

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 59

ETUDE IN-VITRO DES INCOMPATIBILITES
PHYSICO-CHIMIQUES VISIBLES DES MEDICAMENTS
INJECTABLES LES PLUS UTILISES EN PEDIATRIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

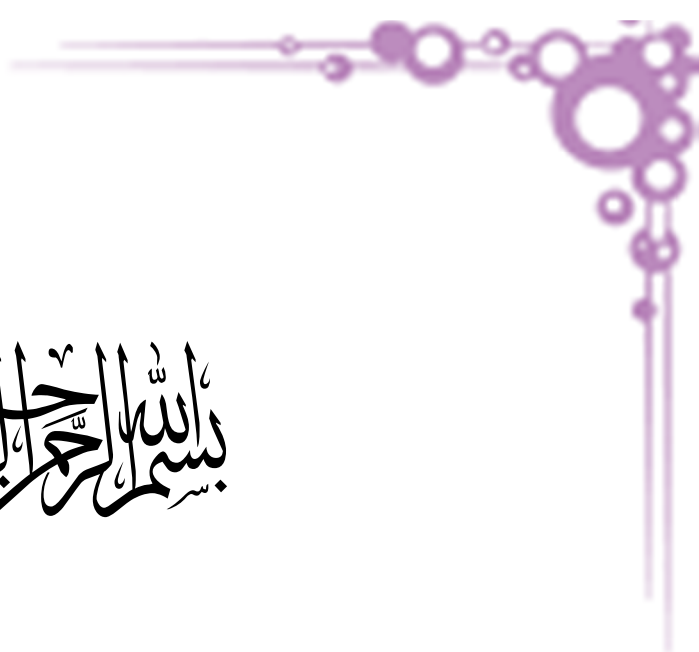
Mlle. Zineb EL ASSIL
Née le 20 Août 1992 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Incompatibilité médicamenteuse – Précipitation – Coloration –
Physicochimie – Pédiatrie.

JURY

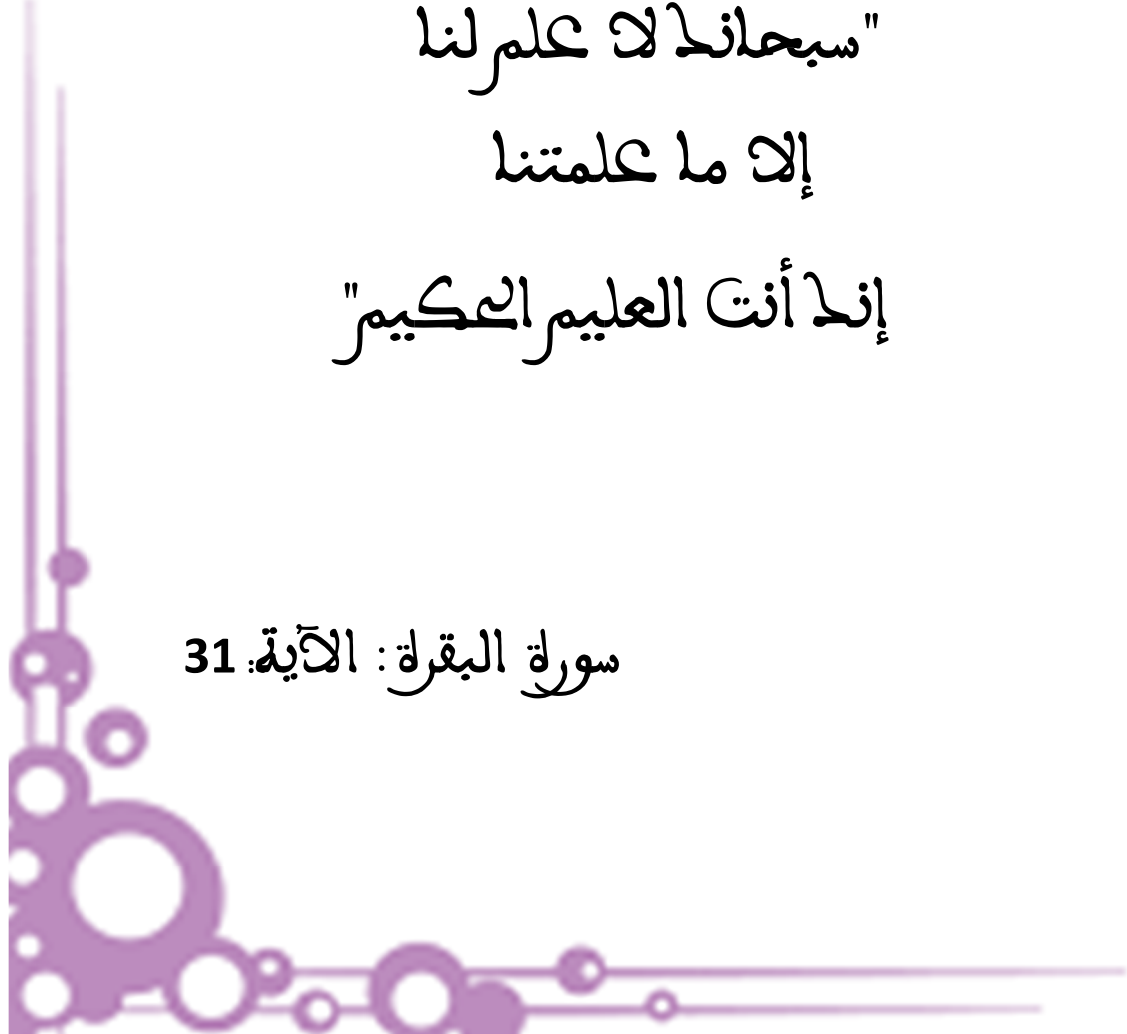
Mr. M. DRAOUI		PRESIDENT
Professeur de Chimie-Analytique		
Mr. M. BOUATIA		RAPPORTEUR
Professeur de Chimie-Analytique		
Mr. A. DAMI	}	JUGES
Professeur de Biochimie		
Mr. A. IBRAHIMI		
Professeur de Biotechnologie		
Mr. R. ABOUQAL		
Professeur de Réanimation Médicale		



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan

Gastro-Entérologie
Médecine Interne

Pr. YAHYAOUÏ Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUÏA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUÏA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAÏBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie



Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie



Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.

Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire



Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Chimie Thérapeutique

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

***Enseignants Militaires**

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootéchnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le

Service des Ressources Humaines





Dédicaces

A ALLAH

Le tout puissant et le miséricordieux

Je tiens à remercier en premier lieu ALLAH

qui m'a guidé dans le bon chemin.

*Je Vous dois ce que je suis devenue louanges
et remerciements pour votre clémence et miséricorde*

À mon très cher père Abi »

Mr. EL ASSIL Mohammed

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait
exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect
que j'ai toujours eu pour vous.*

*Vous étiez mon exemple à suivre durant tout mon parcours,
c'est grâce à Allah puis grâce à vos efforts, vos orientations,
vos encouragements, j'suis devenue la personne que je suis
aujourd'hui.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise
de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.
J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne,
toute ma vie personnelle et professionnelle,
de votre éducation et de votre confiance.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie.*

A ma très chère maman

Mme. ASSOUIK Saloua

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient
montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.*

Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Votre patience sans fin, votre compréhension votre
encouragement, et vos prières sont pour moi le soutien
indispensable que vous avez toujours su m'apporter.*

*Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses
enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et
je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne
jamais vous décevoir*

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

A mes très chers frères et sœurs :

Ma chère grande sœur professeur Fatima

Zahrae l'amour et le cœur blanc de notre famille

Ma petite sœur et consœur Asmae future pharmacienne

Mon petit frère Salah Eddine future ingénieur

Mes petits Zaid, Hafsa et Mouad

*Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous
mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout
le bonheur qu'il faut pour vous combler.*

Merci pour vos encouragements

A mes chers ami(e)s

*Manar, Khadija, Hajar, Hajar AZRIB, Khalida, Fadoua,
Zineb, Abdelhakim, Hassan, Yacine, Yasser, Rêda,
et Dr Ismaïl*

*Pour toutes ces années d'amitié sincère et pour
tous les moments passés à vos côtés.*

*Vous avez toujours été là pour moi dans les bons moments
comme dans les moments difficiles.*

*Pour tous les souvenirs que je partage avec vous, et pour le
meilleur qui reste à venir car vous êtes et vous resterez
mes meilleurs amis.*

Sachez que je serai toujours là pour vous et à tout moment

A notre regretté cher ami et frère le défunt

Bendriss Mohamed Reda

Que Dieu ait son âme

*A toute la 28ème promotion et tous les lauréats
de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

Je vous souhaite une belle carrière

A mes chers Professeurs :

- *Mes maîtresses de la crèche ELAMANA à Fès*
- *Mes maîtresses des écoles primaire FATIM ZAHRAË et SALAM à Fès*
- *Mes Professeurs du collège MOULAY IDRIS à Fès*
- *Mes Professeurs du lycée EL ADARISSA à Fès*
- *Mes Professeurs de FST à Fès*
- *Mes Professeurs de FMP à Rabat*

Merci à vous tous pour chaque lettre que j'ai appris, pour chaque terme que j'ai ajoutée à mes connaissances, pour chaque information que j'ai retenue d'après vous.

Merci pour vos explications, vos efforts, vos encouragements, et vos orientations.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

*A tous les membres de la famille EL ASSIL
et la famille ASSOUIK*

*A mes regrettés grands-parents maternels
et paternels que dieu ait leurs âmes*

A la famille ELASRI

A la famille ELBAKKALI

A Dr. Anouar JOULALE

*A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai
pas cité mais l'oubli des mots n'est pas celui du cœur*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à la réalisation de ce travail*

*A tous ceux connus ou inconnus
qui vont feuilleter un jour ce travail*

Trouvez ici mes sincères remerciements.



Remerciements

A notre maitre et Président de jury
Mr. Le Professeur M.DRAOUI
Professeur et chef du laboratoire de chimie analytique
à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse
considération et ma profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.

Nous sommes très honoré de vous avoir parmi nous
en tant que président du jury.

Vous nous avez accordé un immense honneur et une
grande faveur en acceptant de présider le jury
de ma thèse.

Nos sincères remerciements.

A notre maitre et Rapporteur de thèse
Mr. Le Professeur M. BOUATIA
Professeur Agrégé de la chimie analytique
à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

*Permettez-nous Monsieur d'exprimer nos profonds
remerciements pour votre aide, soutien, et patience.*

*Vos conseils et votre disponibilité nous ont
permis de réaliser ce travail.*

*Vous m'avez fait l'honneur de m'avoir proposé
ce sujet de thèse et vous m'avez suivie dans sa réalisation.
Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage
de notre vive reconnaissance, de notre haute considération
et nos sincères remerciements*

*A notre juge de thèse Mr le professeur RABOUQAL
Médecin spécialisé en anesthésie-réanimation
à l'hôpital SUISI à RABAT et professeur
de la réanimation médical
à la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT*

*J'ai été touchée par la bienveillance de votre accueil.
Je vous remercie de l'honneur que vous me faites
en acceptant de juger mon travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde
et respectueuse reconnaissance.*

A notre maitre et juge de thèse

Mr. Le professeur A.DAMI

*Pharmacien colonel au service de biochimie HML Med V
et professeur de la biochimie à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat*

J'ai été touchée par la bienveillance

et la cordialité de votre accueil.

C'est un grand honneur de vous compter

parmi les membres du jury de ma thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À notre juge de thèse
Mr. Le Professeur A. IBRAHIMI
Chef du laboratoire de Biotechnologie à la faculté
de médecine et de pharmacie de Rabat

Je vous remercie de la grande amabilité avec laquelle
vous avez accepté de siéger dans mon jury.
Je vous remercie de l'honneur que vous me faites
en acceptant de juger mon travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde
et respectueuse reconnaissance.

.

A notre cher Professeur
Mr. Le Professeur M.IDRISSI
Professeur de chimie analytique à la faculté
de médecine et de pharmacie de Rabat

Un sincère remerciement que j'ai à vous transmettre.
Vous étiez l'un des professeurs qui m'ont marqué ainsi
que toute ma promotion avec votre personnalité impressionnante,
vos grandes qualités humaines,
votre gentillesse, votre suivi pendant tout notre cursus
et votre haute compétence.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage
de mon profond respect et de ma plus haute estime
Je vous souhaite un bon rétablissement et que Puisse
Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADR	: Adrénaline
AMI	: Amikacine
AMO	: Amoxicilline/A. Clavulanique
ATR	: Atropine
CDC	: Citrate De Caféine
CEFI	: Céfixime
CEFT	: Céftazidime
CEFTr	: Céftriaxone
CEFU	: Céfuroxime
CHUV	: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CIP	: Ciprofloxacine
CVC	: Cathéter Veineux Central
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DIA	: Diazépam
DI	: Drug incompatibility
ED	: Eau Distillée
EPH	: Ephédrine
EPPI	: Eau pour préparation injectable
FLU	: Fluconazole
FUR	: Furosémide
GAN	: Ganciclovir
GEN	: Gentamicine
HYD	: Hydrocortisone
ICM	: Incompatibilité Médicamenteuse
IM	: Intramusculaire

IMI	: Imipénème/ Cilastatine
IMRAD	: Introduction Matériel Méthode Résultat And Discussion
IPCM	: Incompatibilité physicochimique médicamenteuse
IPP	: Inhibiteur de Pompe à Proton
IR	: Infrarouge
IRTF	: Infrarouge à Transformée de Fourier
IV	: Intraveineuse
MC	: Modification de Couleur
MET	: Métronidazole
MID	: Midazolam
NEF	: Néfopam
NEO	: Néostigmine
NOR	: Noradrénaline
NS	: Nom de Spécialité
OFL	: Ofloxacin
OMP	: Oméprazole
PAR	: Paracétamol
PM	: Poids Moléculaire
PVC	: Polychlorure de Vinyle
RAN	: Ranitidine
SC	: Sous-cutané
SNA	: Système Nerveux Autonome
SUG	: Sugammadex
SUL	: Sulfaméthoxazole
TRI	: Triméthoprim
VAN	: Vancomycine



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier type Jasco FT/IR- 460 PLUS	43
Figure 2: accessoires de transmission de spectrophotomètre IR.....	43
Figure 3 : Mortier et pilon.....	44
Figure 4 : Moule de pastillage.....	44
Figure 5 : Presse pneumatique de type CARVER973214A	45

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : tableau de compatibilité des médicaments injectables élaboré d'après les données de la littérature	35
Tableau II : liste des médicaments étudiés	40
Tableau III : mélange médicament-acide et médicament-base.....	46
Tableau IV : mélange des médicaments entre eux	47
Tableau V : l'incompatibilité des médicaments en milieu acide et en milieu basique	49
Tableau VI : mélange d'Adrénaline avec les autres médicaments	50
Tableau VII : mélange d'Amoxicilline avec les autres médicaments	54
Tableau VIII : mélange de Céfixime avec les autres médicaments	57
Tableau IX : mélange de Céftriaxone avec les autres médicaments	59
Tableau X : mélange de Céfuroxime avec les autres médicaments.....	62
Tableau XI : mélange de Diazépam avec les autres médicaments	65
Tableau XII : mélange de Furosémide avec les autres médicaments	69
Tableau XIII : mélange de Ganciclovir avec les autres médicaments	73
Tableau XIV : mélange d'Hydrocortisone avec les autres médicaments	76
Tableau XV : mélange de Midazolam avec les autres médicaments.....	80
Tableau XVI : mélange de Noradrénaline avec les autres médicaments.....	82
Tableau XVII : mélange d'Oméprazole avec les autres médicaments	85
Tableau XVIII : mélange de Sugammadex avec les autres médicaments	88
Tableau XIX : mélange de Triméthoprim avec les autres médicaments.....	90
Tableau XX : mélange de Vancomycine avec les autres médicaments	93
Tableau XXI : tableau de compatibilité des médicaments injectables élaboré d'après nos résultats du laboratoire et comparé avec les données de la littérature.....	97

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 : les spectres IR de l'Adrénaline

Annexe 2 : les spectres IR de Diazépam

Annexe 3 : les spectres IR de Furosémide

Annexe 4 : les spectres IR de Ganciclovir

Annexe 5 : les spectres IR d'Hydrocortisone

Annexe 6 : les spectres IR de Triméthoprime

Annexe 7 : les spectres IR de Vancomycine



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE I : PARTIE THEORIQUE	4
CHAPITRE I : L'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE	5
I.DEFINITION	5
II.LES TYPES D'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE	6
III. LES CAUSES D'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE	7
1.Réaction acide-base	7
2. Sels non dissous d'ions organiques.....	7
3. Sels d'ion organique-ion inorganique.....	8
4. Sels d'ions polyvalents inorganiques	8
5. Relargage des ions ou (salting out)	8
6. Désolvatation des principes actifs organiques non ionisés.....	8
IV. LES FACTEURS FAVORISANTS L'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE ...	9
1. Concentration	9
2. pH et caractère acide-base	9
3. Temps de contact	9
4. Présence d'ions polyvalents.....	9
5. Solvant	10
6. Adsorption, adhérence	10
V. LES RISQUES ET LES CONSEQUENCES DES INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES SUR LE PLAN CLINIQUE	10
VI. LES PREVENTIONS ET LES SOLUTIONS POUR EVITER L'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE	12
1. L'utilisation de cathéter multilignes	12
2. L'ajustement des calendriers d'administration des médicaments	12
3. Le rinçage de la ligne de perfusion	12
4. L'utilisation des ordonnances électroniques avec des alertes	12
5. Identification des médicaments à risque par un code-couleur	12
6. Filtration en ligne	13

7. L'utilisation des dispositifs de perfusion multi-lumières (ou prolongateurs multivoies)	14
8. D'autres outils de prévention des incompatibilités médicamenteuses à disposition du personnel médical	15
VII. ROLE DU PHARMACIEN (NE) DES ETABLISSEMENTS DE SANTE VIS-A-VIS DES INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES	17
CHAPITRE II : LES DONNEES DE LA LITTERATURE DES MEDICAMENTS LES PLUS UTILISÉS EN PEDIATRIE	19
I. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS COURAMMENT UTILISES EN PEDIATRIE	19
A. Les médicaments du système nerveux autonome (SNA)	19
1. Adrénaline	19
2. Noradrénaline	19
3. Atropine.....	20
4. Ephédrine	20
5. Néostigmine.....	21
B. Les benzodiazépines	21
1. Diazépam.....	21
2. Midazolam	22
C. Les analgésiques	22
1. Paracétamol :	22
D. Les antiulcéreux :.....	23
1. Oméprazole :.....	23
2. Ranitidine :	23
E. Les antibiotiques :	24
1. Les bêta lactamines :	24
2. Les aminosides :.....	27
a. Amikacine :	27
b. Gentamicine :	28
3. Les quinolones :	28
a. Ciprofloxacine :	28
b. Ofloxacine :	29

4. Sulfamide (Sulfaméthoxazole)	29
5. Glycopéptide (Vancomycine)	30
6. Nitro-5-imidazolés (Métronidazole)	30
7. Diaminopyrimidine (Trimethoprim)	31
F. L'antifongique (Fluconazole)	31
G. Diurétique (Furosémide) :	32
H. L'antiviral (Ganciclovir) :	32
I. Corticoïde (Hydrocortisone) :	33
PARTIE II : PARTIE PRATIQUE	37
I. INTRODUCTION	38
II. MATERIELS ET METHODES	39
A. Matériels	39
1. Médicaments	39
2. Spectrophotométrie infrarouge	43
3. Accessoires de pastillage	44
B. Méthode	45
III. RESULTATS ET DISCUSSION :	49
A. Incompatibilité : médicaments-acide et médicament-base	49
B. Incompatibilité : médicament-médicament	50
1. Adrénaline	50
2. Amoxicilline /Acide clavulanique	54
3. Céfixime	57
4. Céftriaxone	59
5. Céfuroxime	62
6. Diazépam	65
7. Furosémide	69
8. Ganciclovir	73
9. Hydrocortisone	76
10. Midazolam	80
11. Noradrénaline	82
12. Oméprazole	85

13. Sugammadex.....	88
14. Trimethoprim90	90
15. Vancomycine :	93
DISCUSSION GENERALE	99
Conclusion	107
Résumés	110
Annexes	114
Bibliographie	130



Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE :

Le patient hospitalisé surtout en réanimation a habituellement un ou plusieurs systèmes atteints. Ce qui va nécessiter l'administration de plusieurs médicaments simultanément, dans la plupart des cas par voie (IV) pour des raisons multiples, dont la nécessité d'une action rapide et des difficultés d'accès à la voie orale chez les malades intubés. Cette administration peut être de différents types : soit en (IV) direct, à la seringue, soit sur des durées plus longues à l'aide de dispositif comme les pompes à perfusion ou les seringues électriques. Au maximum, les produits injectés peuvent être administrés en continu 24h sur 24, dans tous les cas deux médicaments ou plus sont mis en contact l'un avec l'autre. Une telle pratique comporte cependant des risques comme l'apparition des incompatibilités médicamenteuses

Les enfants sont plus vulnérables aux erreurs d'administration des médicaments, telle que les incompatibilités médicamenteuses en raison de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette des médicaments, de la variation de la dose, de l'absence de schéma posologique normalisé, du calcul de la dose basé sur le poids corporel, de l'immaturité des organes et des systèmes du corps et de l'incapacité de communiquer.

L'administration des produits incompatibles pourrait en effet provoquer l'apparition d'un précipité ou l'inactivation de l'un ou l'autre des principes actifs considérés. La formation d'un précipité peut obstruer la voie et entraver le passage des médicaments vers le patient ; par ailleurs, si le précipité pénètre dans la circulation sanguine sans y être résolubilisé, il peut boucher les vaisseaux sanguins et entraîner divers problèmes à plus ou moins long terme. Quant à l'inactivation d'un produit par un autre, elle peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique du médicament en présence. De plus, il n'est pas impossible qu'une telle décomposition soit accompagnée par la formation de produits potentiellement toxiques pour l'être humain.

La rareté des données de la littérature, le manque de connaissances et/ou la formation limitée des professionnels de santé compliquent la problématique des incompatibilités physicochimiques médicamenteuses (IPCM). Donc comment peut-on définir l'incompatibilité médicamenteuse ?, qui sont les types, les causes, les facteurs, et les conséquences d'IPCM ?, comment peut-on prévenir ces IPCM?, quel rôle peut jouer le pharmacien hospitalier vis-à-vis à ce problème ?, et qui sont les données de littérature disponibles concernant l'IPCM ?

Les objectifs de notre travail étaient de

- Rassembler le maximum des données de littérature en ce qui concerne les incompatibilités physicochimiques des médicaments injectables les plus utilisés en pédiatrie.
- Étudier in-vitro les incompatibilités physicochimiques visibles des médicaments injectables les plus utilisés en pédiatrie.
- Identifier la nature des précipités résultant des mélanges incompatibles.

Partie I :
partie théorique

CHAPITRE I : L'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE

I.DEFINITION :

Les incompatibilités médicamenteuses sont des réactions physiques et chimiques qui se produisent in vitro, lorsque deux ou plusieurs solutions médicamenteuses sont combinées dans une même seringue, même liquide de perfusion, ou dans le même tube ou bouteille. Lors de la préparation ou de l'administration de la médication. (1,7)

Elle se manifeste souvent par des modifications visibles du mélange, comme des changements de couleur, formation des nébulosités ou des précipitations, ou un dégagement gazeux. L'association peut également modifier le principe actif ou l'effet du médicament et créer des composés toxiques.

Ces incompatibilités sont à distinguer de l'instabilité, qui correspond à un phénomène de dégradation, telles que l'hydrolyse ou l'oxydation, et qui peut être ralenti mais en aucun cas stoppé(8)

Aussi il est important de distinguer les interactions médicamenteuses des incompatibilités physico-chimiques. Le terme « interactions médicamenteuses » s'applique aux réactions médicamenteuses qui surviennent in vivo. Quant au terme « incompatibilités physico-chimiques », il désigne les réactions qui peuvent se présenter entre les médicaments in vitro, avant ou lors de leur administration au malade.(9, 10)

II.LES TYPES D'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE :

L'incompatibilité physicochimique médicamenteuse(IPCM) peut avoir lieu entre : **(11)**

- deux principes actifs
- un principe actif et un excipient
- un principe actif et un solvant
- un principe actif et un ion

L'IPCM peut se manifester par des changements visibles et/ou invisibles :

- Visible :
 - ✓ Trouble, opalescence
 - ✓ La formation d'un précipité ou de cristaux
 - ✓ Un changement de coloration
 - ✓ Un dégagement gazeux
 - ✓ Une rupture d'émulsion
- Invisible :
 - ✓ Changement de (pH)
 - ✓ Diminution de la concentration des principes actifs
 - ✓ Formation des produits toxiques

III. LES CAUSES D'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE :

Les principales causes d'une incompatibilité visible sont les suivantes :**(12)**

1. Réaction acide-base :

Plus de 90% des médicaments sont des électrolytes faibles. De ce fait, les réactions acide-base sont les causes les plus courantes d'incompatibilités, qui peuvent se manifester sous forme de précipités flocculent, de suspensions troubles ou de complexes transparents. La formation de ces précipités dépend de la densité de charge des ions, du pH de la solution, du degré d'ionisation et de la concentration du principe actif, de la durée depuis la mise en contact ainsi que de la solubilité de l'espèce non ionisée. La modification du pH de la solution par dilution ou la combinaison d'anions (sels d'acides faibles) et de cations organiques (sels de bases faibles) peuvent conduire à la précipitation d'une forme non ionisée insoluble du principe actif. Ex. le furosémide est solubilisé dans une solution à pH élevé (8.0-9.3) sous forme de furosémide sodique. Mis en contact avec une solution plus acide (par ex. gentamicine sulfate ; pH = 3.5-5.5), il précipite sous forme de furosémide insoluble.

Dans la pratique clinique, il est recommandé d'éviter d'administrer simultanément par la même voie une solution médicamenteuse très acide avec une solution médicamenteuse très alcaline.

2. Sels non dissous d'ions organiques :

Un précipité apparaît lorsque des ions organiques, chargés de façon opposée et contenant des noyaux aromatiques, sont combinés dans des concentrations relativement élevées. En effet, les sels aromatiques organiques sont beaucoup moins solubles que les sels inorganiques.

3. Sels d'ion organique-ion inorganique :

Réaction rare de précipitation entre un sel organique et un sel inorganique. Ex. la Ceftriaxone sodique, qui est en fait un sel disodique, peut précipiter en présence de phosphate de calcium sous forme de Ceftriaxone calcique

4. Sels d'ions polyvalents inorganiques :

Les sels d'ions di- ou polyvalents sont généralement moins solubles que les sels d'ions monovalents. Ces derniers posent peu de problèmes de stabilité, ce qui permet leur utilisation à des concentrations élevées notamment dans les mélanges de nutrition parentérale. **(13)**

Lors de la préparation des médicaments injectables, la présence concomitante de principes actifs et de certains ions polyvalents inorganiques peut entraîner des problèmes d'instabilité des préparations. Il est donc important de s'assurer de la compatibilité de toute substance médicamenteuse avec les excipients, aussi mineurs soient-ils.

