Simultaneous infusion of two incompatible antibiotics: Impact of the choice of infusion device and concomitant simulated fluid volume support on the particulate load and the drug mass flow rates. *Int J Pharm.* 24 sept 2022;627:122220.

IV.PERSPECTIVES D'ELARGISSEMENT DE LA PREMIERE ETUDE A DE NOUVELLES STRATEGIES DE LIMITATION DE CETTE INCOMPATIBILITE, EVALUEES *IN VITRO*

À la suite de ces premiers travaux, toujours selon une approche multimodale, d'autres stratégies de limitation de cette incompatibilité en présence d'un montage de perfusion avec rampe de robinets + prolongateur (200 cm de longueur, diamètre interne 2,5 mm) font l'objet de nouvelles perspectives d'études.

Selon le même mode opératoire *in vitro* que celui illustré précédemment, ces stratégies sont en cours d'évaluation. Elles s'inspirent des différents outils illustrés dans le cadre de la revue de la littérature :

- 1) La diminution de la concentration initiale du médicament dans son contenant de perfusion couplée au choix du dispositif de perfusion (passage d'un conditionnement initial en seringue à un contenant en poche de perfusion) L'abaissement de la concentration de la solution de vancomycine dans son contenant de perfusion d'origine permettrait par exemple de se rapprocher des méthodes de préparation et d'administration américaines (vancomycine pré-mélangée à 5 mg/mL disponible), limitant le risque de formation d'un précipité médicamenteux. Les différentes publications disponibles à propos de l'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam ont montré le rôle prépondérant de la concentration en vancomycine (25,46,50,53,232). À 5 mg/mL de vancomycine, une absence d'incompatibilité physique entre les deux antibiotiques avait pu être notée. De plus, cette concentration respectait les recommandations de préparation du RCP pour tout patient sans restriction hydrique.
- 2) L'utilisation de filtres en ligne de 0,22 µm et le choix de leur position sur le montage de perfusion, inspirée des travaux de Perez et *al.* et Foinard et *al.* (27,211). Le filtre est connu pour son rôle de barrière physique limitant le risque d'administration de particules aux patients. Cette stratégie nécessite de

préalablement vérifier l'absence d'interaction contenu-contenant avec les médicaments étudiés.

- 3) L'impact du choix du positionnement de l'hydratation sur la rampe de robinets, de manière à jouer un rôle de barrière physique entre les médicaments, selon le même principe que la tubulure multi-lumières longue à faible volume résiduel employée dans les travaux de Perez et *al.* (195)

- 4) Une stratégie d'augmentation progressive du débit de pipéracilline/tazobactam à son initiation et à son arrêt, ainsi que d'étudier l'impact de l'administration intermittente versus prolongée de la seringue de pipéracilline/tazobactam sur la formation du précipité médicamenteux

PARTIE 2 : RECHERCHE DE PARAMETRES D'EVALUATION DES CONSEQUENCES CLINIQUES *IN VIVO* ET *IN VITRO*

I. MONITORAGE DE LA FONCTION VENTILATOIRE PAR CAPNOGRAPHIE

A. Introduction

L'ensemble des données obtenues *in vitro* et décrites dans la partie II ont indiqué, malgré un faible nombre d'expériences, une tendance à un risque de modulation de l'efficacité mais aussi de la sécurité lors de l'administration concomitante au sein d'une même tubulure, des deux antibiotiques. En effet, certaines conditions de perfusion ont mis en avant la formation d'une charge particulaire élevée lors des comptages particuliers dynamiques réalisés. Des variations des débits massiques en vancomycine retrouvés en sortie de montage de perfusion ont aussi été mises en évidence grâce aux dosages réalisés par CLHP-UV. Ces données ne prédisent cependant pas le devenir des particules dans l'organisme ni la tolérance de l'organisme vis-à-vis de ces particules. De la même manière, les variations de débits massiques en vancomycine observées en sortie de montage de perfusion, n'en prédisent ni le risque d'efficacité ou d'inefficacité clinique.

L'étude des conséquences cliniques nécessite la réalisation d'expérimentations *in vivo*. La problématique des incompatibilités médicamenteuses est complexe car elle ne permet pas pour des raisons éthiques, des essais interventionnels chez le patient. Quant aux expérimentations animales, elles demandent des plans d'expériences anticipés longtemps à l'avance et ne permettent pas de s'assurer d'une superposition des effets chez l'homme, selon le modèle animal choisi.

L'atteinte pulmonaire a été mise en évidence par une charge particulaire importante chez l'enfant (62). Dans ce cadre, une étude observationnelle prospective a été envisagée en utilisant la capnographie comme un moniteur pouvant permettre une évaluation respiratoire des patients de réanimation intubés et ventilés. La capnographie permet une mesure non invasive et continue de la concentration de CO₂

expiré ou ETCO_2 , (*end-tidal carbon dioxide*). Sa valeur est directement visible sur le capnogramme qui produit la courbe de concentration de CO_2 expiré. Cette mesure est aisément obtenue au lit du patient de manière non invasive (**Figure 25**). Les facteurs influençant l' ETCO_2 sont le métabolisme du CO_2 , la circulation (flux sanguin), la perfusion de la ventilation pulmonaire. La capnographie est obligatoire en France pour tout patient intubé dans le cadre d'une anesthésie réalisée en bloc opératoire (316). Son indication principale est de vérifier la position endotrachéale de la sonde d'intubation, de surveiller les patients ventilés et sédatisés et d'optimiser la prise en charge hémodynamique des patients des services de réanimation, d'urgence et de blocs opératoires. Il fonctionne par le positionnement d'une sonde d'intubation dont la cellule mesure soit l'absorbance du CO_2 par infrarouge soit par spectrométrie de masse. La valeur du CO_2 dans l'air d'expiré est un reflet de sa production métabolique, de son bon transport vers les poumons et de sa bonne élimination par expiration. Toute modification métabolique, telle que l'embolie pulmonaire, peut venir altérer cette valeur.

Cette valeur est en général comparée à la mesure de la pression partielle artérielle en CO_2 (PaCO_2) sous forme de gradient $\text{PaCO}_2 - \text{PETCO}_2$. La valeur de PaCO_2 est ainsi en général équivalente à celle de la PETCO_2 (pression partielle de fin d'expiration en CO_2). En présence d'un thrombus de l'artère pulmonaire (embolie pulmonaire), la PETCO_2 diminue brutalement à l'origine d'une augmentation du gradient $\text{PaCO}_2 - \text{PETCO}_2$.

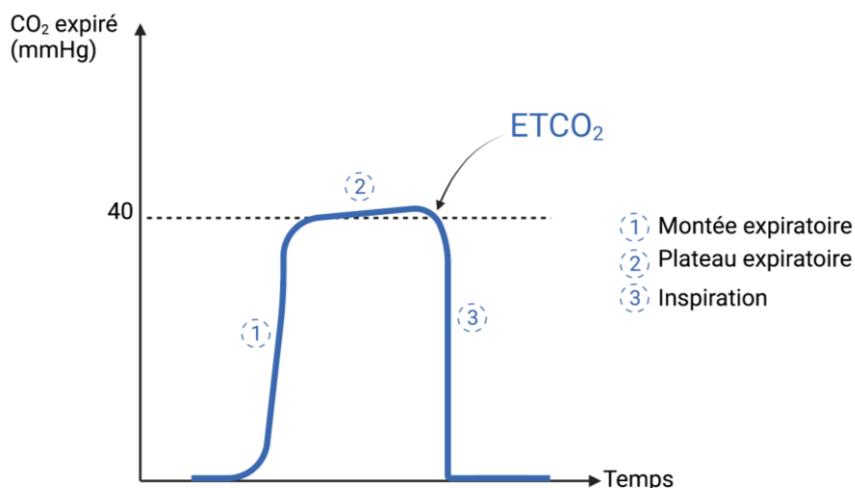


Figure 25. Représentation d'un capnogramme

La capnographie offre donc la possibilité de s'intéresser à l'une des conséquences cliniques bien décrite avec certaines incompatibilités médicamenteuses formant des précipités, à savoir les risques de survenue de micro-embolies et de pathologies pulmonaires à caractère inflammatoire (62,82,86–88,92).

L'objectif de cette évaluation clinique était de mettre au point une étude observationnelle prospective permettant d'étudier le capnographe et son caractère prédictif potentiel d'embolies pulmonaires chez des patients de réanimation intubés et ventilés perfusés simultanément par de la vancomycine et de pipéracilline/tazobactam. L'hypothèse avancée était que les pics particuliers de perfusion de précipités médicamenteux issus d'une incompatibilité médicamenteuse pouvaient être visualisés par la mesure des variations de l'ETCO₂ induites par la survenue d'éventuels embolies pulmonaires. Cette hypothèse s'inspirait des travaux de Chopin et *al.* qui avaient montré chez des patients porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive et suspects d'embolie pulmonaire que le ratio $(PaCO_2 - ETCO_2 \text{ maximale}) / PaCO_2$ permettait de suspecter le diagnostic d'embolie pulmonaire en présence d'une valeur inférieure à 5% (317).

B. Matériel et méthodes

Avant toute rédaction de protocole, la consultation de médecins anesthésistes-réanimateurs dans le cadre de ce projet, l'observation de capnomètres en fonctionnement dans un bloc opératoire ainsi que les éléments apportés par la réalisation d'un état de l'art de la littérature a pu être réalisé.

C. Résultats, discussion et conclusion

Plusieurs avantages et limites à ce paramètre diagnostique ont pu être soulignés (**Tableau 21**).

Tableau 21. Avantages et limites de l'utilisation du monitoring pulmonaire par mesure de l'ETCO₂ dans le cadre de ce projet

Avantages	Limites
<ul style="list-style-type: none"> - Applications multiples - Non invasif - Utilisation simple - Utilisation peu coûteuse - Mesure continue et en temps réel possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de patients intubés - Nécessité de patients stables hémodynamiquement (risque d'interprétation faussée avec certains médicaments, pathologies...) - Difficulté d'enregistrement des données observées en temps réel - Difficulté de traçabilité des données - Valeurs sujettes à des variations multifactorielles non spécifiques - Peu d'études démontrant son utilisation, utilisation de manière isolée, pour le diagnostic d'embolie pulmonaire - Non systématiquement un reflet de la PaCO₂ - Difficulté au niveau éthique en présence de précipités médicamenteux

Bien que des travaux aient déjà démontré l'aide diagnostique de la mesure de l'ETCO₂ et de la capnographie pour le diagnostic d'exclusion de certains cas d'embolie pulmonaire et pour d'autres indications cliniques diagnostiques (317–322), l'ETCO₂ interprétée seule ne permet pas d'exclure de manière fiable le risque de survenue d'embolie pulmonaire. Son interprétation, combinée à celle d'autres critères cliniques et biologiques, semble nécessaire. Cependant, de nombreuses pathologies cardiopulmonaires majorent cette différence (323).

Dans le cadre de ce travail, Il s'est néanmoins avéré que l'utilisation de la capnographie est une pratique plus ou moins développée dans les services de réanimation du CHU de Lille. Parmi les facteurs limitants, on peut citer l'absence de traçage simultané des données obtenues sur le scope et la nécessité d'inclure des patients ventilés, car dans le cas inverse la ventilation n'est pas contrôlée et peut ainsi être de nature irrégulière et créer un biais d'interprétation. De plus, un faible nombre de patients sont perfusés simultanément par de la vancomycine et du

pipéracilline/tazobactam dans les services utilisant un capnomètre. Il est ressorti que la valeur numérique d'ETCO₂ en elle-même n'est pas toujours informative et que le capnogramme reste plus informatif. Elle est de nature multifactorielle et n'est pas forcément corrélée à la PCO₂ alvéolaire (324). En effet de nombreuses pathologies cardiopulmonaires peuvent impacter cette valeur et aussi fausser la valeur du gradient de PaCO₂-PETCO₂ (323). Ainsi, de nombreux biais d'interprétation existent, ce qui ne facilite pas l'utilisation de cette technique pour le but recherché dans le cadre de ce projet. Devant ces différents arguments, cette perspective d'étude a été suspendue.

II. INTERPRETATION DU SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE LA VANCOMYCINE ET DE PIPERACILLINE/AZOBACTAM LORS DE LA PRESCRIPTION CONJOINTE DE VANCOMYCINE ET DE PIPERACILLINE/AZOBACTAM CHEZ LES PATIENTS

A. Introduction

Le paramètre clinique ETCO₂ initialement proposé n'ayant pas permis de démontrer avec un niveau de preuve suffisant son intérêt pour cette étude, des paramètres biologiques potentiels ont été dans un second temps recherchés. Il a ainsi semblé pertinent de s'intéresser aux données de vancocinémie et de tazocillinémie résiduelles analysées *a posteriori*. Ces données disponibles immédiatement, s'abstenaient de toutes les démarches complexes comme l'on peut retrouver lors de la mise en place d'expérimentations animales ou d'essais cliniques. La vancocinémie et la tazocillinémie semblaient de plus être des marqueurs de choix dans le cadre de ce travail, sachant qu'il s'agit des premiers paramètres biologiques d'efficacité analysés en clinique.

B. Matériel et méthodes

Dans un premier temps, les données de vancocinémie et de tazocillinémie résiduelles pour l'année 2019-2020 du service de soins intensifs péri-opératoires (UF

1060) et de l'unité de transplantation d'organes (UF 2100) du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille ont pu être extraites par un pharmacien biologiste du centre de toxicologie du centre de biologie-pathologie du CHU de Lille. Ces deux services ont été ciblés en raison de la fréquence des pathologies retrouvées chez les patients de ces services et impliquant une prescription de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam.

Une fois l'extraction transmise par le centre de biologie-pathologie sur des fichiers excel[®] distincts, une analyse de ces derniers a pu être effectuée. Elle a permis de recenser tous les séjours de patients ayant bénéficié d'une mesure de la vancocinémie et de la tazocillinémie résiduelles sur cette période. Elle a été suivie de la recherche d'une mise en évidence de concordance du nom des patients ayant présenté une vancocinémie et ceux ayant présenté une tazocillinémie.

Enfin, les données de chaque patient ont pu être complétées à l'aide du logiciel de prescription sillage[®]. Les ordonnances informatisées de chaque patient/jour/séjour ont été étudiées ainsi que leurs bilans biologiques (biochimie, toxicologie). L'ensemble des paramètres et éléments suivants ont été recherchés : la condition de la présence d'au moins une association/perfusion simultanée de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam, les dosages et débits de perfusion, la date et heure d'initiation et de fin de perfusion, les valeurs de vancocinémie et de tazocillinémie retrouvées selon la date, le poids permettant de s'assurer de la juste dose, et taille des patients, les autres thérapeutiques perfusées sur la même période et susceptibles d'accroître le phénomène d'incompatibilité médicamenteuse ou d'altérer la fonction rénale du patient, et les différents marqueurs biologiques d'état fonctionnel de la fonction rénale du patient.

