

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 04

RECHERCHE ET ÉTUDE DES INCOMPATIBILITÉS  
PHYSICOCHIMIQUES VISUELLES DE TYPE PRÉCIPITATION  
DES ANTIBIOTIQUES INJECTABLES COURAMMENT UTILISÉS  
DANS LES SERVICES DE SOINS EN PRÉSENCE  
DES CATIONS BIVALENTS

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

Mlle. Soukaina ACROUT  
*Née le 15 Août 1992 à Casablanca*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Antibiotique – Cation – Injectable – Incompatibilité – Précipitation.

JURY

<b>Mr. M. DRAOUI</b> Professeur de Chimio-Analytique		PRESIDENT
<b>Mr. M. BOUATIA</b> Professeur de Chimio-Analytique		RAPPORTEUR
<b>Mr. A. DAMI</b> Professeur de Biochimie	}	JUGES
<b>Mr. M. MEIOUET</b> Professeur de Droit Pharmaceutique		
<b>Mr. R. NEJJARI</b> Professeur de Pharmacognosie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**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	Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI 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. BENSOU DA 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. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

### Mars 1994

Pr. BENJAUFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique



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

### **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

### **Mars 1995**

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

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

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
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



### **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

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

### **Novembre 1998**

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

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. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
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. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

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

### 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

### Janvier 2005

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

Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAoui Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 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 Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 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\*

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

## **Mars 2009**

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

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
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

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
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 ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI 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  
Pr. EL HARTI Jaouad

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  
Chimie Thérapeutique



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\*

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

### **Avril 2013**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 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.

**\*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

**\*Enseignants Militaires**

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

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.



## 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	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*



*Dédicaces*





*A ALLAH*

*Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé  
dans le bon chemin*

*Je Vous dois ce que je suis devenue Louanges et  
remerciements*

*Pour Votre clémence et miséricorde*

*A Ma très chère Mère,*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa justice  
valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un  
dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis  
aujourd'hui.*

*Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude  
et mon profond amour.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A mon très cher père*

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour  
que j'ai pour toi.*

*Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes  
études.*

*J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.*

*Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

*A ma grand-mère et ma tante.*

*A mes sœurs et mon frère.*

*A mon beau frère Mohammed Bouanani.*

*A tous les membres de ma famille petits et grands.*

*A mon encadrant Professeur M. Bouatia et au professeur M. Idrissi qui  
m'ont toujours encouragé et soutenu depuis le début de ma thèse.*

*Et à toute l'équipe de la chimie analytique sans exception.*

*Aux vrais amis : En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de  
tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail  
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*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.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la  
plus sincère.*

# *Remerciements*



*A notre maitre et président de jury*

*Mr le professeur Draoui*

*Professeur de la chimie analytique*

*Nous sommes profondément touchés par l'insigne honneur que  
vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse  
Vous nous avez beaucoup touchés par votre amabilité et votre  
intérêt.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre vive gratitude et de  
notre haute considération*

*A notre maitre et directeur de thèse*

*Mr le Professeur Bouatia*

*Professeur de la chimie analytique*

*Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir bien voulu guider ce travail avec autant de gentillesse et de patience. Je vous remercie énormément pour m'avoir proposé ce sujet et pour tout ce temps et soutien que Vous m'avez accordé.*



*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur Dami*

*Professeur de biochimie*

*Vous avez très aimablement accepté de siéger au jury de notre thèse.*

*Votre sympathie à notre égard nous a profondément marqué.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime et notre sincère  
gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le Professeur MEIOU  
Professeur de droit pharmaceutique*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi notre jury  
de thèse.*

*Votre sympathie à notre égard nous a profondément marqué.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'assurance de notre respectueuse  
reconnaissance.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur NEJJARI*

*Professeur de pharmacognosie*

*Vous avez très aimablement accepté de siéger au jury de notre thèse.*

*Votre sympathie à notre égard nous a profondément marqué.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime et notre sincère  
gratitude.*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and squares, enclosing the text.

*Au professeur Idrissi :*

*Je vous remercie pour votre aide,*

*Votre soutien, et pour votre gentillesse.*

*Et je vous souhaite un bon rétablissement.*

*Liste  
des illustrations*



## Liste des abréviations

<b>AA</b>	: Acide aminé
<b>Ad</b>	: Adulte
<b>AG</b>	: Acide gras
<b>ATB</b>	: Antibiotique
<b>B-L</b>	: Beta lactamine
<b>Cdt</b>	: Conditionnement
<b>E. coli</b>	: Escherichia coli
<b>Enf</b>	: Enfant
<b>EPP</b>	: Eau pour préparation injectable
<b>EXT</b>	: Extérieur
<b>Flac</b>	: Flacon
<b>G5%</b>	: Glucose 5%
<b>G9%</b>	: Glucose 10%
<b>H. influenzae</b>	: Haemophilus influenzae
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>INAMI</b>	: Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
<b>Inj</b>	: Injectable
<b>IPC</b>	: Incompatibilité physicochimique
<b>IRTF</b>	: Infra-rouge à transformée de fourrier
<b>IV</b>	: Intraveineux
<b>IVD</b>	: Intraveineuse directe

<b>Mg</b>	: Milligramme
<b>Min</b>	: Minute
<b>ml</b>	: Millilitre
<b>NTP</b>	: Nutrition parentérale
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>Pdr</b>	: Poudre
<b>Perf°</b>	: Perfusion
<b>Pvc</b>	: Polychlorure de vinyle
<b>RCP</b>	: Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>SAMS</b>	: Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
<b>SC</b>	: Sous cutanée
<b>Sol°</b>	: Solution
<b>T A2</b>	: Teicoplanine A2
<b>TA 3</b>	: Teicoplanine A3
<b>T°</b>	: Température
<b>TNT</b>	: Trinitrine
<b>USI</b>	: Unité de soins intensifs

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Acide 6-amino-pénicillanique .....	9
<b>Figure 2:</b> Acide 7-aminocéphalosporanique .....	10
<b>Figure 3:</b> Structure chimique de l'aztreonam .....	12
<b>Figure 4:</b> Noyau Carbapénème .....	13
<b>Figure 5:</b> Structure chimique de cilastatine (à droite) et imipénème (à gauche) .....	13
<b>Figure 6 :</b> Structure de base des aminosides .....	15
<b>Figure 7 :</b> Structure chimique de l'érythromycine .....	17
<b>Figure 8:</b> Structure chimique du Pristinamycine I .....	18
<b>Figure 9:</b> Structure chimique du pristinamycine II .....	18
<b>Figure 10 :</b> Structure chimique du Lincomycine.....	19
<b>Figure 11:</b> Les quatre cycles accolés.....	19
<b>Figure 12 :</b> Structure chimique de l'oxytétracycline .....	20
<b>Figure 13 :</b> Structures chimiques du sulfaméthoxazole (à gauche) et du triméthoprime (à droite) .....	21
<b>Figure 14:</b> structure chimique du métronidazole.....	22
<b>Figure 15:</b> Structure de base des quinolones .....	23
<b>Figure 16:</b> Structure chimique de la vancomycine.....	24
<b>Figure 17:</b> Structure chimique de la teicoplanine.....	25
<b>Figure 18:</b> Structure chimique de la colistine.....	26
<b>Figure 19:</b> Structure chimique de la polymyxine B .....	26
<b>Figure 20:</b> Structure chimique de la bacitracine.....	26

<b>Figure 21:</b> Hypothèse expliquant le mécanisme de formation des précipités avec les céphalosporines .....	99
<b>Figure 22:</b> Hypothèse expliquant le mécanisme de formation des précipités avec les pénicillines .....	99

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Classification des ATB qui ciblent la paroi bactérienne .....	6
<b>Tableau II:</b> Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes .....	7
<b>Tableau III :</b> Influence des facteurs selon la configuration de la perfusion .....	34
<b>Tableau IV :</b> Composition de 1000ml de NaCl 9%.....	49
<b>Tableau V:</b> Incompatibilités visuelles du couple ATB-Cation divalent .....	55
<b>Tableau V:</b> Reconstitution des ATB administrés par voie intraveineuse .....	78
<b>Tableau VII :</b> Reconstitution des ATB administrés par voie intramusculaire.....	81

# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie théorique</b> .....	4
I. Généralités sur les antibiotiques.....	5
A. Définition .....	5
B. Classification des antibiotiques .....	5
1. Classification par mode d'action .....	5
2. Classification par famille chimique.....	8
a. Les bêta lactamines .....	8
a.1. Pénicillines.....	9
a.2. Céphalosporines .....	10
a.3. Monobactames .....	11
a.4. Carbapénèmes ou thiénamycines .....	12
a.5. Inhibiteurs des Bêta- lactamases.....	13
b. Les aminosides.....	14
c. Les macrolides.....	16
d. Les Synergistines .....	17
e. Les lincosamides .....	18
f. Les tétracyclines .....	19
g. Le cotrimoxazole.....	21
h. Les nitroimidazolés .....	21
i. Les quinolones .....	22
j. Les glycopeptides.....	23

k. Les polypeptides .....	25
C. Reconstitution et administration des Antibiotiques testés.....	26
II. Généralités sur les incompatibilités physicochimiques .....	27
A. Définitions .....	27
B. Incompatibilités des médicaments injectables .....	27
1. Classification des incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables .....	28
a- Les incompatibilités visibles .....	28
b- Les incompatibilités invisibles .....	30
2. Facteurs pouvant favoriser les incompatibilités .....	32
3. Conséquences des incompatibilités physicochimiques des médicaments injectables .....	35
C. Gestion des IPC des médicaments injectables .....	35
1. Références internationales.....	36
2. Outils pratiques.....	38
III. Le pharmacien et la question des IPC .....	40
<b>Partie pratique</b> .....	42
Introduction.....	43
I. Matériels Et Méthodes .....	44
A. Matériels.....	44
B. Réactifs .....	45
1. Les solutions des cations bivalents à 10%.....	45
2. Les antibiotiques à tester .....	45

3. NaCl 0,9% .....	49
C. Lieu d'étude.....	49
D. Méthodes .....	49
1. Détection des incompatibilités physicochimiques visibles du couple ATB-Cation bivalent .....	49
2. Etude des IPC de type précipitation .....	50
2.1 Etude qualitative.....	50
a. Observation microscopique des précipités formés .....	50
b. Analyse spectrale dans L'Infra-rouge.....	50
2.2 Etude quantitative.....	52
II. Résultats.....	54
1. Résultats de la recherche des incompatibilités physicochimiques visibles du couple ATB-cation bivalent.....	54
2. Résultats des IPC de type précipitation.....	56
2.1 Résultats de l'étude qualitative.....	56
a. Les observations microscopiques.....	56
b. Résultats de la spectroscopie Infra-rouge des précipités obtenus .....	57
2.2 Résultats de l'étude quantitative.....	58
III. Discussion générale .....	64
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>69</b>

**Résumés**

**Annexes**

**Bibliographie**

# *Introduction*



En milieu hospitalier, les traitements sont de plus en plus complexes et nécessitent parfois l'administration simultanée par voie parentérale de plusieurs médicaments. Le nombre de voies d'accès veineux est souvent limité, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Ces deux facteurs peuvent conduire à l'administration de plusieurs médicaments sur la même voie [1].