5. Relargage des ions ou (salting out) :

Un salting out peut se produire lorsque des ions inorganiques hautement hydratés (Cl^- , Na^+ , K^+ , ...) privent des ions ou molécules organiques des molécules d'eau nécessaires à leur maintien en solution. Ex. une libération immédiate de CO_2 se produit après ajout de NaCl dans une boisson gazeuse. §

6. Désolvatation des principes actifs organiques non ionisés :

Les formes injectables de principes actifs non ionisés contiennent généralement un co-solvant (éthanol, glycérine, polyéthylène glycol, propylène glycol) pour assurer ou améliorer leur solubilité. Si le médicament est ensuite dilué de façon inadéquate, l'effet du co-solvant peut diminuer et un précipité apparaître. Ex. le Valium®, qui contient du propylène glycol et de l'éthanol, ne doit pas être dilué (eau ou NaCl 0.9%) à une concentration supérieure à 0.2 mg/ml. En effet, si la dilution est insuffisante, le diazépam peut précipiter.

IV. LES FACTEURS FAVORISANTS L'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE :

La compatibilité médicamenteuse peut être influencée par plusieurs facteurs :(11)

1. Concentration :

Dans la grande majorité des cas, les produits sont plus stables en solution diluée.

2. pH et le caractère acide-base :

Le pH est un paramètre critique pour la stabilité et la compatibilité lors de l'administration. Certaines solutions sont très basiques et d'autres très acides. Ainsi, il faut éviter le contact entre ces deux extrêmes sous peine d'observer une réaction type acide-base.

3. Temps de contact :

Certaines réactions à l'origine d'incompatibilités sont immédiates (telle la formation d'un complexe insoluble de phosphate de calcium), d'autres sont plus longues à se faire et peuvent nécessiter plusieurs heures (le mélange du Midazolam à 5 mg/ml avec la ciprofloxacine à 2 mg/ml résulte en la formation de particules en 8h. Le temps de contact est alors le temps que met le médicament pour effectuer le parcours entre l'arrivée dans la tubulure commune et le torrent circulatoire.

4. Présence d'ions polyvalents:

Ces ions peuvent facilement se complexer avec un certain nombre de médicaments et les rendre inactifs.

5. Solvant:

La spécialité injectable est reconstituée et/ou diluée dans un solvant compatible. Cependant, certains principes actifs, pour des raisons de pH notamment, sont incompatibles avec tel ou tel solvant. Le furosémide, par exemple, est compatible avec le NaCl 0,9%, mais pas avec le Glucose 5% qui peut entraîner sa cristallisation.

6. Adsorption, adhérence :

Certaines substances peuvent s'adsorber sur le matériau du contenant, voire être absorbées par le contenant (par. ex. diazépam dans le PVC), diminuant par là leur concentration dans la solution médicamenteuse administrée.

V. LES RISQUES ET LES CONSEQUENCES DES INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES SUR LE PLAN CLINIQUE :

Les incompatibilités médicamenteuses (ICM) peuvent avoir des conséquences cliniques variées :**(14)**

- ✓ Une diminution de l'activité du médicament
- ✓ La formation d'un nouvel ingrédient actif toxique ou non toxique
- ✓ Une toxicité accrue d'un ou des plusieurs médicaments impliqués
- ✓ Des modifications organoleptiques

S'il y a précipitation ou formation d'un complexe insoluble, des complications supplémentaires peuvent s'ajouter, liées à l'injection des particules solides :

- Si les solides formés sont denses ou volumineux, ils vont obturer les tubulures de perfusion ou même les cathéters, bloquant ainsi tout passage de substance. **(15)**
- S'ils sont suffisamment petits pour ne pas être retenus dans le dispositif d'administration (tubulure sans filtre ou avec des pores trop larges), ils

peuvent pénétrer dans la circulation sanguine. Dans ce cas, il est possible que les précipités s'y redissolvent, mais cela dépendra de nombreux paramètres (nature du précipité, pH, débit sanguin, diamètre des veines, ...). Dans le cas contraire, ils pourraient y faire des dégâts, au même titre que les particules inertes injectées :

✓ **Phlébites** : d'une part, il ne fait plus de doute maintenant que l'injection de particules peut être à l'origine de phlébites(16), par obstruction de la veine au site d'injection. Parallèlement à cela, des effets moins manifestes et surtout moins immédiats sont possibles. Les particules peuvent migrer dans de nombreux organes, particulièrement dans les plus petits vaisseaux (reins, poumons, cerveau, foie, rate) et y rester prisonnières (17, 18). Lorsque de petites particules sont injectées, elles semblent se déposer surtout dans la microcirculation des poumons et y provoquer divers problèmes, allant du granulome pulmonaire indécélable au décès, en passant par l'infarctus tissulaire local, la pneumonie fibreuse focale ou la dysfonction pulmonaire sévère(19). Les mécanismes impliqués seraient un blocage mécanique des artérioles et capillaires de petites tailles par des particules plus larges, une activation des plaquettes et/ou des neutrophiles avec la formation de microthrombi et une thrombo-embolisation de la microcirculation, une destruction de l'endothélium vasculaire, la formation de granulomes et de cellules géantes à corps étranger, le développement d'un thrombus à la surface de la particule étrangère(20) ou encore des effets indirects sur l'activité vasomotrice (19-22)

✓ **D'autres complications** : ont encore été rapportées (septicémie, embolies, infarctus rénaux, réaction inflammatoire ou embolie des artères rétiniennes notamment)(23, 24)

✓ **Des effets à long terme** : pas très bien connus, mais sont possibles. Cependant, il sera toujours difficile d'attribuer ces problèmes aux substances injectées, car les patients ont souvent des pathologies de base qui pourraient expliquer certains des symptômes(23, 25, 26)

VI. LES PREVENTIONS ET LES SOLUTIONS POUR EVITER L'INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE :

De nombreux facteurs doivent être considérés avant d'administrer simultanément deux médicaments afin d'éviter les incompatibilités médicamenteuses :

1. L'utilisation de cathéter multilignes :

Pourrait permettre l'administration de différents médicaments intraveineux séparément mais simultanément.(27)

2. L'ajustement des calendriers d'administration des médicaments :

C'est également un facteur clé à analyser, de même que l'administration temporaire d'un médicament donné sans compromettre les soins pendant qu'un autre médicament est administré.(27)

3. Le rinçage de la ligne de perfusion :

Il est important de rincer la ligne de perfusion avec un liquide compatible entre chaque administration.(12)

4. L'utilisation des ordonnances électroniques avec des alertes :

Concernant les incompatibilités possibles entre les médicaments prescrits. Certaines études ont déjà démontré que les alertes informatisées peuvent influencer les prescriptions de médicaments et éviter d'éventuels effets indésirables. (28, 29)

5. Identification des médicaments à risque par un code-couleur :

Étiquetage des médicaments avec des couleurs différents selon le pH sur les étiquettes de rangement des médicaments :(30)

- Groupe rouge : médicament IV avec pH acide ou avec incompatibilité fréquente avec groupe bleu
- Groupe jaune : médicament IV avec pH neutre ou avec compatibilité fréquente à l'intérieur du groupe
- Groupe bleu : médicament IV avec pH basique ou avec incompatibilité fréquente avec groupe rouge
- Groupe noir : médicament devant être administré seul
- Groupe blanc : pour les médicaments non classés.

En Suisse, ce système de code couleur basé sur le pH des médicaments a été utilisé à l'hôpital de Schaffhouse pendant cinq ans. Il était demandé à l'équipe médicale, tant que faire se peut, de ne pas administrer simultanément sur une même voie veineuse les médicaments classés dans les couleurs rouge et bleu. L'expérience mise en place dans cet établissement a permis de réduire significativement l'injection simultanée de médicaments incompatibles, passant ainsi de 15% à 2%.

6. Filtration en ligne :

Ces dispositifs médicaux peuvent être prémontés sur les dispositifs de la ligne de perfusion ou disponibles séparément.

Les filtres en ligne peuvent intervenir à plusieurs niveaux dans le processus de sécurisation du circuit du médicament :

- lors de la préparation des médicaments injectables. La filtration peut être utile afin de prévenir la perfusion potentielle de particules qui seraient présentes dans les produits injectables.
- lors de l'administration IV d'un seul médicament, en intercalant le filtre entre le médicament et le patient

- et/ou lors de l'administration IV de plusieurs médicaments. A ce stade, le filtre permet de diminuer l'administration d'éléments nuisibles tels que l'air, les micro-organismes, les endotoxines ou les précipités des médicaments.

Sur le marché hospitalier, on distingue plusieurs catégories de filtres, dont la performance va dépendre d'un certain nombre de caractéristiques, telles que la porosité, le seuil de rétention, l'efficacité, la résistance à la pression, le relargage de résidus et la sélectivité.(31)

7. L'utilisation des dispositifs de perfusion multi-lumières (ou prolongateurs multivoies) :

Ils ont fait l'objet de plusieurs études, portant notamment sur l'impact de leurs caractéristiques (réduction de l'espace commun des médicaments perfusés simultanément, présence de valves anti-retour) sur le débit massique des médicaments administrés dans le contexte de la multi perfusion.(32-36)

Il est de plus en plus nécessaire de recourir à l'utilisation de dispositifs médicaux (37) de perfusion multi-lumières, car le nombre des médicaments perfusés simultanément étant généralement plus important que le nombre des lumières :

- Rampes de robinets ou rampes multivoies : sont constituées de deux à six robinets munis de connectiques Luer verrouillables. Avec une longueur de 50 à 200 cm. Ils permettent la perfusion simultanée de plusieurs médicaments sur la même lumière de Cathéter veineux central(CVC).

- Prolongateurs courts à faible volume résiduel : ils se distinguent des rampes de robinets à plusieurs niveaux : la longueur, le diamètre interne et, par voie de conséquent, le volume interne, généralement réduit. L'intérêt est donc de réduire l'espace commun entre les médicaments perfusés simultanément

- Prolongateurs longs à faible volume résiduel :Ce prolongateur multi-lumières pré-rempli permet d'administrer jusqu'à sept médicaments et un véhicule de perfusion / solution d'hydratation simultanément et sans contact sur la même ligne. Ce principe est permis grâce à la présence de huit lumières distinctes regroupées en un seul tube de 150 cm. Chaque voie est ainsi reliée à une lumière spécifique située en périphérie du tube, dont le volume interne est très faible ($V = 0,9$ ml).

8. D'autres outils de prévention des incompatibilités médicamenteuses à disposition du personnel médical :

a) Les ouvrages de référence :

- Trissel's Handbook®(38)
- Neofax 2007 : ouvrage de référence américain pour la néonatalogie(39)
- Trissel et Leissing 1996(40)
- Trissel 2005(41)

b) Les bases de données :

- Stabilis® : site français dédié à la stabilité et aux compatibilités des médicaments injectables(42)
- Theriaque® : base de données française sur le médicament(43)
- Perfysi 2 : base de données développée par la pharmacie de l'hôpital de Sion pour le service de soins intensifs(44)
- KIK 3.0 : logiciel proposé par B.Braun(45)

c) Les banques de données informatiques :

- Micromedex (46)
- King et al (37)

d) Les tableaux de compatibilité :

- CHUV 9.0 :tableau de compatibilités du CHUVC entre Hospitalier Universitaire Vaudois **(47)**
- pH 2007 : tableau croisé de l'hôpital de Schaffhouse, basé sur les différences de pH entre les divers médicaments**(48)**
- https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/HUG_CompatAdm_DCI.pdf
- https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/adulte_admin_medic_inj.pdf
- <https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/incompat.pdf>

VII. ROLE DU PHARMACIEN (NE)DES ETABLISSEMENTS DE SANTE VIS-A-VIS DES INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES :(49)

Il reste d'actualité pour tout pharmacien présent dans les unités de soins, en particulier dans les milieux de soins critiques où les patients reçoivent souvent plus d'un médicament. Il fait partie intégrante des missions du pharmacien qui met à disposition des informations sur le médicament.(50)

Le pharmacien peut jouer un rôle important en raison de son expérience clinique et de son expertise dans la compréhension des phénomènes physico-chimiques associés aux incompatibilités :

- Il peut apporter une réelle valeur ajoutée en analysant la situation en pratique : Le patient a-t-il d'autres accès veineux ? Est-il possible de lui poser une voie veineuse supplémentaire ? Un des médicaments pourrait-il être administré par une autre voie (p. ex. par la bouche, par sonde nasogastrique, par timbre transdermique, par voie sous-cutanée) ? Si l'administration concomitante, sur une même voie veineuse, de deux médicaments pour lesquels il n'existe pas de données de compatibilité est inévitable, il faut au moins minimiser le temps de contact en les administrant en Y plutôt que dans une même poche et en évitant les prolongateurs. Il faut également administrer ensemble les médicaments ayant un pH similaire.
- Soutenir les équipes médico-soignantes dans la gestion des perfusions pour les différentes voies veineuses, en offrant une formation au chevet du malade
- Élaborer des tableaux de compatibilités médicamenteuses en fonction des données de la documentation scientifique ou des tests in vitro qu'il peut les réaliser en laboratoire.

- Évaluer les cas compliqués avec d'autres pharmaciens (une évaluation par plusieurs pharmaciens) est souhaitable, car l'évaluation des données de compatibilité est subjective et que leur interprétation peut varier d'un pharmacien clinicien à un autre.(51)
- Effectuer des tests de compatibilités directement avant l'administration des médicaments aux malades, peut alors être très utiles à la pratique quotidienne dans une institution donnée(52). Comme le montre l'article de Pérez Juan et Coll (53).
- Apporter une expertise dans le domaine des dispositifs médicaux qui peuvent être utilisés pour prévenir les risques d'incompatibilité. De manière générale, le recours à des filtres en ligne peut fournir une sécurité supplémentaire en cas de précipitation d'un médicament. Les filtres en ligne réduisent en outre la charge particulaire administrée, ce qui peut être bénéfique pour certaines populations de patients (p. ex. patients pédiatriques dans les unités de soins critiques).D'autre part, de nouveaux dispositifs prometteurs apparaissent sur le marché et permettent une séparation physique des fluides administrés de manière concomitante.(54)

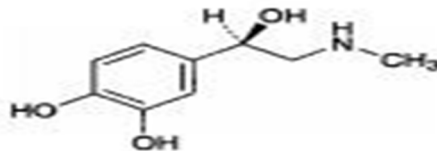
CHAPITRE II : LES DONNEES DE LA LITTERATURE DES MEDICAMENTS LES PLUS UTILISÉS EN PEDIATRIE :

I. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS COURAMMENT UTILISES EN PEDIATRIE :

A. Les médicaments du système nerveux autonome (SNA) :

1. Adrénaline : (56)

➤ La structure :

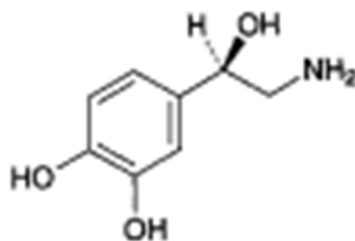


➤ PM : 183.20

➤ (pH) : 2.3 - 5.0

2. Noradrénaline : (75)

➤ La structure :

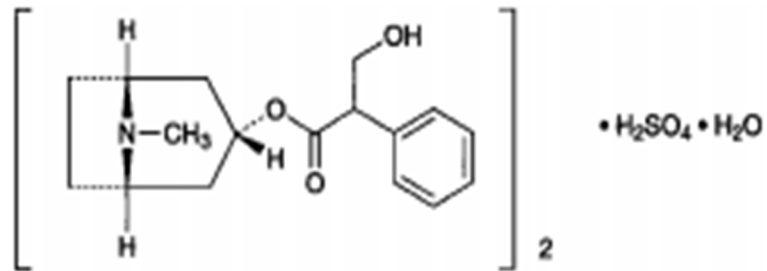


➤ PM : 169.18

➤ (pH) : 2.3- 5.0

3. Atropine : (55,56)

➤ La structure :

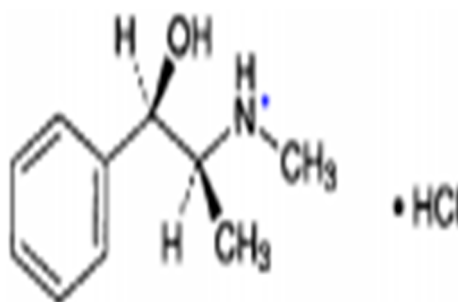


➤ PM : 694.83

➤ (pH) :4.0 - 6.0

4. Ephédrine : (67)

➤ La structure :

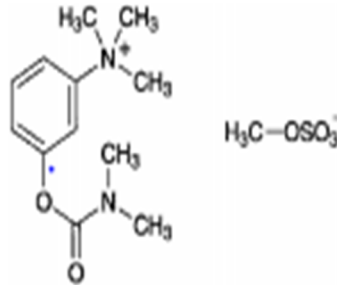


➤ PM : 165.23

➤ (pH) :4.5-7.0

5. Néostigmine : (59, 75)

➤ La structure :



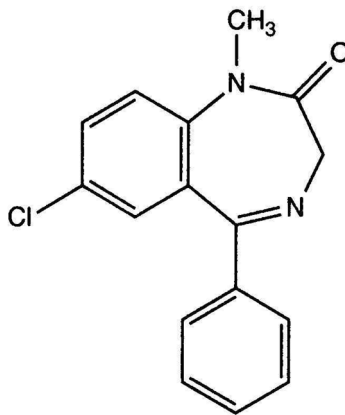
➤ PM : 334.39

➤ (pH) : 5.0-6.5

B. Les benzodiazépines :

1. Diazépam : (67)

➤ La structure :

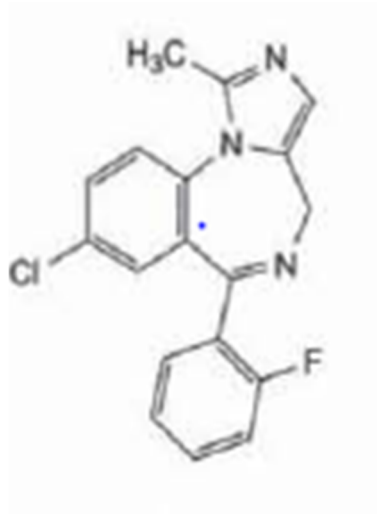


➤ PM : 284.74

➤ (pH) : 6.2 - 6.9

2. Midazolam : (64)

➤ La structure :

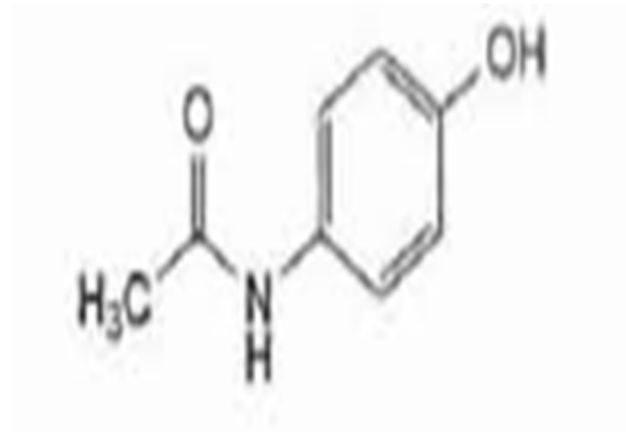


➤ PM : 325.8

C. Les analgésiques :

1. Paracétamol : (64)

➤ La structure :

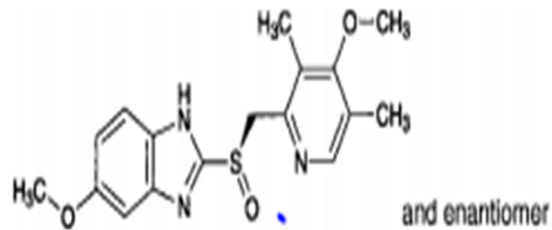


➤ PM : 151.2

D. Les antiulcéreux :

1. Oméprazole : (59,75)

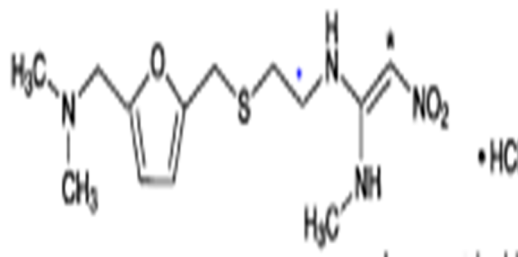
➤ La structure :



➤ PM : 345.42

2. Ranitidine : (56,64)

➤ La structure :



➤ PM : 350.9

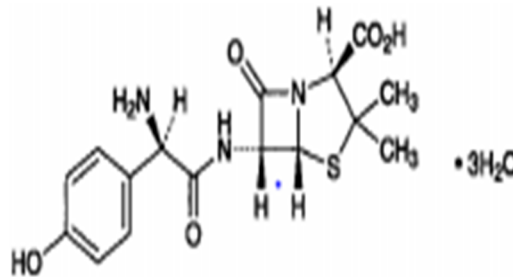
➤ (pH) :4.5 - 6.0

E. Les antibiotiques :

1. Les bêta lactamines :

a. Pénicilline A (Amoxicilline) : (56)

➤ La structure :



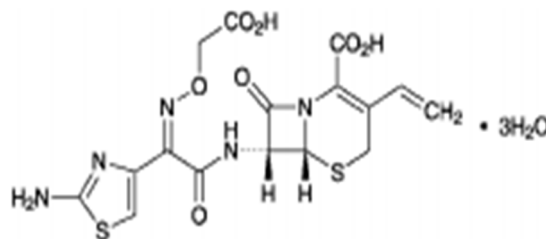
➤ PM : 387.4

➤ (pH) :8.0 à 10.0

b. Les céphalosporines :

✓ Céfixime : (55,56)

➤ La structure :

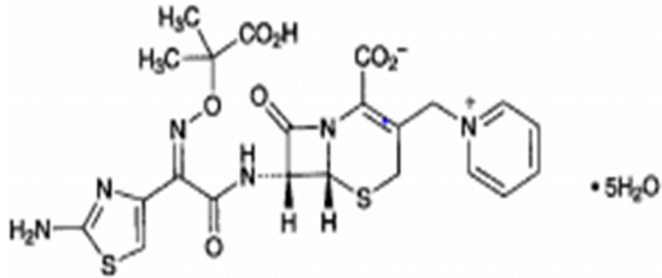


➤ PM : 507,5

➤ (pH) :2.6 - 4.1

✓ Céftazidime : (55,56)

➤ **La structure :**

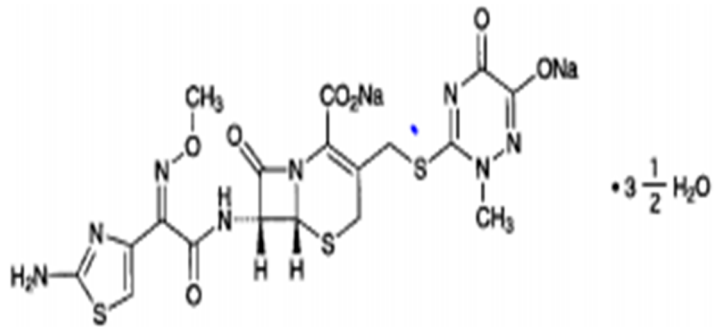


➤ **PM : 637**

➤ (pH) : 5.0 - 7.5

✓ **Céftriaxone : (55,56)**

➤ **La structure :**

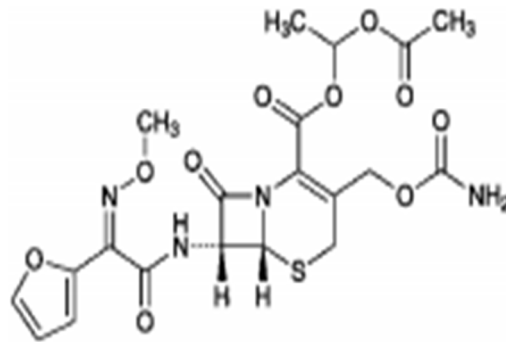


➤ **PM : 662**

➤ (pH) :6.0 - 8.0

✓ Céfuroxime : (55,56)

➤ La structure :

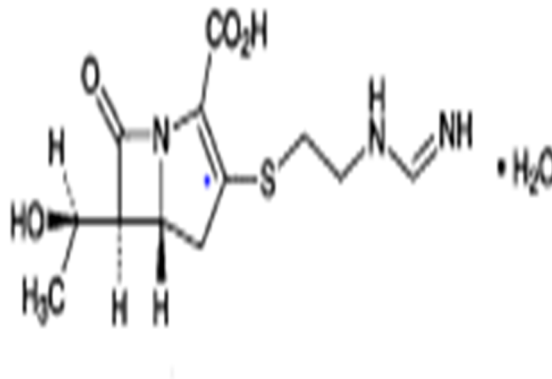


➤ PM : 446.4

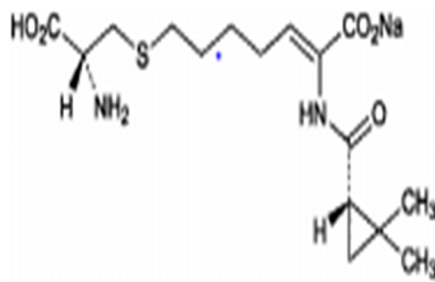
➤ (pH) : 5.5 - 8.5

c. Carbapénème (Imipénème/Cilastatine) : (55,80)

➤ Les structures :



• Imipénème



- **Cilastatine**

➤ **PM :**

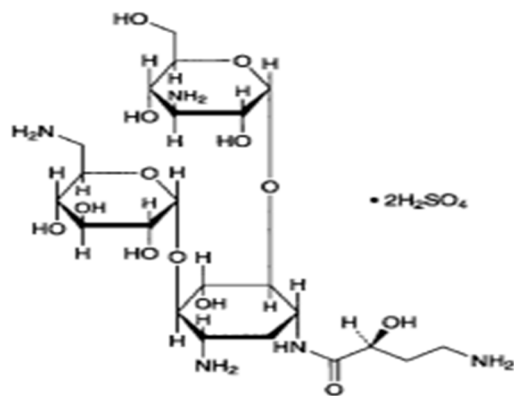
- **Imipénème : 317.36**
- **Cilastatine : 380.43**

➤ **(pH) de la solution pour injection (Imipénème/Cilastatine) :6.5 - 8.5**

2. Les aminosides :

a. Amikacine : (55)

➤ **La structure :**

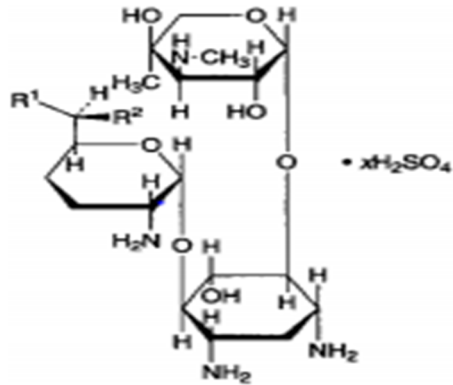


➤ **PM : 781.76**

➤ **(pH) :6.0 -7.5**

b. Gentamicine : (67,80)

➤ **La structure :**



Gentamicin Sulfate C_1 : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{NHCH}_3$

Gentamicin Sulfate C_2 : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{NH}_2$

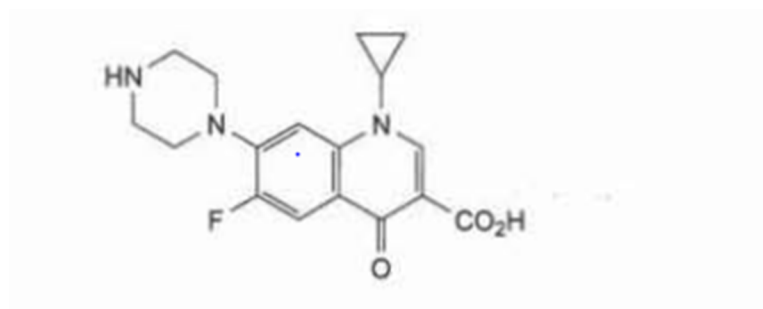
Gentamicin Sulfate C_{1a} : $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{NH}_2$