L'ensemble des données retrouvées pour chaque patient ont ensuite pu être colligées sur un fichier excel[®]. Les données de vancocinémie et de tazocillinémie ont pu être analysées selon les valeurs cibles fournies par le centre de biologie-pathologie du CHU de Lille. Les doses prescrites et perfusées ont pu être confrontées aux recommandations d'administration fournies par les RCP.

C. Résultats

Un total de 41 patients concernés par une vancocinémie ou une tazocillinémine sur la période annuelle ciblée a ainsi pu être référencé grâce aux fichiers d'extraction. Ces fichiers n'ont néanmoins pas permis de mettre en évidence de concordance de noms de patients entre les patients ayant présenté une vancocinémie et ceux ayant présenté une tazocillinémie (**Figure 26**).

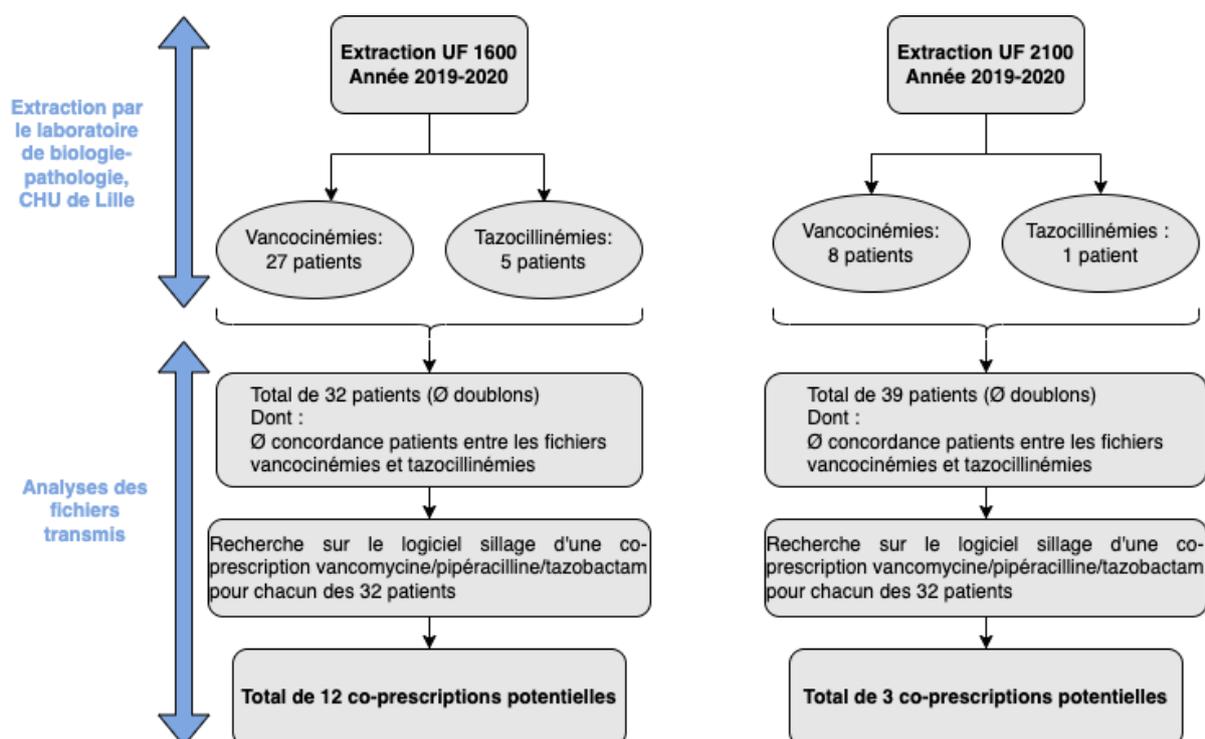


Figure 26. Schéma représentant les différents résultats obtenus avant les analyses complémentaires réalisées sur Sillage®

L'analyse supplémentaire réalisée à l'aide du logiciel métier Sillage® a permis de recenser parmi ces 41 patients, 15 présentant au moins une co-prescription potentielle de pipéracilline/tazobactam et vancomycine sur l'année 2019-2020. Dans ces services, pipéracilline/tazobactam avait pour habitude d'être préparée en seringue de 4g/0,5g dans qsp 50 mL et prescrite en administration prolongée de trois heures, toutes les 6 heures, à un débit de 16,67 mL/h. La vancomycine était administrée en continue, en poche ou en seringue. Il était fréquent d'observer des doses de 1250 mg/48 mL toutes les 12 heures (soit 26,04 mg/mL), à fort risque d'incompatibilité

médicamenteuse avec d'autres médicaments. Parmi ces 15 patients, seules les données de vancocinémie étaient disponibles (Valeur attendue : 20-30 mg/L). Sur ces 15 patients, peu présentaient une vancocinémie inférieure aux normales. Aucune des données recueillies n'a cependant permis de conclure à un possible lien de cause à effet de l'incompatibilité vancomycine et pipéracilline/tazobactam sur la vancocinémie.

D. Discussion et conclusion

Plusieurs limites ont été observées dans la démarche telles que

- Le faible échantillon de patients concernés
- La moyenne d'âge des patients. La plupart des patients se situaient dans la tranche d'âge 50-75 ans. Certains présentaient une altération de la fonction rénale sur le critère d'une baisse du débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology*), ce qui peut majorer artificiellement la vancocinémie.
- Le nombre de médicaments administrés en même temps que les deux médicaments incompatibles était relativement conséquent, ce qui rendait difficile l'analyse de cause à effet de l'incompatibilité médicamenteuse
- Des informations manquantes pour certains dossiers
- Des durées de perfusion concomitantes et de doses différentes d'un patient à l'autre
- L'absence de mention de signes physiques de précipitation médicamenteuse eu sein des tubulures de perfusion, dans les dossiers patients
- L'impossibilité de connaître avec précision le schéma d'administration (même cathéter et même voie de cathéter ?)

L'ensemble de ces éléments a indiqué que devant le faible échantillon de patient retrouvé, de nombreuses variables inter-individuelles entraient en jeu et complexifiaient l'interprétation des données. L'étude de la vancomycine et de la tazocilline, a semblé peu pertinent devant le faible nombre de données recueillies et n'a ainsi pas été poursuivie.

III. PERSPECTIVES DE MISE AU POINT DE MODELES DE CULTURE CELLULAIRE STATIQUE ET DYNAMIQUE

Des travaux portant sur la cytotoxicité de la vancomycine seule, de pipéracilline/tazobactam seul, et de l'alternance de mise en contact de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine sur des cellules HUVECs (*Human umbilical vein endothelial cells, Promocell GmbH, Heidelberg, Germany*) ont été antérieurement réalisés au laboratoire (262,309,310). Ces travaux s'intéressaient à la perfusion alternée ou simultanée de ces deux médicaments. Les lignes directrices actuelles recommandent la perfusion intraveineuse centrale pour les concentrations élevées de vancomycine (> 5 mg/mL), mais la thérapie intraveineuse périphérique est parfois préférée dans les unités de réanimation. Dans ce sens, le but de ces études était d'étudier la cytotoxicité locale de ces médicaments, encore peu étudiée, et en particulier de la vancomycine, sur ce type de cellules endothéliales. Une toxicité cellulaire de la vancomycine sur les HUVECs avait alors été mise en évidence, dès une très faible concentration de cette dernière, de nature concentration et temps-dépendante. Une plus grande cytotoxicité avait été observée lors d'un temps de contact prolongé (mimant une perfusion continue) entre les cellules HUVECs et la vancomycine. L'alternance de mise en contact des cellules HUVECs avec la vancomycine puis pipéracilline/tazobactam n'induisait pas une perte de viabilité supplémentaire pour ces cellules.

Suite à ces travaux et dans le cadre de l'étude de l'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam, plusieurs perspectives se dessinent. Il semble pertinent d'appliquer et d'adapter le mode opératoire développé par Drouet et *al.* à l'étude de la potentielle cytotoxicité endothéliale induite par des particules issues d'une incompatibilité médicamenteuse. L'objectif initial serait d'établir la cytotoxicité endothéliale initiale issue de cette incompatibilité, pour pouvoir dans un second temps étudier l'impact et la pertinence de la mise en application des différentes stratégies cliniques évoquées dans la partie expérimentale de cette thèse sur la viabilité cellulaire. Lors de la mise au point de modèles de cultures cellulaires, plusieurs aspects sont à prendre en compte et à démontrer, tels que la compatibilité des solutions médicamenteuses testées avec le milieu de culture en termes de pH,

d'osmolarité mesurées et d'aspect visuel (absence de précipitation), selon différentes concentrations et temps de mise en contact. Cela permet de connaître les concentrations médicamenteuses seuils à ne pas dépasser pour éviter tout risque d'altération du milieu de culture avant la mise en culture des cellules. D'après la littérature, les concentrations en vancomycine testées (1-7 mg/mL) dans les travaux de Drouet et *al.* étaient très inférieures aux concentrations de vancomycine contenues dans les seringues de perfusion et pour lesquelles on observe une incompatibilité médicamenteuse lors de son entrée en contact avec le pipéracilline/tazobactam (46,50,195). Néanmoins, ces concentrations étudiées dans ces différents travaux se rapprochaient bien des concentrations retrouvées en sortie de montage de perfusion. Il faudrait préalablement s'assurer de la compatibilité du milieu de culture avec la vancomycine, acide, ou définir des solutions permettant de s'affranchir de ce paramètre lors de la mise en culture cellulaire.

DISCUSSION GENERALE

Ce travail a permis de surligner l'importance de l'optimisation des étapes de préparation et d'administration des médicaments dans la limitation de la formation de tout précipité issu d'une incompatibilité médicamenteuse au sein d'un montage de perfusion. Il a mis en évidence plusieurs stratégies prometteuses afin d'éviter la survenue de l'incompatibilité impliquant la co-perfusion de vancomycine et pipéracilline/tazobactam. Les différentes stratégies suivantes ont pu notamment être étudiées : l'utilisation d'un volume d'hydratation supplémentaire au sein du montage de perfusion et le choix des dispositifs médicaux de perfusion selon le volume commun qu'ils impliquent. Ces stratégies ont pu être évaluées conjointement à l'aide d'un comptage particulaire dynamique et d'un dosage par CLHP-UV. La combinaison de plusieurs stratégies a semblé nécessaire afin de garantir à la fois une efficacité et une sécurité clinique pour le patient.

Le premier travail publié a démontré qu'en absence d'hydratation sur le montage de perfusion, la mise à disposition de la vancomycine semblait fortement impactée par son incompatibilité avec pipéracilline/tazobactam, notamment en présence du dispositif rampe de robinets couplée à son prolongateur. La conséquence non étudiée dans le cadre de ce projet, pourrait être une efficacité moindre et un risque de se situer en dessous de la CMI cible. L'apport d'une hydratation dès 10 mL/h et l'utilisation d'un dispositif tri-lumières ont eu un impact positif sur la dose réellement administrée en sortie de montage de perfusion. Le dispositif tri-lumières court et à faible volume résiduel permettait de minimiser le volume commun partagé entre les médicaments, de garantir de ce fait un temps de contact restreint entre ces derniers et surtout une meilleure réactivité lors des changements de débits répercutés sur la ligne de perfusion (325). Les antibiotiques étudiés étant d'efficacité temps-dépendante, cet argument était non négligeable. Ainsi, quand plusieurs heures étaient nécessaires en absence d'hydratation avec le montage utilisant une rampe de robinets à un retour à l'état d'équilibre de la concentration de vancomycine, quelques minutes suffisaient avec ce dispositif. De même, sans rinçage effectif de la tubulure, la solution de pipéracilline/tazobactam perdurait plusieurs heures dans le prolongateur de la rampe de robinets en absence d'hydratation alors que le délai de suppression de toute

concentration mesurable dans la tubulure était presque instantané avec le dispositif tri-lumières. Le laboratoire avait déjà mis en évidence dans des travaux antérieurs l'apport des dispositifs multi-lumières à faibles volumes résiduels pour obtenir des retours rapides au débit massique attendu après modification du débit sur une ligne de perfusion (198,303,326). Ces différents travaux allaient dans le sens d'autres publications mettant en avant le rôle du volume mort et des débits d'administration sur les doses délivrées aux patients au cours du temps de perfusion (302,305,327). Nos résultats surlignaient aussi que l'ajout d'une hydratation permettait une meilleure réactivité et un délai beaucoup plus court du retour à une concentration à l'équilibre. Les modifications de débits avaient un impact moindre sur les délais de retour au plateau de débit massique en présence de débits plus importants (ici avec 20 mL/h de SSI), comme évoqué par Lannoy et *al.* (303). Les résultats de comptage particulaire dynamique ont néanmoins mis en évidence une charge particulaire (particules $\geq 10 \mu\text{m}$) apparaissant plus imprévisible et plus conséquente aux périodes de changements des débits avec le montage tri-lumières. Il est à noter que ce dispositif ne disposait pas de valves anti-retours mais de valves bidirectionnelles, ce qui pourrait influencer sur ce résultat. Une hypothèse formulée est un délai de solubilisation moindre en présence d'un précipité issu de cette incompatibilité lors de l'utilisation d'un dispositif à faible volume résiduel plutôt qu'en présence d'un prolongateur de rampe de robinets. Peu d'études évoquent l'apport des dispositifs multi-lumières dans la limitation du risque de survenue d'une incompatibilité médicamenteuse (196). Perez et *al.* avaient évoqué dans leur étude 49% d'incompatibilités évitées à l'aide de l'utilisation d'un dispositif multi-lumières contre 82% non évitées en présence d'un ensemble de perfusion avec rampe de robinets (196). De plus, l'étude d'un dispositif à faible volume résiduel et à 9 lumières séparées avait souligné son intérêt pour réduire les perturbations de débits entre médicaments et avait aussi permis de réduire la charge particulaire en présence d'une multiperfusion ((195). Ces résultats n'allaient pas dans le sens des résultats obtenus ici avec le dispositif tri-lumières concernant la charge particulaire. Des différences au niveau du protocole et des caractéristiques des dispositifs étudiés pouvaient en partie l'expliquer. Foinard et *al.* dans leur étude portant sur l'incompatibilité furosémide/midazolam montraient que le volume de support hydrique ne permettait pas toujours de réduire la charge particulaire issue d'un précipité médicamenteux et que l'utilisation d'un dispositif à faible volume résiduel ou une diminution des concentrations initiales permettait de limiter ce risque (170). Cet article

renforçait l'idée qu'une approche couplant plusieurs stratégies est nécessaire à l'optimisation d'un montage de perfusion présentant une incompatibilité.