La stabilité des mélanges de produits pharmaceutiques et leurs compatibilités est un domaine vaste et les données de la littérature sont rares et parfois contradictoires [1].

De nombreuses études ont néanmoins montré que des médicaments étaient régulièrement administrés ensemble dans les unités de soins alors qu'ils étaient incompatibles ou qu'aucune donnée sur leur compatibilité n'était disponible [2, 3].

Ainsi, une incompatibilité physico-chimique peut avoir de graves conséquences et être à l'origine de nombreuses complications comme l'obstruction de cathéters, la perte d'efficacité d'un médicament, la formation de dérivés toxiques ou la survenue d'embolies. La littérature rapporte des accidents parfois mortels dus à des incompatibilités médicamenteuses [4, 5].

En 1996, des accidents graves chez des prématurés ou des nouveau-nés traités de façon concomitante par de la ceftriaxone en intraveineuse et du gluconate de calcium ont été notifiés en France. Ces accidents étaient liés à la formation d'un précipité cristallin dans la tubulure et ou le parenchyme pulmonaire ou rénal. Une information avait alors été diffusée afin de compléter les précautions d'emploi existantes dans les RCP pour éviter tout risque d'incompatibilité physico-chimique [6].

En 2002, un cas de décès a été rapporté chez un nouveau-né à la suite de l'administration de gluconate de calcium et de ceftriaxone malgré des voies d'abord différentes et des heures d'injection différentes. La notification de ce cas a conduit à l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Les résultats de cette analyse ont confirmé que, du fait de son risque de précipitation avec les sels de calcium, la ceftriaxone peut être à l'origine :

- d'accidents graves voire fatals chez le nouveau-né et le prématuré,
- de lithiases biliaires et rénales, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant.

Les autres complications retrouvées dans la littérature font mention d'occlusions et de dysfonctionnements de cathéters réduisant potentiellement l'efficacité du traitement, des réactions inflammatoires locales et systémiques et les risques associés à la nécessité du changement de voies veineuses : thromboses, sepsis, insuffisance veineuse [7].

Ces erreurs pourraient être prévenues, mais le manque de données dans la littérature et l'absence de guidelines standardisées compliquent la prise en charge [8].

### **Les objectifs de cette étude :**

- La détection des incompatibilités physico-chimiques visuelles qui pourraient avoir certains antibiotiques utilisés sous forme injectable dans les unités de soins avec des ions cationiques divalents.
- L'étude des IPC de type précipitation : Etude qualitative et quantitative, afin de guider les pharmaciens cliniciens dans leurs recommandations lors d'administrations intraveineuses.

Pour se faire, Nous avons sélectionné les antibiotiques les plus couramment utilisés dans l'hôpital universitaire d'enfant et dans l'hôpital universitaire Cheikh zaid à Rabat, et nous les avons testé avec les cations métalliques bivalents :  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{2+}$ .

# *Partie théorique*



# I. Généralités sur les antibiotiques

## A. Définition

Un antibiotique est une substance chimique produite par un microorganisme (le plus souvent un champignon), capable de détruire (bactéricide) ou d'empêcher la croissance (bactériostatique) des bactéries. Par extension, toute substance naturelle, synthétique ou semi-synthétique susceptible d'empêcher le développement des microorganismes est appelée antibiotique [9].

## B. Classification des antibiotiques

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action ; comme il existe également une classification ATC (*anatomique, thérapeutique et chimique*) des ATB établie par l'OMS.

### 1. Classification par mode d'action

Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, les acides nucléiques et les ribosomes des micro-organismes [10].

- Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne

La paroi bactérienne est une structure rigide composée de peptidoglycane. Il s'agit d'un réseau tridimensionnel d'acides aminés et de chaînes polysaccharidiques, constituées de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique [11].

Trois modes d'action sont utilisés par les antibiotiques présentés par le *Tableau I* [11].

**Tableau I: Classification des ATB qui ciblent la paroi bactérienne**

<b>Mode d'action</b>	<b>Famille</b>	<b>Code ATC de la famille[12]</b>
Inhibiteurs de la transpeptidase	Pénicilline M	J01CF04
	Pénicilline A	J01CA01
	Carboxypénicillines	J01CA01
	Urédopénicilline	J01CA01
	Amidopénicillines	J01CA01
	Carbapénèmes	J01DH
	Céphalosporine: de 1ères/2èmes et 3èmes générations	J01DB /J01DC/ J01DD
	Inhibiteurs de la polymérisation du peptidoglycane	Glycopeptides
Inhibiteurs de la formation d'acide N-acétylmuramique	Fosfomycine	J01XX01

• Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique

Certains antibiotiques ont pour cible la membrane plasmique bactérienne avec une action bactéricide. On peut citer pour ce genre d'antibiotiques les Polymyxines B et E. Ce sont des molécules naturelles produites par des bactéries du genre Bacillus. Ces antibiotiques de type polypeptidique présentent une toxicité lors de leur administration [11].

**J01XB** est le code ATC des Polymyxines [12].

• Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes

Les ribosomes sont des organites présents dans les cellules eucaryotes et Procaryotes (Cellule bactérienne). Leur structure se compose de protéines et d'ARN. Ils synthétisent les protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messager. Ces organites

comportent une petite sous-unité (qui se charge de lire l'information portée par l'ARN messager) et d'une grande sous-unité qui se charge d'intégrer les acides aminés [11].

La plupart des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes interfèrent avec la synthèse protéique en induisant des erreurs de synthèse ou en inhibant cette synthèse [11]. La cellule bactérienne est ainsi dans une incapacité de synthétiser des protéines qui lui sont vitales.

Les familles des antibiotiques concernées ainsi que leur mode d'actions sont Présentées par le *Tableau II* [11].

**Tableau II: Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes**

<b>Mode d'action</b>	<b>Famille</b>	<b>Code ATC de la famille [12]</b>
Inducteurs d'erreurs de décodage	Aminosides	J01G
Inhibition de l'élongation par le site P	Macrolides Lincosamides Synergistines	J01FA J01FF J01FG
Inhibition de l'activité de la peptidyl-transférase	Phénicoles	J01B
Inhibition de la fixation de l'ARN de transfert	Cyclines	J01A

• Les antibiotiques qui ciblent l'ARN

Pour ce mode d'action, on dénombre la famille des rifamycines et la rifabutine qui sont des molécules hémi synthétisées à partir de la rifamycine B.

En se liant à l'ARN polymérase, ces antibiotiques bloquent la formation de la chaîne d'ARN messager et par conséquent on assiste à un arrêt de la synthèse protéique. Les rifamycines sont des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif, sur

Mycobacterium, quelques bactéries à Gram négatif et surtout les Neisseria meningitidis (méningocoque) [11].

**J04AB** est le code ATC des rifamycines [12].

• Les antibiotiques qui ciblent l'ADN

L'ADN est la cible des quinolones, qui forment une large famille d'antibiotiques de synthèse et dérivent de l'acide nalidixique. Ils sont caractérisés par un large spectre d'activité, une bonne biodisponibilité orale, et une bonne diffusibilité dans les tissus [11].

**J01M** est le code ATC des quinolones [12].

## **2. Classification par famille chimique**

### **a. Les bêta lactamines**

Les bêta-lactamines comportent un grand nombre de molécules administrées par voie orale ou parentérale. Elles forment la classe la plus utilisée notamment grâce à leur large spectre et leur sécurité d'emploi. Les interactions médicamenteuses relatives à cette famille sont relativement rares et de gravité mineure [11].

Les bêta-lactamines ( $\beta$ -lactamines) ou antibiotiques  $\beta$ -lactame sont une large classe d'antibiotiques qui comprennent les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les Carbapénèmes et les inhibiteurs de la  $\beta$ -lactamase, en bref, tout antibiotique qui contient un noyau  $\beta$ -lactame dans sa structure moléculaire [13].

Ces molécules possèdent un noyau (cycle bêta-lactame) qui est la partie efficace de la molécule. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou greffée permettant de modifier les propriétés de la molécule antibiotique [11].

Par exemple l'apport d'une chaîne greffée entraîne une résistance aux acides (suc gastrique) et permet l'ingestion de l'antibiotique par voie orale. Cette méthode augmente la diversité et le spectre d'action en contournant des résistances des bactéries et de leurs enzymes de dégradation (bêta-lactamases) [11].

## a.1. Pénicillines[14]

### Structure de base

L'appartenance à la famille des pénicillines est définie par la structure du noyau de base, apparentée à l'acide 6-amino-pénicillanique (6-APA) (Figure1), qui possède un cycle thiazolidine et un cycle  $\beta$ - lactame aminé en 6.

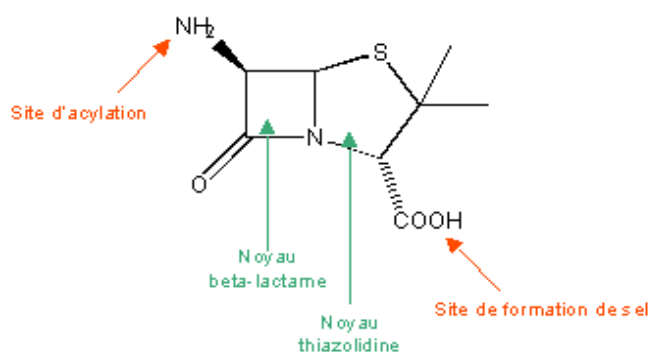


Figure 1: Acide 6-amino-pénicillanique

### Relation structure-activité:

#### ➤ Fonction carboxylique sert à :

- La formation de sels
  - **Sels alcalins** : Sels de sodium à dissolution très rapide.
  - **Sels de bases organiques** : sels d'amines lourdes à effet retard.
- La formation d'esters

Intérêt lorsque le composé a une mauvaise résorption digestive : on forme un promédicament avec une fonction ester.

- Exemple : Ampicilline a une mauvaise résorption : 40% et Pivampicilline (Pro-Ampicilline) avec un taux de résorption > 95%.

### ➤ Noyau $\beta$ Lactame:

- Noyau indispensable à l'activité antibactérienne mais il est responsable de l'instabilité en milieu acide (car structure non plane).