➤ **(pH) : 3.0- 5.5**

3. Les quinolones :

a. Ciprofloxacin : (55)

➤ **La structure :**

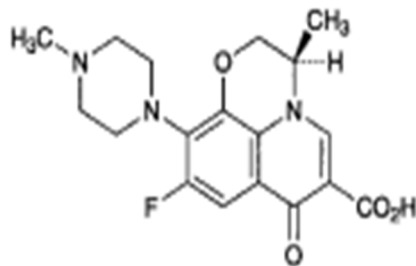


➤ **PM: 331.34**

➤ **(pH) : 3.5-4.6**

b. Ofloxacin : (75)

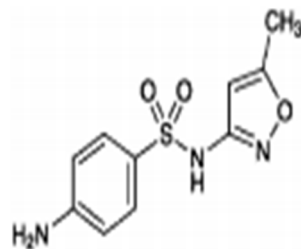
➤ **La structure :**



➤ **PM : 361.37**

4. Sulfamide (Sulfaméthoxazole) : (64,76)

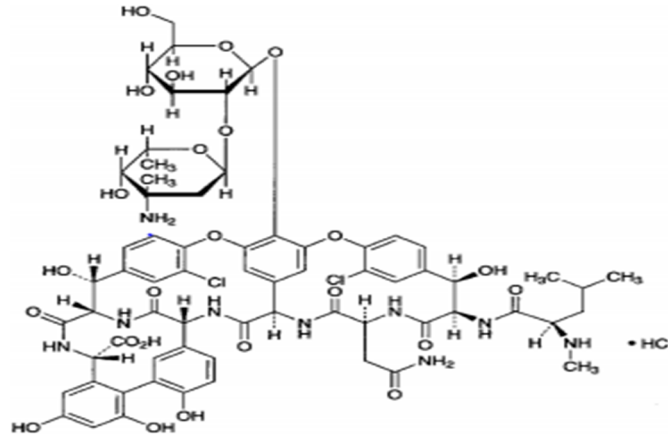
➤ **La structure :**



➤ **PM : 253.3**

5. Glycopéptide (Vancomycine) : (69,76)

➤ La structure :

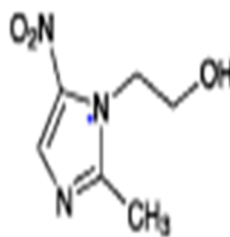


➤ PM : 1449.25

➤ (pH) :2.5-4.5

6. Nitro-5-imidazolés (Métronidazole) : (64,75)

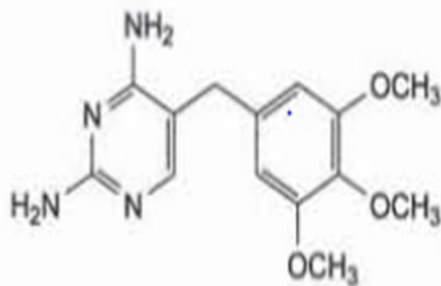
➤ La structure :



➤ PM : 171.2

7. Diaminopyrimidine (Trimethoprine) : (64)

➤ La structure :

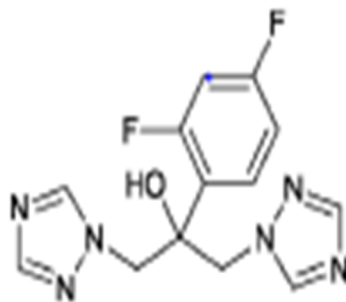


➤ PM : 253.3

➤ (pH) : Base faible (73)

F. L'antifongique (Fluconazole) : (80)

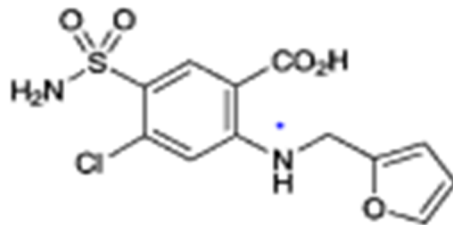
➤ La structure :



➤ PM : 306.27

G. Diurétique (Furosémide) : (80)

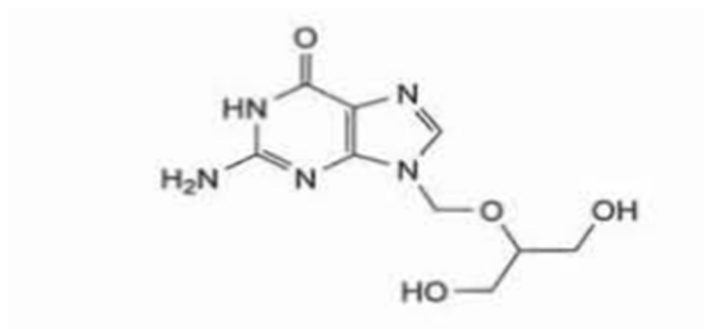
➤ La structure :



➤ PM : 330.74

H. L'antiviral (Ganciclovir) : (56,67)

➤ La structure :

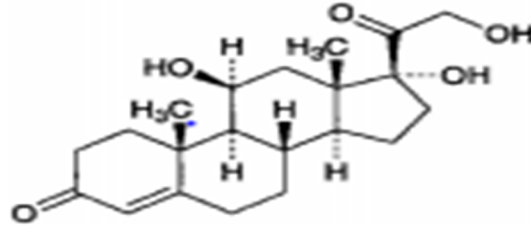


➤ PM : 255.2

➤ (pH) :10.8- 11.4

I. Corticoïde (Hydrocortisone) : (67,80)

➤ La structure :



➤ PM : 362.46

➤ (pH) : 5.0 - 7.0

II. TABLEAU DE COMPATIBILITE ELABORE D'APRES LES DONNEES DE LA LITTERATURE :

Dans la littérature on a trouvé quelques données qui ont évalué les problèmes des compatibilités physico-chimiques des médicaments injectables dans les outils suivant :

- Base de données Stabilis 4.0
- https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/HUG_CompatAdm_DCI.pdf
- http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/medicaments/pha_phatab_compatibilitessip.pdf
- https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/adulte_admin_medic_inj.pdf
- <https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/incompat.pdf>

D'après ces données nous avons élaboré un tableau de compatibilité des médicaments injectables les plus utilisés en pédiatrie (tableau I)

Tableau I : tableau de compatibilité des médicaments injectables élaboré d'après les données de la littérature

	ADR (42)	AMO (42)	CEFI (42)	CEFT _r (42)	CEFU (42)	DIA (42)	FUR (42)	HYD (42)	GAN (42)	MID (42)	NOR (42)	OME (42)	SUG (42)	TRI (42)	VAN (42)
ADR															
AMO															
CEFI															
CEFT _r	(57)														
CEFU	(57)			(57)											
DIA	(42)														
FUR	(58)(59)			(57)	(57)	(62)									
HYD															
GAN															
MID	(58) (1)	(1)(58)		(57)	(1)		(58)								
NOR	(58)			(57)			(58)			(58)					
OME															
SUG															
TRI															
VAN	(57)			(57)	(1)		(57)			(58)	(57)				
AMI	(57) (1)	(1)(58)		(1)	(57)		(58)			(58)	(58)			(68)	(1)
ATR															
CEFT	(1)			(57)	(57)					(1) (66)					(66)(69)
CIP		(1)					(1)			(1)					
CDC															
EPH															
FLU	(57)			(1)	(1)	(63)	(58)			(58)	(57)			(58)	(1)
GEN	(57)	(1)(58)		(1)	(61)		(58)			(58)	(57)			(68)	(57)
IMI	(57)			(57)	(57)			(57)		(58)	(57)				(57)
MET	(57)	(1) (58)			(1)			(57)		(58)	(57)				(57)
NEF															
NEO															
OFL															
PAR				(58)						(58)					(58)
RAN	(1)			(57)	(57)										
SUL										(58)					

 : Mélange incompatible selon les données de la littérature
  Aucune donnée de compatibilité publiée, :
  mélange compatible selon les données de la littérature

Avec :

ADR : Adrénaline

AMI : Amikacine

AMO : Amoxicilline/A.
Clavulanique

ATR : Atropine

CDC : Citrate De Caféine

CEFI : Céfixime

CEFT : Céftazidime

CEFTr : Céftriaxone

CEFU : Céfuroxime

CIP : Ciprofloxacine

DIA : Diazépam

EPH : Ephédrine

FLU : Fluconazole

GEN : Gentamicine

HYD : Hydrocortisone

IMI : Imipénème/ Cilastatine

MET : Métronidazole

MID : Midazolam

NEF : Néfopam

NEO : Néostigmine

NOR : Noradrénaline

OFL : Ofloxacine

OMP : Oméprazole

PAR : Paracétamol

RAN : Ranitidine

SUG : Sugammadex

SUL : Sulfaméthoxazole

TRI : Trimethoprime

Partie II :
partie pratique

I. INTRODUCTION

Dans la deuxième partie (la partie pratique), l'objectif c'est de détecter et de rechercher les incompatibilités physicochimiques visibles des médicaments injectables couramment utilisés en pédiatrie.

Après la réalisation des mélanges on va révéler les incompatibilités médicamenteuses par inspection visuelle, et on cas de formation des précipités on va les analyser par spectrophotométrie IRTF afin d'identifier leur nature.

Pour la mise en œuvre du travail expérimental on va suivre le plan IMRAD :

- ✓ Introduction
- ✓ Matériel et Méthode : où on va décrire le matériel utilisé (les médicaments et la spectrophotométrie IR) et on va parler sur la méthodologie qu'on va suivre dans notre travail
- ✓ Résultats et (and) Discussion : où on va exposer nos résultats sous forme des tableaux et on va analyser et discuter en parallèle les incompatibilités et les spectres IR, avant de finir par une discussion générale et une conclusion.

II. MATERIELS ET METHODES

Nous avons effectué cette étude expérimentale in vitro au laboratoire de chimie analytique à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, entre décembre 2017 et février 2018.

A. Matériels :

1. Médicaments :

Nous avons sélectionné 31 médicaments administrés par voie parentérale les plus couramment utilisés à l'hôpital des enfants du Centre Hospitalier Universitaire IBN SINA de Rabat.

Le tableau II fournit la liste des médicaments étudiés en précisant la dénomination commune internationale (DCI), le non de spécialité (NS), la famille thérapeutique, le dosage, la voie d'administration, et la liste des excipients.

Tableau II : liste des médicaments étudiés

DCI	NS	La famille thérapeutique	Dosage	Voie d'administration	Les excipients
Adrénaline	ADRENALINE*	Sympathomimétique	1mg/1ml	IV	Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables (EPPI)
Amikacine	AMIKACINE Mylan*	Antibiotique (Aminoside)	500 mg /4ml	IV pour perfusion lente IM, SC, intrarachidienne	Hydroxyde de sodium
Amoxicilline/Acide Clavulanique	CLAVULIN*	Antibiotique (pénicilline A)	1 g	IV	
Atropine	ATROPINE SULFATE*	Parasympatholytique	1mg/1ml	SC, IM, IV	Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, EPPI
Céfixime	Préparé au laboratoire	Antibiotique (Céphalosporine de 3 ^{ème} génération)	200 mg/100 ml	IV	Eau distillée
Céftazidime	ZIDIME*	Antibiotique (céphalosporine de 3 ^{ème} génération)	1g (flacon de 10ml)	IM, IV	Carbonate de sodium stérile
Céftriaxone	CEFTRIAZONE MYLAN*	Antibiotique (céphalosporine de 3 ^{ème} génération)	1g/5ml	IV directe ou perfusion, IM	Sodium
Céfuroxime	ZINOXIME*	Antibiotique (céphalosporine de 2 ^{ème} génération)	750mg/3ml (IM) 750mg/6ml (IV)	IM, IV	Sodium
Ciprofloxacine	MEGAFLOX*	Antibiotique (quinolone)	2mg/ml	IV	Acide lactique, Chlorure de sodium, Acide chlorhydrique, EPPI
Citrate de caféine	CITRATE DE CAFEINE COOPER*	Analeptique respiratoire	25 mg/ml	IV ou voie orale	EPPI
Diazépam	DIAPHARM*	Benzodiazépine (anxiolytique)	10mg/ 2 ml	IM, IV	EPPI

Ephédrine	EPHEDRINE AGUETTANT*	Sympathomimétique	30 mg/1ml	Voie injectable	EPPI
Fluconazole	TRIFLUCAN*	Antifongique	2mg/1ml	Perfusion IV	Chlorure de sodium, EPPI
Furosémide	FURILAN*	Diurétique de l'anse de henlé	20mg /2ml	IM, IV	EPPI
Ganciclovir	CYMEVENE*	Antiviral	500mg	Perfusion IV	Hydroxyde de sodium, Acide chlorhydrique
Gentamicine	GENTAGAM*	Antibiotique (les aminosides)	160mg/2ml	IM, IV	Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Métabisulfite de sodium, Edétate disodique, citrate de sodium, Acide citrique monohydraté, EPPI
Hydrocortisone	HYDROCORTISON E BIOCDEX*	Glucocorticoïde	100mg/2ml	IM, IV	EPPI, bicarbonate de sodium, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, acide phosphorique concentré
Imipénème/Cilastatine	BACQUIRE*	Antibiotique (Carbapénème)	500mg/ 30ml	Perfusion IV	Bicarbonate de sodium
Métronidazole	METRONIDAZOLE NORMON*	Antibiotique (nitro-5-imidazolés)	500mg/100ml	Perfusion IV	Phosphate disodique anhydre, acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, eau pour injection
Midazolam	MIDAZOLAM*	Benzodiazépine	5mg/1ml	IM, IV	chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, EPPI
Néfopam	NEFOPAM*	Analgésique	20mg/2ml	IV en perfusion IM profonde	Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, EPPI
Noradrénaline	NORADRENALINE*	Neurotransmetteur Sympathomimétique	8mg/4mg	Perfusion IV	Sodium chlorure Sodium hydroxyde (E524) Chlorhydrique acide (E507) Eau pour préparations injectables
Néostigmine	PROSTIGMINE*	Parasympathomimétique anticholinestérasique	O, 5mg/1ml	IV, SC, IM	Chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué, eau pour préparations injectables.

Ofloxacin	OFLOCET*	Antibiotique (fluoroquinolone)	200mg/40ml	IV en perfusion	Chlorure de sodium, acide chlorhydrique 1N, EPPI
Oméprazole	OMEPRAZOLE NORMON*	Antiulcéreux, inhibiteur de la pompe à protons (IPP)	40mg	IV en perfusion	Hydroxyde de sodium, Edétate disodique dihydraté
Paracétamol	PERFALGAN*	Analgésique - Antipyrétique	500mg/50ml	IV en perfusion	Mannitol, chlorhydrate de cystéine monohydraté, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, EPPI
Ranitidine	AZANTAC*	Antihistaminique H2	50mg/2ml	IV, IM	chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, phosphate disodique anhydre, EPPI
Sugammadex	BRIDION*	agent décurarisant	100mg/1 ml	IV	Chlorhydrique acide Sodium hydroxyde EPPI
Sulfaméthoxazole	Préparé au laboratoire	Antibiotique (sulfamides)	200mg/ml		Eau distillée
Trimethoprim	Préparé au laboratoire	Antibiotique (diaminopyrimidines)	200mg/100ml		Eau distillée
vancomycine	VANCOMYCINE MYLAN*	Antibiotique (glycopéptides)	250mg/10ml	IV en perfusion	

2. Spectrophotométrie infrarouge :

Le matériel utilisé est un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier type

Jasco FT/IR- 460 PLUS avec accessoires de transmission. (Figures 1 et 2).

Cet appareil a été utilisé en mode transmission pour l'acquisition des spectres infrarouges correspondant aux précipités résultant des mélanges doubles des médicaments dans un but d'analyse qualitative.

Le contrôle s'effectue continuellement par laser.



Figure 1 : spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier type Jasco FT/IR- 460 PLUS



Figure 2: accessoires de transmission de spectrophotomètre IR

3. Accessoires de pastillage :

- **Mortier et pilon**

Ils nous permettent de réduire en poudre fine le précipité prélevé avec du Bromure de potassium anhydre (KBr).

Ce mélange servira à réaliser des pastilles fines et translucides analysables en mode transmission (Figure 3)



Figure 3 : Mortier et pilon

- **Moule de pastillage**

Ce dispositif important est utilisé lors du pastillage pour avoir une pastille d'un millimètre d'épaisseur. Il est formé d'un corps de moule, de deux disques et d'un piston. (**Figure 4**)



Figure 4 : Moule de pastillage

- **Presse pneumatique type CARVER 973214A**

La presse pneumatique exerce une pression de 11 tonnes sur le moule de pastillage permettant ainsi d'avoir une pastille mince (Figure 5)



Figure 5 : Presse pneumatique de type CARVER973214A

B. Méthode :

➤ Préparation des médicaments :

- Les médicaments sous forme de poudre, (**Amikacine, Céfotaxime, Céfuroxime, Ganciclovir, Oméprazole, Céftriaxone, Imipénème/Cilastatine, Vancomycine**) sont préparés en utilisant les quantités exactes de l'eau distillée nécessaire aux préparations destinées à l'injection.
- Les principes actifs sous forme de poudre pure (**Céfixime, Triméthoprime, Sulfaméthoxazole**) sont préparés au laboratoire. Pour se faire 200mg de chaque médicament a exactement été pesé à l'aide d'une balance analytique, puis ont été dissous dans de l'eau distillée dans des fioles jaugées de 100ml.

➤ **Mélanges : médicament/acide et médicament/base :**

- Les mélanges médicament/acide et médicament/base ont été réalisés pour les 31 médicaments dans des tubes à essai en verre. Pour se faire 200µl de chaque médicament a été prélevé à l'aide d'une micropipette de 1000µl et mélangé avec 200µl de l'acide HCl 1N et 200µl de la base NaOH 1N prélevés aussi à l'aide de la micropipette.

Tableau III : mélange médicament-acide et médicament-base

Tube 1	Tube 2
200µl du médicament (Adrénaline par exemple) + 200µl de HCl 1N	200µl du médicament (Adrénaline par exemple) + 200µl de NaOH 1N

➤ **Mélange médicament-médicament :**

- Parmi les 31 médicaments mélangés avec l'acide et la base, les médicaments qui ont donné des modifications de couleur, un précipité, ou un gel ont été mélangés avec les autres médicaments selon le tableau suivant :

Tableau IV : mélange des médicaments entre eux

	Médicament incompatible en milieu acide	Médicament incompatible en milieu basique	Médicament incompatible en milieu acide et en milieu basique
Médicament incompatible en milieu acide	Mélange non réalisé	Mélange réalisé	Mélange réalisé
Médicament incompatible en milieu basique	Mélange réalisé	Mélange non réalisé	Mélange réalisé
Médicament incompatible en milieu acide et en milieu basique	Mélange réalisé	Mélange réalisé	Mélange réalisé
Médicament compatible en milieu acide et en milieu basique	Mélange réalisé	Mélange réalisé	Mélange réalisé

- 307 mélanges doubles ont été réalisés. Pour se faire on a effectué des mélanges équivolumique de 200µl de chaque médicament prélevé à l'aide de la micropipette, dans des tubes d'essai en verre.
- **L'analyse par examen à l'œil nu et par spectroscopie IRTF :**
- L'analyse par examen à l'œil nu : les tubes d'essai ont été examinés visuellement une heure après la perfusion des médicaments, et on note s'il y a la présence d'un précipité, d'un gel, des cristaux, ou une modification de couleur.
 - Pour les mélanges qui ont donnés des précipités on a enlevé le surnagent et on a séché les tubes dans l'étuve jusqu'à l'obtention d'une poudre. Nous avons procédé par la suite au pastillage, suivi d'une compression à l'aide de la presse pneumatique pour l'obtention d'une pastille de 1 à 2 mm de diamètre, puis la pastille a été placée devant le faisceau IR pour obtenir un spectre à l'aide du logiciel SPECTRA MANAGER.

III. RESULTATS ET DISCUSSION :

A. Incompatibilité : médicaments-acide et médicament-base :

- Le mélange des médicaments avec l'acide (HCl 1N) et la base (NaOH 1N) a donné les résultats suivants :

Tableau V : l'incompatibilité des médicaments en milieu acide et en milieu basique

Médicament	ACIDE : HCl (1N)	BASE : NaOH (1N)
Noradrénaline		Coloration (noire)
Citrate de caféine		
Atropine		
Adrénaline		Coloration (jaune)
Fluconazole		
Midazolam		Précipité (blanc)
Paracétamol		
Diazépam	Précipité (blanc)	Précipité (jaune)
Ranitidine		
Gentamicine		
Ephédrine		
Néostigmine		
Métronidazole		
Ceftriaxone	Précipité (blanc)	Coloration (noire)
Vancomycine		Coloration (rose)
Oméprazole	Coloration (jaune)	Coloration (rose)
Amikacine		
Hydrocortisone	Gel (blanc)	
Néfopam		
Céfuroxime	Gel (orange)	Coloration (jaune)
Sugammadex	Précipité (blanc)	
Céfixime	Gel (blanc)	Gel (blanc)
Sulfaméthoxazole		
Triméthoprim	Gel (blanc)	Précipité (blanc)
Furosémide	Précipité (blanc)	
Amoxicilline+ l'acide clavulanique	Coloration (jaune)	Coloration (jaune)
Ofloxacin		
Ciprofloxacine		
Ganciclovir		Coloration
Céftazidime		
Imipénème/Cilastatine		

B. Incompatibilité : médicament-médicament :

1. Adrénaline :

a. Tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de l'Adrénaline avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau VI : mélange d'Adrénaline avec les autres médicaments

Les médicaments	Adrénaline avec :
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange compatible
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange incompatible (modification de couleur)
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (précipité)
Ganciclovir	Mélange non réalisé
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange incompatible (précipité)
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange non réalisé
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange non réalisé
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange incompatible (précipité)
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange compatible
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Triméthoprime	Mélange non réalisé
Vancomycine	Mélange non réalisé

b. L'analyse des résultats :

L'Adrénaline a montré une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'une coloration jaune foncée en milieu basique (NaOH), alors que son (pH) est acide entre 2,3 et 5. On peut expliquer cette incompatibilité par une réaction de type acide/base, dont l'Adrénaline a joué le rôle de l'auto-indicateur.

L'Adrénaline a révélé 7 incompatibilités médicamenteuses (ICM) avec :

- Les antibiotiques [l'Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céftriaxone (pH entre 6 et 8), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5)]
- Benzodiazépine type Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9)
- Le diurétique Furosémide
- Le corticoïde de type Hydrocortisone (pH entre 5 et 7)
- L'antiulcéreux (Oméprazole)

Dans la plupart des cas les médicaments qui ont donnés des ICM avec l'Adrénaline ont un (pH) basique ou neutre.

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. **(74)**

c. Comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau VI) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne les mélanges de l'Adrénaline avec : Amikacine, Atropine, Céfotazidime, Ephédrine, Fluconazole, Furosémide, Gentamicine, Imipénème/Cilastatine, Métronidazole, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacine, Ranitidine, Sugammadex.

- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de l'Adrénaline avec : Céftriaxone, Céfuroxime, Diazépam, Hydrocortisone, Oméprazole.
- Pour les mélanges de l'Adrénaline avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Céfixime, Ciprofloxacine, Citrate de caféine, Paracétamol, Sulfaméthoxazole, aucune donnée de littérature n'existait dans la documentation scientifique.

d. L'analyse des spectres IR des précipités :(voir annexe 1)

Afin d'identifier la nature du précipité résultant du mélange de l'Adrénaline avec l'Oméprazole, le spectre IR obtenu du précipité a été comparé avec les spectres IR (de référence) de l'Adrénaline et de l'Oméprazole.

- Les bandes caractéristiques du spectre IR de l'Adrénaline sont les suivants :
 - 1 : une bande à 900 cm^{-1}
 - 2 : une bande à 1010 cm^{-1}
 - 3 : une bande à 1500 cm^{-1}
 - 4 : une bande à 1550 cm^{-1}
 - 5 : une bande à 2500 cm^{-1}
 - 6 : une bande à 2880 cm^{-1}
 - 7 : une bande à 3300 cm^{-1}

La comparaison par superposition des spectres a montré une grande différence entre le spectre de l'Adrénaline et le spectre du précipité du mélange Adrénaline/Oméprazole

- Les bandes caractéristiques du spectre IR de l'Oméprazole sont les suivantes :
 - 1 : deux bandes entre 800 et 900 cm^{-1} : sont présentes sur le spectre du précipité
 - 2 : deux bandes entre 1000 et 1100 cm^{-1} : sont présentes sur le spectre du précipité
 - 3 : une bande à 1200 cm^{-1} : présente sur le spectre du précipité
 - 4 : une bande à 1400 cm^{-1} : présente sur le spectre du précipité
 - 5 : une bande à 1510 cm^{-1} : présente sur le spectre du précipité
 - 6 : une bande entre 1600 et 1700 cm^{-1} : présente sur le spectre du précipité
 - 7 : des petits pics entre 2900 et 3100 cm^{-1} : aussi sont présents sur le spectre du précipité
 - D'après cette comparaison on peut noter une grande concordance entre le spectre du précipité et le spectre de l'Oméprazole, sauf il y a une bande large entre 3400 et 3500 cm^{-1} dans le spectre du précipité et qui n'est pas présente dans le spectre de l'Oméprazole. Alors nous pouvons confirmer que notre précipité c'est de l'Oméprazole.

En conclusion l'Oméprazole précipite in situ en présence de l'Adrénaline.

2. Amoxicilline /Acide clavulanique :

a. Tableau d'incompatibilité

➤ Les résultats des mélanges de l'Amoxicilline/A. Clavulanique avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau VII : mélange d'Amoxicilline avec les autres médicaments

Les médicaments	Amoxicilline /A. Clavulanique avec :
Adrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Amikacine	Mélange compatible
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange compatible
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange incompatible (modification de couleur)
Imipénème/Cilastatine	Mélange incompatible (précipité)
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange incompatible (précipité)
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange incompatible (modification de couleur)
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange incompatible (modification de couleur)
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprime	Mélange incompatible (précipité)
Vancomycine	Mélange incompatible (modification de couleur)

b. L'analyse des résultats :

L'Amoxicilline/A. Clavulanique avec son (pH) alcalin entre 8 et 10, est révélé incompatible dans les deux milieux acide et basique par une modification de couleur en jaune foncée.