La nature des particules issues de l'incompatibilité reste aussi à caractériser. Le résumé d'un article allemand avait déjà évoqué que l'adsorption de la vancomycine sur le filtre était minime et n'était pas cliniquement significative. Cette conclusion rejoignait celle de l'étude de Masse et *al.* qui préconisait une filtration à 0,22 µm des solutions de vancomycine préparées sans observer de phénomène d'interaction contenu-contenant avec le filtre (215,221). Les montages de perfusion témoins réalisés et analysés par le Qicpic® ont indiqué qu'une grande partie de la charge particulaire était issue de la seringue de vancomycine concentrée à 20,8 mg/mL. Ces résultats pouvaient être liés à la charge particulaire initialement mesurés pour la seringue de vancomycine de 20,8mg/mL. Elle ne respectait pas les préconisations de la pharmacopée européenne pour les particules ≥ 10 µm de diamètre alors qu'elle les respectait pour les particules ≥ 25 µm. Ce résultat était concordant avec les résultats de comptage particulaire observés dans plusieurs études de stabilité portant sur la vancomycine. Ces études avaient même indiqué la présence de particules ≥ 10 µm à 60 et 80 mg/mL de vancomycine reconstituée avec du SSI après filtration à 0,22 µm. Ce résultat avait été attribué à la composition de la vancomycine Sandoz® formulée avec du mannitol. Il corroborait bien avec la possibilité de retrouver des particules $> 0,22$ µm même après filtration à 0,22 µm. Les seringues de 25 mg/mL filtrées permettaient de diminuer significativement la charge particulaire ≥ 10 µm et ≥ 25 µm (215). Les seringues de 80 mg/mL aboutissaient même à la formation d'un gel 12 heures après dilution dans du SSI à température ambiante, comme constaté par l'étude de D'huart et *al.* pour des concentrations similaires préparées avec du SSI au bout de 48 heures (215,328). Ces résultats laissent penser que le filtre de 0,22 µm est un atout pour réduire la charge particulaire à la fois induite par la préparation de vancomycine mais aussi par son incompatibilité avec pipéracilline/tazobactam.

Plusieurs perspectives de recherche actuellement en cours pourraient potentialiser l'efficacité des stratégies d'ajout d'une hydratation combinée à l'utilisation d'un dispositif de faible volume résiduel. Nous pouvons premièrement citer l'utilisation des filtres en lignes de 0,22 µm, qui avaient démontré leur efficacité lorsqu'ils étaient disposés au plus près du patient dans l'étude de Perez et *al.* (211). Deuxièmement, la

vancomycine pourrait être diluée initialement dans son contenant de perfusion, ce qui nécessiterait l'emploi de poches de perfusion. Cette stratégie, inspirée de travaux antérieurs du laboratoire, a déjà montré l'impact de la dilution de la vancomycine sur le risque d'incompatibilité au sein d'un montage de perfusion en termes de charge particulière retrouvée (195). Nous pourrions nous appuyer sur le mode opératoire décrit en exemple par le *Children's Health Ireland* (329). Ce protocole indique de nombreuses étapes de préparation, ce qui semble à fort risque d'erreurs en clinique et ce qui renforce l'importance de développer aujourd'hui des préparations de vancomycine en CIVAS ou des pré-mélanges (279). Cette notion de standardisation des préparations pour perfusions intraveineuses est de plus en plus évoquée ces dernières années (52,330,331). Cette problématique du sur-remplissage des poches fournies par les industriels par rapport à la valeur du volume indiqué sur la poche est décrite dans la littérature mais peu connue des professionnels de santé (332). Elle a été évoquée récemment par notre laboratoire pour la comparaison de la préparation de solutions de noradrénaline à partir de seringue, poches pré-remplies et de poches vides (333). Les résultats montraient que la préparation des solutions à partir des seringues et des poches vides était plus précise que des poches pré-remplies. Cohen et *al.* indiquent dans leur article que les poches de solution parentérale disposent d'un volume supérieur à celui inscrit sur l'étiquette du produit et que cette quantité peut être variable d'un fabricant à l'autre et d'une poche à l'autre car les poches peuvent être perméables à l'oxygène et soumises à évaporation (334). C'est une source d'erreur non négligeable qui peut avoir des répercussions cliniques. Cette valeur couplée à un non-rinçage de la tubulure en fin de perfusion entraîne une perte de dose non négligeable pour le patient. La seconde problématique associée à l'administration des antibiotiques en poche concerne donc l'importance du rinçage du prolongateur de la pompe pour perfusion, qui peut en cas d'omission, mener à des risques de sous-dosages thérapeutiques dus au volume mort non négligeable. Des études indiquent que jusqu'à 21% à 40% de la dose d'antibiotiques peut être perdue de cette façon (335,336) et cette perte est majorée pour les poches de 50 mL comme une étude l'indique pour le Zosyn® (337). Cette stratégie de dilution est cependant complexe à mettre en œuvre dans les services de réanimation où les patients sont souvent en restriction hydrique et pour lesquels les présentations sous formes de seringues sont plus adaptées.

Enfin, de nombreuses publications se sont intéressées au mode de préparation des antibiotiques injectables. Tout d'abord, en termes de pH et d'osmolalité, il est connu que le choix du diluant et du facteur de dilution impacte principalement l'osmolalité et dans une moindre mesure le pH. Ces caractéristiques peuvent conditionner le choix de préparation d'un médicament en poche ou en seringue. Les solutions de vancomycine préparées en seringues et poches dans le cadre de cette étude ont montré leur caractère acide avec un pH proche de 3, qui ne semble néanmoins pas responsable de sa toxicité (309). Cette nature acide est connue de la littérature (279,338,339) et contribue aux recommandations d'administration de la vancomycine par voie veineuse centrale pour éviter tout risque d'irritation veineuse. Hadaway et *al.* indiquent que le débit sanguin de la veine cave supérieure est de l'ordre de 2000 mL/min et permet ainsi une hémodilution rapide du médicament (339). Concernant l'osmolalité, différentes définitions ressortent à propos des risques associés à une hyperosmolarité (340). *L'infusion Standard of Practice* indique que les solutions de plus de 500 mOsmoles/L ne doivent pas être administrées par voie veineuses périphériques. L'osmolalité des solutions de vancomycine ont montré une meilleure isotonie lors de leur reconstitution avec du SSI, ce qui conforte le choix du service de Saint-Antoine de privilégier une reconstitution dans ce diluant. Cette notion avait été évoquée par l'étude de Masse et *al.* (215). L'osmolalité du pipéracilline/tazobactam observée dans notre étude confirme son caractère hyperosmolaire par rapport à celui du sang, de l'ordre de 290 mOsm/L (338). Grazitua et *al.* avaient montré que le risque de phlébite était important pour les solutions > 600 mOsm/L et que la durée et les débits d'administrations impactaient ce risque. Ce point est important à noter avec le développement de l'administration prolongée de pipéracilline/tazobactam par voie veineuse périphérique (341). Très peu d'études évoquent ce risque et son administration est considérée comme sûre malgré cette valeur (311). Les solutions de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam ont montré aussi une reconstitution difficile et plus lente en présence de SSI qu'avec de l'eau pour préparation injectable. Au sujet de la méthode de reconstitution de la vancomycine, Foinard et *al.* avaient évoqué des variations de concentration de vancomycine observées lors de sa préparation dans une seringue, attribuables au choix du solvant mais aussi à la réalisation non systématique d'un mélange homogène du lyophilisat (342). Des variations de doses avaient été observées selon le mode de préparation des seringues de 20 mL préparées. Ce phénomène d'imprécision des concentrations préparées avait été

évoqué par une autre publication (343), pour laquelle les concentrations obtenues dans les seringues de vancomycine étaient en moyenne 7% plus faibles que les concentrations prescrites (343). Plusieurs procédés existent actuellement à l'hôpital afin de réduire ces écarts. Un article évoque que les hôpitaux devraient proposer des programmes de formation décrivant la technique de préparation à appliquer (344). Les auteurs décrivent des vidéos prises lors de la préparation de différentes solutions par les IDE, avec pour les solutions de vancomycine un mélange post-reconstitution dans son flacon d'origine inférieur à 10 seconde pour une majorité des vidéos réalisées ainsi que après dilution dans son contenu final (344). De même, pipéracilline/tazobactam est connu pour potentiellement induire des temps de reconstitution différents selon les fabricant (345). Cette différence serait non pas à incriminer aux excipients, mais dépendante de la morphologie de la poudre solide, de son processus de séchage et de la manière de mélanger manuellement le flacon. Une importance particulière est donnée au respect des conditions de préparation des antibiotiques, qui sont fréquemment évoqués dans la littérature. Dans ce cadre de ce travail de thèse, il a été choisi de procéder selon la méthode de mélange des solutions en seringue développée par l'équipe de Garrigue et *al.* Les solutions de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam ont été reconstituées et diluées dans leurs seringues selon le mode opératoire suivant : 1) aspiration d'une petite quantité d'air dans la seringue puis 2) retournement de la seringue cinq fois de suite à 180°C (346). Son étude avait aussi démontré une absence de différence significative pour l'étude de l'impact de l'ordre de mélange dans la seringue sur la précision de dose retrouvée (d'abord diluant puis médicament reconstitué ou ordre inverse), tant que le mélange était convenablement réalisé. Les solutions ont ainsi ici été préparées par aspiration de la solution médicamenteuse reconstituée en premier puis du diluant. Les bulles d'air contenues dans les seringues étaient ensuite systématiquement éliminées (347). Malgré cette méthodologie, des différences de concentrations ont pu être observées par rapport à la valeur théorique, que ce soit pour les poches ou les seringues de vancomycine, ce qui avait déjà été mis en évidence par les travaux de Masse et *al.* (215). La méthode de reconstitution et de dilution des solutions pourrait de ce fait être optimisée.

La deuxième partie de ce travail consacrée à la recherche de paramètres cliniques permettant d'évaluer les conséquences potentielles de l'administration de médicaments incompatibles aux patients a montré ses limites. Ni l'étude de l'ETCO₂,

ni les dosages sanguins en vancomycine et en pipéracilline/tazobactam n'ont permis d'aboutir à des conclusions. La culture cellulaire a aussi montré ses contraintes, à la fois par le risque d'incompatibilité du milieu de culture avec la vancomycine mais aussi par les conditions de culture cellulaire statique qui ne permettent pas d'extrapoler totalement les résultats obtenus à la clinique. Cette difficulté est bien connue de la littérature, qui voit émerger de nouvelles stratégies avec la création d'algorithme et de modèle de prédiction du risque de survenue de précipités médicamenteux (60,231,348–350) ainsi que de nouveaux dispositifs favorisant l'étude *in vitro* de la précipitation des médicaments (351).

CONCLUSION

Les problématiques associées aux incompatibilités médicamenteuses rentrent dans un vaste champ d'étude. Les résultats présentés dans le cadre de ce travail de thèse ont montré la complexité de compréhension des mécanismes entrant en jeu pour l'incompatibilité vancomycine/pipéracilline/tazobactam. La difficulté actuelle est de pouvoir définir un consensus de stratégies applicables à l'ensemble des incompatibilités médicamenteuses. Il semble par contre évident que seule l'association de plusieurs stratégies, soit une approche multimodale, permet de limiter l'ensemble des risques associés à l'administration de médicaments incompatibles. Les stratégies étudiées dans le cadre de cette incompatibilité ont indiqué un apport bénéfique à l'ajout d'un support hydrique et à l'utilisation de dispositifs de perfusion à faible volume résiduel. Néanmoins, les résultats présentés montrent le nécessaire compromis à réaliser entre les différentes stratégies pour obtenir à la fois une sécurité et une efficacité clinique pour le patient.

Le but de cette étude était de pouvoir répondre à une problématique clinique par transposition *in vitro* d'un montage de perfusion. Un retour d'expérience pourra prochainement être planifié avec l'équipe de réanimation médicale de l'hôpital Saint-Antoine à Paris, initiatrice de ce projet. Les principaux messages cliniques qu'il convient de retenir et qui pourront être abordés lors de cette restitution sont les suivants :

- Une attention toute particulière doit être portée aux montages de perfusion complexes impliquant l'administration conjointe d'un nombre important de médicaments impliquant de se documenter systématiquement à l'aide de plusieurs bases de données pour tout questionnement sur leur compatibilité médicamenteuse. Ces recherches doivent définir tous les paramètres pouvant interférer avec ce risque d'incompatibilité (environnement, spécialités versus génériques, concentration, etc.).
- Trois situations peuvent ensuite être envisagées :
 - 1) Les médicaments sont de caractères compatibles et peuvent être administrés de manière simultanée sur la même voie de perfusion,

- 2) Les médicaments sont connus dans la littérature pour leur incompatibilité physico-chimique, ce qui amène à réfléchir à différentes possibilités telles que l'utilisation d'une voie de perfusion dédiée pour l'un des médicaments, d'une administration reportée/séquencée seulement si l'efficacité clinique n'en est pas impactée (exemple des antibiotiques temps-dépendants) ou bien à un changement de voie d'administration selon les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments.
 - 3) Les données de compatibilité sont inexistantes pour les couples médicamenteux étudiés ou bien les médicaments sont incompatibles, et il n'est pas possible de différer l'administration ou de trouver une autre solution que de les associer. Leur administration simultanée amène à réfléchir aux conséquences cliniques délétères qui pourraient en découler et aux stratégies à déployer en amont.
- Dans le cas 3), qui correspond donc à des conditions cliniques bien particulières, le travail de thèse a permis d'identifier les solutions suivantes lors de l'administration simultanée de vancomycine et de pipéracilline/tazobactam :
- Le positionnement d'une hydratation dès 10 mL/h a permis de significativement réduire le risque de précipitation dans les tubulures de perfusion ainsi qu'une meilleure réactivité dans la précision des débits massiques administrés. Cette alternative n'est à envisager qu'en absence de restrictions hydriques chez le patient.
 - L'utilisation de dispositifs multi-lumières à faible volume résiduel a permis une constance des débits massiques relevés pour la vancomycine, aux périodes de changements de débits, gage de maintien de l'efficacité.