#### Propriétés chimiques[15]

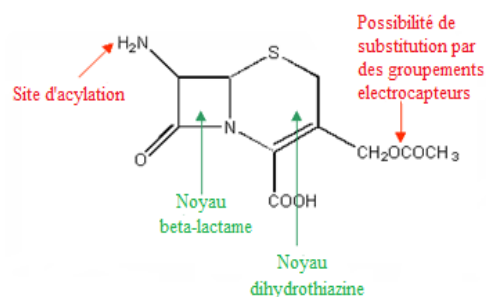
La fonction acide des pénicillines les rend peu stables en milieu acide (estomac). Ainsi la pénicilline G est administrée par voie parentérale. Les sels de sodium et de potassium sont très solubles dans l'eau. L'ionisation rend difficile la diffusion à travers les membranes qui dépend également de l'hydrophobicité, de la taille et de la charge.

Les solutions sont impérativement préparées au moment de l'emploi pour éviter l'hydrolyse.

### a.2. Céphalosporines [16, 17]

#### Structure de base

Les céphalosporines ont pour structure de base le noyau CEPHEME ou : acide 7-aminocéphalosporanique (Figure2).



**Figure 2: Acide 7-aminocéphalosporanique**

#### Propriétés chimiques :

Le cycle  $\beta$ -lactame est un cycle serré, instable et de fait, réactionnel. Il est plus stable chez les céphalosporines que chez les pénicillines. L'hydrolyse acide des molécules est possible dans l'estomac et conduit à l'obtention de dérivés inactifs, par conséquent, seules les molécules stables en milieu acide peuvent être administrées *per os* (surtout la

céfalexine). L'hydrolyse basique peut quant à elle avoir lieu dans les milieux aqueux, ce qui peut compliquer la mise en solution du principe actif lors de la fabrication du médicament. L'hydrolyse enzymatique enfin, ouvre le cycle et permet la condensation du cycle avec des protéines bactériennes. Ce mécanisme est à la base de l'action antibactérienne sauf dans le cas de condensation avec des  $\beta$ -lactamases qui, elles, inhibent son action [16, 18].

La **fonction acide** du cycle dihydrothiazine donne des pKa compris entre 3 et 5 en fonction des molécules. La céfalexine possède un groupement  $\text{NH}_2$ , c'est donc un amphotère. La fonction acide est importante en ce qui concerne la galénique ; elle permet en effet la formation de sels de sodium hydrosolubles pour la réalisation de solutions aqueuses ou la formation de sels organiques faiblement dissociables et ionisables pour la réalisation de formes retard. La fonction acide carboxylique permet aussi la formation d'esters qui, étant plus liposolubles, ont une meilleure résorption par voie orale. Ce groupement a enfin son importance en terme de pharmacocinétique : en effet, l'acidité s'ajoute à la faible liposolubilité des céphalosporines pour influencer la distribution des molécules qui, de fait, est presque exclusivement extracellulaire. En effet, seules les formes non ionisées traversent les membranes biologiques, or à un pH sanguin de 7, d'après les pKa exposés précédemment, les céphalosporines sont majoritairement sous forme ionisée[16, 18].

Enfin, la **fonction amide** en C7 est instable et sensible à l'hydrolyse par des amidases bactériennes. Cette sensibilité diminue avec l'encombrement stérique en C7 [18].

### **a.3. Monobactames[19]**

- Ce sont des acides sulfoniques.
- Structure mono-lactame : noyau azétidine-2-one.

- Ce sont des ATB de structure très simple : uniquement constitués par le cycle  $\beta$ -lactame substitué :

- Chaîne latérale de C3G : noyau aminothiazole
- En 2 : le groupement méthyl augmente la stabilité vis à vis des  $\beta$ - lactamases
- Fonction éther d'oxyme modifiée par le substituant de la Ceftriaxone : activité anti-pyocyanique augmentée.

-1 seul composé : Aztréonam (Figure3)

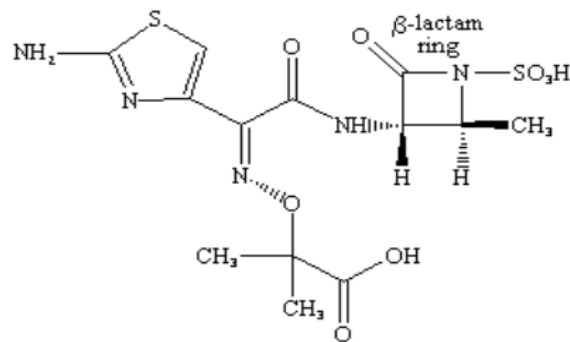


Figure 3: structure chimique de l'aztreonam

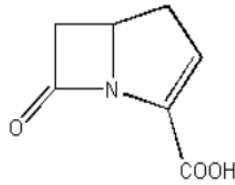
#### a.4. Carbapénèmes ou thiénamycines [19]

3 produits à usage exclusivement hospitalier :

- Imipénème
- Méropénème
- Ertapénème

Structure de base :

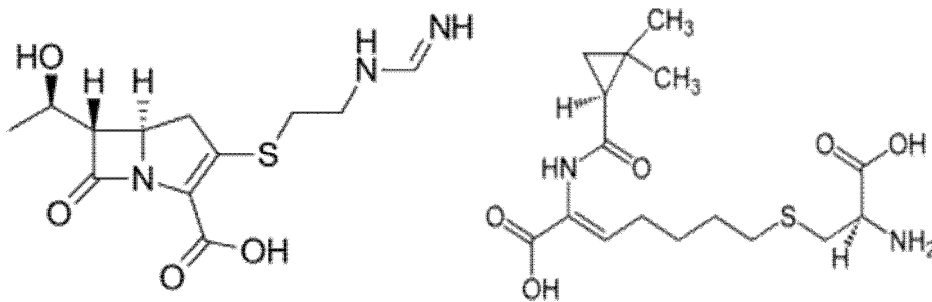
Noyau carbapénème (Figure4) Produit par Streptomyces Cattlya qui donne la Thiénamycine (spectre très large).



**Figure 4: noyau Carbapénème**

**Remarque :**

L'Imipénème (Figure5 ; à gauche) est métabolisé par une déhydropeptidase rénale. Cette dégradation présente 2 inconvénients majeurs : tout d'abord, elle inactive l'antibiotique à plus de 60%; ensuite, elle donne naissance à des produits néphrotoxiques. Pour ces raisons, l'Imipénème n'est jamais administré seul mais associé à un inhibiteur de la déhydropeptidase, la cilastatine (Figure5 ; à droite).



**Figure 5: structure chimique de cilastatine (à droite) et imipenème (à gauche)**

**a.5. Inhibiteurs des Bêta- lactamases[19]**

-Substrats suicides des  $\beta$  lactamases : qui se lient de manière irréversible à la  $\beta$ -lactamase, empêchant son action ultérieure sur les  $\beta$ -lactames.

-Ils sont composés d'un noyau bêta-lactame mais sont dépourvus d'activité antibactérienne propre.

**\*Acide clavulanique [19]**

- Produit naturel obtenu par *Streptomyces clavuligerus*.

- Protège l'ATB de l'action hydrolytique (ouverture du noyau lactame par ces protéases à sérine) des bêta - lactamases par formation d'une liaison covalente ester.

Acide clavulanique + amoxicilline = AUGMENTIN®

L'association peut être administrée par voie orale ou parentérale et possède des propriétés pharmacocinétiques similaires à celles de l'amoxicilline seule. Sa tolérance est bonne [20].

\*Sulbactam

Sulbactam + Ampicilline : UNASYN®

\*Tazobactam

Tazobactam+ Pipéracilline : TAZOCILLINE®

### **b. Les aminosides**

Les aminosides sont actifs in vitro vis-à-vis de nombreux germes et à ce titre sont fréquemment utilisés dans le traitement des infections sévères toujours en association avec un autre antibiotique. La gentamycine est le chef de file de cette classe [21].

Les aminosides sont administrés uniquement par voie parentérale car l'absorption digestive est quasiment nulle.

Les aminoglycosides sont composés de deux à cinq unités de sucres (glucide) substitués par des fonctions amine (-NH<sub>2</sub>), ce qui constitue l'origine de leur dénomination (amino → amine, glycoside → sucre). La plupart d'entre eux sont construits autour d'un noyau central commun, constitué de 2-désoxystreptamine et de glucosamine (Figure 6). Cette structure minimale correspond à l'antibiotique néamine ou néomycine A. La plupart des aminosides utilisés en clinique comportent d'autres sucres aminés, substitués soit en position 4, soit en position 5 du cycle désoxystreptamine.

On a ainsi deux familles d'aminosides :

- Les aminosides 4,6 disubstitués, tels que la kanamycine, la gentamicine ou l'amikacine
- Les aminosides 4,5 disubstitués, tels que la néomycine ou la ribostamycine.

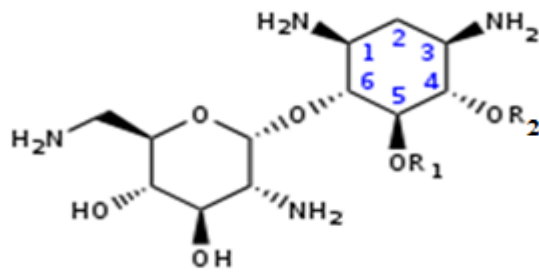


Figure 6 : structure de base des aminosides

Noyau central des aminosides, composé de 2-déoxystreptamine (droite) et de glucosamine (à gauche). Ce noyau central correspond à l'antibiotique néamine. Les autres aminosides sont substitués sur les positions 4 ou 5 de la déoxystreptamine (radical R1 ou R2) [22].

#### Caractères physicochimiques [23]

-Ces molécules, qui présentent plusieurs fonctions azotées et hydroxyles sont nettement hydrophiles.

-La présence des groupes amines II ou guanidine, leur confère également un caractère basique. On les utilisera donc sous forme de sels = tous les aminosides injectables sont des sulfates. La solution est donc acide.

-Ces sulfates sont très solubles dans l'eau et inversement, insolubles dans les solvants organiques.

-Ils sont stables, même à chaud, surtout à pH neutre.

-Attention au mélange avec des composés alcalins = incompatibilité physico-chimique de type précipitation. En général, ces antibiotiques ne doivent pas être mélangés avec d'autres médicaments.

### **c. Les macrolides**

Les macrolides constituent une famille d'antibiotiques relativement homogène au niveau du spectre antibactérien. Ils sont une alternative aux bêta-lactamines en cas d'allergie. Au niveau des interactions médicamenteuses ils constituent un groupe hétérogène [24].