Son mélange avec les médicaments nous a permis de détecter 13 ICM avec :

- Les neurotransmetteurs : l'Adrénaline (pH entre 2,3 et 5) et Noradrénaline (pH entre 2,3 et 5)
- Les antibiotiques : [Céfixime (pH entre 2,6 et 4,1), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Imipénème/ Cilastatine (pH entre 6,5 et 8,5), Triméthoprim, et avec la Vancomycine (pH entre 2,5 et 4,5)]
- Le diurétique Furosémide,
- L'antiviral Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4),
- Le corticoïde Hydrocortisone (pH entre 5 et 7),
- Benzodiazépine Midazolam,
- L'antiulcéreux Oméprazole,
- L'agent décurarisant Sugammadex,

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y a aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. **(74)**

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

- Comparaison des résultats obtenus (tableau VII) et les données de la littérature :
- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de l'Amoxicilline/A. Clavulanique avec : Atropine, Diazépam, Ephédrine, Hydrocortisone, Midazolam, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacine.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de l'Amoxicilline/A. Clavulanique avec : Amikacine, Ciprofloxacine, Ganciclovir, Gentamicine, Métronidazole, Oméprazole, Sugammadex.
- Pour les mélanges de l'Amoxicilline/A. Clavulanique avec : Adrénaline, Céfixime, Céfotazidime, Céftriaxone, Céfuroxime, Citrate de caféine, Fluconazole, Furosémide, Imipénème/Cilastatine, Noradrénaline, Paracétamol, Ranitidine, Sulfaméthoxazole, Triméthoprim, Vancomycine, aucune donnée de la littérature n'existait

3. Céfixime :

a. Le tableau des résultats :

- Les résultats des mélanges de **Céfixime** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau VIII : mélange de Céfixime avec les autres médicaments

Les médicaments	Céfixime avec :
Adrénaline	Mélange compatible
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange non réalisé
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange compatible
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange non réalisé
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange incompatible (modification de couleur)
Hydrocortisone	Mélange non réalisé
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange compatible
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange compatible
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange non réalisé
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprim	Mélange compatible
Vancomycine	Mélange incompatible (précipité)

b. L'analyse des résultats :

Le Céfixime avec son (pH acide 2,6 et 4,1) est incompatible en milieu acide (HCl) et en milieu basique (NaOH), il a formé un gel blanc dans les deux milieux.

Le mélange de Céfixime avec les autres médicaments nous a permis de détecter 5 ICM avec :

- Les antibiotiques : l'Amoxicilline (pH entre 8 et 10)), Gentamicine (pH entre 3 et 5,5), et la Vancomycine (pH entre 2,5 et 4,5)
- Benzodiazépine type Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9)
- L'antiviral Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4)

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y a aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués.(74)

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau VIII) et les données de la littérature :

- Pour les mélanges du Céfixime avec les autres médicaments aucune donnée de littérature n'existait dans la documentation scientifique.

4. Céftriaxone :

a. Le tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Céftriaxone** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau IX : mélange de Céftriaxone avec les autres médicaments

Les médicaments	Céftriaxone avec :
Adrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange compatible
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange compatible
Céftazidime	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange compatible
Ciprofloxacine	Mélange incompatible (modification de couleur)
Citrate de caféine	Mélange incompatible (précipité)
Diazépam	Mélange compatible
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange compatible
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange compatible
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange incompatible (précipité)
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ofloxacine	Mélange incompatible (modification de couleur)
Oméprazole	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange incompatible (modification de couleur)
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprime	Mélange compatible
Vancomycine	Mélange compatible

b. L'analyse des résultats :

Céftriaxone a donné une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'un précipité blanc en milieu en milieu acide (HCl) et une coloration noir en milieu basique (NaOH).

Le mélange de Céftriaxone avec les 30 médicaments nous a permis de révéler 8 incompatibilités médicamenteuses avec :

- Les neurotransmetteurs : l'Adrénaline (pH entre 2,3 et 5) et la Noradrénaline (pH entre 6,5 et 8,5)
- Les quinolones : Ofloxacin et Ciprofloxacine (pH entre 2,3 et 5)
- L'analeptique respiratoire Citrate de Caféine
- L'antiviral Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4)
- Benzodiazépine Midazolam
- L'agent décurarisant Sugammadex

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. **(74)**

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau IX) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de Céftriaxone avec : l'Adrénaline, Atropine, Céftazidime, Céfuroxime, Diazépam, Ephédrine, Furosémide, Hydrocortisone, Néfopam, Néostigmine, Oméprazole, Paracétamol, Ranitidine, Vancomycine.

- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de l'Céftriaxone avec : l'Amikacine, Fluconazole, Ganciclovir, Gentamicine, Imipénème/Cilastatine, Midazolam, Noradrénaline, Ofloxacin, Sugammadex.
- Pour les mélanges de Céftriaxone avec : l'Amoxicilline/A. Clavulanique, Céfixime, Ciprofloxacine, Citrate de caféine, Métronidazole, Sulfaméthoxazole, Triméthoprim, aucune donnée de littérature n'existait dans la documentation scientifique.

5. Céfuroxime :

a. Tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Céfuroxime** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau X : mélange de Céfuroxime avec les autres médicaments

Les médicaments	Céfuroxime avec :
Adrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange compatible
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange incompatible (modification de couleur)
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange incompatible (précipité)
Néfopam	Mélange incompatible (précipité)
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange incompatible (modification de couleur)
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange incompatible (modification de couleur)
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Triméthoprim	Mélange incompatible (modification de couleur)
Vancomycine	Mélange incompatible (précipité)

b. L'analyse des résultats :

Céfuroxime avec son (pH) acide entre 5,5 et 8,5, est révélé incompatible en milieu acide par formation d'un gel et en milieu basique par une modification de couleur en jaune.

Le mélange de Céfuroxime avec les médicaments nous a permis de détecter 13 ICM avec :

- Les neurotransmetteurs : l'Adrénaline (pH entre 2,3 et 5) et la Noradrénaline (pH entre 2,3 et 5)
- Les antibiotiques : Amoxicilline (pH entre 8 et 10), Trimethoprim, et la Vancomycine (pH entre 2,5 et 4,5).
- Les benzodiazépines : Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9) et Midazolam
- Le diurétique Furosémide
- L'antiviral Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4)
- Le corticoïde Hydrocortisone (pH entre 5 et 7)
- L'analgésique Néfopam
- L'antiulcéreux Oméprazole
- L'agent décurarisant Sugammadex

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y a aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. (74)

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau X) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de Céfuroxime avec : Céftazidime, Céftriaxone, Céfuroxime, Imipénème/Cilastatine, Métronidazole, Ranitidine, Vancomycine.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de Céfuroxime avec : Adrénaline, Amikacine, Fluconazole, Furosémide, Ganciclovir, Gentamicine, Noradrénaline.
- Pour les mélanges de Céfuroxime avec : l'Amikacine, Amoxicilline/A. Clavulanique, Atropine, Céfixime, Ciprofloxacine, Citrate de caféine, Ephédrine, Hydrocortisone, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacine, Oméprazole, Paracétamol, Sugammadex, Sulfaméthoxazole, Trimethoprim, aucune donnée de la littérature n'existait.

6. Diazépam :

a. Le tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Diazépam** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XI : mélange de Diazépam avec les autres médicaments

Les médicaments	Diazépam avec :
Adrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Amikacine	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange compatible
Atropine	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Céfixime	Mélange incompatible (précipité)
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange incompatible (précipité)
Ciprofloxacine	Mélange incompatible (modification de couleur)
Citrate de caféine	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Ephédrine	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Fluconazole	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Furosémide	Mélange incompatible (précipité)
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Hydrocortisone	Mélange incompatible (précipité)
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Midazolam	Mélange incompatible (modification de couleur)
Néfopam	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Néostigmine	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Noradrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ofloxacine	Mélange incompatible (modification de couleur)
Oméprazole	Mélange incompatible (précipité)
Paracétamol	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Ranitidine	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Sugammadex	Mélange compatible
Sulfaméthoxazole	Mélange incompatible (formation d'un gel)
Trimethoprime	Mélange incompatible (précipité)
Vancomycine	Mélange incompatible (précipité)

b. L'analyse des résultats :

Diazépam avec son (pH) acide entre 6,2 et 6,9, est révélé incompatible dans les deux milieux acide et basique par formation d'un précipité.

Parmi 30 mélanges de Diazépam réalisés, nous avons détecté 25 incompatibilités avec :

- Les antibiotiques : Céfixime (pH entre 2,6 et 4,1), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Ciprofloxacine (pH entre 3,5 et 4,6), Gentamicine (pH entre 3 et 5,5), Ofloxacine, Triméthoprim, Vancomycine (pH entre 2,5 et 4,5), Métronidazole, Amikacine (pH entre 6 et 7,5), et Sulfaméthoxazole
- Le diurétique Furosémide
- Le corticoïde Hydrocortisone (pH entre 5 et 7)
- L'analeptique respiratoire Citrate de Caféine
- Les médicaments du SNA : Ephédrine (pH entre 4,5 et 7), l'Adrénaline (pH entre 2,3 et 5), Noradrénaline (pH entre 2,3 et 5), Atropine (pH entre 4 et 6), et Néostigmine (pH entre 5 et 6,5)
- Les analgésiques : Paracétamol et Néfopam
- Les antiulcéreux : Ranitidine (pH entre 4,5 et 6) et l'Oméprazole
- L'antiviral Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4)
- Benzodiazépine Midazolam
- L'antifongique Fluconazole

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y a aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. (74)

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XI) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de Diazépam avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Céfotazidime, Céftriaxone, Fluconazole, Furosémide, Imipénème/Cilastatine, Sugammadex, Sulfaméthoxazole.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de Diazépam avec : Adrénaline, Amikacine, Atropine, Céfuroxime, Ciprofloxacine, Diazépam, Ephédrine, Ganciclovir, Gentamicine, Hydrocortisone, Métronidazole, Midazolam, Néfopam, Néostigmine, Noradrénaline, Ofloxacine, Oméprazole, Paracétamol, Ranitidine, Vancomycine.
- Pour les mélanges de Diazépam avec : Céfixime, Citrate de caféine, Sulfaméthoxazole, Triméthoprime, aucune donnée de la littérature n'existait.

d. L'analyse des spectres IR des précipités : (voir annexe 2)

Afin d'identifier la nature des précipités résultant des mélanges de Diazépam avec l'Acide, Ganciclovir, l'Hydrocortisone, Triméthoprime, Céfixime, et Céfuroxime, les spectres IR obtenus des précipités ont été comparés avec les spectres IR (de référence) de Diazépam.

Les bandes caractéristiques du spectre de Diazépam sont les suivantes :

- 1 : une bande à 700cm^{-1}
- 2 : une bande à 1120 cm^{-1}
- 3 : une bande à 1300 cm^{-1}
- 4 : une bande à 1480cm^{-1}
- 5 : une bande à 1680cm^{-1}

La comparaison par superposition des spectres des précipités avec le spectre du Diazépam a montré une grande différence, par contre leur comparaison avec le spectre du Diazépam en milieu acide a montré une grande concordance par la présence de toutes les bandes suivantes :

- 1 : une bande à 810cm^{-1}
- 2 : une bande à 900cm^{-1}
- 3 : une bande à 1000cm^{-1}
- 4 : une bande à 1120cm^{-1}
- 5 : une bande à 1200cm^{-1}
- 6 : une bande à 1400cm^{-1}
- 7 : une bande à 1700cm^{-1}
- 8 : trois bandes entre 2900 et 3000cm^{-1}

On peut conclure que ce n'est pas le Diazépam qui précipite en présence de Ganciclovir, l'Hydrocortisone, Triméthoprim, Céfixime, et Céfuroxime, mais c'est peut-être une molécule dégradé du Diazépam qui se forme lors de leur mélange avec ces médicaments.

7. Furosémide :

a. Tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Furosémide** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XII : mélange de Furosémide avec les autres médicaments

Les médicaments	Furosémide avec :
Adrénaline	Mélange incompatible (précipité)
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange non réalisé
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ciprofloxacine	Mélange incompatible (précipité)
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange incompatible (précipité)
Fluconazole	Mélange compatible
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange incompatible (précipité)
Hydrocortisone	Mélange non réalisé
Imipénème/Cilastatine	Mélange incompatible (précipité)
Métronidazole	Mélange incompatible (précipité)
Midazolam	Mélange incompatible (précipité)
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange incompatible (précipité)
Ofloxacine	Mélange incompatible (précipité)
Oméprazole	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange non réalisé
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprim	Mélange incompatible (précipité)
Vancomycine	Mélange incompatible (précipité)

b. L'analyse des résultats :

Le Furosémide a donné une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'un précipité blanc en milieu acide (HCl).

Son mélange avec les médicaments nous a permis de détecter 15 ICM avec :

- Les médicaments du SNA (les sympathomimétiques) : l'Adrénaline (pH entre 2,3 et 5), Ephédrine (pH entre 4,5 et 7), et Noradrénaline (pH entre 2,3 et 5)
- Les antibiotiques : Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Amoxicilline (pH entre 8 et 10), Ciprofloxacine (pH entre 3,5 et 4,6), Gentamicine (pH entre 3 et 5,5), Métronidazole, Ofloxacine, Imipénème/ Cilastatine (pH entre 6,5 et 8,5), Trimethoprime, et la Vancomycine (pH entre 2,5 et 4,5)
- L'antiviral Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4)
- Les benzodiazépines : Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9) et Midazolam

c. La comparaison des résultats avec les données de littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XII) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de Furosémide avec : Adrénaline, Amikacine, Atropine, Céftazidime, Céftriaxone, Ciprofloxacine, Diazépam, Gentamicine, Midazolam, Néfopam, Néostigmine, Noradrénaline, Oméprazole, Ranitidine, Vancomycine.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de Furosémide avec : Céfuroxime, Ephédrine, Fluconazole, Ganciclovir, Imipénème/Cilastatine, Métronidazole, Ofloxacine.
- Pour les mélanges de Furosémide avec : Amikacine, Amoxicilline/A. Clavulanique, Céfixime, Citrate de caféine, Paracétamol, Ranitidine, Sulfaméthoxazole, Trimethoprime, aucune donnée de la littérature n'existait.

d. L'analyse des spectres IR des précipités : (voir annexe 3)

Afin d'identifier la nature des précipités résultant des combinaisons de Furosémide avec l'Acide, l'Adrénaline, la Noradrénaline, Ciprofloxacine, et l'Ephédrine, les spectres IR obtenus des précipités ont été comparés avec les spectres IR (de référence) de Furosémide, Ciprofloxacine, et de l'Ephédrine.

Les bandes caractéristiques du spectre IR de Furosémide sont les suivantes :

- 1 : une bande à 590cm^{-1} (présente que sur le spectre du précipité (FUR/acide))
- 2 : une bande à 750cm^{-1} (présente sur le spectre du précipité (FUR/acide), du précipité (FUR/ADR), et du précipité (FUR/NOR))
- 3 : deux bandes l'une à 900 et l'autre à 930cm^{-1} (présentes sur les spectres des deux précipités (FUR/acide) et (FUR/ADR))
- 4 : une bande à 1150cm^{-1} (présente que sur le spectre du précipité (FUR/acide) et du précipité (FUR/NOR))
- 5 : trois bandes entre 1200 et 1400cm^{-1} (présentes sur les spectres des deux précipités (FUR/acide) et (FUR/ADR))
- 6 : une bande à 1570cm^{-1} (présente sur les spectres des trois précipités (FUR/acide), (FUR/ADR), et (FUR/NOR))
- 7 : une bande à 1680cm^{-1} (présente sur les spectres des trois précipités (FUR/acide), (FUR/ADR), et (FUR/NOR))
- 8 : trois bandes entre 3200 et 3400cm^{-1} (présentes sur les spectres des deux précipités (FUR/acide) et (FUR/ADR))

- ✓ D'après cette comparaison on peut noter une grande concordance entre le spectre de Furosémide et les spectres des précipités résultant des mélanges de (FUR/acide), (FUR/ADR) et (FUR/NOR). Alors nous pouvons confirmer que la molécule qui précipite dans les trois mélanges c'est le Furosémide. Donc le Furosémide précipite en milieu acide et en présence de l'Adrénaline et de la Noradrénaline.
- ✓ Le précipité résultant du mélange de (FUR/Ciprofloxacin) : la comparaison par superposition du spectre du précipité du mélange (FUR/CIP) avec les deux spectres d'origine de Furosémide et de Ciprofloxacin a montré une grande différence. Dans ce cas on peut conclure que ni le Furosémide ni le Ciprofloxacin n'étaient pas les responsables sur le précipité résultant du mélange.
- ✓ Le précipité résultant du mélange de (FUR/Ephédrine) : la comparaison par superposition du spectre du précipité du mélange (FUR/EPH) avec les deux spectres d'origine de Furosémide et de l'Ephédrine a montré une grande différence. Dans ce cas on peut conclure que ni le Furosémide ni l'Ephédrine n'étaient pas les responsables sur le précipité résultant du mélange.

8. Ganciclovir :

a. Le tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Ganciclovir** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XIII : mélange de Ganciclovir avec les autres médicaments

Les médicaments	Ganciclovir avec :
Adrénaline	Mélange non réalisé
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (précipité)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange incompatible (précipité)
Céftazidime	Mélange incompatible (précipité)
Céftriaxone	Mélange incompatible (précipité)
Céfuroxime	Mélange incompatible (précipité)
Ciprofloxacine	Mélange incompatible (gel)
Citrate de caféine	Mélange incompatible (précipité)
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange incompatible (précipité)
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange incompatible (précipité)
Hydrocortisone	Mélange incompatible (précipité)
Imipénème/Cilastatine	Mélange incompatible (précipité)
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange non réalisé
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange non réalisé
Ofloxacine	Mélange incompatible (gel)
Oméprazole	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange incompatible (précipité)
Ranitidine	Mélange incompatible (précipité)
Sugammadex	Mélange incompatible (précipité)
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprim	Mélange non réalisé
Vancomycine	Mélange non réalisé

b. L'analyse des résultats :

Ganciclovir avec son (pH) basique entre 10,8 et 11,4, est révélé incompatible en milieu basique par une modification de couleur.

Son mélange avec les médicaments nous a permis de détecter 17 ICM avec :

- Les antibiotiques : Céfixime (pH entre 2,6 et 4,1), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Imipénème/ Cilastatine (pH entre 6,5 et 8,5), Amoxicilline (pH entre 8 et 10), Céftriaxone (pH entre 6 et 8), Céftriaxone (pH entre 5 et 7,5), Ciprofloxacine (pH entre 3,5 et 4,6), Gentamicine (pH entre 3 et 5,5), et l'Ofloxacine
- Le diurétique Furosémide
- Le corticoïde type Hydrocortisone (pH entre 5 et 7)
- L'agent décurarisant Sugammadex
- L'analeptique respiratoire Citrate de Caféine
- Benzodiazépine Diazépam
- Le sympathomimétique Ephédrine (pH entre 4,5 et 7)
- L'analgésique antipyrétique Paracétamol
- L'antiulcéreux antihistaminique H2 Ranitidine (pH entre 4,5 et 6)

c. La comparaison des résultats avec les données de la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XIII) et les données de la littérature :

• Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de Ganciclovir avec : Amikacine, Atropine, Céftriaxone, Fluconazole, Métronidazole, Néfopam, Néostigmine, Oméprazole.

• On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de Ganciclovir avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Céftriaxone, Céfuroxime, Ciprofloxacine, Diazépam, Ephédrine, Furosémide, Gentamicine, Hydrocortisone, Imipénème/Cilastatine, Ofloxacine, Paracétamol, Ranitidine, Sugammadex.

• Pour les mélanges de Ganciclovir avec : Céfixime, Citrate de caféine, Sulfaméthoxazole, aucune donnée de la littérature n'existait.

d. L'analyse des spectres IR des précipités :(voir annexe 4)

Pour identifier la nature des précipités résultants des mélanges de Ganciclovir avec : Citrate de Caféine, Gentamicine, Imipénème/Cilastatine, Ranitidine, Sugammadex, Céftriaxone, Céfuroxime, et l'Amoxicilline. On a essayé de chercher le spectre IR de Ganciclovir dans la littérature, mais on n'a pas arrivé de le trouver, pour cela on a procédé à la comparaison des spectres IR des précipités entre eux et nous avons remarqué une grande concordance par la présence de toutes les bandes suivantes sur tous les spectres :

- 1 : une bande à 550cm^{-1}
- 2 : des petites bandes entre 1000 et 1200cm^{-1}
- 3 : une bande à 1400cm^{-1}
- 4 : une bande à 1650cm^{-1}
- 5 : une bande large entre 2900 et 3600cm^{-1}

D'après cette comparaison on peut conclure que c'est soit le Ganciclovir soit un excipient de la spécialité CYMEVENE* qui précipite en présence de Citrate de Caféine, Gentamicine, Imipénème/Cilastatine, Ranitidine, Sugammadex, Céftriaxone, Céfuroxime, et l'Amoxicilline.

9. Hydrocortisone :

a. Le tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de l'**Hydrocortisone** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XIV : mélange d'Hydrocortisone avec les autres médicaments

Les médicaments	Hydrocortisone avec :
Adrénaline	Mélange incompatible (précipité)
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange non réalisé
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange incompatible (précipité)
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange non réalisé
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange incompatible (précipité)
Imipénème/Cilastatine	Mélange incompatible (précipité)
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange incompatible (précipité)
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange compatible
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange non réalisé
Sulfaméthoxazole	Mélange incompatible (précipité)
Trimethoprim	Mélange compatible
Vancomycine	Mélange incompatible (précipité)

b. L'analyse des résultats :

L'Hydrocortisone avec son (pH) acide entre 5 et 7 a donné une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'un gel blanc en milieu acide (HCl).

L'Hydrocortisone a révélé 11 incompatibilités médicamenteuses avec :

- Les neurotransmetteurs : Adrénaline (pH entre 2,3 et 5) et la Noradrénaline (pH entre 2,3 et 5)

- Les antibiotiques : Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Vancomycine (pH entre 2,5 et 4,5), Imipénème/Cilastatine (pH entre 6,5 et 8,5), Gentamicine (pH entre 3 et 5,5), et Sulfaméthoxazole.

- Les benzodiazépines Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9) et Midazolam
- L'analeptique respiratoire Citrate de caféine
- L'agent décurarisant Sugammadex
- L'antiviral Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4)

c. La comparaison des résultats avec les données de la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XIV) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de l'Hydrocortisone avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Céftazidime, Céftriaxone, Métronidazole, Midazolam, Noradrénaline, Vancomycine.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de l'Hydrocortisone avec : Adrénaline, Ciprofloxacine, Diazépam, Ganciclovir, Gentamicine, Imipénème/Cilastatine.

- Pour les mélanges de l'Hydrocortisone avec :Amikacine, Atropine, Ephédrine, Fluconazole, Furosémide, Ganciclovir, Gentamicine, Hydrocortisone, Imipénème/Cilastatine, Métronidazole, Midazolam, Néfopam, Néostigmine, Noradrénaline, Ofloxacine, Oméprazole, Paracétamol, Ranitidine, Sugammadex, Sulfaméthoxazole, Trimethoprim, Vancomycine, aucune donnée de la littérature n'existait

d. L'analyse des spectres IR des précipités : (voir annexe 5)

Afin d'identifier la nature des précipités résultant des combinaisons de l'Hydrocortisone avec Sulfaméthoxazole, Citrate de Caféine, l'Adrénaline, et la Vancomycine, les spectres IR obtenus des précipités ont été comparés avec les spectres IR (de référence) de l'Hydrocortisone et de la Vancomycine.

Les bandes caractéristiques du spectre IR de l'Hydrocortisone sont les suivantes :

- 1 : une bande à 850cm^{-1} (présente que sur le spectre du précipité (HYD/CDC))
- 2 : une bande à 1050cm^{-1} (présente que sur le spectre du précipité (HYD/ADR))
- 3 : une bande à 1650cm^{-1} (présente que sur le spectre du précipité (HYD/CDC))
- 4 : une bande à 1650cm^{-1} (présente sur les spectres des trois précipités des mélanges de (HYD/CDC), (HYD/SUL), et (HYD/ADR))
- 5 : une bande à 1700cm^{-1} (présente sur les spectres des trois précipités des mélanges de (HYD/CDC), (HYD/SUL), et (HYD/ADR))
- 6 : une bande à 2900cm^{-1} (présente sur les spectres des trois précipités des mélanges de (HYD/CDC), (HYD/SUL), et (HYD/ADR))
- 7 : une bande à 3400cm^{-1} (présentes sur les spectres des trois précipités des mélanges de (HYD/CDC), (HYD/SUL), et (HYD/ADR))

- ✓ D'après cette comparaison on peut noter une grande concordance entre le spectre de l'Hydrocortisone et les spectres des précipités résultant des mélanges de (HYD/CDC), (HYD/SUL), et (HYD/ADR). Alors nous pouvons confirmer que la molécule qui précipite dans les trois mélanges c'est l'Hydrocortisone. Donc l'Hydrocortisone précipite en présence de l'Adrénaline, Citrate de Caféine, et de Sulfaméthoxazole.
- ✓ Le précipité résultant du mélange de (HYD/VAN) : la comparaison par superposition du spectre du précipité du mélange (HYD/VAN) avec les deux spectres d'origine de l'Hydrocortisone et de Vancomycine a montré une grande différence. Dans ce cas on peut conclure que ni l'Hydrocortisone ni la Vancomycine n'étaient pas les responsables sur le précipité résultant du mélange.

10. Midazolam :

a. Le tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Midazolam** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XV : mélange de Midazolam avec les autres médicaments

Les médicaments	Midazolam avec :
Adrénaline	Mélange non réalisé
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (précipité)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange compatible
Céftazidime	Mélange incompatible (précipité)
Céftriaxone	Mélange incompatible (précipité)
Céfuroxime	Mélange incompatible (précipité)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (précipité)
Ganciclovir	Mélange non réalisé
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange incompatible (précipité)
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange compatible
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange non réalisé
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange compatible
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprim	Mélange non réalisé
Vancomycine	Mélange non réalisé

b. L'analyse des résultats :

Le Midazolam a donné une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'un précipité blanc en milieu basique (NaOH).

Le Midazolam a révélé 7 incompatibilités médicamenteuses avec :

- Les antibiotiques : L'Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céftriaxone (pH entre 6 et 8), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Céftazidime (pH entre 5 et 7,5)
- Benzodiazépine type Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9)
- Le corticoïde Hydrocortisone (pH entre 5 et 7)
- Le diurétique Furosémide

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il y a une interaction médicamenteuse pour le mélange effectué de Midazolam avec Fluconazole (l'antifongique azolé), où il y a le risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de Midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation, alors il faut une surveillance clinique et la réduction de la posologie de Midazolam en cas de traitement par les antifongiques azolés. (74)

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XV) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de Midazolam avec : Amikacine, Amoxicilline/A. Clavulanique, Atropine, Céfuroxime, Ciprofloxacine, Ephédrine, Fluconazole, Furosémide, Gentamicine, Hydrocortisone, Métronidazole, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacine, Oméprazole, Paracétamol, Ranitidine, Sugammadex.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de Midazolam avec : Céftriaxone, Oméprazole, Sulfaméthoxazole.
- Pour les mélanges de Midazolam avec : Céfixime, Citrate de caféine, aucune donnée de la littérature n'existait.

11. Noradrénaline :

a. Le tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Noradrénaline** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XVI : mélange de Noradrénaline avec les autres médicaments

Les médicaments	Noradrénaline avec :
Adrénaline	Mélange non réalisé
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange compatible
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange incompatible (modification de couleur)
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (précipité)
Ganciclovir	Mélange non réalisé
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange compatible
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange compatible
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange incompatible (modification de couleur)
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange compatible
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprim	Mélange non réalisé
Vancomycine	Mélange non réalisé

b. L'analyse des résultats :

La Noradrénaline comme l'Adrénaline a montré une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'une coloration noire, en milieu basique (NaOH), alors que son (pH) est acide entre 2,3 et 5. On peut expliquer cette incompatibilité par une réaction de type acide/base, où la Noradrénaline a joué le rôle de l'auto-indicateur.

La Noradrénaline a révélé 6 incompatibilités médicamenteuses avec :

- Les antibiotiques : Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céftriaxone (pH entre 6 et 8), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5)
- Benzodiazépine type Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9)
- Le diurétique Furosémide
- L'antiulcéreux Oméprazole

Dans la plupart des cas les médicaments qui ont donné des IM avec la Noradrénaline ont un (pH) basique ou neutre.