La combinaison de ces deux stratégies a semblé constituer le meilleur compromis en termes d'efficacité et de sécurité pour le patient et est celle qui devrait être préférentiellement employée dans ce cas précis d'incompatibilité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. République française. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. avr 16, 90apr. J.-C. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023865866/>
2. Haute Autorité de Santé. Les erreurs associées aux produits de santé déclarées dans la base EIGS [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2021 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3231881/fr/les-erreurs-associees-aux-produits-de-sante-declarees-dans-la-base-eigs
3. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences. *Int J Qual Health Care*. févr 2005;17(1):15-22.
4. Cousins D, Dewsbury C, Matthew L, Nesbitt I, Warner B, Chamberlain J, et al. Safety in doses: medication safety incidents in the NHS. London: National Patient Safety Agency (NPSA); 2007.
5. Palmero d'Espagne D. Évaluation du processus médicamenteux et mise en place de mesures pour améliorer et sécuriser l'emploi des médicaments chez les nouveau-nés hospitalisés [Internet] [Doctorat]. [Genève]: Faculté des sciences; 2017. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/these_dpalmero_2017.pdf
6. ANSM. Guichet Erreurs Médicamenteuses : Présentation et bilan depuis la mise en place [Internet]. 2009 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/GUICHET_EM.pdf
7. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2004;59(11):815-7.
8. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 1 oct 2008;65(19):1834-40.
9. 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.
10. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2019;75(2):179-87.

11. Machotka O, Manak J, Kubena A, Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomedical Papers*. 3 déc 2015;159(4):652-6.
12. 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*. juin 2020;9(2):106-11.
13. D'Huart E, Vigneron J, Demoré B. Physical Compatibility of Intravenous Drugs Commonly Used in Intensive Care Units: An Observational Study and Physical Compatibility Laboratory Tests on Anti-Infective Drugs. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 1 mars 2019;4(1):29-40.
14. Tardy C, Maison O, Faudel A, Sarfati L, Iroir G, Rioufol C, et al. Incompatibilités médicamenteuses physico-chimiques en unités de soins intensifs : état des lieux et mise en place de mesures préventives. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 mars 2017;52(1):e18.
15. 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.
16. Neininger MP, Buchholz P, Frontini R, Kiess W, Siekmeyer W, Bertsche A, et al. Incompatible intravenous drug combinations and respective physician and nurse knowledge: a study in routine paediatric intensive care. *Eur J Hosp Pharm*. juill 2019;26(4):214-7.
17. Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen TWR. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child*. sept 2010;95(9):745-8.
18. 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.
19. Stucki C. Contribution à la sécurisation du processus de préparation des médicaments en anesthésiologie [Internet] [Doctorat]. [Genève]: Faculté des sciences; 2010 [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/rd/theses/stucki_cyril_these.pdf
20. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care*. oct 2003;12(5):343-7.
21. 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.
22. Häni C, Vonbach P, Fonzo-Christe C, Russmann S, Cannizzaro V, Niedrig DF. Evaluation of Incompatible Coadministration of Continuous Intravenous Infusions in a Pediatric/Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 1 nov 2019;24(6):479-88.

23. Kähny-Simonius J. [Drug incompatibilities. Problems in the simultaneous administration of drugs in infusions]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 16 nov 1993;82(46):1320-7.
24. Hanifah S. The compatibility of multiple intravenous (IV) drugs administered simultaneously [Internet] [Doctorat]. [Bathurst, Australie]: Université de Charles Sturt; 2016 [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://researchoutput.csu.edu.au/ws/portalfiles/portal/93099874/Hanifah_Suci_thesis.pdf
25. Trissel L. Handbook on injectable drugs. Twentieth ed. AHFS' drug information; 2018. 1465 p. (ASHP's Guide to IV Compatibility and Stability).
26. Gross-Rother J, Blech M, Preis E, Bakowsky U, Garidel P. Particle Detection and Characterization for Biopharmaceutical Applications: Current Principles of Established and Alternative Techniques. *Pharmaceutics.* 19 nov 2020;12(11):E1112.
27. 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.
28. Humbert-Delaloye V. Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire [Internet] [Doctorat]. [Genève]: Faculté des sciences; 2012 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27732>
29. Lambart L. Prévention du risque d'incompatibilité médicamenteuse : mise à disposition d'un outil pratique [Internet] [Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie]. [Nantes]: Faculté de pharmacie; 2021 [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://archive.bu.univ-nantes.fr>
30. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm.* 15 févr 2009;66(4):348-57.
31. Perez M. Evaluation de différentes stratégies de prévention des incompatibilités médicamenteuses dans le contexte de la perfusion continue [Internet] [Doctorat]. [Lille]: Ecole Doctorale Biologie Santé; 2015 [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2015LIL2S020>
32. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mai 2005;8(3):297-303.
33. Fresenius Kabi. Résumé des caractéristiques du produit. Mannitol injectable, USP [Internet]. 2021 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/documents/Mannitol-Prescribing-Information-FR-092721-2.pdf>
34. Birch C, Hogan C, Mahoney G. Co-Administration of Drugs and Blood Products.

Anaesth Intensive Care. 1 avr 2001;29(2):137-40.

35. Yalkowsky SH, Krzyzaniak JF, Ward GH. Formulation-Related Problems Associated with Intravenous Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 juill 1998;87(7):787-96.
36. 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*. août 2010;32(4):520-9.
37. Markowsky SJ, Kohls PR, Ehresman D, Leppik I. Compatibility and pH variability of four injectable phenytoin sodium products. *Am J Hosp Pharm*. mars 1991;48(3):510-4.
38. Giacona N, Bauman JL, Siepler JK. Crystallization of three phenytoin preparations in intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm*. avr 1982;39(4):630-4.
39. 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.
40. Trissel LA. Drug compatibility differences with propofol injectable emulsion products. *Crit Care Med*. févr 2001;29(2):466-8.
41. Han J, Davis SS, Washington C. Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. *Int J Pharm*. 14 mars 2001;215(1-2):207-20.
42. Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. *Anesth Analg*. sept 2003;97(3):769-71.
43. Nemeč K, Germ E, Schulz-Siegmund M, Ortner A. The effect of nimodipine, fentanyl and remifentanyl intravenous products on the stability of propofol emulsions. *Pharmazie*. févr 2009;64(2):94-7.
44. Kohut J III, Trissel LA, Leissing NC. Don't ignore details of drug-compatibility reports. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1 oct 1996;53(19):2339.
45. Murney P. To mix or not to mix – compatibilities of parenteral drug solutions. *Aust Prescr*. 1 août 2008;31(4):98-101.
46. Wade J, Cooper M, Ragan R. Simulated Y-Site Compatibility of Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam. *Hosp Pharm*. mai 2015;50(5):376-9.
47. LeBelle MJ, Savard C, Gagnon AL. Compatibility of Morphine and Midazolam or Haloperidol in Parenteral Admixtures. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy [Internet]*. 29 juin 1995 [cité 25 oct 2022];48(3). Disponible sur: <https://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/2274>
48. Schrijvers D, Tai-Apin C, De Smet MC, Cornil P, Vermorcken JB, Bruyneel P.

Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther.* août 1998;23(4):311-4.

49. Park I, Lee SJ. Factors Affecting Precipitation of Vancomycin and Ceftazidime on Intravitreal Injection. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* févr 2013;29(1):23-6.

50. O'Donnell JN, Venkatesan N, Manek M, Rhodes NJ, Scheetz MH. Visual and absorbance analyses of admixtures containing vancomycin and piperacillin-tazobactam at commonly used concentrations. *Am J Health Syst Pharm.* 15 févr 2016;73(4):241-6.

51. Humbert-Delaloye V, Berger-Gryllaki M, Voirol P, Testa B, Pannatier A. Screening for physicochemical incompatibilities of intravenous drugs in intensive care units: the case of monobasic potassium phosphate and furosemide. *Eur J Hosp Pharm.* 1 janv 2015;22(1):56-8.

52. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm.* 1 sept 2008;65(17):1648-54.

53. Nichols KR, Demarco MW, Vertin MD, Knoderer CA. Y-site compatibility of vancomycin and piperacillin/tazobactam at commonly utilized pediatric concentrations. *Hosp Pharm.* janv 2013;48(1):44-7.

54. Négrier L, Martin Mena A, Lebuffe G, Maury É, Gaudy R, Degand F, et al. Simultaneous infusion of two incompatible antibiotics: Impact of the choice of infusion device and concomitant simulated fluid volume support on the particulate load and the drug mass flow rates. *Int J Pharm.* 24 sept 2022;627:122220.

55. Chan P, Heatherly K, Kupiec TC, Trissel LA. Compatibility of caspofungin acetate injection with other drugs simulated y-site coadministration. *Int J Pharm Compd.* juin 2008;12(3):276-8.

56. Levadoux E, Sautou V, Bazin JE, Schoeffler P, Chopineau J. Medical plastics: compatibility of alfentanil and propofol alone or mixed stability of the alfentanil-propofol mixture. *International Journal of Pharmaceutics.* 17 févr 1996;127(2):255-9.

57. Humbert-Delaloye V, Berger-Gryllaki M, Voirol P, Gattlen L, Pannatier A. In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice.* 1 avr 2013;20(2):110-6.

58. Wu Z, Hassan D, Shaw JP. In-vitro prediction of bioavailability following extravascular injection of poorly soluble drugs: an insight into clinical failure and the role of delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* oct 2013;65(10):1429-39.

59. Li P, Vishnuvajjala R, Esmail Tabibi S, Yalkowsky SH. Evaluation of in Vitro Precipitation Methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1 févr 1998;87(2):196-9.

60. Johnson JLH, He Y, Yalkowsky SH. Prediction of Precipitation-Induced Phlebitis: A

Statistical Validation of an In Vitro Model. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 août 2003;92(8):1574-81.

61. Surakitbanharn Y, Simamora P, Ward GH, H. Yalkowsky S. Precipitation of pH solubilized phenytoin. *International Journal of Pharmaceutics*. 22 août 1994;109(1):27-33.

62. 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.

63. Benaji B, Dine T, Luyckx M, Gressier B, Brunet C, Goudaliez F, et al. Stability and compatibility studies of zorubicin in intravenous fluids and PVC infusion bags. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1 avr 1996;14(6):695-705.

64. Ahmed Jibril. Stabilité et produits de dégradation des perfusions de ceftazidime chez les patients pédiatriques avec mucoviscidose [Internet] [Master en pharmacie]. [Université de Genève]: Faculté des sciences; 2013 [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_travail_de_recherche_2013_ahmed.pdf

65. Pharmacopée européenne (Edqm). Formes pharmaceutiques: préparations parentérales [Internet]. 10.8. 2021 [cité 10 oct 2022]. (Chapitre 7). Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/default/0520F.htm>

66. Driscoll DF, Ling PR, Bistrrian BR. Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. *Clin Nutr*. oct 2006;25(5):842-50.

67. Driscoll DF, Ling PR, Andersson C, Bistrrian BR. Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. juin 2009;33(3):327-35.

68. Driscoll DF, Ling PR, Silvestri AP, Bistrrian BR. Fine vs. coarse complete all-in-one admixture infusions over 96 hours in rats: fat globule size and hepatic function. *Clin Nutr*. déc 2008;27(6):889-94.

69. Bouchoud L. Formulation et impact clinique de nutriments parentéraux standards pour le prématuré et sécurisation du processus d'administration par des études de compatibilité physicochimique [Internet] [Doctorat]. [Genève et Lausanne]: Faculté des sciences; 2012 [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:21987>

70. Freitas RA. Nanomedicine [Internet]. Vol. I: Basic Capabilities. Austin, TX: Landes Bioscience; 1999 [cité 5 déc 2022]. 1 p. Disponible sur: <http://www.nanomedicine.com/NMI/8.2.1.2.htm>

71. Nilsson N, Nezvalova-Henriksen K, Tho I. Emulsion Stability of Different Intravenous Propofol Formulations in Simulated Co-Administration with Remifentanyl Hydrochloride. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 1 juin 2019;4(2):77-87.
72. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg*. déc 2003;97(6):1646-51.
73. Poulin H. Lidocaïne et Propofol: mélanger ou ne pas mélanger? [Internet]. Journée scientifique des résidents en anesthésiologie présenté à; 2018 avr 21 [cité 10 nov 2022]; Université de Montréal. Disponible sur: https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2018/04/Heloise-Poulin_Lidocaïne-et-Propofol.pdf
74. Ball PA, Bethune K, Fox J, Ledger R, Barnett M. Particulate contamination in parenteral nutrition solutions: still a cause for concern? *Nutrition*. déc 2001;17(11-12):926-9.
75. Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child*. déc 1992;67(12):1475-7.
76. Lye ST, Hwang NC. Glass particle contamination: is it here to stay? *Anaesthesia*. 2003;58(1):93-4.
77. Van Boxtel T, Pittiruti M, Arkema A, Ball P, Barone G, Bertoglio S, et al. WoCoVA consensus on the clinical use of in-line filtration during intravenous infusions: Current evidence and recommendations for future research. *J Vasc Access*. 28 janv 2021;1129729821989165.
78. Garvan JM, Gunner BW. The harmful effects of particles in intravenous fluids. *Med J Aust*. 4 juill 1964;2:1-6.
79. Benlabeled 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*. 2019;38(2):173-80.
80. El-Hadeuf W. Les particules dans les médicaments destinés à l'usage parentéral: cas pratique d'une validation de méthode [Internet] [Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie]. [Grenoble]: Faculté de pharmacie; 2014 [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121107/document>
81. Hecker JF, Fisk GC, Lewis GB. Phlebitis and extravasation (« tissueing ») with intravenous infusions. *Med J Aust*. 26 mai 1984;140(11):658-60.
82. 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.
83. Backhouse CM, Ball PR, Booth S, Kelshaw MA, Potter SR, McCollum CN. Particulate contaminants of intravenous medications and infusions. *J Pharm Pharmacol*. avr 1987;39(4):241-5.

84. 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.
85. Schroeder HG, DeLuca PP. Particulate matter assessment of a clinical investigation on filtration and infusion phlebitis. *Am J Hosp Pharm.* juin 1976;33(6):543-6.
86. Hill SE, Heldman LS, Goo ED, Whippo PE, Perkinson JC. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 1996;20(1):81-7.
87. Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition: a case report and description of the high-resolution CT findings. *Chest.* mars 1999;115(3):892-5.
88. 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.
89. Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* avr 1989;13(2):209-13.
90. Strickland S, Pena E, Walker AE. Fatal foreign-body granulomatous pulmonary embolization due to microcrystalline cellulose in a patient receiving total parenteral nutrition: all crystals are not what they seem. *Forensic Sci Med Pathol.* juin 2015;11(2):255-61.
91. Nehen AM, Damgaard-Jensen L, Hansen PE. Foreign body embolism of retinal arteries as a complication of carotid angiography. *Neuroradiology.* 1 avr 1978;15(2):85-8.
92. Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2002;165(4):514-20.
93. Shannon P, Billbao JM, Marotta T, Terbrugge K. Inadvertent foreign body embolization in diagnostic and therapeutic cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2006;27(2):278-82.
94. Walpot H, Franke RP, Burchard WG, Agternkamp C, Müller FG, Mittermayer C, et al. [Particulate contamination of infusion solutions and drug additives in the framework of long-term intensive therapy. 2. An animal model]. *Anaesthesist.* nov 1989;38(11):617-21.
95. Fischl M, Narins CR. Coronary embolization of a gauze fragment: a cautionary case report. *Catheter Cardiovasc Interv.* déc 2005;66(4):570-2.
96. Vosburg SK, Jones JD, Manubay JM, Ashworth JB, Benedek IH, Comer SD. Assessment of a formulation designed to be crush-resistant in prescription opioid abusers. *Drug*

Alcohol Depend. 1 nov 2012;126(0):206-15.