#### Structure de base

Ce sont des ATB de nature hétérosidique et de haut poids moléculaire. Tous les macrolides doués d'une activité bactérienne significative présentent une structure chimique commune constituée de :

- Une partie non sucrée : Aglycone ou génine - Macrocycle fermé par une fonction lactone (macrocycle lactonique), où sont fixés un ou plusieurs sucres ; cycle de 14, 15 ou 16 atomes (lactonique) permettant la classification.
- Une partie sucrée : Cycle substitué par un sucre aminé d'une part et par un sucre neutre d'autre part.

Tous les macrolides utilisés actuellement en clinique, à l'exception de l'érythromycine, ont été obtenus par modification chimique rationnelle et dirigée à partir de l'érythromycine (Figure7) ou d'autres produits naturels de la classe des macrolides [24].

#### Caractéristiques physicochimiques

- Ce sont des bases faibles (pKa de 8-9) présentées sous forme de poudre amère très peu soluble dans l'eau. Ces molécules présentent donc la possibilité de former des sels hydrosolubles. Du fait de la présence de fonctions alcools sur la génine [23].

- A pH acide (c.à.d. milieu gastrique) on observe une instabilité des macrocycles naturels à 14 chaînons (érythromycine) mais une stabilité des macrocycles naturels à 16 chaînons et surtout des macrolides hémi- synthétiques à 14 ou 15 chaînons [23].

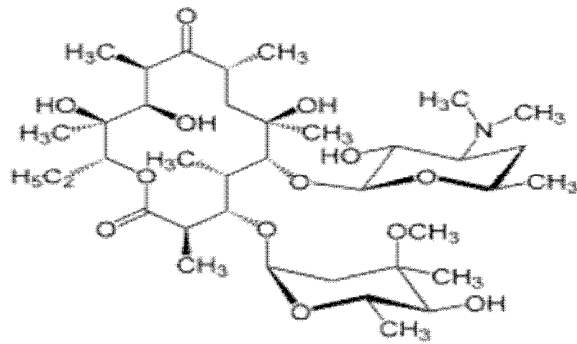


Figure 7 : structure chimique de l'érythromycine

#### d. Les Synergistines [24]

Aujourd'hui, il n'existe qu'un seul représentant de la famille des Synergistines ou Streptogamines. Il s'agit de la pristinamycine qui est utilisée par Voie orale dans diverses indications. Cette classe présente peu d'interactions médicamenteuses.

Pristinamycine: Produit naturel (*Streptomyces pristinae*).

- Constituée d'un Macrocycle et d'une fonction lactone mais pas de sucre.  
 - Renferme 2 constituants qui agissent en synergie (d'où le nom) au niveau des ribosomes bactériens :

- Pristinamycine I (Figure8) : peptide de 5 acides aminés avec une fonction lactone (peptolide).
- Pristinamycine II (Figure9) : macrocycle avec une fonction lactone aussi (mais pas de sucre : différence avec macrolides)

- On ne peut l'utiliser que par voie orale à cause de sa faible hydro solubilité  
 ► greffage de chaines latérales sur la pristinamycine II → produits d'hémi-Synthèse plus hydrosolubles utilisés en perfusion veineuse.

Le Greffage d'un groupement Diéthylamino éthylsulfone = Dalfopristine.

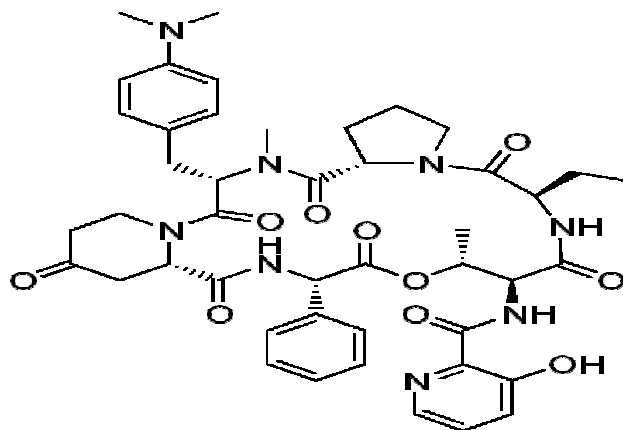


Figure 8: structure chimique du Pristinamycine I

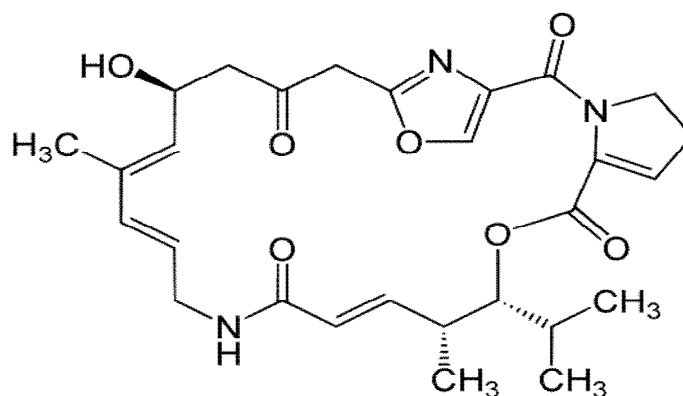


Figure 9: structure chimique du pristinamycine II

#### e. Les lincosamides [24]

La famille des lincosamides a deux représentants, la clindamycine et la lincomycine (Figure10), principalement utilisés dans le traitement des infections osteo-articulaires en association .C'est une famille qui est peu prescrite à l'heure actuelle.

La lincomycine et son dérivé 7-chloro-7- désoxy, la clindamycine, sont constitués d'un acide hygrique alkylé en position 4 et substitué via une fonction amide par un groupement 6-amino-thio-octopyrannoside.

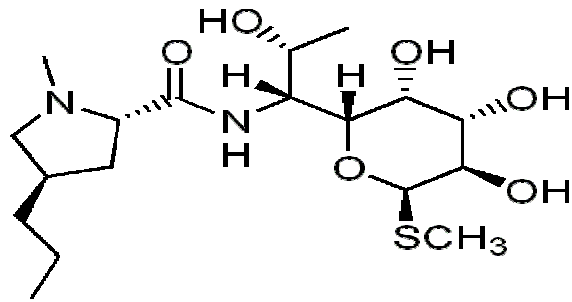


Figure 10 : structure chimique du Lincomycine

### f. Les tétracyclines

Les tétracyclines sont des antibiotiques qui ont en commun une activité bactériostatique et une bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Ils constituent une famille homogène malgré des différences d'ordre pharmacocinétique. Aujourd'hui ils sont surtout utilisés dans les infections dermatologiques bénignes notamment dans le traitement de l'acné mais aussi dans le traitement du paludisme et de certaines infections sexuellement transmissibles [25].

Ces molécules ont pour caractéristique de posséder quatre cycles accolés (Figure11), d'où leur nom. 4 cycles nommés de A à D de droite à gauche et suivant la numérotation ci-dessous. Cette structure dérive du naphtacène (et non naphthalène)[25].

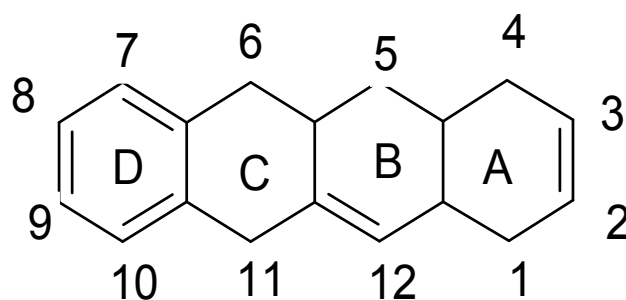


Figure 11: Les quatre cycles accolés

## Caractéristiques physico-chimiques[26]

Physiquement ce sont des bases faibles à cause du groupement diméthylamino. Les sels sont facilement dissociés. Il faut donc un pH bas pour qu'ils restent en solution.

Le plus souvent ce sont des sels de chlorhydrate. Ce sont des poudres jaunes de saveur amère d'où la nécessité d'enrober ou pelliculer les comprimés.

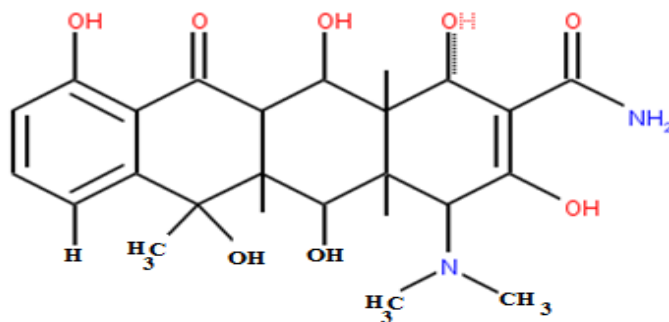
Ces poudres sont peu solubles dans les solvants organiques, et solubles dans l'eau sous forme de sels à pH bas. Elles sont fluorescentes en solution.

Chimiquement ce sont des bases monovalentes, sels facilement cristallisables. Molécules instables dans l'eau car s'hydrolysent facilement.

Bonne à l'état solide, mais perte de l'activité en milieu aqueux en fonction du pH, de la température, et à conserver à l'abri de l'humidité.

Stabilité maximum dans un pH entre 0,5 et 2,5 d'où problème pour faire des formes injectables. L'oxytétracycline (Figure12) est la seule à pouvoir être administrée par voie injectable.

Il faut souvent rajouter un solvant non aqueux.



**Figure 12 : structure chimique de l'oxytétracycline**

### g. Le Cotrimoxazole[25]

Le Bactrim est l'association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole (Figure13 ; gauche), et d'un antifolique, la triméthoprime (Figure13 ; droite). Ces deux composés agissent en synergie.

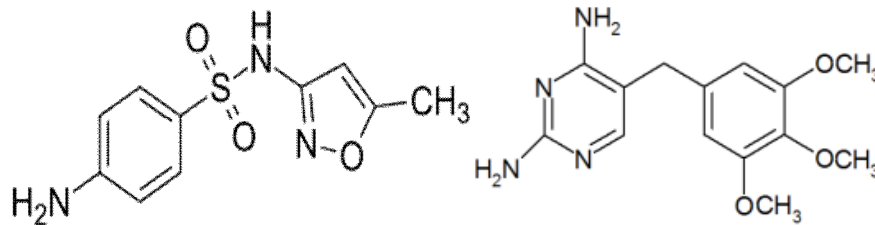


Figure 13 : structures chimiques du sulfaméthoxazole (à gauche) et du triméthoprime (à droite)

### h. Les nitroimidazoles

Les 5-nitroimidazoles sont des dérivés semi-synthétiques de l'azomycine produite par les Streptomyces. Leur action antibactérienne a été découverte fortuitement, car les dérivés de l'imidazole étaient avant tout considérés comme antiparasitaires. En réalité, les 5-nitroimidazoles sont spécifiquement dirigés contre les organismes anaérobies et certains protozoaires. Il faudra donc régulièrement leur associer d'autres antibiotiques pour éliminer les germes aérobies potentiellement présents [25].