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y a aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. **(74)**

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XVI) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de la Noradrénaline avec : Amikacine, Atropine, Céfotaxime, Ciprofloxacine, Citrate de caféine, Diazépam, Ephédrine, Fluconazole, Furosémide, Gentamicine, Hydrocortisone, Imipénème/Cilastatine, Métronidazole, Midazolam, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacine, Ranitidine, Sugammadex.

- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de la Noradrénaline avec : Céftriaxone, Céfuroxime, Diazépam, Oméprazole.
- Pour les mélanges de la Noradrénaline avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Céfixime, Citrate de caféine, Paracétamol, Sulfaméthoxazole.

12. Oméprazole :

a. Tableau des résultats :

Les résultats des mélanges d'**Oméprazole** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XVII : mélange d'Oméprazole avec les autres médicaments

Les médicaments	Oméprazole avec :
Adrénaline	Mélange incompatible (précipité)
Amikacine	Mélange incompatible (modification de couleur)
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange compatible
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange incompatible (modification de couleur)
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange compatible
Ganciclovir	Mélange compatible
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange compatible
Imipénème/Cilastatine	Mélange incompatible (précipité)
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange compatible
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ofloxacine	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange incompatible (modification de couleur)
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprime	Mélange compatible
Vancomycine	Mélange incompatible (précipité)

b. L'analyse des résultats :

L'Oméprazole a montré une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'une coloration rose en milieu basique (NaOH) et une coloration jaune en milieu acide (HCl).

L'Oméprazole a révélé 10 incompatibilités médicamenteuses avec :

- Les neurotransmetteurs : Adrénaline (pH entre 2,3 et 5) et la Noradrénaline (pH entre 2,3 et 5)
- Les antibiotiques : Amikacine (pH entre 6 et 7,5), l'Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Imipénème/Cilastatine (pH entre 6,5 et 8,5), la Vancomycine (pH entre 2,5 et 4,5)
- Benzodiazépine : Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9)
- L'analeptique respiratoire Citrate de caféine
- L'agent décurarisant Sugammadex

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. **(74)**

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XVII) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de l'Oméprazole avec : Céftazidime, Céftriaxone, Ciprofloxacine, Furosémide, Ganciclovir, Gentamicine, Métronidazole.

- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de l'Oméprazole avec : Adrénaline, Amoxicilline/A. Clavulanique, Diazépam, Imipénème/Cilastatine, Midazolam, Néfopam, Noradrénaline.
- Pour les mélanges de l'Oméprazole avec : Amikacine, Atropine, Céfixime, Céfuroxime, Citrate de caféine, Ephédrine, Fluconazole, Hydrocortisone, Néostigmine, Ofloxacine, Paracétamol, Ranitidine, Sugammadex, Sulfaméthoxazole, Trimethoprim, aucune donnée de la littérature n'existait.

13. Sugammadex :

a. Tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Sugammadex** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XVIII : mélange de Sugammadex avec les autres médicaments

Les médicaments	Sugammadex avec :
Adrénaline	Mélange compatible
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange non réalisé
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange incompatible (modification de couleur
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange compatible
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange non réalisé
Ganciclovir	Mélange incompatible (précipité)
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange non réalisé
Imipénème/Cilastatine	Mélange compatible
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange compatible
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange compatible
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange incompatible (modification de couleur
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange non réalisé
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprim	Mélange compatible
Vancomycine	Mélange compatible

b. L'analyse des résultats :

Sugammadex a donné une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'un précipité blanc en milieu acide (HCl).

Sugammadex a révélé 5 incompatibilités médicamenteuses avec :

- Les antibiotiques bêta lactamines : Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céftriaxone (pH entre 6 et 8), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5)
 - L'antiulcéreux Ganciclovir (pH entre 10,8 et 11,4)
 - L'antiviral Oméprazole

Dans la plupart des cas les médicaments qui ont donnés des ICM avec Sugammadex ont un (pH) basique.

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XVIII) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de Sugammadex avec : Adrénaline, Céftriaxone, Ciprofloxacine, Diazépam, Gentamicine, Imipénème/Cilastatine, Métronidazole, Midazolam, Noradrénaline.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de Sugammadex avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Céftriaxone, Ganciclovir.
- Pour les mélanges de Sugammadex avec : Amikacine, Atropine, Céfuroxime, Citrate de caféine, Ephédrine, Fluconazole, Hydrocortisone, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacine, Oméprazole, Paracétamol, Ranitidine, Sugammadex, Sulfaméthoxazole, Triméthoprim, Vancomycine, aucune donnée de la littérature n'existait

14. Trimethoprim :

a. Le tableau des résultats :

Les résultats des mélanges de **Trimethoprim** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XIX : mélange de Trimethoprim avec les autres médicaments

Les médicaments	Trimethoprim avec :
Adrénaline	Mélange non réalisé
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (précipité)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange compatible
Céftazidime	Mélange compatible
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange incompatible (modification de couleur)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (précipité)
Ganciclovir	Mélange non réalisé
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange compatible
Imipénème/Cilastatine	Mélange incompatible (précipité)
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange non réalisé
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange compatible
Noradrénaline	Mélange non réalisé
Ofloxacine	Mélange incompatible (précipité)
Oméprazole	Mélange compatible
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange compatible
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Vancomycine	Mélange non réalisé

b. L'analyse des résultats :

Le Trimethoprim a montré une incompatibilité médicamenteuse visible sous forme d'un précipité blanc en milieu basique (NaOH) et un gel en milieu acide (HCl).

Le Trimethoprim a révélé 6 incompatibilités médicamenteuses (ICM) avec :

- Les antibiotiques : Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5), Imipénème/Cilastatine (pH entre 6,5 et 8,5), et avec l'Ofloxacin
- Benzodiazépine type Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9)
- Le diurétique Furosémide

Sur le plan pharmacologique et prescription médicamenteuse il n'y aucune interaction médicamenteuse pour les mélanges effectués. (74)

c. La comparaison des résultats avec la littérature :

- Comparaison des résultats obtenus (tableau XIX) et les données de la littérature :
- On note des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de Trimethoprim avec : Amikacin, Fluconazole, Gentamicine.
- Pour les mélanges de Trimethoprim avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Atropine, Céfixime, Céftazidime, Céftriaxone, Céfuroxime, Ciprofloxacine, Citrate de caféine, Diazépam, Ephédrine, Furosémide, Hydrocortisone, Imipénème/Cilastatine, Métronidazole, Midazolam, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacin, Oméprazole, Paracétamol, Ranitidine, Sugammadex, Sulfaméthoxazole, aucune donnée de la littérature n'existait.

d. L'analyse des spectres IR : (voir annexe 6)

Afin d'identifier la nature des précipités résultant des mélanges de Trimethoprim avec l'Ofloxacin et l'Amoxicilline/A. Clavulanique, les spectres IR obtenus des précipités ont été comparés avec les spectres IR (de référence) de Trimethoprim et de l'Amoxicilline.

Les bandes caractéristiques du spectre IR de Trimethoprim sont les suivantes :

- 1 : une bande à 800cm^{-1}
 - 2 : une bande à 1000cm^{-1}
 - 3 : une bande à 1150cm^{-1}
 - 4 : une bande à 1220cm^{-1}
 - 5 : une bande à 1300cm^{-1}
 - 6 : trois bandes entre 1400 et 1500cm^{-1}
 - 7 : trois bandes entre 1580 et 1680cm^{-1}
- ✓ Le précipité résultant du mélange de (Trimethoprim/Ofloxacin) : la comparaison des deux spectres (Trimethoprim et Trimethoprim/Ofloxacin) nous a permis de confirmer que notre précipité c'était le Trimethoprim, car les bandes 1, 2, 3, 5, 6,7 caractéristiques du spectre Trimethoprim sont présentes sur le spectre du précipité.
- Donc le Trimethoprim précipite in situ en présence d'Ofloxacin.
- ✓ Le précipité résultant du mélange de (Trimethoprim/Amoxicilline) : la comparaison par superposition du spectre du précipité du mélange Trimethoprim/Amoxicilline avec les deux spectres d'origine de Trimethoprim et d'Amoxicilline a montré une grande différence. Dans ce cas on peut conclure que ni le Trimethoprim ni l'Amoxicilline n'étaient pas les responsables sur le précipité résultant du mélange.

15. Vancomycine :

a. Tableau des résultats

Les résultats des mélanges de **Vancomycine** avec les autres médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XX : mélange de Vancomycine avec les autres médicaments

Les médicaments	Vancomycine avec :
Adrénaline	Mélange non réalisé
Amikacine	Mélange compatible
Amoxicilline/A. Clavulanique	Mélange incompatible (modification de couleur)
Atropine	Mélange compatible
Céfixime	Mélange incompatible (précipité)
Céftazidime	Mélange incompatible (précipité)
Céftriaxone	Mélange compatible
Céfuroxime	Mélange incompatible (précipité)
Ciprofloxacine	Mélange compatible
Citrate de caféine	Mélange compatible
Diazépam	Mélange incompatible (précipité)
Ephédrine	Mélange compatible
Fluconazole	Mélange compatible
Furosémide	Mélange incompatible (précipité)
Ganciclovir	Mélange non réalisé
Gentamicine	Mélange compatible
Hydrocortisone	Mélange incompatible (précipité)
Imipénème/Cilastatine	Mélange incompatible (précipité)
Métronidazole	Mélange compatible
Midazolam	Mélange non réalisé
Néfopam	Mélange compatible
Néostigmine	Mélange incompatible (précipité)
Noradrénaline	Mélange non réalisé
Ofloxacine	Mélange compatible
Oméprazole	Mélange incompatible (précipité)
Paracétamol	Mélange compatible
Ranitidine	Mélange compatible
Sugammadex	Mélange compatible
Sulfaméthoxazole	Mélange compatible
Trimethoprime	Mélange non réalisé

b. L'analyse des résultats :

Vancomycine avec son (pH acide entre 2,5 et 4,5) a donné une incompatibilité visible sous forme d'une coloration rose en milieu basique (NaOH), c'est une réaction de type acide/base où la vancomycine a joué le rôle d'un auto-indicateur.

Vancomycine a révélé 10 incompatibilités médicamenteuses avec :

- Les antibiotiques : Amoxicilline/ A. Clavulanique (pH entre 8 et 10), Céfuroxime (pH entre 5,5 et 8,5) Imipénème/Cilastatine (pH entre 6,5 et 8,5), Céfixime (pH entre 2,6 et 4,1), Céfotazidime (pH entre 5 et 7,5)
- Benzodiazépine Diazépam (pH entre 6,2 et 6,9)
- Le diurétique Furosémide
- Le corticoïde Hydrocortisone (pH entre 5 et 7)
- Le parasympathomimétique anticholinestérasique Néostigmine
- L'antiulcéreux Oméprazole

c. Comparaison des résultats avec les données de la littérature :

Comparaison des résultats obtenus (tableau XX) et les données de la littérature :

- Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature en ce qui concerne le mélange de la Vancomycine avec : Amikacine, Céfotazidime, Céfuroxime, Fluconazole, Furosémide, Gentamicine, Hydrocortisone, Métronidazole, Oméprazole, Paracétamol, Ranitidine.
- On note aussi des différences lors de la comparaison des deux tableaux pour les mélanges de la Vancomycine avec : Céftriaxone, Diazépam, Imipénème/Cilastatine.
- Pour les mélanges de la Vancomycine avec : Amoxicilline/A. Clavulanique, Atropine, Céfixime, Ciprofloxacine, Citrate de caféine, Ephédrine, Néfopam, Néostigmine, Ofloxacine, Sugammadex, Sulfaméthoxazole, aucune donnée de la littérature n'existait.

d. L'analyse des spectres IR des précipités : (voir annexe 7)

Afin d'identifier la nature des précipités résultant des mélanges de la Vancomycine avec Céfotazidime, Céfexime, et Néostigmine, les spectres IR obtenus des précipités ont été comparés avec les spectres IR (de référence) de la Vancomycine, Céfotazidime, et de Céfexime.

- Les bandes caractéristiques du spectre IR de la Vancomycine sont les suivantes :
 - 1 : une bande à 1150cm^{-1}
 - 2 : une bande à 1210cm^{-1}
 - 3 : une bande à 1500cm^{-1}
 - 4 : une bande à 1650cm^{-1}
 - 5 : une bande à 3400cm^{-1}
- ✓ Le précipité résultant du mélange de (Vancomycine/Céfotazidime) : la comparaison par superposition du spectre du précipité du mélange Vancomycine/Céfotazidime avec les deux spectres d'origine de la Vancomycine et de Céfotazidime a montré une grande différence. Dans ce cas on peut conclure que ni la Vancomycine ni le Céfotazidime n'étaient pas les responsables sur le précipité résultant du mélange.
- ✓ Le précipité résultant du mélange de (Vancomycine/Néostigmine) : la comparaison des deux spectres (Vancomycine et Vancomycine/Néostigmine) nous a permis de confirmer que notre précipité c'était de la Vancomycine, puisque toutes les bandes caractéristiques du spectre Vancomycine sont présentes sur le spectre du précipité.

Donc la Vancomycine précipite in situ en présence de Néostigmine.

- ✓ Le précipité résultant du mélange de (Vancomycine / Céfixime) : la comparaison des deux spectres (Vancomycine et Vancomycine/Céfixime) nous a permis de confirmer que notre précipité c'était de la Vancomycine, puisque toutes les bandes caractéristiques du spectre Vancomycine sont présentes sur le spectre du précipité.

Donc la Vancomycine précipite in situ en présence de Céfixime.

Tableau XXI : tableau de compatibilité des médicaments injectables élaboré d'après nos résultats du laboratoire et comparé avec les données de la littérature

	ADR	AMO	CEFI	CEFT	CEFU	DIA	FUR	HYD	GAN	MID	NOR	OME	SUG	TRI	VAN
ADR															
AMO	MC a														
CEFI	a	MCa													
CEFT	MC	a	a												
CEFU	MC	MC a	a	r											
DIA	MC	r	Pa	r	P										
FUR	Pr	MC a		r	MC	Pr									
HYD	P	MC r		r	MC a	P									
GAN		P	Pa	P	P	P	P	P							
MID		Pr	a	P	Pr	MC	Pr	Pr							
NOR		MC a	a	MC	MC	MC	Pr	r							
OME	P	MC	a	r	MC a	P	r	a	r						
SUG	r	MC		MC	MC a	r		P	r	r	r	a			
TRI		Pa	MC a	a	MCa	Pa	Pr	a				a	a		
VAN		MC a	Pa	r	Pr	P	Pr	Pr				r	a		
AMI	r		a			Gr				r	r	MC a	a		r
ATR	r	r	a	r	a	G		a		r	r	a	a	a	a
CEFT	r	a	a	r	r	r	r		Pr	Pr	r	r	r	a	Pr
CIP	a		a	MC a	a	MC	Pr		G	r	r	r	r	a	a
CDC	a	a	a	Pa	a	G a	a	a	Pa	a	a	a	a	a	a
EPH	r	r	a	r	a	G	P	a	P	r	r	a	a	a	a
FLU	r	a	a			Gr		a	r	r	r	a	a		r
GEN	r		MC			G	Pr	P	P	r	r	r	r		r
IMI	r	Pa	a		r		P	P	P		r	P	r	Pa	G
MET	r		a	a	r	G	P	r	r	r	r		r	a	
NEF	r	r	a	r	Pa	G	r	a	r	r	r		a	a	a
NEO	r	r	a	r	a	G	r	a	r	r	r	a	a	a	Pa
OFL	r	r	a	MC	a	MC	P	a	G	r	r	a	a	Pa	a
PAR	a	a	a	r	a	G	a	a	P	r	a	a	a	a	r
RAN	r	a	a	r	r	G	r	a	P	r	r	a	a	a	r
SUL	a	a	a	a	a	G a	a	Pa	a		a	a	a	a	a

Avec :

P : Précipité

a : aucune donnée publiée

MC : Modification de Couleur

r : résultat référencé

G : Gel



: Mélange incompatible



: Mélange non réalisé



: Mélange compatible

ADR : Adrénaline

AMI : Amikacine

AMO : Amoxicilline/A. Clavulanique

ATR : Atropine

CDC : Citrate De Caféine

CEFI : Céfixime

CEFT : Céfotaxime

CEFT_r : Céftriaxone

CEFU : Céfuroxime

CIP : Ciprofloxacine

DIA : Diazépam

EPH : Ephédrine

FLU : Fluconazole

FUR : Furosémide

GAN : Ganciclovir

GEN : Gentamicine

HYD : Hydrocortisone

IMI : Imipénème/ Cilastatine

MET : Métronidazole

MID : Midazolam

NEF : Néfopam

NEO : Néostigmine

NOR : Noradrénaline

OFL : Ofloxacine

OMP : Oméprazole

PAR : Paracétamol

RAN : Ranitidine

SUG : Sugammadex

SUL : Sulfaméthoxazole

TRI : Triméthoprim

VAN : Vancomycine

DISCUSSION GENERALE :

➤ Les mélanges compatibles :

Dans notre études on a considéré qu'un mélange de deux médicaments est compatible si il ne présente ni modification de couleur ni formation d'un précipité ou d'un gel, ni un dégagement gazeux une heure après la combinaison des deux médicaments.

Il y a des mélanges qui ont donné des modifications de couleur 12h ou 24h après la combinaison des médicaments, ces IM sont exclu de notre étude.

➤ L'analyse des résultats :

Parmi un total de 307 mélanges doubles réalisé, 205 mélanges étaient compatibles avec un pourcentage de 66,77% et 102 mélanges étaient incompatibles avec un pourcentage de 33,22%. De ce dernier nombre, 30,39% avaient changé de couleur, 13,72 % présentaient la formation des gels et 55,88 % un précipité.

Le Diazépam c'était le médicament qui a révélé le grand nombre d'incompatibilité médicamenteuse (25 IM), suivie de l'antiviral Ganciclovir (17 IM), et le diurétique Furosémide (15 IM), après vient les deux bêta lactamines Céfuroxime et l'Amoxicilline avec (13 IM), et le corticoïde Hydrocortisone avec (11 IM).

L'analyse de nos résultats nous a permis de synthétiser quelques ICM entre les familles thérapeutiques d'après leurs médicaments testés :

- ✓ **Les neurotransmetteurs (l'Adrénaline et la Noradrénaline)** sont incompatible avec :
 - Les antibiotiques (type bêta lactamine)
 - Le corticoïde (Hydrocortisone)
 - Le diurétique (Furosémide)
 - Les benzodiazépines
 - L'antiulcéreux (Oméprazole)

✓ **Les antibiotiques :**

❖ **Pénicilline A (Amoxicilline/A. Clavulanique)** est incompatible avec :

- Les antibiotiques (les céphalosporines, Carbapénème, glycopéptide)
- L'antiviral (Ganciclovir)
- Benzodiazépine (Midazolam)
- Les neurotransmetteurs
- Diurétique (Furosémide),
- Corticoïde (Hydrocortisone),
- L'antiulcéreux (Oméprazole),
- L'agent décurarisant (Sugammadex).

❖ **Les céphalosporines (Céfixime, Céfuroxime, Céftriaxone)** sont incompatibles avec :

- L'antivirale (Ganciclovir)
- Les benzodiazépines
- Les neurotransmetteurs
- L'agent décurarisant (Sugammadex)
- Pénicilline A (Amoxicilline)
- L'antibiotique glycopéptide (Vancomycine)

❖ **Glycopéptide (Vancomycine)** est incompatible avec :

- Les antibiotiques (les bêta lactamines et Carbapénème)
- Diurétique (Furosémide)
- Benzodiazépine (Diazépam)

- Corticoïde (Hydrocortisone)
- L'antiulcéreux (Oméprazole)
- Le parasympathomimétique anticholinestérasique (Néostigmine)
- ❖ Diaminopyrimidine (Triméthoprim) est incompatible avec :
 - les antibiotiques (les bêta lactamines, Carbapénème, (fluoroquinolone)
 - Diurétique (Furosémide)
 - Benzodiazépine (Diazépam)
- ✓ **Les benzodiazépines (Diazépam et Midazolam) :**
 - ❖ **Diazépam** est incompatible avec :
 - Les antibiotiques (Les bêta lactamines, les quinolones, les aminosides, glycopéptide, sulfamide, diaminopyrimidine, nitro-5-imidazolé)
 - L'antiviral (Ganciclovir)
 - Benzodiazépine (Midazolam)
 - Les médicaments du SNA
 - Diurétique (Furosémide)
 - Corticoïde (Hydrocortisone)
 - Les antiulcéreux
 - L'antifongique (Fluconazole)
 - Les analgésiques
 - L'analeptique respiratoire (Citrates de Caféine)
 - ❖ **Midazolam** est incompatible avec :
 - Les antibiotiques (bêta lactamines)

- Diurétique (Furosémide)
- Benzodiazépine type Diazépam
- Corticoïde (Hydrocortisone)

✓ **Le diurétique (Furosémide)** est incompatible avec :

- Les antibiotiques (le bêta lactamines, les quinolones, glycopéptide, diaminopyrimidine, nitro-5-imidazolé, aminoside)
- L'antiviral (Ganciclovir)
- Les benzodiazépines
- Les médicaments du SNA (les sympathomimétiques)).

✓ **Le corticoïde (Hydrocortisone)** est incompatible avec :

- les antibiotiques (les bêta lactamines, Carbapénème, sulfamide, l'aminoside, glycopéptide)
- L'antiviral (Ganciclovir)
- Les benzodiazépines
- Le neurotransmetteur (Adrénaline)

✓ **L'antiviral (Ganciclovir)** est incompatible avec :

- les antibiotiques (les bêta lactamines, les quinolones, l'aminoside)
 - Benzodiazépine (Diazépam)
 - Diurétique (Furosémide)
 - Corticoïde (Hydrocortisone)
 - L'antiulcéreux antihistaminique H2 (Ranitidine)
 - L'agent décurarisant (Sugammadex)

- L'analgésique antipyrétique (Paracétamol)
- L'analeptique respiratoire (Citrates de Caféine)
- Le sympathomimétique (l'Ephédrine).

✓ **L'agent décurarisant (Sugammadex)** est incompatible avec :

- Les antibiotiques (bêta lactamines)
- L'antiviral (Ganciclovir)
- L'antiulcéreux (Oméprazole)

✓ **L'antiulcéreux (Oméprazole)** est incompatible avec :

- Les antibiotiques (Les bêta lactamines, l'aminoside, glycopéptide)
- Les neurotransmetteurs
- Benzodiazépine (Diazépam)
- L'agent décurarisant (Sugammadex)
- L'analeptique respiratoire (Citrates de Caféine)

➤ **Le mécanisme des incompatibilités visibles entre médicaments injectables :**

Nous avons remarqué d'après l'analyse de nos résultats que la plupart des incompatibilités médicamenteuses détectées ont été entre un médicament à pH acide et un autre à pH basique, surtout pour les incompatibilités visibles sous forme de précipité. On peut expliquer ça par la formation d'une forme non ionisée insoluble du principe actif lors de la combinaison d'un médicament injectable sous forme de sels d'acides faibles (anions) avec un médicament injectable sous forme de sels de bases faibles (cations organiques).

➤ **L'analyse des spectres IR :**

L'analyse des spectres IR des précipités résultant des mélanges des médicaments entre eux, nous a permis d'identifier la nature de ces précipités qui ont été dans la plupart des cas l'un des deux médicaments mélangés. Dans d'autres cas le spectre ne correspond pas au spectre des deux médicaments, alors trois hypothèses peuvent être proposées pour identifier ces précipités :

- ✓ Soit c'est le spectre de l'un des excipients présents dans l'une des spécialités des médicaments mélangés
- ✓ Soit c'est le spectre d'une molécule dégradé de l'un des médicaments mélangés
- ✓ Soit c'est une nouvelle molécule qui a été produite lors du mélange des deux médicaments

D'après l'analyse des spectres IR des précipités on peut conclure les notes suivantes :

- L'Oméprazole précipite en présence d'Adrénaline
- Le Furosémide précipite en milieu acide et en présence d'Adrénaline et de la Noradrénaline
- L'Hydrocortisone précipite en présence d'Adrénaline, Citrate de Caféine, et de Sulfaméthoxazole
- Triméthoprime précipite en présence d'Ofloxacine
- La Vancomycine précipite en présence de Néostigmine et de Céfixime

➤ **Les raisons des différences entre nos résultats et les données de la littérature :**

On peut expliquer les discordances entre les résultats qu'on a obtenus dans notre étude pratique et les données bibliographiques par :

- ✓ Le temps de contact : dans notre étude on a examiné les mélange une heure après la perfusion des deux médicaments, d'autres études peuvent les examinés après des durées de contact plus ou moins long.
- ✓ Les concentrations
- ✓ Les excipients : la différence des excipients présents dans les spécialités des médicaments testés et celles des tableaux de compatibilité peut être à l'origine des discordances entre nos résultats et les résultats bibliographiques. Un excipient peut précipiter en contact avec un autre excipient ou avec un principe actif, alors qu'un autre ne précipite pas en contact avec le même excipient ou principe actif.
- ✓ Les solvants : le solvant de dissolution des médicaments testés était l'eau pour préparation injectable EPPI, et on a utilisé l'eau distillée ED pour la dissolution des médicaments sous forme de poudre, alors que dans la pratique clinique le NaCl 0,9% et le GLUCOSE 5 et 10% sont les solvants les plus utilisés.
- ✓ La limite de précision de l'œil humain : surtout en ce qui concerne les changements des couleurs.
- ✓ D'autres facteurs comme la température et la lumière.

➤ **L'importance de l'étude :**

Dans la présente étude 109 combinaisons médicamenteuses parmi les 307, étaient en concordance avec les données de la littérature et 132 mélanges ont été testés et pour lesquelles aucune donnée de littérature n'existait dans la documentation scientifique.

À la fin de cette étude on a élaboré un tableau de compatibilité (tableau XXI) des médicaments injectables les plus utilisés dans l'hôpital des enfants du Centre Hospitalier Universitaire IBN SINA de Rabat d'après nos données de laboratoire. Ce tableau peut être un outil utile pour les soignants de cet hôpital, comme il peut être un modèle à suivre dans les autres hôpitaux du royaume.

➤ **Les limites de l'étude :**

Les résultats obtenus ne peuvent être utiles que pour les paramètres et les conditions de cette étude et cela concerne : le temps de contact, les spécialités testées avec leurs excipients et solvants de dissolution, et les dosages pédiatriques.



Conclusion

Ce travail de thèse a permis dans un premier temps de dresser un état des lieux complet sur la problématique des incompatibilités physicochimiques des médicaments injectables et les conséquences cliniques qui en découlent.

Nous avons évalué in-vitro l'incompatibilité physico-chimique des médicaments injectables les plus utilisés en pédiatrie selon le pH et à la fin on a élaboré un tableau de compatibilité utile pour la prévention et la prise en charge des ICM, les résultats de notre travail ont montré que 102 mélanges médicamenteux étaient incompatibles parmi 307 mélanges réalisés. Certaines incompatibilités sous forme de précipités ont été analysées par spectrophotométrie IR.

Le (pH) et le caractère acide base étaient les principales causes de ces ICM.