97. Partanen TA, Vikatmaa P, Tukiainen E, Lepäntalo M, Vuola J. Outcome after injections of crushed tablets in intravenous drug abusers in the Helsinki University Central Hospital. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* juin 2009;37(6):704-11.
98. Ganesan S, Felo J, Saldana M, Kalasinsky VF, Lewin-Smith MR, Tomaszefski JF. Embolized crosopovidone (poly[N-vinyl-2-pyrrolidone]) in the lungs of intravenous drug users. *Mod Pathol.* avr 2003;16(4):286-92.
99. Amass T, Cumplido J, Aswad B, Whittenhall M, Ventetuolo C, Klinger J. Rapid development of pulmonary hypertension and right ventricular failure due to large vessel intravascular microcrystalline cellulosis in an intravenous drug user. *Pulm Circ.* mars 2020;10(1):2045894020907871.
100. Hammar SP, Williams MG, Dodson RF. Pulmonary granulomatous vasculitis induced by insoluble particulates: a case report. *Ultrastruct Pathol.* déc 2003;27(6):439-49.
101. Wong LC, Chang H, Su JM, Wu TC, Tseng CH. Pulmonary granulomatosis associated with insoluble fillers in a heroin addict. *J Formos Med Assoc.* mars 2003;102(3):198-201.
102. Houck RJ, Bailey GL, Daroca PJ, Brazda F, Johnson FB, Klein RC. Pentazocine abuse. Report of a case with pulmonary arterial cellulose granulomas and pulmonary hypertension. *Chest.* févr 1980;77(2):227-30.
103. Goldberg I, Bahar A, Yosipovitch Z. Gangrene of the upper extremity following intra-arterial injection of drugs. A case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* sept 1984;(188):223-9.
104. Segal A, Dowling JP, Ireton HJ, Rhodes HC, Thomas GW, Kerr PG, et al. Granulomatous glomerulonephritis in intravenous drug users: a report of three cases in oxycodone addicts. *Hum Pathol.* nov 1998;29(11):1246-9.
105. Lynn KL, Pickering W, Gardner J, Bailey RR, Robson RA. Intravenous drug use and glomerular deposition of lipid-like material. *Nephron.* nov 1998;80(3):274-6.
106. Anderson RJ, Corbett B, Ly BT. A Case of Acute Pericarditis Following Intravenous Injection of Crushed Morphine Tablets. *J Psychoactive Drugs.* déc 2016;48(5):355-8.
107. Bouquié R, Wainstein L, Pilet P, Mussini JM, Deslandes G, Clouet J, et al. Crushed and Injected Buprenorphine Tablets: Characteristics of Princeps and Generic Solutions. *PLOS ONE.* 4 déc 2014;9(12):e113991.
108. Cheema A, Chaughtai S, Mazahir U, Roy M, Hossain MA. An Unusual and Fatal Cause of Miliary Nodules on Chest Radiography. *J Clin Med.* 29 juin 2018;7(7):E164.
109. Vella EJ, Edwards CW. Death from pulmonary microembolisation after intravenous

- injection of temazepam. *BMJ : British Medical Journal*. 7 juill 1993;307(6895):26.
110. Jack T, Brent BE, Boehne M, Müller M, Sewald K, Braun A, et al. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. avr 2010;36(4):707-11.
111. Ramot Y, Amir G, Willenz EP, Nyska A. Foreign-Body Granulomas within Intramyocardial Arteries in a Transcoronary Safety Assessment in Pigs. *Toxicol Pathol*. 1 avr 2008;36(3):385-7.
112. Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. *Can J Anaesth*. avr 1998;45(4):347-51.
113. Powis G, Kovach JS. Disposition of bisantrene in humans and rabbits: evidence for intravascular deposition of drug as a cause of phlebitis. *Cancer Res*. févr 1983;43(2):925-9.
114. Davio SR, McShane MM, Kakuk TJ, Zaya RM, Cole SL. Precipitation of the renin inhibitor ditekiren upon i.v. infusion; in vitro studies and their relationship to in vivo precipitation in the cynomolgus monkey. *Pharm Res*. janv 1991;8(1):80-3.
115. Kovach JS, Buck M, Tsukamoto T, Odegaard A, Lieber MM. Regional targeting of bisantrene by directed intravascular precipitation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1985;15(3):192-5.
116. Lieber MM, Welch TJ, Johnson CM, Farrow GM, Buck M, Kovach JS. Directed intravascular precipitation of bisantrene for pelvic malignant lesions: preclinical studies. *Mayo Clin Proc*. mars 1986;61(3):173-9.
117. Delaney FT, MacMahon PJ. An update on epidural steroid injections: is there still a role for particulate corticosteroids? *Skeletal Radiol*. 29 sept 2022;
118. Kanke M, Simmons GH, Weiss DL, Bivins BA, DeLuca PP. Clearance of ¹⁴¹C3-labeled microspheres from blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in beagle dogs. *J Pharm Sci*. juill 1980;69(7):755-62.
119. Ilium L, Davis SS, Wilson CG, Thomas NW, Frier M, Hardy JG. Blood clearance and organ deposition of intravenously administered colloidal particles. The effects of particle size, nature and shape. *International Journal of Pharmaceutics*. 1 oct 1982;12(2):135-46.
120. 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 Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1 janv 2015;69(1):123-39.
121. 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.

122. Reyes G, Mander GS, Husayni TS, Sulayman RF, Jaimovich DG. In-vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs in a central venous catheter with a decreased port to port distance. *Crit Care*. 1999;3(1):51-3.
123. Rose M, Currow DC. The need for chemical compatibility studies of subcutaneous medication combinations used in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2009;23(3):223-30.
124. Hayward J. Syringe driver compatibility [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.safercare.vic.gov.au/sites/default/files/2021-02/GUIDANCE_Syringe%20driver%20compatibility%20FINAL_0.pdf
125. Lifshitz T, Lapid-Gortzak R, Finkelman Y, Klemperer I. Vancomycin and ceftazidime incompatibility upon intravitreal injection. *Br J Ophthalmol*. janv 2000;84(1):117-8.
126. Poignet B, Rousseau A, Labetoulle M. Intravitreal precipitation of vancomycin and ceftazidime. *J Fr Ophtalmol*. févr 2021;44(2):275-6.
127. Bouattour Y, Neflot-Bissuel F, Traïkia M, Biesse-Martin AS, Frederic R, Yessaad M, et al. Cyclodextrins Allow the Combination of Incompatible Vancomycin and Ceftazidime into an Ophthalmic Formulation for the Treatment of Bacterial Keratitis. *Int J Mol Sci*. 29 sept 2021;22(19):10538.
128. Noh GM, Nam KY, Lee SU, Lee SJ. Precipitation of Vancomycin and Ceftazidime on Intravitreal Injection in Endophthalmitis Patients. *Korean J Ophthalmol*. juin 2019;33(3):296-7.
129. Hui M, Kwok AKH, Pang CP, Cheung SW, Chan RCY, Lam DSC, et al. An in vitro study on the compatibility and precipitation of a combination of ciprofloxacin and vancomycin in human vitreous. *Br J Ophthalmol*. févr 2004;88(2):218-22.
130. Raju B, Bali T, Thiagarajan G, Rao V, Das T, Sharma S. Physicochemical properties and antibacterial activity of the precipitate of vancomycin and ceftazidime: implications in the management of endophthalmitis. *Retina*. févr 2008;28(2):320-5.
131. Hui M, Kwok AKH, Pang CP, Cheung SW, Lam DSC, Chan RCY. An in vitro study on the compatibility and concentrations of combinations of vancomycin, amikacin, and dexamethasone in human vitreous. *Eye (Lond)*. mai 2007;21(5):643-8.
132. Mehta P, Syrop I, Singh JR, Kirschner J. Systematic Review of the Efficacy of Particulate Versus Nonparticulate Corticosteroids in Epidural Injections. *PM R*. mai 2017;9(5):502-12.
133. Hwang H, Park J, Lee WK, Lee WH, Leigh JH, Lee JJ, et al. Crystallization of Local Anesthetics When Mixed With Corticosteroid Solutions. *Ann Rehabil Med*. févr 2016;40(1):21-7.

134. de Vin F, Rutherford P, Faict D. Intraperitoneal administration of drugs in peritoneal dialysis patients: a review of compatibility and guidance for clinical use. *Perit Dial Int.* févr 2009;29(1):5-15.
135. Tobudic S, Prager I, Kussmann M, Obermüller M, Ursli M, Zeitlinger M, et al. Compatibility of aztreonam in four commercial peritoneal dialysis fluids. *Sci Rep.* 4 févr 2020;10(1):1788.
136. Ramdas S, Yousaf F, Shastri MD, Wanandy T, Zaidi STR, Khandagale M, et al. Stability of daptomycin in peritoneal dialysis solutions packaged in dual-compartment infusion bags. *Eur J Hosp Pharm.* janv 2016;23(1):57-60.
137. Kussmann M, Ferth A, Obermüller M, Pichler P, Zeitlinger M, Wiesholzer M, et al. Compatibility of ciprofloxacin with commercial peritoneal dialysis solutions. *Sci Rep.* 24 avr 2019;9(1):6512.
138. Xu F, Zeng S. Stability and compatibility of methotrexate and dexamethasone in 0.9% sodium chloride for intrathecal injection. *Pak J Pharm Sci.* nov 2020;33(6):2477-81.
139. Sorrieul J, Robert J, Chapel F, Gossye T, Devys C. Physicochemical Stability of Ternary Mixtures of Sufentanil, Baclofen, and Ropivacaine in Polypropylene Syringes for Intrathecal Analgesia. *International journal of pharmaceutical compounding [Internet].* avr 2020 [cité 24 oct 2022];24(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196478/>
140. Bornstein M, Lo AY, Thomas PN, Wilham WL. Moxalactam disodium compatibility with intramuscular and intravenous diluents. *Am J Hosp Pharm.* sept 1982;39(9):1495-8.
141. Theesen KA, Wilson JE, Newton DW, Ueda CT. Compatibility of lithium citrate syrup with 10 neuroleptic solutions. *Am J Hosp Pharm.* nov 1981;38(11):1750-3.
142. Zhu A, Pei L, Liu W, Cheng W, Zhang Y, Huang Y. Neurologic Complication Due to Crystallization After Drug Interaction Between Alkalinized Lidocaine and Ropivacaine: A Case Report and in vitro Study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:919911.
143. Raj A, Feyi-Waboso A, Pegler S. An unusual intracameral precipitation after trabeculectomy. *British Journal of Ophthalmology.* 1 août 2010;94(8):1107-1107.
144. Kamin W, Erdnüss F, Krämer I. Inhalation solutions — Which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers — Update 2013. *Journal of Cystic Fibrosis.* 1 mai 2014;13(3):243-50.
145. Niden AH, Aviado DM. Effects of Pulmonary Embolism on the Pulmonary Circulation With Special Reference to Arteriovenous Shunts in the Lung. *Circulation Research.* janv 1956;4(1):67-73.
146. Yalkowsky SH, Valvani SC, Johnson BW. In vitro method for detecting precipitation

- of parenteral formulations after injection. *J Pharm Sci.* sept 1983;72(9):1014-7.
147. Moore TL, Urban DA, Rodriguez-Lorenzo L, Milosevic A, Crippa F, Spuch-Calvar M, et al. Nanoparticle administration method in cell culture alters particle-cell interaction. *Sci Rep.* 29 janv 2019;9(1):900.
148. Koller AK, Fischer O, Krebs S, Heinrich MR, Dörje F. Medication Safety in Intravenous Therapy: A Compatibility Study and Analysis of Reaction Products of Dihydralazine and Metamizole. *Scientia Pharmaceutica.* juin 2020;88(2):25.
149. Good PD, Schneider JJ, Ravenscroft PJ. The compatibility and stability of midazolam and dexamethasone in infusion solutions. *J Pain Symptom Manage.* mai 2004;27(5):471-5.
150. Matsuo M, Okada K, Onuki Y, Yamazaki M. Incompatibility of remimazolam besylate with Ringer's acetate infusion resulting in total occlusion of an intravenous catheter. *BMJ Case Reports CP.* 1 avr 2021;14(4):e241622.
151. Breaux CW, Duke D, Georgeson KE, Mestre JR. Calcium phosphate crystal occlusion of central venous catheters used for total parenteral nutrition in infants and children: prevention and treatment. *J Pediatr Surg.* sept 1987;22(9):829-32.
152. Stennett DJ, Gerwick WH, Egging PK, Christensen JM. Precipitate analysis from an indwelling total parenteral nutrition catheter. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 1988;12(1):88-92.
153. Khan S, Stannard N, Greijn J. Precipitation of thiopental with muscle relaxants: a potential hazard. *JRSM Short Rep.* 12 juill 2011;2(7):58.
154. Watkins TW, Dupre S, Coucher JR. Ropivacaine and dexamethasone: a potentially dangerous combination for therapeutic pain injections. *J Med Imaging Radiat Oncol.* oct 2015;59(5):571-7.
155. Maiguy-Foinard A, Décaudin B, Tourneux P, Guillois B, Blanc T, Galène-Gromez S, et al. Effect of multi-lumen perfusion line on catheter-related bacteremia in premature infants: study protocol for a cluster-randomized crossover trial. *Trials.* 11 févr 2019;20(1):115.
156. Lovich MA. Drug Flow Through Clinical Infusion Systems: How Modeling of the Common-volume Helps Explain Clinical Events. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy.* 26 juill 2017 [cité 10 août 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1515/pthp-2017-0004>
157. Négrier L. Optimisation des montages de perfusion sur voie veineuse centrale et sécurisation des pratiques dans un service de réanimation neurochirurgicale [Mémoire pour le diplôme d'études spécialisées d'innovation pharmaceutique et recherche]. [Lille]: Faculté de pharmacie; 2022.