#### Structure chimique [20]

Par rapport aux dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, c'est l'addition d'un substituant nitro en position 5 qui confère à ces molécules l'activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies, ainsi que sur certaines espèces microaérophiles (*Helicobacter*, *Campylobacter*, *Gardnerella vaginalis*). En effet ils ont besoin de subir à l'intérieur des bactéries anaérobies ou des protozoaires sensibles, une opération d'oxydo-réduction en anaérobiose pour être activés.

Metronidazole (Figure14) est le représentant de cette classe, il peut être administré par voie locale ou orale. Il existe des Spécialités, qui sont très utilisées en stomatologie, ou il est associé à la spiramycine afin d'élargir le spectre d'activité.

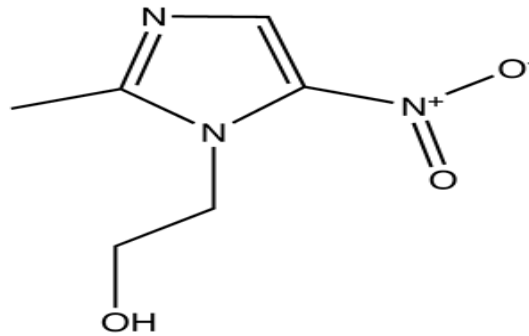
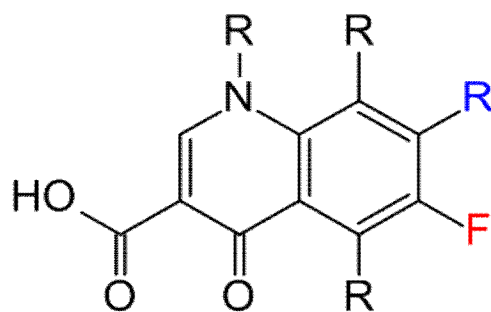


Figure 14: structure chimique du métronidazole

### i. Les quinolones

Les **quinolones** (Figure15) et **fluoroquinolones** forment une large classe d'antibactériens de synthèse qui comprennent les dérivés de l'acide nalidixique découvert en 1962 et utilisé chez l'homme dès l'année suivante. Cette famille d'antibactériens a fait l'objet de recherches très importantes aboutissant au dépôt de plus de 10 000 brevets. L'ajout de l'atome de fluor dans les années 1970 a permis d'augmenter fortement la pénétration des molécules quinolones dans les cellules (jusqu'à 200 fois plus) : ce fut la naissance des fluoroquinolones, puissants antibiotiques capables de lutter contre une grande variété de germes chez l'homme et l'animal [27]. L'apparition sur le marché dans les années 1980 de la norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, péfloxacin et loméfloxacin ont permis aux fluoroquinolones de devenir des antibiotiques de référence pour de nombreuses infections, comme les pyélonéphrites aiguës ou les prostatites. Un rapport remis en septembre 2007 par l'INAMI, organisme belge de sécurité sociale, montre que la principale indication de prescription des fluoroquinolones concerne les infections (ou risque d'infection) des voies aériennes. Les quinolones sont habituellement classées en première, seconde, troisième et quatrième génération. Les molécules de la seconde à la quatrième génération intègrent au moins un atome de fluor dans leur structure et prennent le nom de fluoroquinolones [27, 28].



**Figure 15: Structure de base des quinolones**

Le groupe R (bleu) est assez souvent un groupe pipérazine; si la molécule est liée à un fluor en position 6 (rouge), il s'agit d'une fluoroquinolone.

#### Caractéristiques physicochimiques

Les composés commercialisés sont soit des quinolones non salifiées, soit des sels : chlorhydrate, acétate, phosphate, méthanosulfonate. L'obtention de ces sels est possible lorsqu'il existe une fonction basique exprimable sur la molécule ; ils offrent une solubilité dans l'eau compatible avec les doses utilisées en thérapeutique par voie parentérale. Les propriétés physico-chimiques des quinolones ont des conséquences sur l'expression de leur activité, de leur passage membranaire et de leur dosage [29].

#### **j. Les glycopeptides**

Les glycopeptides sont des antibiotiques naturels découverts dans les années 50 : issus de la fermentation de *Streptomyces* pour la Vancomycine et d'*Actinoplanes* pour la Teicoplanine. Ils ont donc un spectre anti-Gram positif aérobies et anaérobies et sont utilisés essentiellement contre les Staphylocoques.

-Ils sont d'un intérêt majeur car encore peu affectés par la résistance aux Staphylocoques et aux Pneumocoques, même si depuis la fin des années 80, on observe l'émergence de la résistance et une diffusion à d'autres germes notamment les entérocoques [19].

- Inscrits à la liste 1, utilisés principalement à l'hôpital et exclusivement par voie parentérale.

- 2 produits : Vancomycine et Teicoplanine

- Les glycopeptides sont constitués d'un squelette peptidique de 7 acides aminés nommé aglycone.

- Ils diffèrent par la nature des acides aminés, le nombre, la situation et la nature des résidus sucrés qui les substituent.

- La teicoplanine présente l'originalité de porter un résidu acyl (AG).

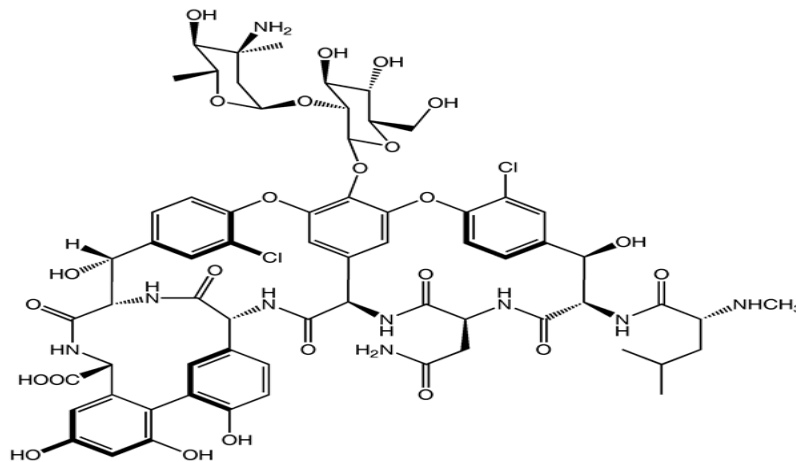
- La configuration spatiale en « gant de base-ball » permet la fixation à leur cible et un encombrement stérique bloquant la synthèse du peptidoglycane [19].

### Caractéristiques physicochimiques

#### **La Vancomycine [30]**

La Vancomycine (Figure16) est commercialisée sous forme de chlorhydrate de Vancomycine, lyophilisat pour usage parental intraveineux très soluble dans l'eau.

La Vancomycine est hydrosoluble si le pH est inférieur à 4. Cette molécule est irritante pour les veines et est inutilisable par voie intramusculaire.



**Figure 16: structure chimique de la vancomycine**

#### **La teicoplanine [31]**

Les T A2 portent plus de trois oses et une chaîne latérale d'acide gras différents pour chacun des cinq composants. Ceci leur confère une grande lipophilie, permettant une meilleure diffusion tissulaire d'où une demi-vie longue.

La T A3 ne compte que deux oses et ne présente pas de chaîne d'acide gras ; il s'agit du composé le plus polaire.

La teicoplanine (Figure17) est un acide faible, soluble dans l'eau, avec une bonne tolérance intraveineuse et intramusculaire

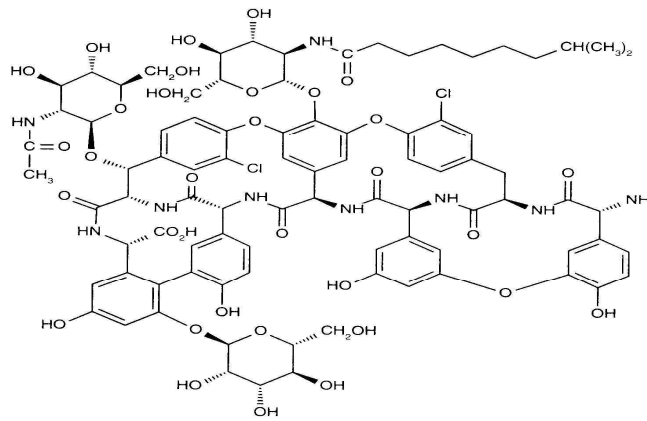


Figure 17: structure chimique de la teicoplanine

### k. Les polypeptides [25]

Antibiotiques polypeptidiques = 2 groupes d'ATB de nature et d'activité très différentes :

–Les Polymyxines : La **polymyxine E** ou **colistine** (Figure 18) et la **polymyxine B** (Figure 19) produites par des bactéries du genre Bacillus ou semi-synthétiques douées d'une activité antibiotique bactéricide contre les bactéries Gram négatif.

Le méthane sulfonate de colistine (Colistiméthate sodique) est une préparation parentérale d'un promédicament qui est transformé en colistine dans le sang et l'urine. Le Colistiméthate sodique est moins toxique que la colistine.

–La **bacitracine** (Figure20) douée d'une activité antibiotique bactéricide contre les bactéries Gram positif.