La problématique de l'incompatibilité médicamenteuse au Maroc et dans le monde reste un sujet vaste, très dangereux et pour laquelle les études restent rares. Pour cela il faut la mise en place des actions pour la prévention, tels que :

- ✓ La sensibilisation et la formation du personnel médical sur les risques et les conséquences des ICM
- ✓ l'élaboration des tableaux de compatibilités pour tous les services de tous les hôpitaux du royaume
- ✓ L'utilisation de la filtration en ligne et des dispositifs de perfusion multi-lumières
- ✓ L'identification des médicaments à risque par un code-couleur
- ✓ L'intégration du pharmacien hospitalier pour la maîtrise de ces ICM.

D'autres sujets concernant la même problématique peuvent être un projet pour d'autres études comme :

- ✓ Un questionnaire pour l'évaluation des risques d'ICM dans les hôpitaux du royaume,
- ✓ L'évaluation de la mise en place des solutions et des actions pour la prévention de l'ICM dans les hôpitaux,
- ✓ L'élaboration des tableaux de compatibilités dans d'autres services et spécialités médicale après des études in-vitro réalisés dans des laboratoires,
- ✓ L'étude de l'incompatibilité médicamenteuse pour des mélanges de plus de deux médicaments.



Résumés

RESUME :

Titre : Étude in-vitro des incompatibilités physicochimiques visibles des médicaments injectables les plus utilisés en pédiatrie

Auteur : EL ASSIL ZINEB

Rapporteur : Pr. Mustapha BOUATIA

Mots clé : Incompatibilité médicamenteuse, précipitation, coloration, physicochimie, pédiatrie

Objectif : L'objectif de notre travail était de rechercher les incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables les plus utilisés en pédiatrie, et d'identifier la nature des précipités résultant des mélanges incompatibles.

Méthodologie : Notre étude est une étude expérimentale in vitro portée sur 31 médicaments injectables. Les mélanges ont été examinés 1h après la combinaison double des médicaments selon le pH. La détection des ICM visibles a été réalisé par inspection visuelle (modification de couleur, précipitations ou formation de gel), et certains précipités résultant des mélanges incompatibles ont été analysés par spectrophotométrie IR afin d'identifier leurs nature.

Résultats et discussion : Parmi 307 mélanges doubles réalisés, 205 mélanges étaient compatibles avec un pourcentage de 66,77% et 102 mélanges étaient incompatibles avec un pourcentage de 33,23 %. Dont 30,39% avaient changé de couleur, 13,72 % présentaient la formation des gels et 55,88 % présentaient la formation des précipités. Le Diazépam, Ganciclovir, et Furosémide ce sont les médicaments qui ont révélé le grand nombre d'incompatibilité. La plupart des ICM détectés ont été entre un médicament acide et un autre basique. Les benzodiazépines sont incompatibles avec : les neurotransmetteurs testés, l'antiviral (Ganciclovir) et le diurétique (Furosémide). Les antibiotiques testés sont incompatibles avec les benzodiazépines, et Furosémide. Les neurotransmetteurs se révèlent incompatible avec les bêta lactamines, l'Hydrocortisone, et l'et l'antiulcéreux (Oméprazole).

Conclusion : Cette étude nous a permis de révéler plusieurs incompatibilités physicochimiques des médicaments injectables, elle nous a permis aussi de montrer la validité de la recommandation qui empêche d'administrer simultanément au patient par la même voie un médicament acide avec un médicament basique.

SUMMARY :

Title: In-vitro study of visible physico-chemical incompatibilities of the most commonly used injectable drugs in paediatrics

Author : EL ASSIL ZINEB

Rapporteur : Pr. Mustapha BOUATIA

Keywords: Drug incompatibility, precipitation, staining, physicochemistry, pediatrics

Objective: The objective of our work was to investigate the physico-chemical incompatibilities of the injectable drugs most used in paediatrics, and to identify the nature of the precipitates resulting from incompatible mixtures.

Methodology: Our study is an experimental in vitro study of 31 injectable drugs. The mixtures were examined 1 hour after the double combination of drugs according to pH. The detection of visible DI was performed by visual inspection (colour change, precipitation and frost formation), and some precipitates resulting from incompatible mixtures were analyzed by IR spectrophotometry to identify their nature.

Results and Discussion: Of 307 double blends made, 205 were compatible with 66.77% and 102 were incompatible with 33.23%. Of which 30.39% had changed colour, 13.72% had gel formation and 55.88% had precipitate formation. Diazepam, Ganciclovir, and Furosemide were the drugs that revealed the large number of incompatibility. Most of the DI detected were between an acid drug and another basic drug. Benzodiazepines are incompatible with: the neurotransmitters tested, antiviral (Ganciclovir) and diuretic (Furosemide). The antibiotic tested are incompatible with benzodiazepines, and Furosemide. Neurotransmitters are found to be incompatible with beta-lactam antibiotics, Hydrocortisone, and 1 and anti-ulcer drugs (Omeprazole).

Conclusion : This study allowed us to reveal several physicochemical incompatibilities of injectable drugs, it also allowed us to show the validity of the recommendation which prevents to simultaneously administer to the patient by the same way an acid drug with a basic drug.

ملخص

العنوان: دراسة في المختبر عن عدم التوافق الفيزيوكيميائي المرئي للأدوية الأكثر استخداما عن طريق الحقن في طب الأطفال .

المؤلف : الأصيل زينب

المقرر: الأستاذ مصطفى بوعطيا

الكلمات الأساسية : عدم توافق العقاقير ، الترسيب ، التلون ، الفيزيوكيميائي ، طب الأطفال.

الهدف: كان هدف عملنا هو التحقق من عدم التوافق الفيزيوكيميائي للعقاقير القابلة للحقن الأكثر شيوعاً في طب الأطفال وتحديد طبيعة الرواسب الناتجة عن الخلط الغير المتوافقة.

المنهجية: إن دراستنا هي دراسة تجريبية في المختبر أجريت على 31 دواء قابل للحقن تستخدم في طب الأطفال. تم فحص المخاليط ساعة بعد الجمع المزدوج للعقاقير طبقاً للأس الهيدروجيني، حيث تم الكشف عن حالات عدم التوافق المرئي من خلال الفحص البصري (تغير اللون، الترسيب و تكون الهلام) ، كما تم تحليل بعض الرواسب الناتجة عن الخلط الغير المتوافقة بواسطة الأشعة تحت الحمراء للكشف عن طبيعتها.

النتائج والمناقشة: من بين 307 خليط مزدوج تم إجراءه ، 205 خليط كان متوافق بنسبة 66.77% و 102 كان غير متوافق بنسبة 33.23% ، من بينهم 30.39% تغير لونه ، و 13.72% شكل هلاما و 55.88% شكل راسباً.

الديازيبام ، غانسيكلوفير و فوروسيميد هي الأدوية التي كشفت عن وجود عدد كبير من حالات عدم التوافق كانت معظم حالات عدم التوافق المكتشفة بين دواء حمضي ودواء آخر قاعدي.

البنزوديازيبينات غير متوافقة مع : الناقلات العصبية المختبرة، مضاد الفيروسات (غانسيكلوفير) ومدر البول (فوروسيميد).

المضادات الحيوية التي تم اختبارها غير متوافقة مع البنزوديازيبينات و فوروسيميد..

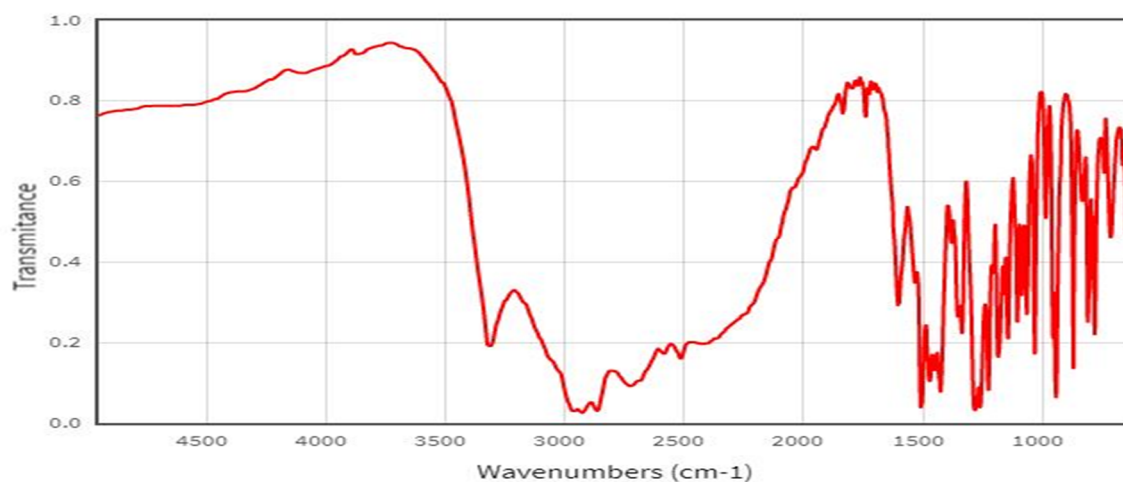
الناقلات العصبية أبانت عن عدم التوافق مع بيتا لكتام، الهيدروكورتيزون ومضاد القرحة (أوميبرازول) .

الخلاصة: سمحت لنا هذه الدراسة بالكشف عن الكثير من عدم التوافق الفيزيوكيميائي للأدوية التي تُعطى عن طريق الحقن ، كما سمحت لنا بإظهار صحة التوصية التي تمنع من إعطاء المريض في نفس الوقت وبنفس الطريقة دواء حمضي مع دواء قاعدي .

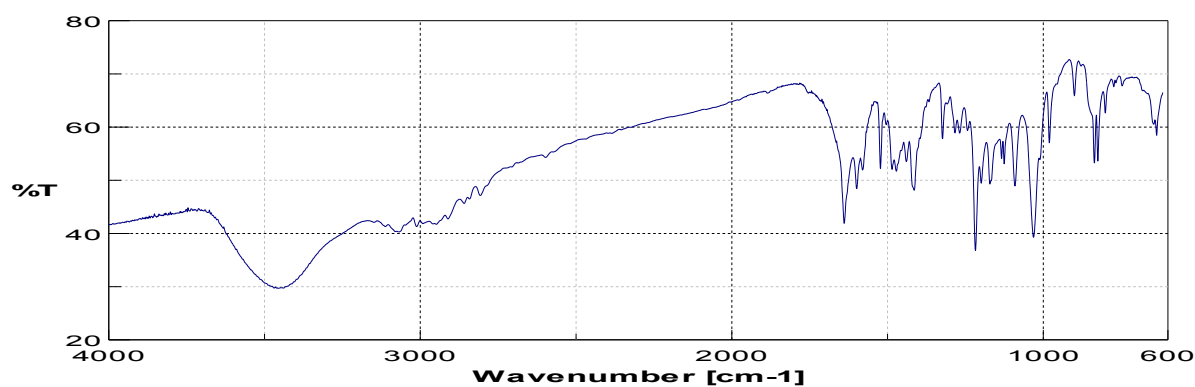


Annexes

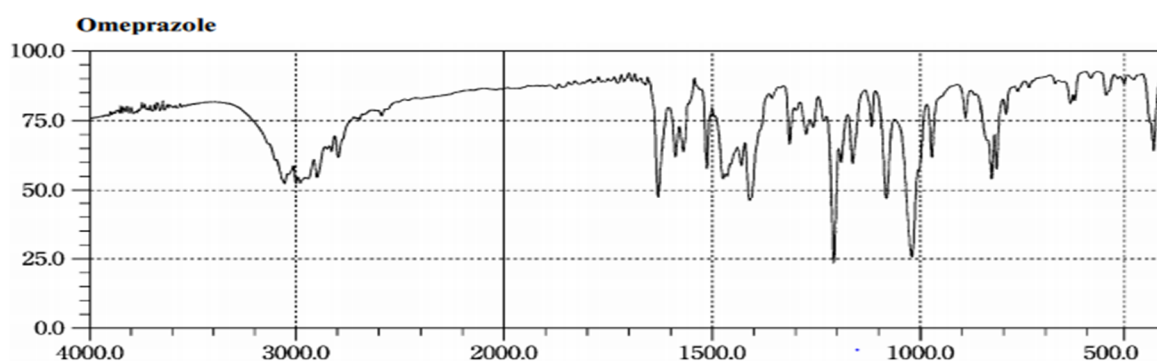
ANNEXE 1 : LES SPECTRES IR DE L'ADRENALINE



Spectre IR de l'adrénaline (56)

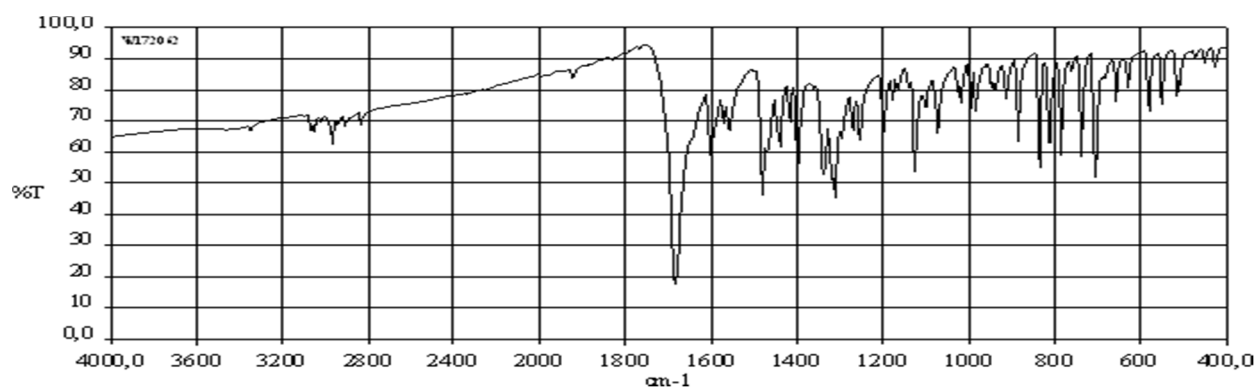


Spectre IR du précipité résultant du mélange de l'Adrénaline/Oméprazole

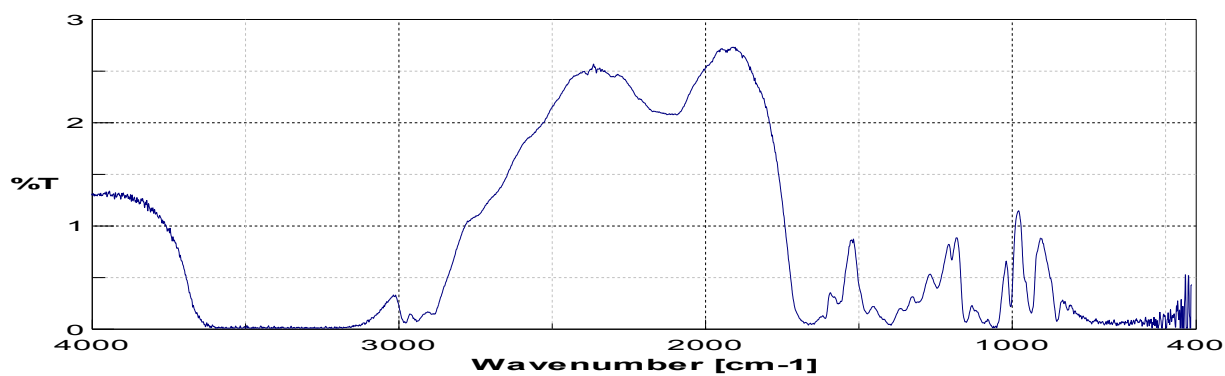


Spectre IR d'Oméprazole (78)

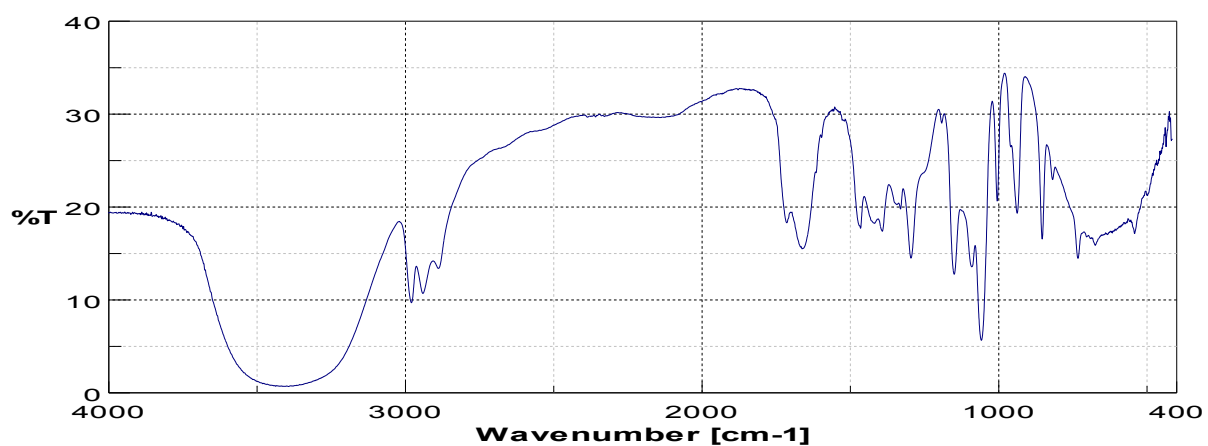
Annexe 2 : les spectres IR de diazépam



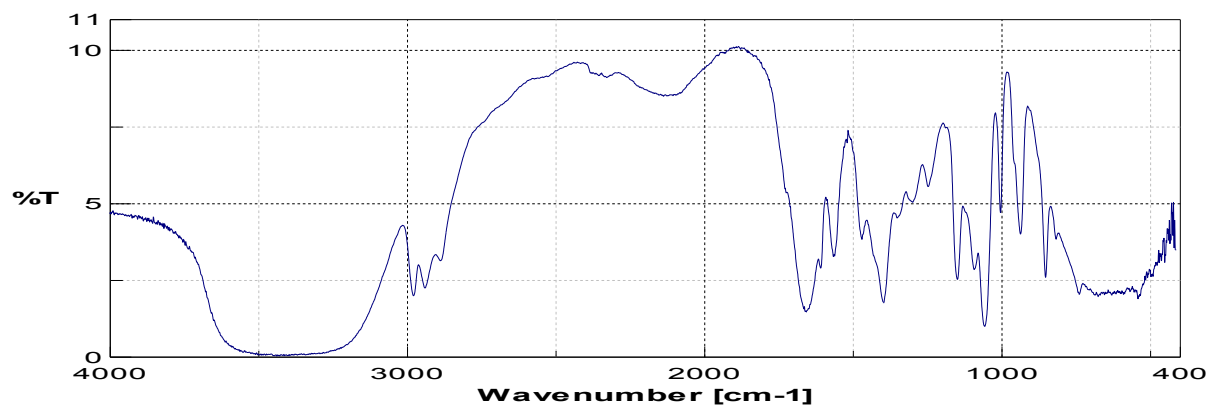
Spectre IR du Diazépam (8)



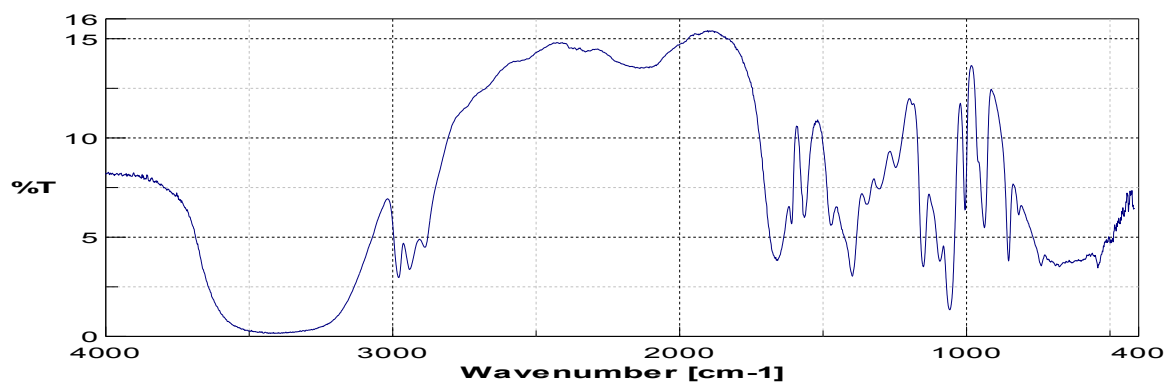
Spectre IR du précipité résultant du mélange Diazépam/Acide



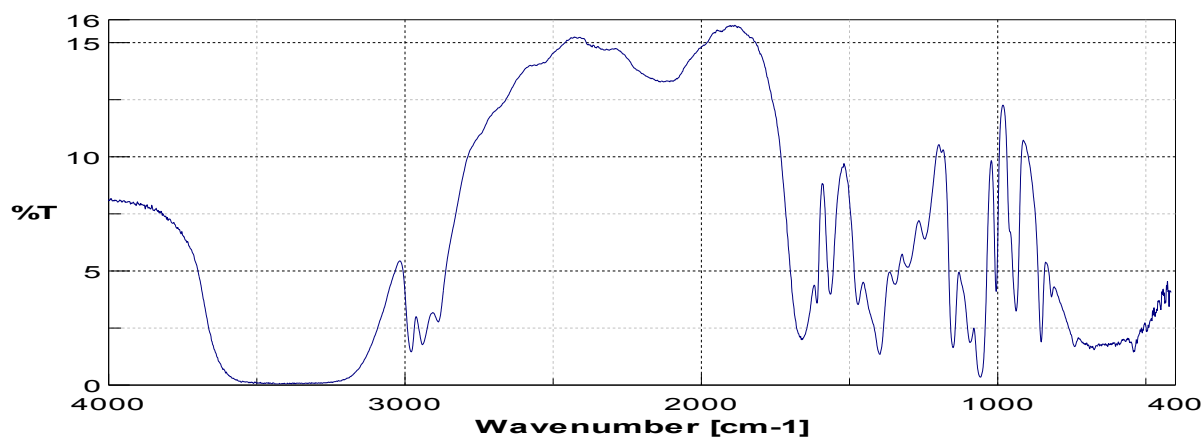
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Diazépam/Ganciclovir



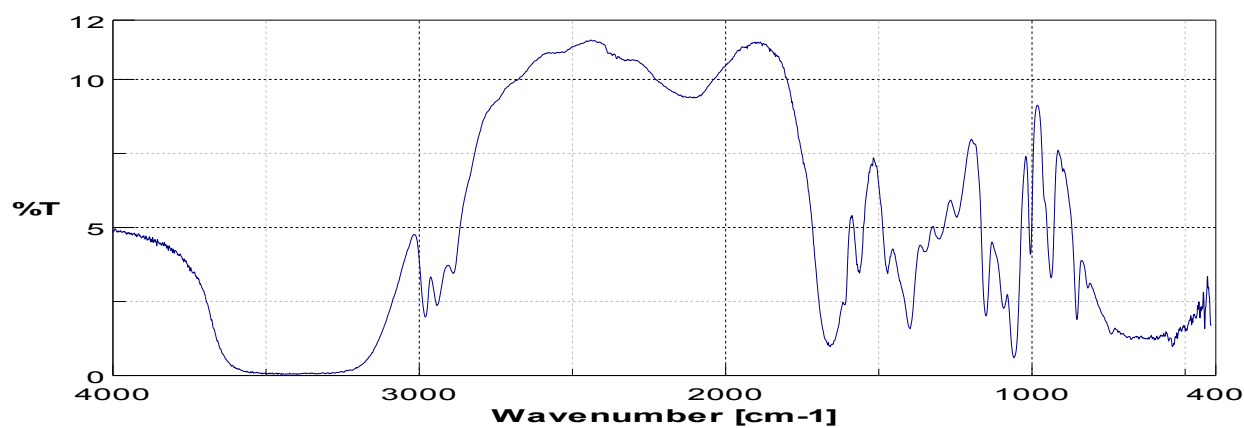
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Diazépam/ Hydrocortisone



Spectre IR du précipité résultant du mélange Diazépam/ Triméthoprime

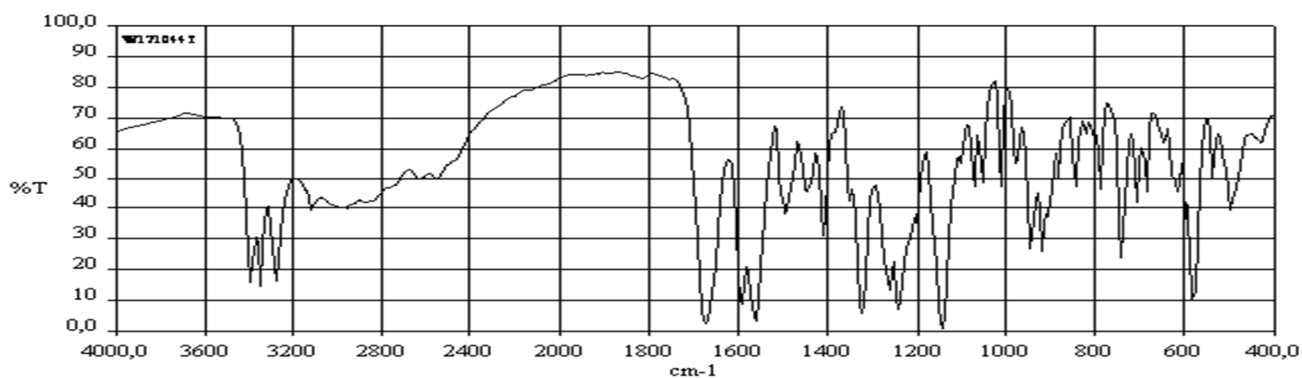


Spectre IR du précipité résultant du mélange de Céfixime/Diazépam

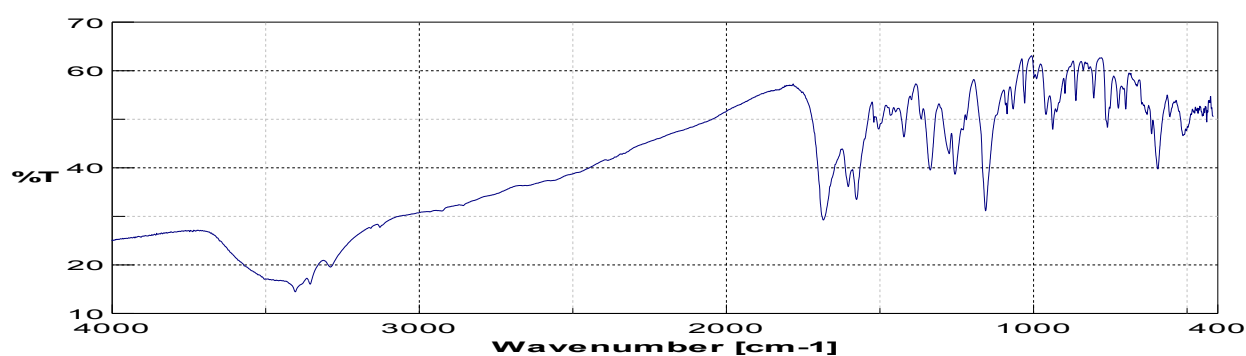


Spectre IR du précipité résultant du mélange Céfuroxime/Diazépam

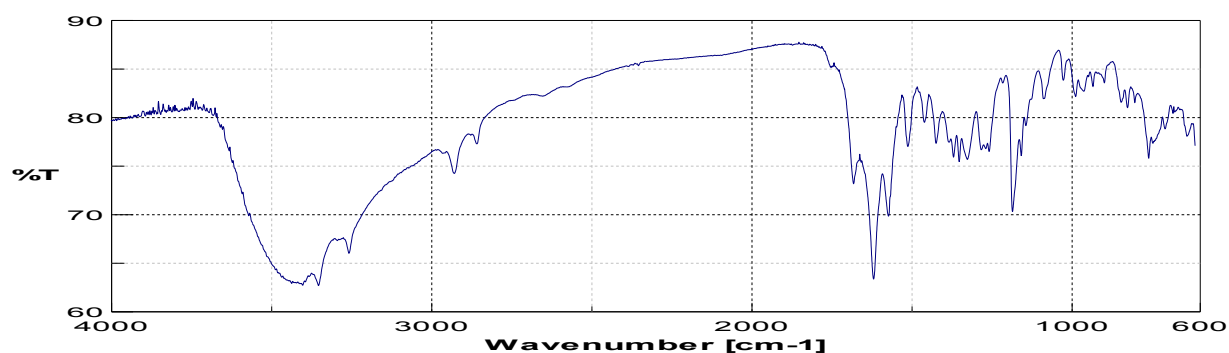
Annexe 3 : les spectres IR de la Furosémide