158. Collins JL, Lutz RJ. In vitro study of simultaneous infusion of incompatible drugs in multilumen catheters. *Heart Lung*. mai 1991;20(3):271-7.
159. Nouvel M, Lepape A. Administration des médicaments par voie parentérale : incompatibilités médicamenteuses physicochimiques [Internet]. Le Congrès infirmiers, infirmier(e)s de réanimation présenté à: SFAR; 2015 [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/incompatibilites-medicamenteuses-des-traitements-iv-lepape-1442330338.pdf>
160. Langille SE. Particulate matter in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Technol*. juin 2013;67(3):186-200.
161. The United States Pharmacopoeia (USP 35-NF 30). Particulate Matters in injections, National Formulary [Internet]. 2012 [cité 24 août 2020]. (788). Disponible sur: <https://www.uspnf.com/official-text/revision-bulletins/particulate-matter-injections>
162. Pharmacopée européenne (Edqm). 2.9.19. Contamination particulaire : particules non visibles [Internet]. 2021 [cité 23 mai 2022]. (Chapitre 2.9.19). Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/default/20919F.htm>
163. 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*. 1 juin 2012;38(6):1008-16.
164. 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 Pediatrics*. 6 févr 2013;13(1):21.
165. Sasse M, Dziuba F, Jack T, Köditz H, Kaussen T, Bertram H, et al. In-line Filtration Decreases Systemic Inflammatory Response Syndrome, Renal and Hematologic Dysfunction in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. *Pediatr Cardiol*. 1 août 2015;36(6):1270-8.
166. Bethune K, Allwood M, Grainger C, Wormleighton C, British Pharmaceutical Nutrition Group Working Party. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition*. mai 2001;17(5):403-8.
167. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. avr 1998;22(2):49-66.
168. Worthington P, Gura KM, Kraft MD, Nishikawa R, Guenter P, Sacks GS, et al. Update on the Use of Filters for Parenteral Nutrition: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract*. 22 oct 2020;

169. Martin Mena A, Masse M, Négrier L, Carta N, Pettinari A, Barthélémy C, et al. Dynamic particle count during drug infusion: Method characterization and analysis of factors influencing results. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 1 févr 2020;55:101473.
170. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. *Anesth Analg*. janv 2013;116(1):101-6.
171. Flamein F, Storme L, Maiguy-Foinard A, Perez M, Décaudin B, Masse M, et al. Avoid Drug Incompatibilities: Clinical Context in Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 28 août 2017;2(2):71-8.
172. 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. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 1 mars 2020;44(2):80-7.
173. Suzuki S, Mochizuki N, Iwamoto A, 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. *European Journal of Oncology Pharmacy [Internet]*. mars 2018 [cité 23 juill 2020];1(1). Disponible sur: insights.ovid.com
174. Vigneron J, Rota JB, Gindre I, Daouphars M, Demoré B, Monfort P, et al. Stabilis 4.0 [Internet]. 2022 [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/>
175. CNHIM. Base de données Thériaque [Internet]. 2020 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php/>; 2020
176. IBM Micromedex. [Internet]. 2022 [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/>
177. Camut A, Noirez V, Gustin B, Khalife A. Amélioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables : proposition et évaluation d'un guide de compatibilité physico-chimique. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1 sept 2007;26(3):143-50.
178. Bertsche T, Münk L, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, et al. One-year follow-up on procedure to prevent i.v. drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 15 juill 2009;66(14):1250-3.
179. Bertsche T, Veith C, Stahl A, Hoppe-Tichy T, Meyer FJ, Katus HA, et al. A purging procedure for pantoprazole and 4-lumen catheters to prevent IV drug incompatibilities. *Pharm World Sci*. oct 2010;32(5):663-9.
180. LeDuc K. Efficacy of normal saline solution versus heparin solution for maintaining patency of peripheral intravenous catheters in children. *Journal of Emergency Nursing*. 1 août 1997;23(4):306-9.

181. Leighton H. Maintaining the patency of transduced arterial and venous lines using 0.9% sodium chloride. *Intensive and Critical Care Nursing*. 1 mars 1994;10(1):23-5.
182. Isemann B, Sorrels R, Akinbi H. Effect of heparin and other factors associated with complications of peripherally inserted central venous catheters in neonates. *J Perinatol*. nov 2012;32(11):856-60.
183. van Lingen RA, Baerts W, Marquering ACM, Ruijs GJHM. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. mai 2004;93(5):658-62.
184. van den Hoogen A, Krediet TG, Uiterwaal CSPM, Bolenius JFGA, Gerards LJ, Fleer A. In-line filters in central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinat Med*. 2006;34(1):71-4.
185. Gradwohl-Matis I, Brunauer A, Dankl D, Wirthel E, Meburger I, Bayer A, et al. Influence of in-line microfilters on systemic inflammation in adult critically ill patients: a prospective, randomized, controlled open-label trial. *Ann Intensive Care*. 4 nov 2015;5(1):36.
186. Schmitt E, Meybohm P, Herrmann E, Ammersbach K, Endres R, Lindau S, et al. In-line filtration of intravenous infusion may reduce organ dysfunction of adult critical patients. *Crit Care*. 22 nov 2019;23(1):373.
187. 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. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 déc 2019;54(4):348-55.
188. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, Fernandez-Llamazares CM, Echarri-Martínez L, López-Herce J, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *avr*, 2012 p. 109-14.
189. Vijayakumar A, Sharon EV, Teena J, Nobil S, Nazeer I. A clinical study on drug-related problems associated with intravenous drug administration. *J Basic Clin Pharm*. mars 2014;5(2):49-53.
190. Bourhis M, Tortolano L, Lalioui S, Chardonnet F, Dufour C, Gaudin A, et al. Évaluation et optimisation des pratiques de perfusion en oncologie pédiatrique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 déc 2017;52(4):355-60.
191. Huddleston J, Hay L, Everett JA. Patient-specific compatibility tables for the pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 15 déc 2000;57(24):2284-5.
192. Neining MP, Buchholz P, Kiess W, Siekmeyer M, Bertsche A, Bertsche T. Incompatibilities in paediatric intensive care - pitfalls in drug information. *Pharmazie*. 01 2018;73(10):605-8.

193. Trissel LA. Everything in a compatibility study is important. *Am J Health Syst Pharm*. 15 déc 1996;53(24):2990-2990.
194. Li J, Xu M, Dong H, Zhang Z, Kang Y. Drug incompatibility checking system on mobile platform. In: 2012 IEEE International Conference on Information and Automation. 2012. p. 568-71.
195. 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*. juin 2015;62(6):1042-7.
196. 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*. avr 2015;34(2):83-8.
197. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Ann Fr Anesth Reanim*. sept 2013;32(9):e107-112.
198. Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D, Simon N, Secq A, Barthélémy C, et al. Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth Analg*. oct 2009;109(4):1147-55.
199. Templeton A, Schlegel M, Fleisch F, Rettenmund G, Schöbi B, Henz S, et al. Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. *Infection*. août 2008;36(4):322-7.
200. Dezfulian C, Lavelle J, Nallamotheu BK, Kaufman SR, Saint S. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med*. sept 2003;31(9):2385-90.
201. Bruning EJ. [Pathogenesis and significance of intra-arterial foreign body embolisms of the lung in children]. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1955;327(4):460-79.
202. Comité Technique national des Infections Nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales [Internet]. 1999 [cité 26 août 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/100_recommandations.pdf
203. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. déc 2004;28(6):S39-70.
204. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society

- of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2005;41 Suppl 2:S1-87.
205. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* avr 2014;38(3):334-77.
206. Ball PA. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mai 2003;6(3):319-25.
207. Foster J, Richards R, Showell M. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 avr 2006;(2):CD005248.
208. Virlouvét AL, Pansiot J, Toumazi A, Colella M, Capewell A, Guerriero E, et al. In-line filtration in very preterm neonates: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 19 mars 2020;10(1):5003.
209. Hellinger A, Piotrowski J, Konerding MA, Burchard WG, Doetsch N, Peitgen K, et al. Impact of particulate contamination in crystalloid cardioplegic solutions: studies by scanning and transmission electron microscopy. *Thorac Cardiovasc Surg.* févr 1997;45(1):20-6.
210. Munsch C, Rosenfeldt F, Chang V, Newman M, Davis B. Absence of particle-induced coronary vasoconstriction during cardioplegic infusion: is it desirable to use a microfilter in the infusion line? *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 1991;101(3):473-80.
211. Perez M, Décaudin B, Chahla WA, Nelken B, Storme L, Masse M, et al. Effectiveness of in-Line Filters to Completely Remove Particulate Contamination During a Pediatric Multidrug Infusion Protocol. *Sci Rep.* 16 mai 2018;8(1):1-8.
212. Kuramoto K, Shoji T, Nakagawa Y. Usefulness of the final filter of the IV infusion set in intravenous administration of drugs--contamination of injection preparations by insoluble microparticles and its causes. *Yakugaku Zasshi.* avr 2006;126(4):289-95.
213. Robinson LA, Braimbridge MV, Hearse DJ. The potential hazard of particulate contamination of cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 1984;87(1):48-58.
214. Mass B, Huber C, Krämer I. Plasticizer extraction of Taxol infusion solution from various infusion devices. *Pharm World Sci.* avr 1996;18(2):78-82.
215. Masse M, Genay S, Martin Mena A, Carta N, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Evaluation of the stability of vancomycin solutions at concentrations used in clinical services. *Eur J Hosp Pharm.* mars 2020;27(e1):e87-92.
216. Pardeshi NN, Qi W, Dahl K, Caplan L, Carpenter JF. Microparticles and Nanoparticles Delivered in Intravenous Saline and in an Intravenous Solution of a Therapeutic Antibody Product. *J Pharm Sci.* févr 2017;106(2):511-20.
217. Hirakawa M, Makino K, Nakashima K, Kataoka Y, Oishi R. Evaluation of the in-line

- filters for the intravenous infusion of amphotericin B fluid. *J Clin Pharm Ther.* oct 1999;24(5):387-92.
218. Brotschi B, Grass B, Weiss M, Doell C, Bernet V. In-line filter included into the syringe infusion pump assembly reduces flow irregularities. *Intensive Care Med.* mars 2012;38(3):518-22.
219. Brent BE, Jack T, Sasse M. In-line filtration of intravenous fluids retains 'spearhead'-shaped particles from the vascular system after open-heart surgery. *European Heart Journal.* 29 mars 2007;28(10):1192-1192.
220. Gasch J, Leopold CS, Knoth H. Drug retention by inline filters – Effect of positively charged polyethersulfone filter membranes on drug solutions with low concentration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 18 sept 2011;44(1):49-56.
221. Böhrer H, Zhang CH, Krier C. [Decrease in the concentration of tobramycin, vancomycin and phenobarbital in administration with infusion filter]. *Infusionstherapie.* avr 1991;18(2):96-100.
222. Huber RC, Riffkin C. In line final filters for removing particles from amphotericin B infusions. *Am J Hosp Pharm.* févr 1975;32(2):173-6.
223. De Muynck C, Colardyn F, Remon JP. The sorption of isosorbide-5-mononitrate to intravenous delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* juin 1990;42(6):433-4.
224. Sendo T, Adachi K, Otsubo K, Aoyama T, Oishi R. In-line filter occlusion during intravenous delivery of injectable menatetrenone (vitamin K2). *J Clin Pharm Ther.* févr 1996;21(1):9-13.
225. Meyer K, Santarossa M, Danziger LH, Wenzler E. Compatibility of Ceftazidime-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam, and Piperacillin-Tazobactam with Vancomycin in Dextrose 5% in Water. *Hosp Pharm.* mars 2017;52(3):221-8.
226. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple « colour code system »]. *Anaesthesist.* mai 2003;52(5):409-12.
227. Mohamed HB, El-Shanawany SM, Hamad MA, Elsabahy M. Niosomes: A Strategy toward Prevention of Clinically Significant Drug Incompatibilities. *Sci Rep.* 24 juill 2017;7(1):1-14.
228. Abdelkader A, Fathi HA, Hamad MA, Elsabahy M. Nanomedicine: a new paradigm to overcome drug incompatibilities. *J Pharm Pharmacol.* oct 2020;72(10):1289-305.
229. Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled

Trial. *Pediatrics*. 2019;143(2).

230. Ma NH, Walker SAN, Elligsen M, Kiss A, Palmay L, Ho G, et al. Retrospective multicentre matched cohort study comparing safety and efficacy outcomes of intermittent-infusion versus continuous-infusion vancomycin. *J Antimicrob Chemother*. 1 avr 2020;75(4):1038-46.

231. Doesburg F, Oelen R, Renes MH, Bult W, Touw DJ, Nijsten MW. Towards more efficient use of intravenous lumens in multi-infusion settings: development and evaluation of a multiplex infusion scheduling algorithm. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2 sept 2020;20(1):206.

232. Leung E, Venkatesan N, Ly SC, Scheetz MH. Physical compatibility of vancomycin and piperacillin sodium-tazobactam at concentrations typically used during prolonged infusions. *Am J Health Syst Pharm*. 1 juill 2013;70(13):1163-6.

233. 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.

234. Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother*. mai 2013;68(5):1179-82.

235. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of piperacillin sodium plus tazobactam with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*. 1 mars 1994;51(5):672-8.

236. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA*. 8 oct 2014;312(14):1438-46.

237. Watkins RR, Deresinski S. Increasing Evidence of the Nephrotoxicity of Piperacillin/Tazobactam and Vancomycin Combination Therapy-What Is the Clinician to Do? *Clin Infect Dis*. 29 nov 2017;65(12):2137-43.

238. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2011;52(3):285-92.

239. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. juin 2012;54(12):e132-173.

240. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014

Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 15 juill 2014;59(2):e10-52.

241. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2010;50(2):133-64.

242. Bouras M, Floch RL, Asehnoune K, Roquilly A. Administration des antibiotiques en réanimation [Internet]. Le congrès 2017 - Conférence d'actualisation SFAR présenté à; 2017 [cité 20 août 2022]; Paris. Disponible sur: <https://sfar.org/wp-content/uploads/2017/10/Roquilly-Administration-des-antibiotiques-en-reanimation.pdf>

243. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - Vancomycine viatris 1000 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion [Internet]. 2022 [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69553715&typedoc=R/>

244. Chu Y, Luo Y, Quan X, Jiang M, Zhou B. Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. avr 2020;13(4):591-7.

245. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous Versus Intermittent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. juin 2020;48(6):912-8.

246. Shakeraneh P, Fazili T, Wang D, Gilotra T, Steele JM, Seabury RW, et al. Nephrotoxicity Risk and Clinical Effectiveness of Continuous versus Intermittent Infusion Vancomycin Among Patients in an Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Program. *Pharmacotherapy*. avr 2020;40(4):357-62.