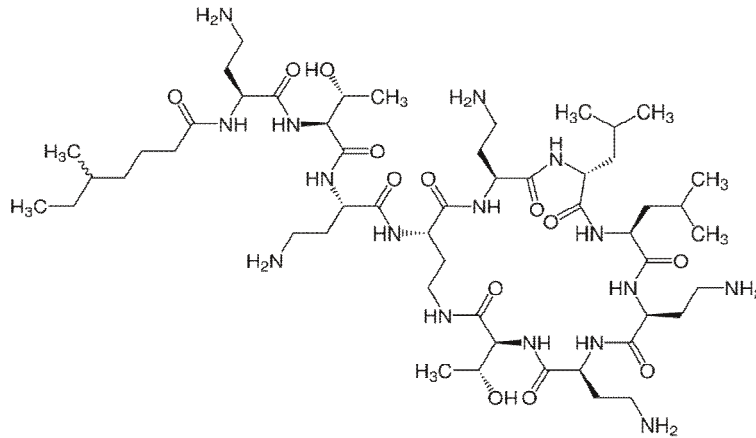


Figure 18: structure chimique de la colistine

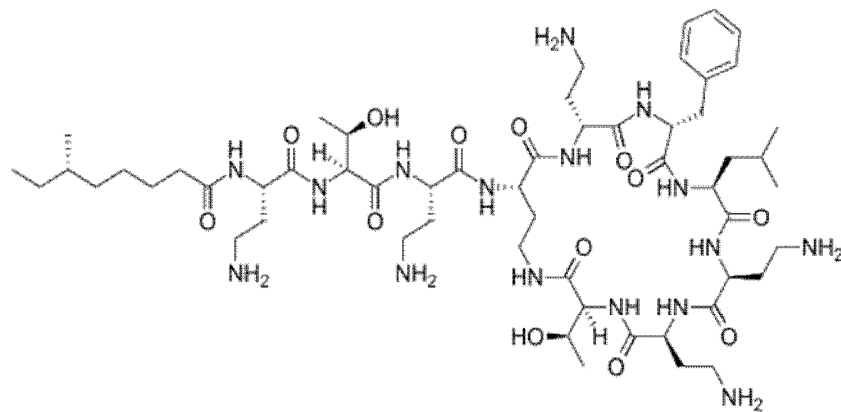


Figure 19: structure chimique de la polymyxine B

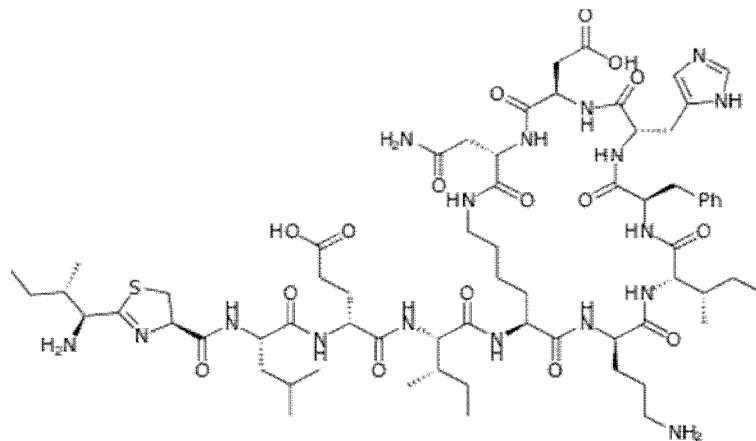


Figure 20: structure chimique de la bacitracine

### C. Reconstitution et administration des Antibiotiques testés[32]

La reconstitution des médicaments intraveineux et intramusculaires (cf. Annexes 1).

## II. Généralités sur les incompatibilités physicochimiques

### A. Définitions

Tout d'abord, il est important de distinguer les interactions médicamenteuses des incompatibilités médicamenteuses.

Le terme « **interactions médicamenteuses** » s'applique aux interférences médicamenteuses qui surviennent in vivo. Elle entraîne une augmentation ou une diminution des effets thérapeutiques d'au moins de un de ces médicaments [33].

Quant au terme « **incompatibilités médicamenteuses** », ils surviennent en principe avant d'atteindre le patient, majoritairement dans une poche, une seringue ou une ligne de perfusion, et sont la conséquence de réactions physico-chimiques [34].

L'incompatibilité médicamenteuse consiste en une réaction, hors de l'organisme, soit entre :

-2 principes actifs

-1 principe actif et 1 excipient

-1 principe actif et le contenant ou le milieu extérieur [33].

Les médicaments sont dits **compatibles** lorsque l'un n'entraîne pas une dégradation de l'autre de plus de 10% en termes de teneur, ni de précipité ou tout autre changement de l'aspect de la solution, son pH, son potentiel d'oxydoréduction [35].

### B. Incompatibilités des médicaments injectables

A l'hôpital, les médicaments sont principalement administrés par voie orale ou par voie injectable. Dans les USI, la voie IV est plus utilisée car les patients présentent des pathologies sévères nécessitant un effet rapide de leurs traitements. De plus, les malades sont fréquemment intubés et ou sédatisés, la voie veineuse reste alors la seule disponible [36].

Les traitements nécessitent souvent l'administration simultanée de plusieurs médicaments et la perfusion continue est une pratique courante afin de permettre une

adaptation rapide des posologies et une manipulation plus aisée pour le personnel soignant [37, 38].

Il faut noter que les médicaments injectables, nécessitent une vigilance plus soutenue lors de la prescription, de la préparation et de l'administration, car ils utilisent une voie d'administration à haut risque [39].

Afin de faciliter les accès fréquents aux veines, nous utilisons des dispositifs médicaux particuliers : les cathéters. Les médicaments sont injectés directement ou perfusés sur une plus longue durée (quelques minutes à plusieurs jours). Les solutions à perfuser sont administrées soit par simple gravité, soit par l'action mécanique de pompes ou de pousse-seringues, permettant d'assurer un débit plus constant [40].

Les associations médicamenteuses par voie injectable font appel à des plans d'administration complexes [41].

Le terme «perfusion complexe» décrit la perfusion intraveineuse d'un nombre de médicaments supérieur au nombre d'accès veineux qui est souvent limité, c'est ce que nous appelons les perfusions en Y. Dans ce cas, deux ou plusieurs médicaments sont administrés sur la même voie [38, 42]. Cette pratique comporte des risques iatrogènes, comme l'apparition d'incompatibilités médicamenteuses [38].

## **1. Classification des incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables**

### ***a- Les incompatibilités visibles :***

Elles se manifestent par la formation d'un précipité, l'apparition d'une coalescence, d'une coloration, ou d'un dégagement gazeux etc. La plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base formant des substances non ionisées peu solubles ou des co-précipités d'ions. Ces réactions peuvent être prévenues en évitant les mélanges incompatibles. La majorité de ces incompatibilités dépendent de la concentration des produits [43].

## **-La précipitation**

La précipitation est un phénomène visible qui peut apparaître immédiatement ou tardivement [44].

La précipitation peut être considérée comme le phénomène inverse de la dissolution. Une précipitation correspond donc à la formation, dans une solution, d'un composé solide (distinct de la phase liquide du solvant) à partir d'une ou plusieurs espèces chimiques initialement dissoutes [44].

### **LE PRECIPITE**

Le composé solide qui se forme lors d'une précipitation est qualifié de « précipité », il peut se présenter sous forme de cristaux se déposant au fond du récipient ou sur les parois (vaporisation d'une eau salée) mais il peut aussi prendre l'apparence d'une substance gélatineuse constituée de minuscules particules solides dispersées dans l'eau (test de reconnaissance d'ion).

Le précipité est donc un composé solide souvent ionique, parfois moléculaire, toujours électriquement neutre ce qui implique, dans le premier cas, qu'il y ait combinaison d'au moins un cation (positif) avec un anion (négatif) [44].

1)-La modification du pH pour les bases ou les acides faibles entraîne la modification de la solubilité.

Il s'agit de la précipitation de la forme acide ou basique (ion) d'un sel, consécutive à un changement de pH [43] La forme ionisée perd ou gagne un proton (selon qu'elle soit basique ou acide) et passe à une forme non ionisée, ce qui peut limiter considérablement son caractère hydrosoluble et entraîner sa précipitation.

### **Exemples :**

- le phénobarbital est soluble entre  $8,5 < \text{pH} < 10,5$   
⇒ il précipite si le  $\text{pH} < 8,5$
- le propranolol est soluble à  $\text{pH} = 3$   
⇒ il précipite si le  $\text{pH} > 4$

2)-formation de paires d'ions lors d'un mélange de 2 acides ou 2 bases

**Exemples :**

Un acide (héparine, acide ascorbique...) avec une base (phénothiazine, alcaloïdes...)

3)-administration d'électrolytes + médicament = formation de complexes

**Exemple :**

La Ceftriaxone combinée aux sels de calcium ou de magnésium.

4)-réaction de réduction entre médicament et matériel de perfusion

**Exemple :**

Cisplatine + aluminium => précipité noir

**Avec changement de couleur [45]**

Il résulte de réactions chimiques modifiant la structure moléculaire

**Exemples :**

- théophylline + méthylprednisone => jaune
- idarubicine + aciclovir => pourpre
- doxorubicine + ganciclovir => pourpre

**Avec dégagement gazeux [45]**

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

**Exemple :** chlorhydrate de Métoprolol

***b- Les incompatibilités invisibles [45]***

Ces incompatibilités sont plus difficilement évitables. Il s'agit de réactions d'oxydoréductions, de photo-réaction, d'hydrolyse...etc. Ces incompatibilités peuvent

entraîner la dégradation d'un produit aboutissant à l'inactivation du principe actif ou la formation d'un composé toxique.

### **Hydrolyse**

Décomposition chimique d'un corps par fixation des ions  $H^+$  et  $OH^-$  provenant de la dissociation de l'eau.

**Exemples :** atropine, diazépam, barbiturique

### **Photolyse**

Décomposition du médicament lors de l'exposition à la lumière. La dégradation dépend de l'intensité de la lumière et du temps d'exposition.

### **Oxydation**

Réaction chimique caractérisée par la combinaison d'une substance à l'oxygène, la substance perdant alors des électrons.

**Exemple :** épinéphrine + disulfite de sodium (adjuvant antioxydant)

### **Les incompatibilités entre contenant et contenu**

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

**Exemples :**

- diazépam, warfarine, phénobarbital, TNT... et les poches en PVC,

⇒ il est préférable d'utiliser des tubulures en polyéthylène ou en polypropylène.

- chloroquine est adsorbée par le verre.

-**Certains composants du matériel** de perfusion peuvent passer dans le mélange.

**Exemples :**

Les poches ou tubulures en PVC peuvent libérer des phtalates :

Au contact du Taxol<sup>o</sup>, dérivés nitrés, insuline...

## **2. Facteurs pouvant favoriser les incompatibilités**

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

### **Temps de contact [46]**

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

### **Concentration [46]**

D'une manière générale, les produits sont plus stables en solution diluée car plus une solution médicamenteuse sera concentrée et plus l'équilibre d'une potentielle réaction chimique avec un autre médicament sera en faveur de la formation des produits de cette réaction.

Néanmoins, pour certains médicaments, la stabilité est meilleure en solution concentrée en raison de la présence d'excipient stabilisant en quantité plus importante.

### **pH [46]**

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

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

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

#### Les équations de Henderson-Hasselbalch

Pour les acides faibles :  $pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$

Avec : A<sup>-</sup> = ion

HA= acide non ionisé

Pour les bases faibles :  $pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

Avec : B=base libre non ionisée

BH<sup>+</sup>=base ionisée

#### **Température [39]**

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

#### **Lumière[46]**

La lumière peut provoquer l'oxydation ou l'hydrolyse des principes actifs en solution.

Ces réactions peuvent être retardées par l'utilisation d'emballages foncés (exemple : verre brun, aluminium, plastique brun ou noir).

## Solvant

Le médicament injectable est reconstitué et ou dilué dans un solvant compatible.

Cependant, certains principes actifs sont incompatibles avec tel ou tel solvant (pour des raisons de pH notamment). Nous citons l'exemple de la caspofugine qui est compatible avec le NaCl 0,9% mais pas avec le G5%. Ce dernier peut entraîner sa cristallisation [42].