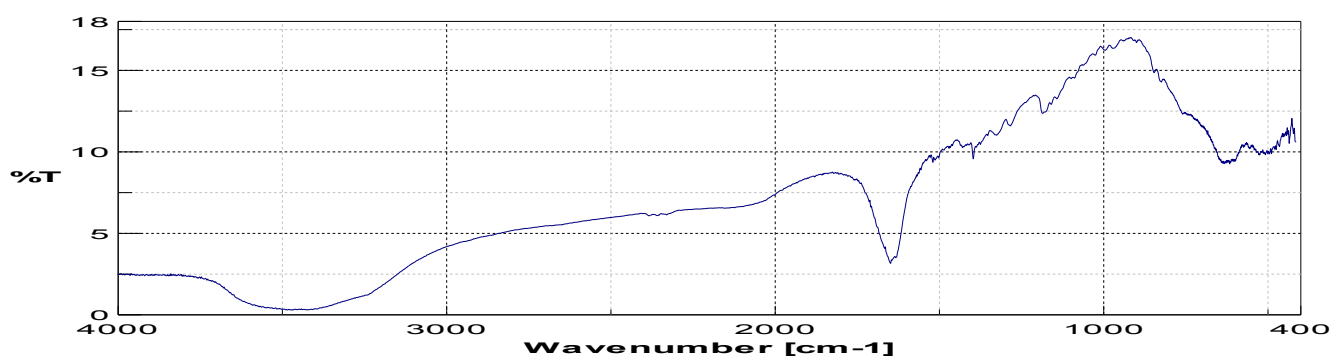
Spectre IR de la Furosémide (62)



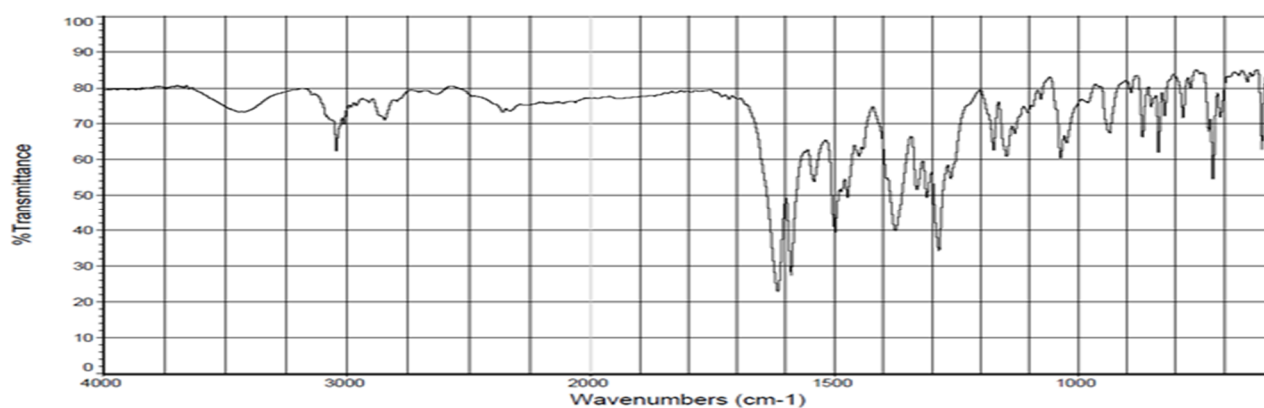
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Furosémide/Acide



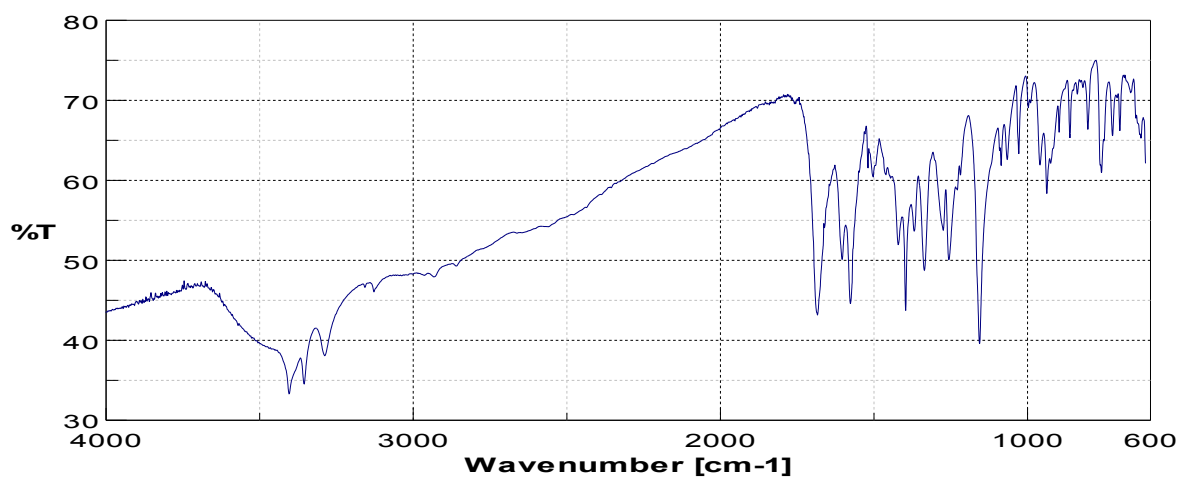
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Furosémide /Noradrénaline



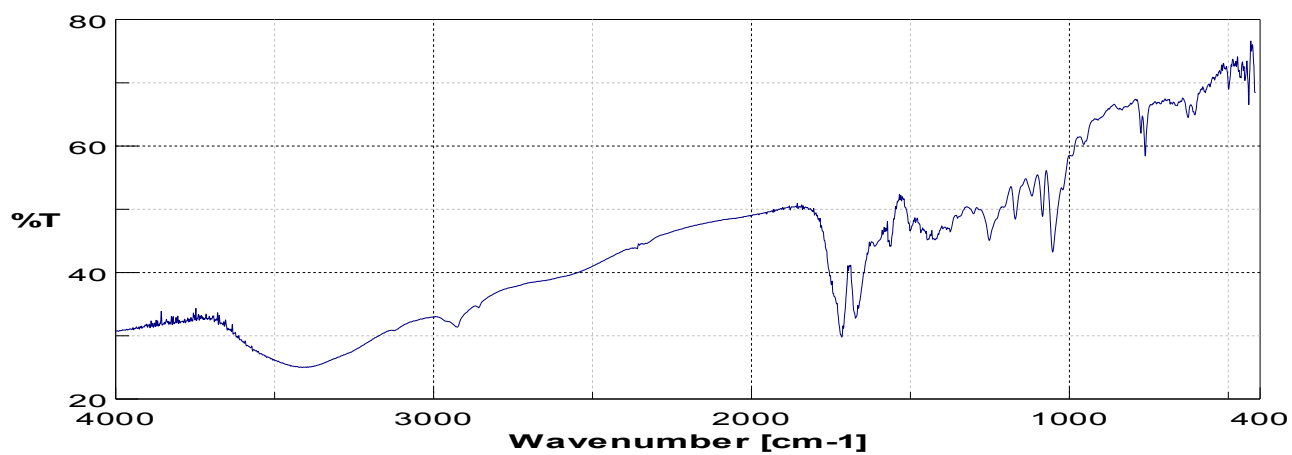
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Furosémide/Ciprofloxacine



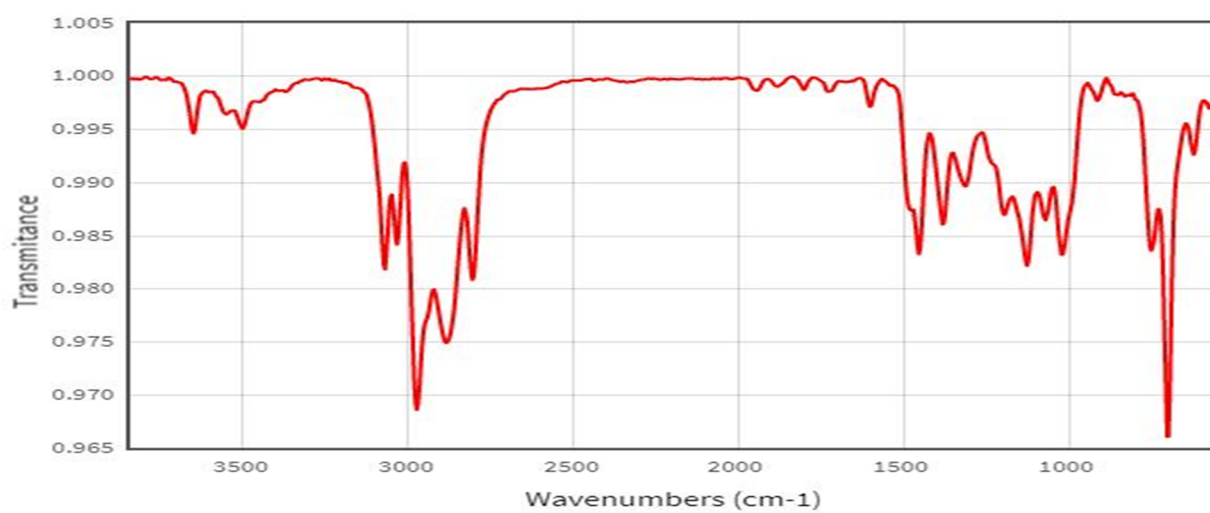
Spectre IR de ciprofloxacine (62)



Spectre IR du précipité résultant du mélange de l'Adrénaline/Furosémide

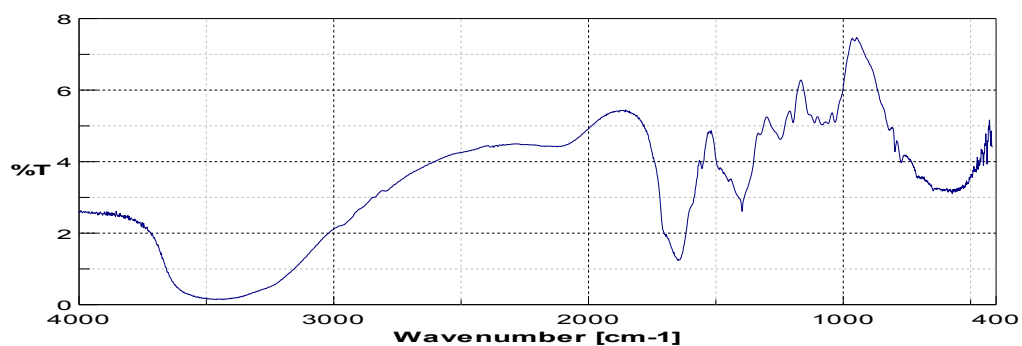


Spectre IR du précipité du mélange de Furosémide/Ephédrine

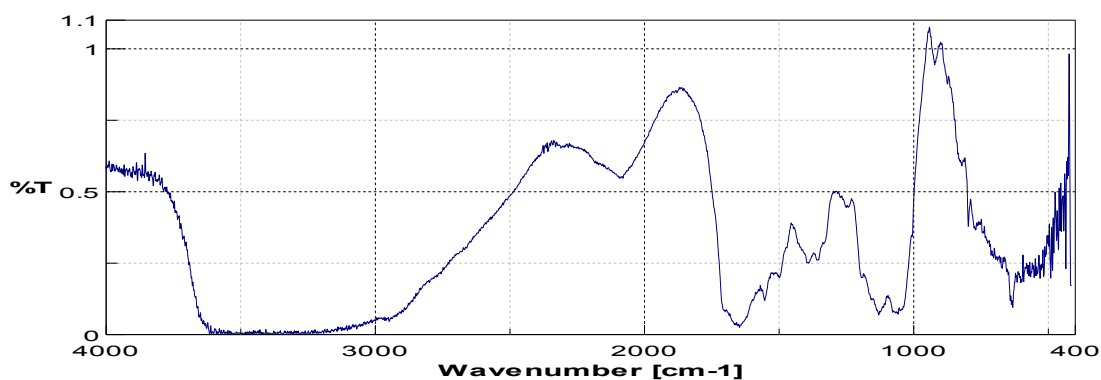


Spectre IR d'Ephédrine (56)

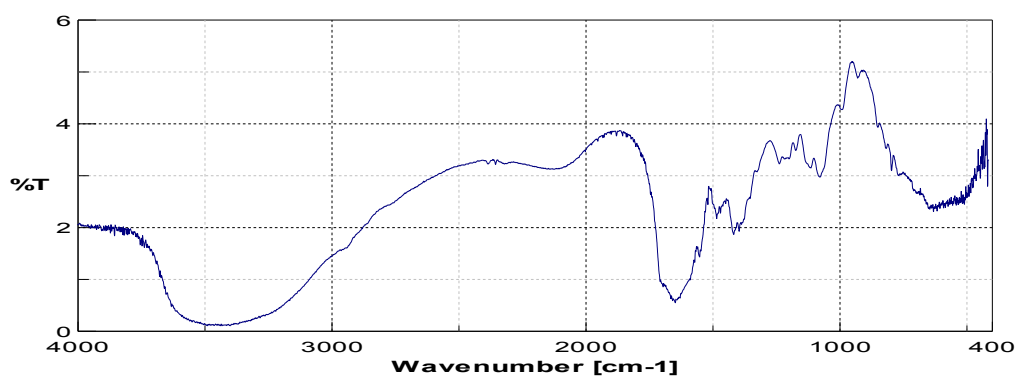
ANNEXE 4 : LES SPECTRES IR DE GANCICLOVIR :



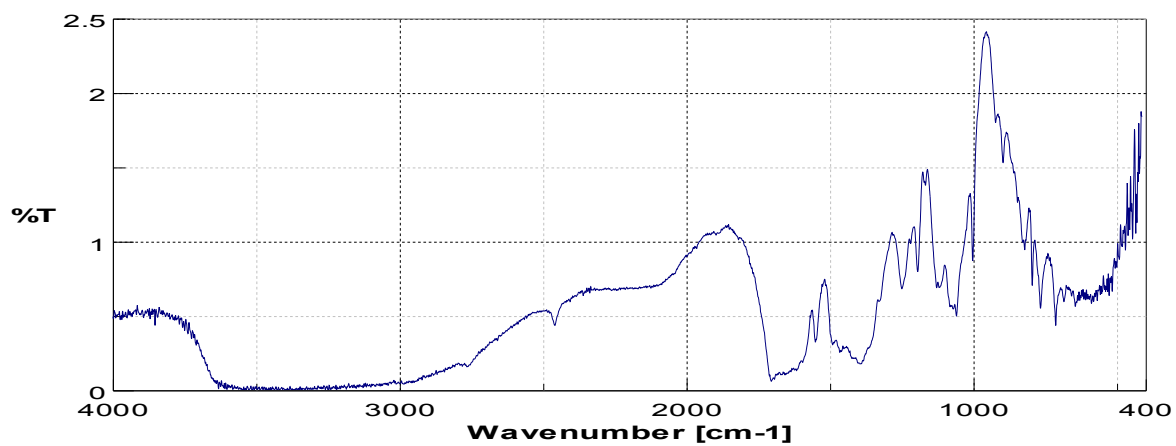
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Ganciclovir/Citrate de caféine



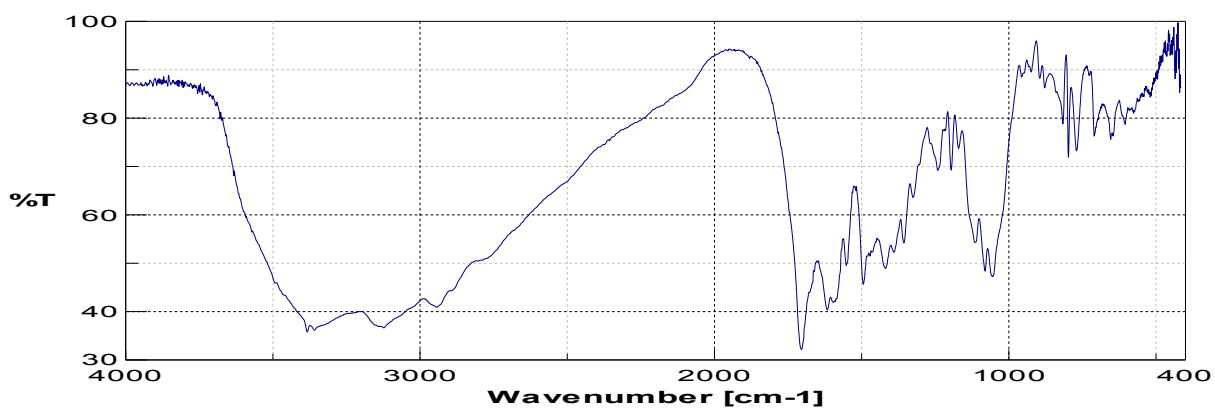
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Ganciclovir/Gentamicine



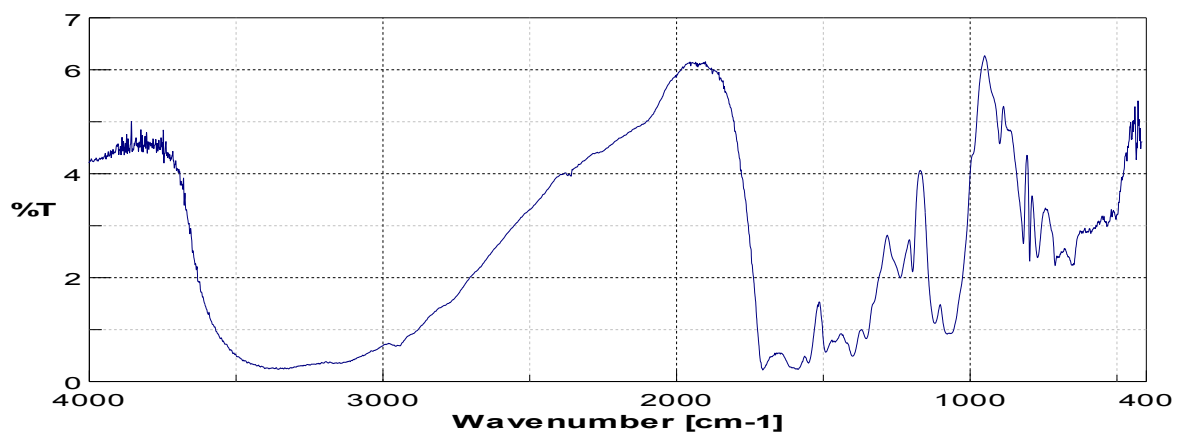
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Ganciclovir/Imipénème



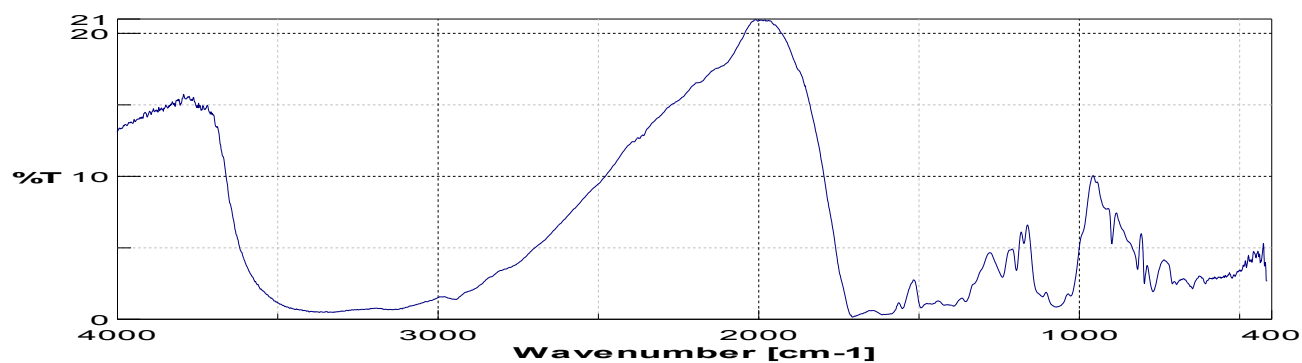
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Ganciclovir/Ranitidine



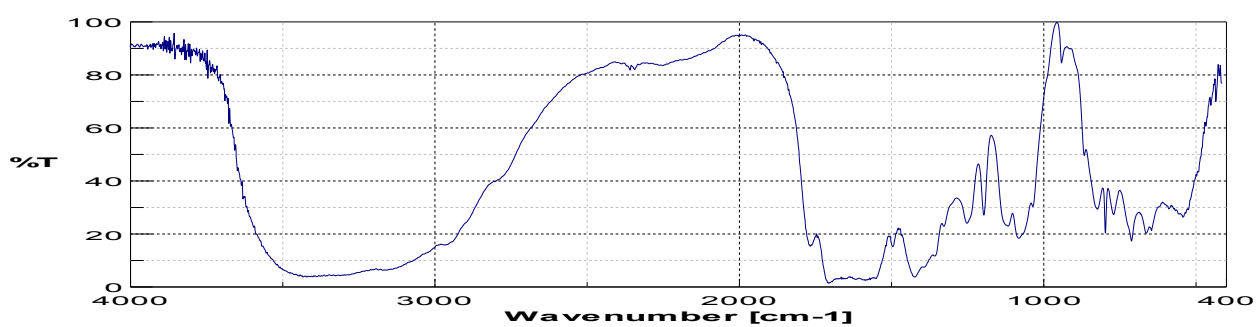
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Ganciclovir/Sugammadex



Spectre IR du précipité résultant du mélange Céftriaxone/Ganciclovir

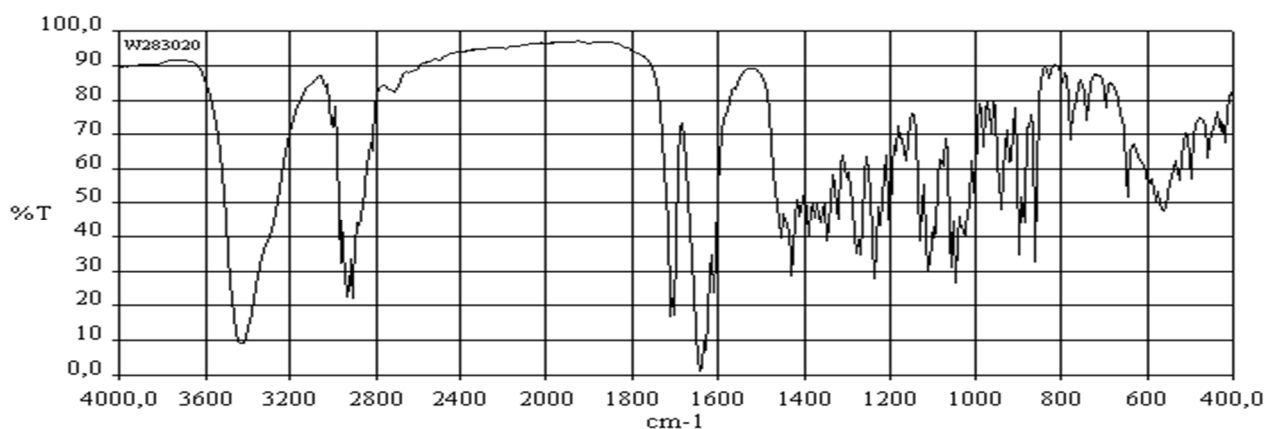


Spectre IR du précipité résultant du mélange Céfuroxime/Ganciclovir

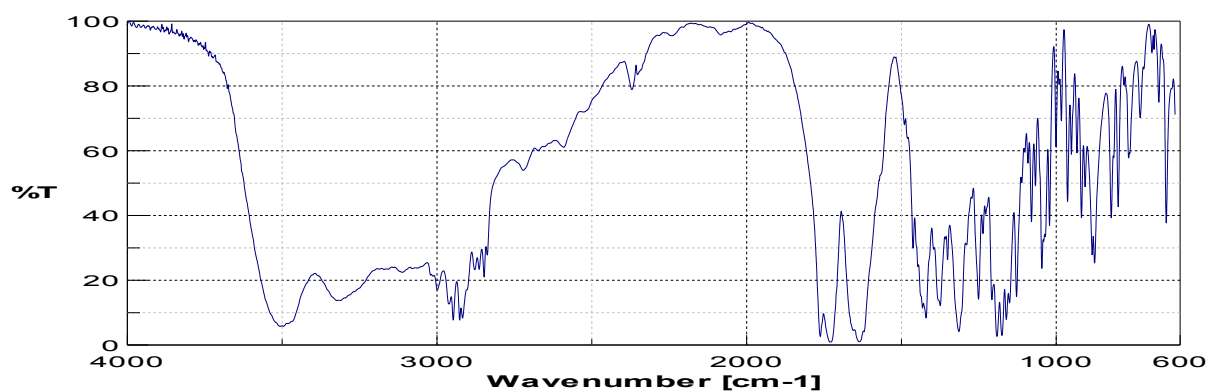


Spectre IR du précipité résultant du mélange de l'Amoxicilline /Ganciclovir

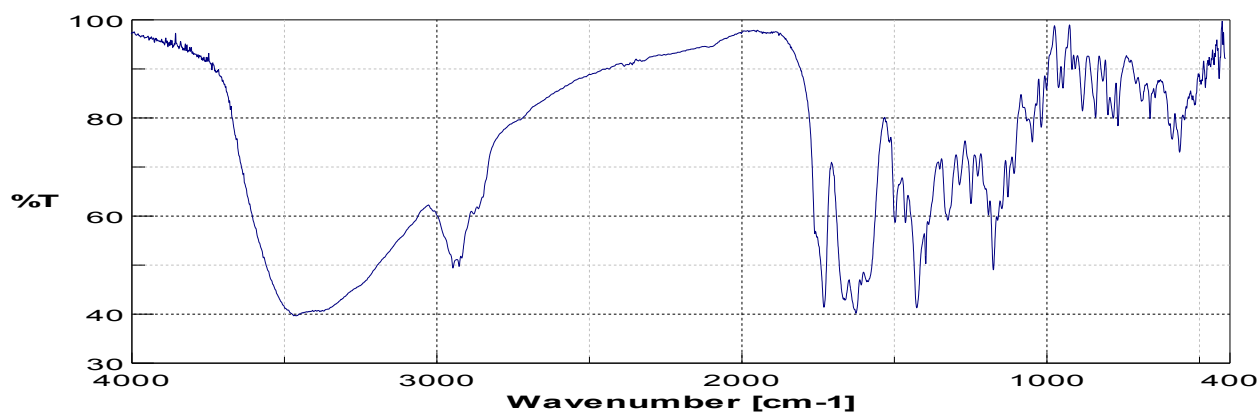
ANNEXE 5 : LES SPECTRES IR DE L'HYDROCORTISONE



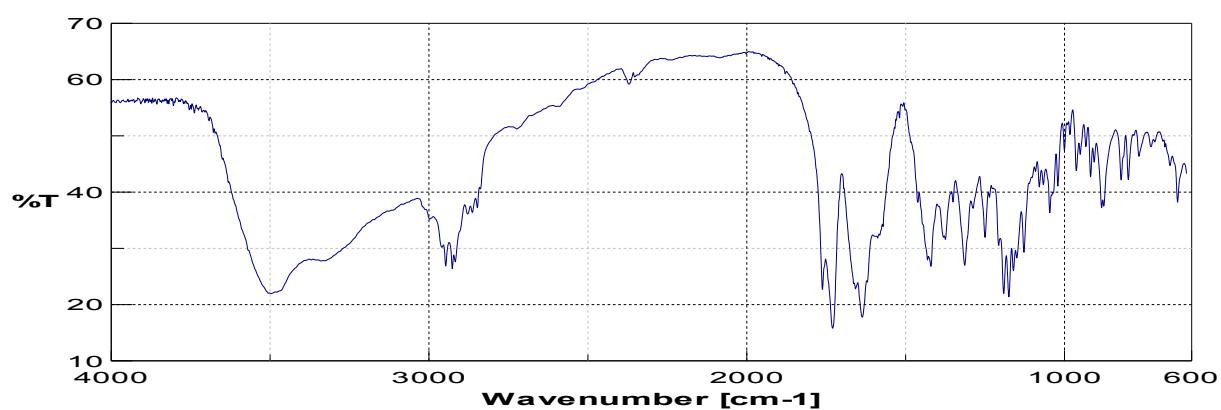
Spectre IR d'Hydrocortisone (62)