247. van Maarseveen EM, Gipmans SGH, van Zanten ARH. Exposure Variability and Target Attainment of Vancomycin: A Systematic Review Comparing Intermittent and Continuous Infusion. *Ther Drug Monit*. juin 2020;42(3):381-91.

248. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. janv 2016;71(1):196-207.

249. Kondo Y, Ota K, Imura H, Hara N, Shime N. Prolonged versus intermittent β -lactam antibiotics intravenous infusion strategy in sepsis or septic shock patients: a systematic review

with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *J Intensive Care*. 2020;8:77.

250. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. févr 2018;46(2):236-43.

251. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis*. 22 juin 2011;11:181.

252. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2016;194(6):681-91.

253. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. janv 2018;18(1):108-20.

254. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. janv 2018;46(1):12-20.

255. Alosaimy S, Lagnf AM, Hobbs ALV, Mubarez M, Kufel WD, Morrisette T, et al. Nephrotoxicity of Vancomycin in Combination with Beta-lactam Agents: Ceftolozane-tazobactam vs. Piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis*. 19 août 2022;ciac670.

256. Blair M, Côté JM, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review. *AJN*. 2021;52(2):85-97.

257. Covert KL, Knoetze D, Cole M, Lewis P. Vancomycin plus piperacillin/tazobactam and acute kidney injury risk: A review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. déc 2020;45(6):1253-63.

258. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2006;50(11):3556-61.

259. Luque Y, Mesnard L. Néphrotoxicité de la vancomycine : fréquence et mécanismes. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 avr 2018;14:S133-8.

260. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - Pipéracilline/Tazobactam Panpharma 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63012514&typedoc=R>
261. Davies K. Part du médicament dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale [Internet] [Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie]. [Angers]: Faculté de pharmacie; 2014 [cité 9 sept 2022]. p. 111. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20052265/2014PPHA2726/fichier/2726F.pdf>
262. Drouet M, Chai F, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Décaudin B, et al. Endothelial Cell Toxicity of Vancomycin Infusion Combined with Other Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2015;59(8):4901-6.
263. Pais GM, Liu J, Avedissian SN, Hiner D, Xanthos T, Chalkias A, et al. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2020;75(5):1228-36.
264. Chazaud C. Augmentation du risque d'insuffisance rénale aigue lors de l'utilisation concomitante de vancomycine et piperacilline/tazobactam : analyse de la base nationale de pharmacovigilance [Internet] [Diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière pratique et recherche]. [Lyon 1]: Faculté de pharmacie; 2018 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/document/augmentation-du-risque-dinsuffisance-renale-aigue-lors-de-lutilisation-concomitante-de-vancomycine-et-piperacilline-tazobactam-analyse-de-la-base-nationale-de-pharmacovigilance/>
265. Pharmacopée européenne. Limpidité et degré d'opalescence des liquides [Internet]. 10.8. 2017 [cité 23 nov 2022]. (Chapitre 2.2.1). Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/default/20201F.htm>
266. Pharmacopée européenne (edqm). Contamination particulière : particules visibles [Internet]. Edition 10.8. 2020 [cité 23 nov 2022]. (Chapitre 2.9.20). Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/default/20920F.htm>
267. Sympatec GmbH System. Particle measurement: Dynamic Image Analysis [Internet]. Sympatec. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sympatec.com/en/particle-measurement/sensors/dynamic-image-analysis/>
268. Pharmacopée européenne. Osmolalité [Internet]. 10.8. 2019 [cité 24 nov 2022]. (Chapitre 2.2.35). Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/default/20235F.htm>

269. Pharmacopée européenne. Détermination potentiométrique du pH [Internet]. 10.8. 2016 [cité 24 nov 2022]. (Chapitre 2.2.3). Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/default/20203F.htm>
270. Pharmacopée européenne. Stérilité [Internet]. 10.8. [cité 24 nov 2022]. (Chapitre 2.6.1). Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/10-8/20601F.htm?highlight=on&terms=stérilité>
271. Bonnes Pratiques de perfusion : module « la précision du débit de perfusion » - Principe [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/debit/co/4_1_Principe.html
272. Afnor éditions. Norme NF EN 60601-2-24. Appareils électromédicaux - Partie 2-24 : exigences particulières pour la sécurité de base et les performances essentielles des pompes et régulateurs de perfusion. [Internet]. 2015 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-60601224/appareils-electromedicaux-partie-224-exigences-particulieres-pour-la-securi/fa165399/45811>
273. Afnor éditions. Norme NF EN ISO 7886-2. Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables - Partie 2 : seringues pour pousse-seringues électriques [Internet]. 2020 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-78862/seringues-hypodermiques-steriles-non-reutilisables-partie-2-seringues-pour-/fa195247/85416>
274. ISO/TC 76. Norme ISO 8536-9. Matériel de perfusion à usage médical - Partie 9: Tubulures non réutilisables avec des appareils de perfusion sous pression. [Internet]. 2015 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/63620.html>
275. Kozlovskaya L, Popilski H, Gorenbein P, Stepensky D. In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions. *Int J Pharm.* 15 juill 2015;489(1-2):285-93.
276. Règlement (CE) n o 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n o 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n o 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. avr 10, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/2014-04-10/fra>
277. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif

aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L avr 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>

278. Pharmacopée européenne. Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients [Internet]. 10.8. 2013 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-8/content/10-8/30100F.htm>

279. Godet M, Simar J, Closset M, Hecq JD, Braibant M, Soumoy L, et al. Stability of Concentrated Solution of Vancomycin Hydrochloride in Syringes for Intensive Care Units. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 1 mars 2018;3(1):23-30.

280. Griffiths W, Favet J, Ing H, Sadeghipour F, Bonnabry P. Chemical stability and microbiological potency of intravenous vancomycin hydrochloride in polypropylene syringes for use in the neonatal intensive care unit. 12:5.

281. Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. *J Clin Pharm Ther*. déc 1995;20(6):319-25.

282. Galanti LM, Hecq JD, Vanbeckbergen D, Jamart J. Long-term stability of vancomycin hydrochloride in intravenous infusions. *J Clin Pharm Ther*. 1997;22(5-6):353-6.

283. Khalfi F, Dine T, Gressier B, Luyckx M, Brunet C, Ballester L, et al. Compatibility and stability of vancomycin hydrochloride with PVC infusion material in various conditions using stability-indicating high-performance liquid chromatographic assay. *International Journal of Pharmaceutics*. 9 août 1996;139(1):243-7.

284. Biellmann-Berlaud V, Willemin JC. Stabilité de la vancomycine en poches de polyoléfine ou polychlorure de vinyle et en flacons de verre. *Journal de Pharmacie Clinique*. 9 oct 1998;17(3):145-8.

285. Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, Nisse YE, Beiler B, Polo C, et al. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics (Basel)*. 29 mars 2022;11(4):458.

286. Loeuille G, Vigneron J, D'huart E, Charmillon A, Demore B. Physicochemical stability of piperacillin/tazobactam in syringe and elastomeric device for continuous administration in critical care and at home [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/physicochemical-stability-of-piperacillin-tazobactam-in-syringe-and-elastomeric-device-for-continuous-administration-in-critical-care-and-at-home>

287. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. *A SFSTP*

- proposal--Part I. *J Pharm Biomed Anal.* 15 nov 2004;36(3):579-86.
288. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--part II. *J Pharm Biomed Anal.* 21 sept 2007;45(1):70-81.
289. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon PA, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--part III. *J Pharm Biomed Anal.* 21 sept 2007;45(1):82-96.
290. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon PA, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: a SFSTP proposal part IV. Examples of application. *J Pharm Biomed Anal.* 4 nov 2008;48(3):760-71.
291. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg.* avr 2005;100(4):1048-55.
292. Snijder RA. Physical causes of dosing errors in patients receiving multi-infusion therapy [Doctorat]. [Utrecht]; 2016.
293. 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.* avr 1999;25(4):353-9.
294. Santé publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017 [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-france.-resultats-2017/>
295. Négrier L, Martin Mena A, Lebuffe G, Odou P, Genay S, Décaudin B. Strategies to prevent drug incompatibility during simultaneous multi-drug infusion in intensive care units: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 25 mars 2021;
296. Arzuaga A, Isla A, Gascón AR, Maynar J, Martín A, Solinís MA, et al. Quantitation and stability of piperacillin and tazobactam in plasma and ultrafiltrate from patients undergoing continuous venovenous hemofiltration by HPLC. *Biomed Chromatogr.* oct 2005;19(8):570-8.
297. Jesús Valle MJ de, López FG, Navarro AS. Development and validation of an HPLC method for vancomycin and its application to a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal.* 4 nov 2008;48(3):835-9.
298. Rao AL, Krishna KS, Kumar CK, Raja T. Simultaneous determination of piperacillin and tazobactam in bulk and pharmaceutical dosage forms by RPHPLC. *Int J Pharm Sci.* 2011;3(Suppl 2):134-6.
299. Blanchaert B, Huang S, Wach K, Adams E, Van Schepdael A. Assay Development for

Aminoglycosides by HPLC with Direct UV Detection. *J Chromatogr Sci.* 1 mars 2017;55(3):197-204.

300. HUG. Drug incompatibility cross table [Internet]. 2022 [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/HUG_CompatAdm_DCI.pdf/

301. King Guide Publications Home Page [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.kingguide.com/>

302. Lovich MA, Kinnealley ME, Sims NM, Peterfreund RA. The delivery of drugs to patients by continuous intravenous infusion: modeling predicts potential dose fluctuations depending on flow rates and infusion system dead volume. *Anesth Analg.* avr 2006;102(4):1147-53.

303. Lannoy D, Decaudin B, Simon N, Barthelemy 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 very low dead-space volume infusion set. *Anesth Analg.* févr 2012;114(2):328-32.

304. Tsao AC, Lovich MA, Parker MJ, Zheng H, Peterfreund RA. Delivery interaction between co-infused medications: an in vitro modeling study of microinfusion. *Pediatric Anesthesia.* 2013;23(1):33-9.

305. Lovich MA, Pezone MJ, Maslov MY, Murray MR, Wakim MG, Peterfreund RA. Infusion system carrier flow perturbations and dead-volume: large effects on drug delivery in vitro and hemodynamic responses in a swine model. *Anesth Analg.* juin 2015;120(6):1255-63.

306. Leff RD, Roberts RJ. Effect of intravenous fluid and drug solution coadministration on final-infusate osmolality, specific gravity, and pH. *Am J Hosp Pharm.* mars 1982;39(3):468-71.

307. Genay S, Décaudin B, Lédé S, Feutry F, Barthélémy C, Lebuffe G, et al. In vitro comparison of two changeover methods for vasoactive drug infusion pumps: quick-change versus automated relay. *Biomed Tech (Berl).* août 2015;60(4):377-80.

308. Neff T, Fischer J, Fehr S, Baenziger O, Weiss M. Start-up delays of infusion syringe pumps. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(5):561-5.

309. Drouet M, Chai F, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Décaudin B, et al. Influence of vancomycin infusion methods on endothelial cell toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2015;59(2):930-4.

310. Drouet M, Cuvelier E, Chai F, Genay S, Odou P, Décaudin B. Disturbance of Vancomycin Infusion Flow during Multidrug Infusion: Influence on Endothelial Cell Toxicity. *Antibiotics (Basel).* 24 déc 2021;11(1):16.

311. Hays WB, Flack T. Safety and tolerability of i.v. push piperacillin/tazobactam within an emergency department. *Am J Health Syst Pharm.* 23 juin 2020;77(13):1051-3.

312. Chang J, Pais GM, Valdez K, Marianski S, Barreto EF, Scheetz MH. Glomerular Function and Urinary Biomarker Changes between Vancomycin and Vancomycin plus Piperacillin-Tazobactam in a Translational Rat Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 mars 2022;66(3):e0213221.
313. Proy Vega B, Domingo Chiva E, García Gómez C, Hernández Sansalvador M, García Martínez EM. [Dilution volume of intravenous drugs in patients under fluid restriction therapy]. *Farm Hosp.* déc 2012;36(6):531-41.
314. Peterfreund RA, Philip JH. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. *Expert Opin Drug Deliv.* août 2013;10(8):1095-108.
315. Parker MJ, Lovich MA, Tsao AC, Wei AE, Wakim MG, Maslov MY, et al. Computer control of drug delivery by continuous intravenous infusion: bridging the gap between intended and actual drug delivery. *Anesthesiology.* mars 2015;122(3):647-58.
316. Décret no 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique (troisième partie: Décrets) - Légifrance [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000549818/>
317. Chopin C, Fesard P, Mangalaboyi J, Lestavel P, Chambrin MC, Fourrier F, et al. Use of capnography in diagnosis of pulmonary embolism during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* avr 1990;18(4):353-7.
318. Verschuren F, Liistro G, Coffeng R, Thys F, Roeseler J, Zech F, et al. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest.* mars 2004;125(3):841-50.
319. Cantineau JP, Lambert Y, Merckx P, Reynaud P, Porte F, Bertrand C, et al. End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: a predictor of outcome. *Crit Care Med.* mai 1996;24(5):791-6.
320. Kline JA, Arunachlam M. Preliminary Study of the Capnogram Waveform Area to Screen for Pulmonary Embolism. *Annals of Emergency Medicine.* 1 sept 1998;32(3):289-96.
321. Ozdemir M, Sonmez BM, Yilmaz F, Yilmaz A, Duyan M, Komut S. Is Bedside End-Tidal CO₂ Measurement a Screening Tool to Exclude Pulmonary Embolism in Emergency Department? *J Clin Med Res.* oct 2019;11(10):696-702.
322. Khajebashi SH, Mottaghi M, Forghani M. PaCO₂-EtCO₂ Gradient and D-dimer in the Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *Adv Biomed Res.* 2021;10:37.
323. Jabre P, Combes X, Adnet F. Place de la surveillance de la capnographie dans les

détresses respiratoires aiguës. *Réanimation*. 1 nov 2010;19(7):633-9.

324. Trillò G, von Planta M, Kette F. ETCO₂ monitoring during low flow states: clinical aims and limits. *Resuscitation*. janv 1994;27(1):1-8.

325. Maiguy-Foinard A, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, et al. Criteria for choosing an intravenous infusion line intended for multidrug infusion in anaesthesia and intensive care units. *Anaesth Crit Care Pain Med*. févr 2017;36(1):53-63.

326. Lannoy D, Décaudin B, Dewulf S, Simon N, Secq A, Barthélémy C, et al. Infusion set characteristics such as antireflux valve and dead-space volume affect drug delivery: an experimental study designed to enhance infusion sets. *Anesth Analg*. déc 2010;111(6):1427-31.