Les co-solvants tels que l'éthanol et l'alcool benzylique entrant dans la formulation d'un injectable dans l'objectif d'optimiser la solubilité du principe actif, peuvent altérer la limpidité des autres médicaments avec lesquels ils pourraient être en contact. De plus, la dilution d'une solution mère peut entraîner la précipitation du principe actif, qui est à l'origine peu soluble en phase aqueuse, mais dont la solubilité apparente a été augmentée par l'utilisation de co-solvants [42].

La présence d'anions et ou de cations en tant qu'excipient ou comme médicament peut conduire à la formation des complexes insolubles. Par exemple, un précipité de phosphate de calcium résultant de l'administration simultanée des ions phosphates inorganiques ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) et des ions calcium (chlorure ou gluconate de calcium) [20, 46].

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

**Tableau III : Influence des facteurs selon la configuration de la perfusion [41]**

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

### **3. Conséquences des incompatibilités physicochimiques des médicaments injectables**

Les incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables peuvent avoir des conséquences cliniques encore peu décrites à ce jour dans la littérature scientifique [47]. Les connaissances des médecins et du personnel soignant dans le domaine des incompatibilités sont limitées, voire sous-estimées, ce qui peut être à l'origine de conséquences graves pour le patient [2]. On peut citer notamment la description de cas d'obstruction de cathéter dues à la formation de cristaux de phosphates de calcium au cours de la NPT [48], de perte de médicaments [49], de survenue d'embolies, potentiellement mortelles par formation de cristaux au cours de la nutrition parentérale [50], ou encore de dépôt de cristaux de phosphates de calcium dans certains organes au cours de la NPT [51].

L'incompatibilité physico-chimique des médicaments peut s'avérer notamment critique dans les unités de réanimation néonatale et pédiatrique. **Les enjeux sont importants dans la mesure où la quasi-totalité des jeunes patients pris en charge dans ces services reçoit plusieurs traitements injectables simultanément.** Les incompatibilités physico-chimiques, telles que la précipitation, peuvent mener à une contamination particulière du perfusât, susceptible d'entraîner des complications aussi bien au niveau périphérique (phlébite), que systémique (granulomes, altération de la microcirculation, ou développement de SRIS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique) [52].

#### **C. Gestion des IPC des médicaments injectables**

Face à la question d'IPC aux conséquences potentielles graves et dont la fréquence est probablement sous-estimée, le principe de précaution prévaut. Il faut également considérer le risque lié à la pose de cathéters veineux supplémentaires chez un patient [53].

Il existe très peu de recommandations portant sur le management clinique des IPC des médicaments intraveineux (in vivo). Néanmoins, le pharmacien et le soignant ont à disposition quelques ouvrages de référence et bases de données contenant des résultats de tests d'incompatibilités entre les médicaments. La plupart de ces données ont été obtenues après analyse des mélanges de couples de médicaments en solution (in vitro). La recherche de particules visibles (à l'œil nue) ou de particules non visibles (par blocage de la lumière) permet d'évaluer la compatibilité physique. La compatibilité chimique quant à elle est évaluée par un dosage par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) [53].

Lorsque les données sont absentes, il est utile de réaliser des tests d'évaluation visuelle de compatibilité directement dans l'unité hospitalière concernée [54].

Pour obtenir des informations globales sur les compatibilités ou incompatibilités démontrées pour un médicament, on retrouve plusieurs outils détaillés dans les chapitres suivants.

## **1. Références internationales**

### **Ouvrages de référence et bases de données Handbook on Injectable Drugs par L. Trissel**

Il regroupe en monographies, par principe actif, les informations issues des publications. Chaque monographie comporte un grand nombre d'informations : Le pH après reconstitution, l'osmolarité de la solution obtenue, la photosensibilité, le comportement en fonction de la température, ou bien encore la compatibilité avec tel ou tel type de matériau,.... Les données sont regroupées dans des tableaux résumant les compatibilités en mélange et ou lors de l'administration en Y avec d'autres médicaments pour des concentrations données.

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

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

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

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

### **Base de données Stabilis 4.0**

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

En somme, les catalogues disponibles sur le sujet sont, certes, très riches en informations, mais demeurent très théoriques et difficiles à appréhender par le personnel soignant en vue d'une réponse rapide à un problème pratique où le temps fait fréquemment défaut. Ces données, d'extrapolation délicate, sont ainsi soumises à l'interprétation et ne sont donc guère adaptées aux réalités d'un service hospitalier au quotidien. C'est pourquoi, certains hôpitaux ont mis en place des stratégies pour faciliter le travail des soignants et éviter les mélanges de produits incompatibles [43].

Dans certains hôpitaux, des documents internes, rédigés par des pharmaciens, afin de faciliter l'accès des soignants aux informations IPC. Ces outils seront détaillés dans le chapitre suivant.

## 2. Outils pratiques

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

- Des tableaux à double entrée, listant les produits couramment utilisés dans un service hospitalier donné et indiquant s'ils sont compatibles entre eux et à des concentrations bien précises. Cependant, ce type de tableau doit être utilisé avec précautions s'il n'a pas été conçu pour l'unité de soins concernée car des changements de solvants, de concentrations, température ou de pratiques utilisés, peuvent engendrer des données différentes [55].

- Des codes couleurs en fonction du pH des produits [55].

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

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

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

Lien internet :

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

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

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

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

- Des guides adaptés aux types de service :

✓ Guide d'administration des médicaments injectables chez l'adulte :

Lien internet : [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/adulte\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/adulte_admin_medic_inj.pdf)

✓ Guide d'administration des médicaments injectables couramment utilisés en pédiatrie par voie parentérale :

Lien internet : [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf)

- Une autre solution proposée est l'utilisation de codes couleurs pour éviter les incompatibilités entre acides et bases : étiquetage avec des couleurs des différents pH sur les étiquettes de rangement des médicaments [56]:

- Groupe **rouge**: médicament IV avec pH acide ou avec incompatibilité fréquente avec le groupe bleu
- Groupe **jaune**: médicament IV avec pH neutre ou avec compatibilité fréquente à l'intérieur du groupe
- Groupe **bleu**: médicament IV avec pH basique ou avec incompatibilité fréquente avec groupe rouge
- Groupe **noir**: médicament devant être administré seul

### III. Le pharmacien et la question des IPC

L'implication de la profession de pharmacien dans les questions concernant la compatibilité des médicaments administrés par voie IV remonte à plus de 60 ans. Le premier document de recherche publié sur ce sujet est paru en 1955 dans l'ancien Bulletin de la Société Américaine des Pharmaciens d'hôpitaux. Robert C. Bogash, le directeur du département de pharmacie à Lenox Hill Hospital à New York, a écrit un article intitulé «compatibilités et incompatibilités de certains médicaments à administration parentérale" où il a présenté les résultats de compatibilité sur un éventail de combinaisons de médicaments. Il a également noté l'importance de la prise de conscience pharmaceutique par rapport à ces phénomènes [53].

Le pharmacien a un rôle très important en raison de son expérience clinique et de son expertise dans la compréhension des phénomènes physico-chimiques associés aux incompatibilités médicamenteuses. En effet, les études pharmaceutiques permettent d'avoir un bagage scientifique complet dans la chimie du médicament, ceci n'est pas le cas des autres professions de la santé. Il peut sensibiliser le personnel sur les mélanges à proscrire et ceux à favoriser, et soutenir les équipes médico-soignantes dans la gestion des perfusions sur les différentes voies d'abord, en offrant une formation au chevet du malade ou en élaborant des tableaux de compatibilités médicamenteuses en fonction des données de la documentation scientifique ou de tests *in vitro* qu'il peut réaliser lui-même au laboratoire [57].

La capacité à prévoir le comportement des acides et des bases en solution est d'un apport très important pour la bonne utilisation des médicaments [57].

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

directement par le pharmacien ou le soignant peuvent alors être très utiles pour prévenir l'incompatibilité [58].

Alors que des données d'incompatibilité représentent une contre-indication claire à l'administration concomitante de médicaments dans une même poche ou en Y, l'absence de telles données représente une zone grise où une décision doit être prise en fonction du contexte et de façon Pluridisciplinaire. Dans cette situation, le pharmacien clinicien peut apporter une réelle valeur ajoutée en analysant la situation en pratique. Il peut également apporter son expertise dans le domaine des dispositifs médicaux qui peuvent être utilisés pour prévenir les IPC [59].

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

# *Partie pratique*



## **Introduction**

Dans cette partie du travail on va chercher des incompatibilités physicochimiques visuelles qui pourraient avoir certains antibiotiques injectables couramment utilisés dans les unités de soins en présence de 3 cations divalents.

En cas d'incompatibilité de type précipitation on déterminera, la nature des précipités formés, par observation au microscope optique; et en analysant leurs spectres d'absorption dans l'IR ; et on déterminera également les concentrations minimales de formation des précipités, par l'étude de la conductivité des mélanges

Pour l'exécution du travail expérimental, nous commencerons par la description du matériel utilisé et de la méthodologie du travail, à savoir matériel et méthode, une exposition des résultats et enfin la discussion des données obtenues, au final pour terminer, une conclusion et des perspectives.

# I. Matériels Et Méthodes

## A. Matériels

Ont été utilisé les matériels suivants :

- Tubes à essais
- Béchers
- Eprouvette
- Erlenmeyer
- Micropipette de 1000 $\mu$ l
- Pissette
- Etuve
- Seringue
- Cônes
- Ultrason
- Microscope optique
- Lames et lamelles
- Agitateur
- Burette
- Conductimètre
- Spectromètre IRTF

## B.Réactifs

Nous avons préparé 3 solutions à 10% de calcium ; de magnésium et de fer ferreux ; et nous avons testé les antibiotiques cités ci-dessous.

### 1. Les solutions des cations bivalents à 10%

- Préparation d'une solution à 10% de calcium à partir de chlorure de calcium 2-hydraté : pour se faire nous avons dissous 36 ,69 g de la poudre dans 100 ml d'eau distillée.

- Préparation d'une solution à 10% de magnésium à partir de chlorure de magnésium hexa hydraté : pour se faire nous avons dissous 83,84 g de la poudre dans 100 ml d'eau distillée.

- Préparation d'une solution à 10% de fer ferreux à partir d'une poudre de sulfate de fer : pour se faire nous avons dissous 27 ,20 g de la poudre dans 100 ml d'eau distillée.

⇒ Pour avoir une dissolution complète : nous avons utilisé un ultrason (37 c° pendant 30 min).

### 2. Les antibiotiques à tester

Les antibiotiques que nous avons choisi pour notre étude ce sont des antibiotiques commercialisés sous forme injectable et qui sont les plus utilisés à l'hôpital d'enfant et à l'hôpital universitaire cheikh zaid à Rabat.