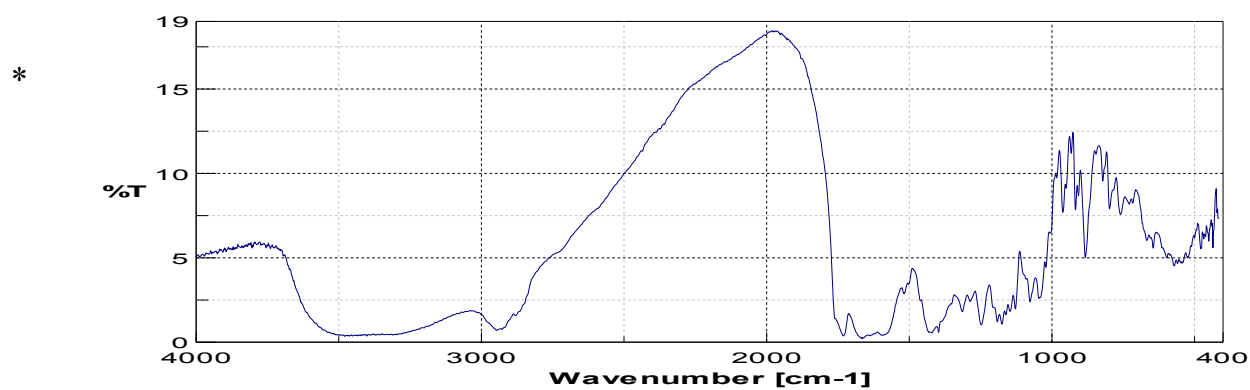
Spectre IR du précipité résultant du mélange d'Hydrocortisone/Citrate de caféine



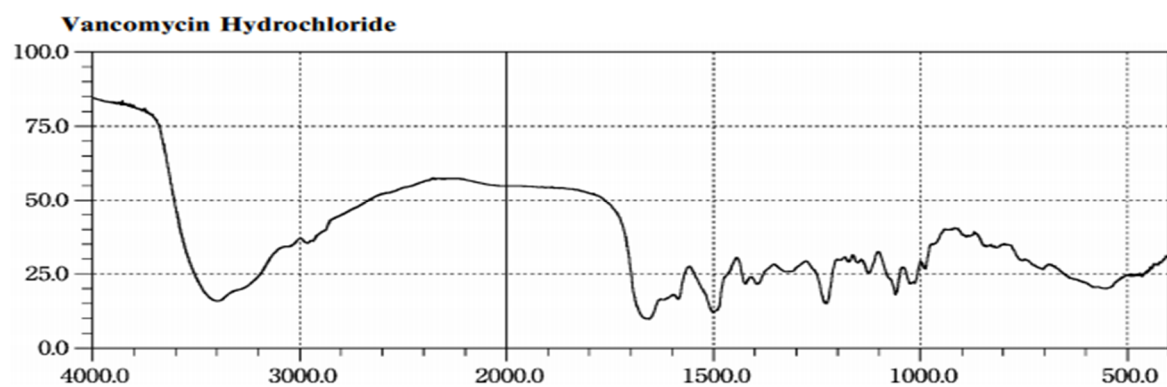
Spectre IR du précipité résultant du mélange d'Hydrocortisone/Sulfaméthoxazole



Spectre IR du précipité résultant du mélange de l'Adrénaline/hydrocortisone

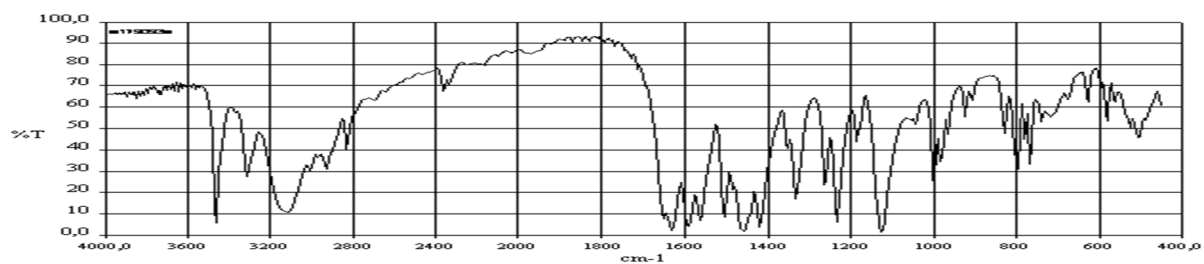


Spectre IR du précipité résultant du mélange d'Hydrocortisone/Vancomycine

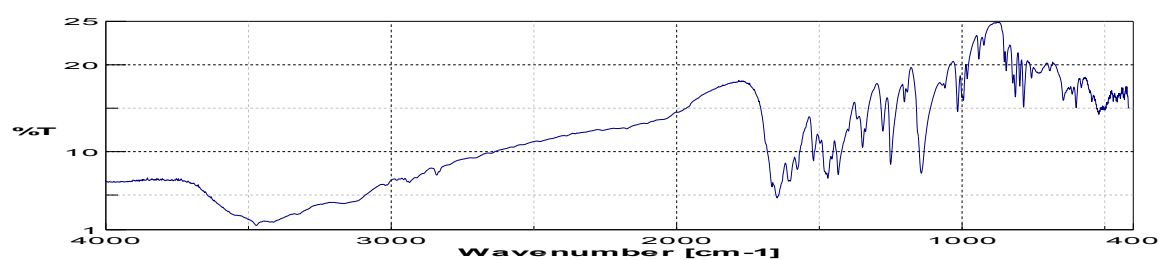


Spectre IR de Vancomycine (79)

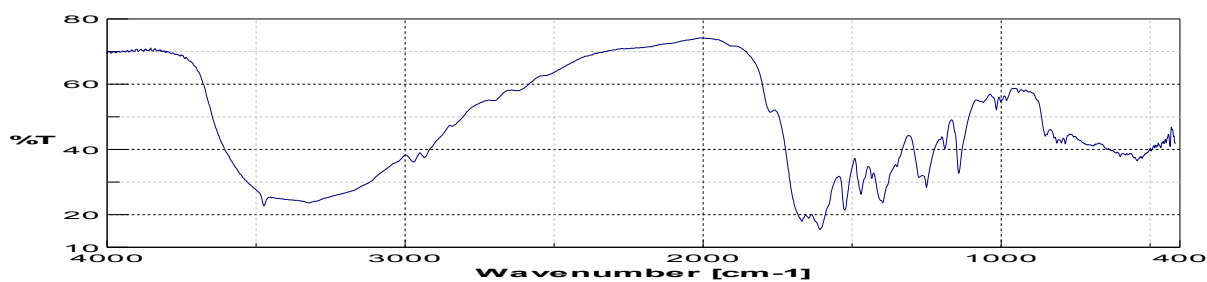
ANNEXE 6 : LES SPECTRES IR DE TRIMETHOPRIME



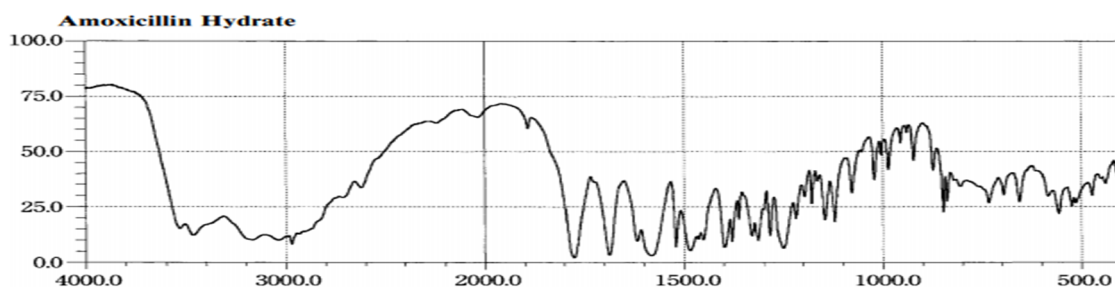
Spectre IR de Trimethoprim (79)



Spectre IR du précipité résultant du mélange de Trimethoprim/Ofloxacin

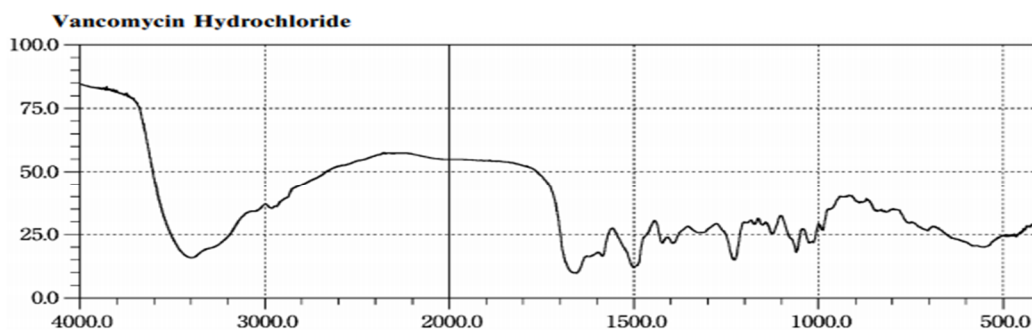


Spectre IR du précipité résultant du mélange de l'Amoxicilline/Trimethoprim

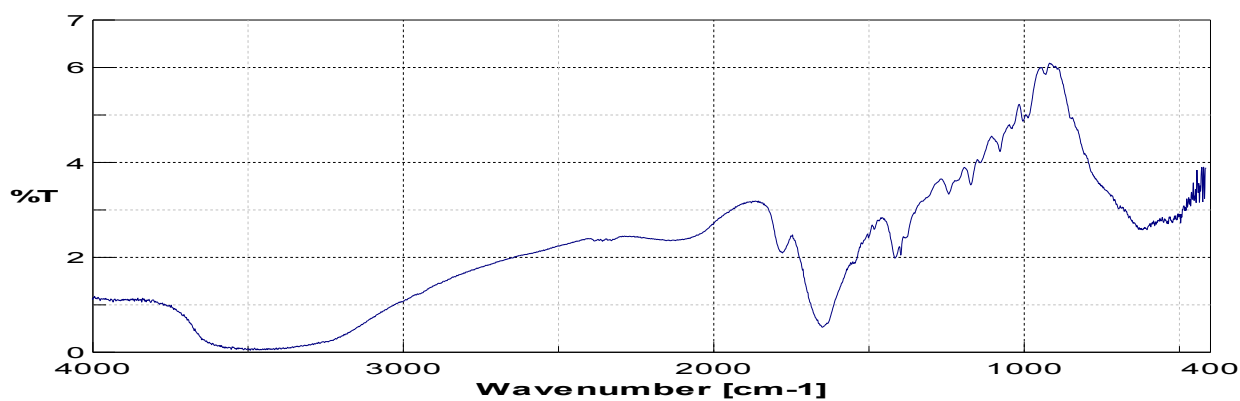


Spectre IR d'Amoxicilline (77)

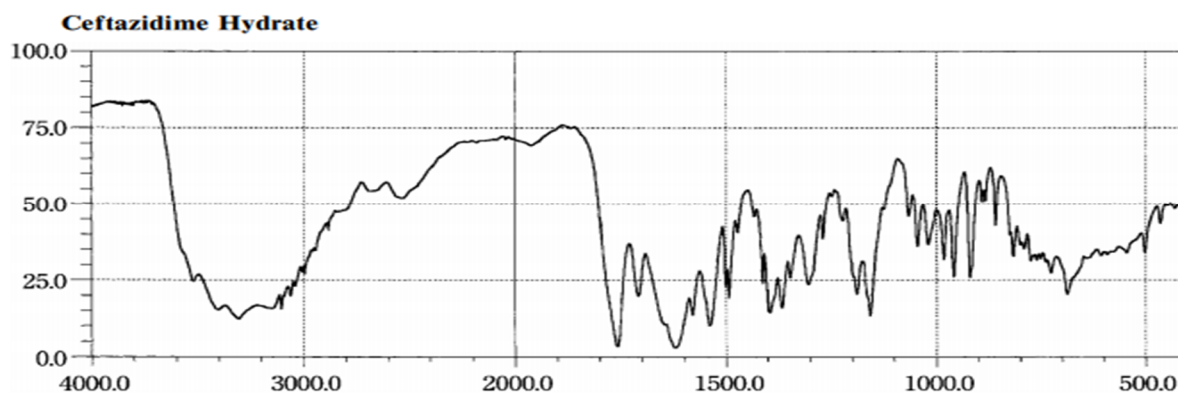
ANNEXE 7 : LES SPECTRES IR DE LA VANCOMYCINE



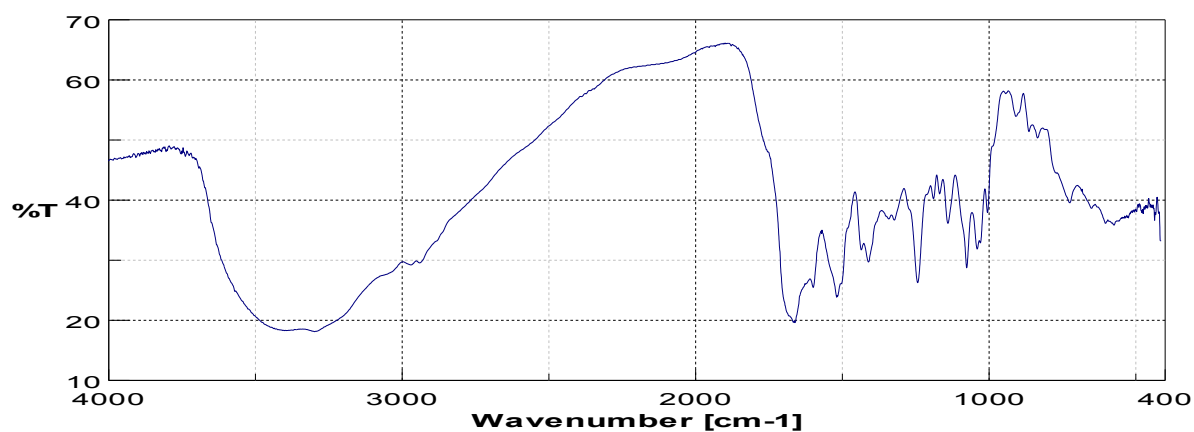
Spectre IR de Vancomycine (79)



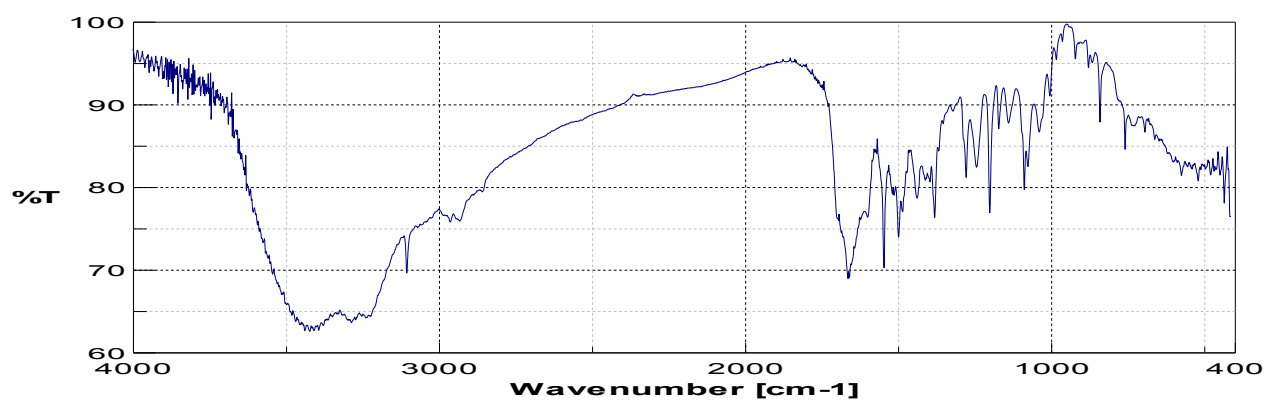
Spectre IR du précipité résultant du mélange de Vancomycine/Céftazidime



Spectre IR de Céftazidime (77)



Spectre IR du précipité résultant du mélange de Céfixime/Vancomycine



Spectre IR du précipité résultant du mélange de Vancomycine/Néostigmine



Bibliographie

- [1] LA HT. Handbook on injectable drugs 17th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. 2013;753.
- [2] Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. Canadian journal of anaesthesia. 1998;45(4):347.
- [3] Murdoch LJ, Cameron VL. Smart infusion technology: a minimum safety standard for intensive care? British journal of nursing. 2008;17(10):630-6.
- [4] Ortega Valín L, del Pozo Ruiz J. Cómo y por qué estudiar la estabilidad de las mezclas de fármacos para uso intravenoso. Investig Clin Farm. 2006;3(3):130-5.
- [5] Juan EP, Palau MM, Rubert MJA, Nicolau BR, Cerdá SMA. Perfusiones continuas de fármacos:¿ conocemos sus compatibilidades? Nursing (Ed española). 2009;27(5):54-7.
- [6] Secoli SR, Pérez-Esquirol E, de las Heras-Matellán MJ, Vendrell-Bosh L, Ballarín-Alins E. Incompatibilidades en la terapia intravenosa:¿ qué hacer para prevenirlas? Enfermería Clínica. 2009;19(6):349-53.
- [7] Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie (2e édition). Paris, Masson; 2002.
- [8] Newton D. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. American Journal of Health-System Pharmacy. 1978;35(10):1213-22.
- [9] Allain H, Bentue-Ferrer D. Interactions médicamenteuses: Principes et mécanismes. Pharma: l'info pratique des pharmaciens d'officine. 2006;13:55-8.

- [10] Gacem H, Ahmane A. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmaco-dynamique.
- [11] NOUVEL M, LEPAPE A. Administration des médicaments par voie parentérale: incompatibilités médicamenteuses physicochimiques. 2015.
- [12] Newton DW. Drug incompatibility chemistry. American Journal of Health-System Pharmacy. 2009;66(4):348-57.
- [13] Allen L, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- [14] St. Louis, MO, Tatro DS (ed) (2006) Drug interaction facts™—the authority on drug interactions. Facts and Comparisons.
- [15] ML Riess, T Strong Near-embolization of a rubber core from a propofol vial. Anesth Analg. 2008; 106: 1020-1.
- [16] Backhouse CM BP, Booth S, et al. Particulate contaminants of intravenous medications and infusions. J Pharm Pharmacol. 1987; 39: 241-5. , [
- [17] DeLuca PP RR, Bivins B, et al. Filtration and infusion phlebitis: a double-blind prospective clinical study. Am J Hosp Pharm. 1975; 32: 1001-7. .
- [18] Fields TA MS, Reams BD, et al. Pulmonary embolization of microcrystalline cellulose in a lung transplant recipient. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 624-7.
- [19] Lehr HA BJ, Rangoonwala R, et al. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 514-20. .
- [20] T Johns, Intravenous filters, panacea or placebo? J Clin Nurs. 1996; 5: 3-6.

- [21] DW Newton- Drug incompatibility chemistry. Am J Health Syst Pharm. 2009; 66: 348-57
- [22] Taniguchi T YK, Kobayashi T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. Can J Anaesth. 1998; 45: 347-51. .
- [23] Nehen AM D-JL, Hansen PE. Foreign body embolism of retinal arteries as a complication of carotid angiography. Neuroradiology. 1978; 15: 85-8. .
- [24] Shaw NJ, Lyall EG. Hazards of glass ampoules. Br Med J (Clin Res Ed). 1985; 291: 1390.
- [25] Khanna D, Drehmer TJ. Intravenous drug abuse mimicking vasculitis. South Med J. 2001; 94: 505-7
- [26] Segal A DJ, Ireton HJ, et al. Granulomatous glomerulonephritis in intravenous drug users: a report of three cases in oxycodone addicts. Hum Pathol. 1998; 29: 1246-9.
- [27] Bentley J, Heard J, Collins G, Chung C. Mixing medicines: how to ensure patient safety. Pharmac J. 2015;294(7859).
- [28] Brett A. Computerized alerts can influence drug prescribing. Journal Watch, Massachusetts Medical Society. 2009;11:20.
- [29] Fortuna RJ, Zhang F, Ross-Degnan D, Campion FX, Finkelstein JA, Kotch JB, et al. Reducing the prescribing of heavily marketed medications: a randomized controlled trial. Journal of general internal medicine. 2009;24(8):897-903.

- [30] Vogel Kahmann I BR, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple « colour code system »]. *Anaesthesist*. 2003 ; 52:409-12. .
- [31] Legros C PA, Lannoy D. La filtration gazeuse et liquide. 2011. , 90.
- [32] Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P, editors. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2013: Elsevier.
- [33] 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. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;114(2):328-32.
- [34] 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. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;111(6):1427-31.
- [35] 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. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(4):1147-55.
- [36] 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. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;120(6):1255-63.
- [37] King Guide to parenteral admixtures [online version]. Napa : King Guide Publications I.

- [38] Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda MASoH-SP.
- [39] Young TE, Mangum B. Neofax. Montvale : Thomson Healthcare; 2007
- [40] Trissel LA, Leissing N. Trissel's Tables of Physical Compatibility. Lake Forest : Multimatrix, Inc.; 1996.
- [41] Trissel L. Handbook on Injectable Drugs 13th Edition, ed. ASoH-S Pharmacists. 2005;1645.
- [42] <http://www.stabilis.org>
- [43] <http://www.theriaque.org/compatibilities/incompatibilities/home.cfm>
- [44] Bensimon E. Perfysi v.2. Sion : ICHV; 2007.
- [45] B.Braun Medical AG. KIK 3.0 Kompatibilität im Katheter. Rastede : oData GmbH & Co. KG; 2002
- [46] Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [online version]. Greenwood Village : Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2011. <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- [47] Di Paolo E et al. Compatibilité des médicaments injectables administrés en Y. Lausanne : Pharmacie du CHUV - soins intensifs et continus de pédiatrie; 2006.
- [48] Vogel K I BR, Denzler U, et al. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system". Anaesthesist. 2003; 52: 409-12. .
- [49] Guignard B, Gschwind L, Fonzo-Christe C. Les incompatibilités médicamenteuses en 2015: encore une mission du pharmacien d'établissement de santé? Pharmactuel. 2015;48(3).

- [50] Ghaibi S IH, Gabay M. ASHP guidelines on the pharmacist's role in providing drug information. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:573–7.
- [51] De Giorgi I GB, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci* 2010;32:520–9.
- [52] Bouchoud L F-CC, Klingmuller M, Bonnabry P. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:416–24.
- [53] Pérez JE PM, Cerdá SA, Rubert MA, Nicolau BR. Compatibilité physique des 30 médicaments administrés à la perfusion continue en Y et dans l'unité de soins intensifs. *Pharmactuel* 2015;48:146–52.
- [54] Perez M DB, Foinard A, Barthelemy C, Debaene B, Lebuffe G et coll. Compatibility of medications during multi-infusion therapy: a controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34:83–8.
- [55] The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition, Official Monographs, (A - C) [4.4 MB].
- [56] British Pharmacopoeia , Volume I 2017.
- [57] Trissel L. Trissel's Tables of Physical Compatibility. Lake Forest, Illinois: MultiMatrix. Inc; 1996.
- [58] O'Donnell EP. Handbook on Injectable Drugs, GK McEvoy, EK Snow (Eds.). American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD (2015), 1266, Print (hardcover) ISBN-13: 978-1585284191; Price: \$380.00. Elsevier; 2015.
- [59] THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 2017 , Volume 3-1

- [61] JC K. Guide to parenteral admixtures 2014.
- [62] Beatson C, Taylor A. A physical compatibility study of frusemide and flucloxacillin injections. *Br J Pharm Pract.* 1987;9:223-6.
- [63] Lor E, Sheybani T, Takagi J. Visual compatibility of fluconazole with commonly used injectable drugs during simulated Y-site administration. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1991;48(4):744-6.
- [64] British Pharmacopoeia 2017 ,Volume II
- [65] THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 2017 ,Volume 2-1
- [66] Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2001;45(9):2643-7.
- [67] THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 2017, Volume 2-2
- [68] Solutions M. Truven Health Analytics. RED BOOK Online. 2016.
- [69] THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 2017 ,Volume 3-2
- [70] Dean B, Poolman, R. Are incompatibilities a problem? . *Pharm Pract.* 1996.
- [71] Kanji S, Lam J, Goddard RD, Johanson C, Singh A, Petrin L, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Annals of Pharmacotherapy.* 2013;47(5):637-43.
- [72] Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2008;65(19):1834-40.
- [73] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/trimethoprim>

- [74]** Thesaurus des interactions médicamenteuses mise à jour: Aout 2016
- [75]** The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition,Official Monographs,(L-P)
- [76]** The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition,Official Monographs,(Q-Z)
- [77]** The Japanese Pharmacopoeia,Sixteenth Edition (JP16),Infrared Reference Spectra (A - C) [4.1 MB]
- [78]** The Japanese Pharmacopoeia,Sixteenth Edition (JP16),Infrared Reference Spectra,(I - P) [3.8 MB]
- [79]** The Japanese Pharmacopoeia,Sixteenth Edition (JP16),Infrared Reference Spectra,(Q - Z) [2.6 MB]
- [80]** The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition,Official Monographs,(D-K)



Serment de Galien

- Je jure en présence des maîtres de cette faculté :
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si
- je suis fidèle à mes promesses,
- que je sois méprisé de mes confrères si je manquais
- à mes engagements.



قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي-
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي
- ◀ إن أنا لم أف بالتزاماتي.

**دراسة في المختبر عن عدم التوافق
الفيزيوكيميائي المرئي للأدوية الأكثر استخداما
عن طريق الحقن في طب الأطفال**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: زينب الأصيل

المردادة في 20 غشت 1992 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: عدم توافق العقاقير - التزمب - التلون - الفيزيوكيميائي - طب الأطفال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: مصطفى الضراوي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

مشرف

السيد: مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد: عز الدين إبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

السيد: رضوان أبوقال

أستاذ في الإنعاش الطبي

أعضاء