327. Snijder RA, Konings MK, Lucas P, Egberts TC, Timmerman AD. Flow variability and its physical causes in infusion technology: a systematic review of in vitro measurement and modeling studies. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*. 1 août 2015;60(4):277-300.

328. d'Huart É, Vigneron J, Charmillon A, Clarot I, Demoré B. Physicochemical Stability of Vancomycin at High Concentrations in Polypropylene Syringes. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* [Internet]. 21 oct 2019 [cité 27 nov 2022];72(5). Disponible sur: <https://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/2929>

329. Children's health Ireland, CHI, Dublin. Paediatric standard concentration infusion smart-pump drug library: Instructions for the Preparation of Standard Concentration Infusions (SCIs) using IV Fluid Bags [Internet]. 2020 [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.olchc.ie/healthcare-professionals/nursing-practice-guidelines-in-chi-at-crumlin/medication-work-instruction-for-preparing-scis-in-iv-fluid-bags-sop-2020.pdf>

330. Manrique-Rodríguez S, Heras-Hidalgo I, Pernia-López MS, Herranz-Alonso A, Del Río Pisabarro MC, Suárez-Mier MB, et al. Standardization and Chemical Characterization of Intravenous Therapy in Adult Patients: A Step Further in Medication Safety. *Drugs R D*. mars 2021;21(1):39-64.

331. Phillips MS. Standardizing i.v. infusion concentrations: National survey results. *Am J Health Syst Pharm*. 15 nov 2011;68(22):2176-82.

332. Blad KD, Lookinland S, Measom G, Bond AE, Williams M. Assessing dopamine concentrations: an evidence-based approach. *Am J Crit Care*. mars 2000;9(2):130-9.

333. Gilliot S, Mena AM, Genay S, Masse M, Thibaut M, Carta N, et al. Factors influencing accuracy when preparing injectable drug concentrations in appliance with clinical practice: a norepinephrine case study. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 26 juill 2022 [cité 13 sept 2022]; Disponible sur: <https://ejhp.bmj.com/content/early/2022/07/26/ejhpharm-2022-003358>

334. Cohen MR, Smetzer JL. Understanding and Managing Intravenous Container Overfill; Potential Dose Confusion. *Hosp Pharm.* mars 2014;49(3):221-6.
335. Cooper DM, Rassam T, Mellor A. Non-flushing of IV administration sets: an under-recognised under-dosing risk. *Br J Nurs.* 26 juill 2018;27(14):S4-12.
336. Bolla B, Buxani Y, Wong R, Jones L, Dube M. Understanding IV antimicrobial drug losses: the importance of flushing infusion administration sets. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 1 sept 2020;2(3):dlaa061.
337. Institute For Safe Medication Practices (ISMP). Hidden Medication Loss When Using a Primary Administration Set for Small-Volume Intermittent Infusions [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. 2020 [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/resources/hidden-medication-loss-when-using-primary-administration-set-small-volume-intermittent>
338. Smolders EJ, Benoist GE, Smit CCH, ter Horst P. An update on extravasation: basic knowledge for clinical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm.* mai 2021;28(3):165-7.
339. Hadaway L, Chamallas SN. Vancomycin: new perspectives on an old drug. *J Infus Nurs.* oct 2003;26(5):278-84.
340. Wang W. Tolerability of hypertonic injectables. *Int J Pharm.* 25 juill 2015;490(1-2):308-15.
341. Gazitua R, Wilson K, Bistran BR, Blackburn GL. Factors determining peripheral vein tolerance to amino acid infusions. *Arch Surg.* août 1979;114(8):897-900.
342. Foinard A, Décaudin B, Simon N, Barthélémy C, Storme L, Odou P. Vancomycin syringe study shows significant reduction in dosing variability after introducing a revised protocol. *Acta Paediatr.* mars 2014;103(3):e93-94.
343. Popescu M, Vialet R, Loundou A, Peyron F, Buès-Charbit M. [Imprecision of vancomycin prepared for intravenous administration at the bedside in a neonatal intensive care unit]. *Ann Fr Anesth Reanim.* oct 2011;30(10):726-9.
344. Campino A, Sordo B, Pascual Pi, Arranz C, Santesteban E, Unceta M, et al. Intravenous medicine preparation technique training programme for nurses in clinical areas. *Eur J Hosp Pharm.* nov 2018;25(6):298-300.
345. Zheng H, Truong J, Carroll F, Pai MP. Do Formulation Differences between the Reference Listed Drug and Generic Piperacillin-Tazobactam Impact Reconstitution? *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2015;59(3):1767-9.
346. Garrigue B, Dehu Y, Girault F, Figadère B, Leblanc K, Briole N, et al. Preparing Drugs for Infusion Via Syringe Pump: A Key Step to Ensure Homogeneous Concentration. *Crit Care*

Nurse. août 2016;36(4):36-44.

347. Schulz G, Fischer J, Neff T, Bänziger O, Weiss M. [[The effect of air within the infusion syringe on drug delivery of syringe pump infusion systems]]. *Anaesthesist*. déc 2000;49(12):1018-23.

348. Narazaki R, Sanghvi R, Yalkowsky SH. Estimation of drug precipitation upon dilution of pH-controlled formulations. *Mol Pharm*. août 2007;4(4):550-5.

349. Nakai Y, Tokuyama E, Yoshida M, Uchida T. Prediction of Incompatibility of Ceftriaxone Sodium with Calcium Ions Using the Ionic Product. *YAKUGAKU ZASSHI*. 1 janv 2010;130(1):95-102.

350. Doesburg F, Oelen R, Renes MH, Lourenço PM, Touw DJ, Nijsten MW. Multi-infusion with integrated multiple pressure sensing allows earlier detection of line occlusions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 28 oct 2021;21(1):295.

351. Evans DC, Kudenov MW, Sassenrath KC, Dereniak EL, Yalkowsky SH. Imaging of in vitro parenteral drug precipitation. *International Journal of Pharmaceutics*. 15 oct 2016;512(1):219-23.

ANNEXE

Annexe 1. Résultats de précision et de recouvrement de la méthode de CLHP-UV

	Concentration (µg/mL)	Biais relatif (%)	Fidélité intermédiaire (%)	Erreur totale (%)	Recouvrement (%)
Tazobactam sodique	3	-2,67	1,97	4,64	97,33
	9	-0,70	1,68	2,39	99,30
	15	0,5	2,18	2,68	100,50
	21	0,35	1,25	1,6	100,18
	27	0,29	1,77	2,06	100,29
	33	0,18	1,74	1,92	100,18
	39	0,22	1,71	1,92	99,78
	45	0,13	1,51	1,64	99,87
Chlorhydrate de vancomycine	3	-0,50	2,46	2,95	99,50
	9	-0,21	3,47	3,68	99,79
	15	0,16	2,47	2,63	100,16
	21	0,27	3,13	3,40	100,27
	27	-0,33	2,66	2,99	99,67
	33	0,24	3,40	3,64	100,24
	39	-0,07	3,17	3,24	99,93
	45	-0,02	3,04	3,06	99,98
Pipéracilline sodique	40	3,47	2,25	5,72	103,47
	80	0,69	1,29	1,98	100,69
	120	-1,44	2,33	3,78	98,56
	160	- 0,30	1,62	1,92	99,70
	200	0,35	2,15	2,50	100,35
	240	-1,28	1,57	2,85	98,72
	280	0,59	1,81	2,40	100,59
	320	0,31	1,47	1,79	100,31

PUBLICATIONS ET TRAVAUX

Publications en relation avec le sujet de la thèse

1. **Négrier L**, Martin Mena A, Lebuffe G, Maury É, Gaudy R, Degand F, et al. Simultaneous infusion of two incompatible antibiotics: Impact of the choice of infusion device and concomitant simulated fluid volume support on the particulate load and the drug mass flow rates. *Int J Pharm.* 24 sept 2022;627:122220.
2. **Négrier L**, Martin Mena A, Lebuffe G, Odou P, Genay S, Décaudin B. Strategies to prevent drug incompatibility during simultaneous multi-drug infusion in intensive care units: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 25 mars 2021;
3. Martin Mena A, Masse M, **Négrier L**, Nguyen TH, Ladam B, Storme L, et al. Optimising an Infusion Protocol Containing Cefepime to Limit Particulate Load to Newborns in a Neonatal Intensive Care Unit. *Pharmaceutics.* 8 mars 2021;13(3).
4. Martin Mena A, Masse M, **Négrier L**, Carta N, Pettinari A, Barthélémy C, et al. Dynamic particle count during drug infusion: Method characterization and analysis of factors influencing results. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 1 févr 2020;55:101473.

Communications orales en relation avec le sujet de la thèse

1. « Les incompatibilités médicamenteuses », 11^{ème} congrès des abords vasculaires et des thérapies I.V de l'édition 2022 du congrès du GIFAV (Groupe Interdisciplinaire Francophone des Accès Vasculaires), Paris, avril 2022
2. Stratégies permettant d'administrer simultanément les médicaments injectables incompatibles entre eux : application à l'association vancomycine et

pipéracilline/tazobactam. Journée de la SFR-TSM (Structure Fédérative de Recherche – Technologies pour la santé et médicament) (2020-2021)

3. Facteurs influençant la charge particulaire et le débit massique lors de la perfusion d'antibiotiques incompatibles. Journée de la SFR-TSM (Structure Fédérative de Recherche – Technologies pour la santé et médicament) (2022-2023)

4. Strategies for simultaneous infusion of incompatible drugs : example of vancomycin and piperacillin/tazobactam. Journée André Verbert (2021-2022)

ABSTRACT

The purpose of the PhD focused on the assessment of intravenous infusion modalities involving a risk of physicochemical incompatibility in critical care units. It was based on the analysis of an infusion protocol for adult patients combining vancomycin and piperacillin/tazobactam, a drug incompatibility well described in the literature. A literature review was first performed to overview the different available strategies against drug incompatibility and with a mention of clinical assessment. This first part identified possible solutions to be implemented within infusion setups. The second part of this work was devoted to the problem encountered by the medical intensive care unit of the Saint-Antoine Hospital in Paris, but also by many resuscitation units. It focused on the simultaneous combination of vancomycin and piperacillin/tazobactam by central venous infusion. Several solutions described in the first part were explored using an *in vitro* reproduction of the infusion line with a multimodal approach. The first solution tested involved a restricted contact time between the drugs by using short multi-lumen infusion devices with a low residual volume and paired with a decrease of the drug concentrations by adding a fluid support. This work could be secondary extended by the evaluation of other identified strategies such as the use of in-line filters or the dilution of the initial vancomycin concentration in its infusion container. The work was based on the analysis of the following parameters: 1) The particle load. One of the objectives was to define the critical periods of particulate release and to establish hypotheses concerning the factors of its aggravation in order to try to limit it in a second phase, 2) Potential drug loss, using High Performance Liquid Chromatography with UV detection (HPLC-UV) as an analytical technique. The third part of this work focused on the search of clinical or *in vivo* parameters attesting to the potential consequences of the various modifications of parameters previously showed *in vitro*, such as the impact of a drug loss on the clinical efficiency measured by blood collection for vancomycin and piperacillin/tazobactam or the impact of the particle load observed on the value of end-tidal CO₂ (ETCO₂) during pulmonary monitoring for patients put on treatment with these two antibiotics. The study of endothelial cytotoxicity induced by particle release was also sought, firstly in static cell culture conditions, and secondly by a microfluidic model, respecting clinical infusion conditions.

Keyword: Drug incompatibility, Infusion medical devices, Intensive care units, Particulate matter, HPLC-UV, Antibiotics

RÉSUMÉ

Le sujet du Doctorat d'Université a porté sur l'évaluation des modalités d'administration des médicaments injectables impliquant un risque d'incompatibilité physico-chimique en services de soins critiques. Il s'est appuyé sur l'analyse d'un protocole de perfusion pour patients adultes associant la vancomycine et pipéracilline/tazobactam, incompatibilité bien décrite dans la littérature. La première partie de ce travail, consacrée à la réalisation d'une revue de la littérature, a permis un état de lieu des différentes stratégies évaluées sur le plan clinique, en termes de limitation de la formation et de l'administration de précipités médicamenteux issus d'une incompatibilité physico-chimique. Dans ce contexte, cette partie a permis d'identifier les solutions envisageables à mettre en place au sein des montages de perfusion. La deuxième partie de ce travail s'est consacrée à la problématique rencontrée par le service de réanimation médicale de l'hôpital Saint-Antoine à Paris mais aussi par de nombreux services de réanimation. Il s'est intéressé à l'association simultanée de la vancomycine et du pipéracilline/tazobactam par perfusion sur voie veineuse centrale. Dans cette optique, plusieurs solutions envisageables et décrites dans la première partie ont été explorées à l'aide de la reproduction *in vitro* du montage de perfusion selon une approche multimodale. La première solution testée couplait la diminution du temps de contact entre les médicaments grâce à l'utilisation de dispositifs multi-lumières courts et à faible volume résiduel et une diminution des concentrations à l'aide de l'ajout d'un support hydrique. Ce travail premièrement réalisé a pu secondairement être élargi par l'initiation de l'évaluation d'autres stratégies identifiées telles que l'utilisation de filtres en ligne ou la dilution de la concentration initiale en vancomycine dans son contenant de perfusion. Le travail a pu s'appuyer sur l'analyse des paramètres exploratoires suivants : 1) La charge particulaire. Un des objectifs a été de définir les périodes critiques de relargage particulaire et d'établir par la suite des hypothèses concernant les facteurs de son aggravation pour secondairement tenter de la réduire, 2) La potentielle perte médicamenteuse, en utilisant comme technique analytique la Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à de la détection UV (CLHP-UV). La troisième partie de ce travail s'est attachée à la recherche de paramètres cliniques ou *in vivo* attestant des potentielles conséquences de l'administration conjointe de ces deux antibiotiques. Elle s'attachait aux conséquences des modifications préalablement observées *in vitro*, telles que l'impact d'une diminution/augmentation de la dose administrée au patient sur l'efficacité clinique mesurée par les dosages sanguins en antibiotiques (vancocinémie et tazocillinémie), l'impact de la charge particulaire perfusée sur la valeur du CO₂ en fin d'expiration (ETCO₂) lors du monitoring pulmonaire et l'étude de l'impact de l'administration de particules médicamenteuses sur la cytotoxicité endothéliale, tout d'abord en condition de culture cellulaire statique, puis par la recherche d'une évaluation microfluidique, respectant les conditions réelles de perfusion.

Mots-clés : Incompatibilité médicamenteuse, Dispositifs médicaux de perfusion, Soins intensifs, Charge particulaire, CLHP-UV, Antibiotiques