#### ➤ Amikacine Mylan® : 250 mg (Aminoside)

- Sulfate *d'amikacine* : 373,70mg quantité correspondant à amikacine base 250,00 mg
- Hydroxyde de sodium.

#### ➤ Augmentin® 1g (Bêta-lactamine)

Flacon de poudre contenant :

- *Amoxicilline* : 1g sous forme de sel de sodium.

- *Acide clavulanique* : 200mg sous forme de sel de potassium.
- Teneur en sodium : 59,30mg
- Teneur en potassium : 32,96mg

➤ **Bacquire® : 500mg (Bêta-lactamine)**

Flacon de poudre contenant :

- *Imipénème* anhydre : 500 mg sous forme d'Imipénème monohydraté : 530,10mg
- *Cilastatine* : 500 mg sous forme de Cilastatine sodique : 530,70 mg
- Bicarbonate de sodium.

➤ **Ceftazidime Mylan® 1g (Bêta-lactamine)**

Flacon de poudre contenant :

- *Ceftazidime* sous forme de ceftazidime penta hydraté : 1g
- Sodium carbonate (E500) anhydre : Teneur en sodium : 50,5 mg par gramme de ceftazidime.

➤ **Ceftriaxone Mylan®1g (Bêta-lactamine)**

Flacon de poudre contenant :

- 1193mg de *Ceftriaxone* sodique soit 1000 mg de ceftriaxone base
- Contient 193 mg de sodium par flacon.

➤ **Céfuroxime® 750mg (Bêta-lactamine)**

Flacon de poudre contenant 750 mg de *céfuroxime* sous forme de sel sodique.

➤ **Colimycine® 1000000 UI (Polypeptide)**

Flacon de poudre contenant 1 MUI de *Colistiméthate* sodique

➤ **Floxam®1g (Bêta-lactamine)**

Flacon de poudre contenant 1g de *flucloxacilline* sous forme de sel sodique monohydraté.

➤ **Genta®80mg (Aminoside)**

- *Gentamicine* sulfate : exprimé en gentamicine 80mg
- Parahydroxybenzoate de méthyle
- Parahydroxybenzoate de propyle
- hydrogénosulfite de sodium en solution : exprimée en anhydride sulfureux est de 2 mg par flacon de 2 ml.
- édétate de sodium,
- eau pour préparations injectables=2ml

Solution prête à l'emploi

➤ **Invanz® 1g (Beta-lactamine)**

Flacon de poudre contenant 1g de l'*Ertapénème*

- Bicarbonate de sodium (E500) :137 mg
- hydroxyde de sodium (E524) pour ajuster le pH à 7,5

➤ **Pipéracilline Tazobactam Mylan® 2g (Beta-lactamine)**

- *Pipéracilline* : 4g
- *Tazobactam* : 0.5g
- 226 mg de sodium.

➤ **Targocid® 400 mg (Glycopeptide)**

Flacon de poudre contenant :

- *Teicoplanine* : 400 mg
- chlorure de sodium

- hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

+ampoule de solvant : 3,2 ml EPPI

➤ **Tavanic®5 mg (Fluoroquinolone)**

- *Lévofoxacine* : Solution prête à l'emploi (5 mg/1 ml)
- Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH),
- EPPI

➤ **Unasyn®1g (Bêta-lactamine)**

Flacon de poudre contenant :

- *Ampicilline* : 1g
- *Sulbactam* : 500mg sous forme de sel de sodium.

+1ampoule de solvant de 3,2 ml EPPI

➤ **Vancomycine Mylan®500mg(Glycopeptide)**

Flacon de poudre contenant 500 mg de *Vancomycine*

+EPPI 10 ml

➤ **Zydrol®0,5 g (Nitro-imidazole)**

- *Metronidazole* (0,5 g /100 ml) : Solution prête à l'emploi

➤ **Ciprofloxacine Mylan®400mg (Fluoroquinolone)**

- *Ciprofloxacine* (400mg/200ml) : solution pour perfusion prête à l'emploi ;
- Excipients : acide lactique (E270), acide Chlorhydrique (E507), Glucose, Eau pour préparations injectables

### 3. NaCl 0,9%

NaCl à 0,9% est le solvant qu'on a été utilisé pour dissoudre les poudres antibiotiques. Soluté de perfusion isotonique, 1000 ml de solution contiennent (Tableau IV):

**Tableau IV : composition de 1000ml de NaCl 9%**

Chlorure de sodium	9 g
Eau pour préparations injectables q.s. ad	1000 ml
Sodium	154 mmol/l
Chlorure	154 mmol/l
Osmolarité	308 mosm/l
pH	6,0–7,0

### C. Lieu d'étude

L'étude est réalisée au Laboratoire de Chimie Analytique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

### D. Méthodes

#### 1. Détection des incompatibilités physicochimiques visibles du couple ATB-Cation bivalent

La méthodologie de l'étude est fort simple et comprend le mélange un pour un de l'antibiotique à tester avec successivement les 3 cations divalents et l'observation des mélanges sur une période de 30 min.

Un tube témoin qui comprend le mélange de l'antibiotique à tester et de l'eau distillée est nécessaire afin de mieux apprécier les résultats obtenus.

- On note les résultats dans le tableau représenté ci-dessous.

	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Témoin
Le nom de l'ATB testé				

## 2. Etude des IPC de type précipitation

Dans cette partie on s'intéresse aux études des IPC de type précipitation ; Car les précipités formés peuvent être à l'origine de nombreuses complications comme l'obstruction de cathéters, la survenue d'embolies, la perte d'efficacité de l'antibiothérapie...

### 2.1 Etude qualitative

#### a. Observation microscopique des précipités formés

L'objectif de cette partie est d'observer la forme des particules formées lors des réactions de précipitation, leurs regroupements, leurs tailles ainsi toute remarque possible à noter; à l'aide d'un microscope optique binoculaire à l'objectif 4 et ou à l'objectif 25.

Pour se faire :

- On prend la lame porte et on l'essaie pour assurer sa transparence
- On place à l'aide d'une micropipette, une goutte du mélange au centre de la lame
- On place une lamelle couvre-objet inclinée contre l'échantillon
- On nettoie l'excès du liquide

#### b. Analyse spectrale dans L'Infra-rouge

Le recours à l'analyse spectrale à l'infrarouge à pour objectif d'avoir une aide précieuse sur la composition qualitative des précipités formés.

## Rappel théorique

Le principe de la spectroscopie infrarouge a été souvent détaillé notamment par Bertrand et par Rouessac [16, 61]. Le rayonnement infrarouge (IR) est une radiation de nature électromagnétique, correspondant à la partie du spectre comprise entre  $12\ 800\text{ cm}^{-1}$  et  $10\text{ cm}^{-1}$ .

La fenêtre spectrale de l'IR, se décompose en 3 parties : le proche, le moyen et le lointain IR. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la région du moyen infrarouge (MIR), qui s'étend de  $4000\text{ cm}^{-1}$  à  $400\text{ cm}^{-1}$  ( $2,5\ \mu\text{m}$  à  $25\ \mu\text{m}$ ). Ce domaine correspond aux transitions moléculaires de type vibration et rotation, lesquelles conduiront à des absorptions.

Lorsqu'une molécule est irradiée par un rayonnement IR, elle peut absorber partiellement et sélectivement ce rayonnement.

Dans le MIR, tout composé organique possède une signature qui lui est propre. C'est pourquoi cette technique est très souvent utilisée pour caractériser un échantillon. L'étude des spectres permet de tirer deux types d'informations :

- *informations qualitatives* : les groupements chimiques absorbent à une longueur d'onde caractéristique.
- *informations quantitatives* : l'intensité de la bande d'absorption rend compte de la concentration du groupe chimique caractéristique de cette absorption (loi de Beer-Lambert).

La **spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier** ou **spectroscopie IRTF** permet de mesurer la quantité de lumière absorbée par un échantillon, en fonction de la longueur d'onde. La technique la plus simple pour le faire est la « spectroscopie dispersive », c'est-à-dire illuminé avec un faisceau de lumière monochromatique de longueur d'onde donnée, mesurer combien de lumière est absorbée, puis répéter l'opération pour différentes longueurs d'onde [62].

### Manipulation :

La méthode consiste à séparer le précipité formé de la solution (ATB-Cation) par filtration. On sèche le précipité à 37 °C pendant 3 heures. L'analyse de l'échantillon consiste à broyer une quantité de l'échantillon avec un sel purifié du bromure de potassium afin de supprimer les effets de diffusion des gros cristaux.

Ce mélange poudreux est ensuite comprimé dans une presse afin de fournir une pastille translucide au travers de laquelle un faisceau de spectromètre peut passer.

Enfin on analyse les spectres obtenus à l'aide du logiciel Jasco.

## **2.2 Etude quantitative**

Le but de cette manipulation est de déterminer les concentrations minimales en cation divalent et en ATB à partir desquelles il y aura formation du précipité par l'étude de la conductivité du mélange.

### Rappel théorique [60]

#### LA CONDUCTIVITE

La conductivité est une grandeur physique qui caractérise **l'aptitude d'une substance à conduire le courant.**

L'appareil permettant de mesurer la conductivité d'une solution s'appelle un **conductimètre.**

#### LES SOLUTIONS CONDUCTRICES

Les solutions ioniques conduisent le courant électrique. Le passage du courant dans la solution est dû à la circulation des ions :

- Les **cations**, chargés positivement, circulent de la borne  $\oplus$  du générateur vers la borne  $\ominus$  (dans le sens conventionnel du courant).
- Les **anions**, chargés négativement, circulent de la borne  $\ominus$  du générateur vers la borne  $\oplus$  (dans le sens inverse du sens conventionnel du courant).

L'électrode vers laquelle se dirigent les cations est donc appelée « **cathode** », et celle vers laquelle se dirigent les anions est appelée « **anode** ».

Manipulation :

Le montage électrique comportant un bécher, 2 électrodes, un générateur de courant et un conductimètre.

• On prélève avec précaution un volume déterminé de l'ATB reconstitué dans un bécher, on ajoute de l'eau distillée pour 2 raisons :

- La sonde du conductimètre doit être immergée ;
- La conductivité de la solution est proportionnelle à la concentration des ions si la concentration est faible.

• On remplit la burette de titration avec la solution du cation bivalent à 5%

• On plonge les électrodes dans la solution et on alimente le circuit

• On note la valeur indiquée par l'appareil de mesure

• On ajoute à l'aide de la burette 0,1ml par 0,1ml de la solution du cation bivalent à 5%

• On trace les graphiques, les conductivités relevées en fonction des volumes en utilisant le tableur Excel.

## II. Résultats

### 1. Résultats de la recherche des incompatibilités physicochimiques visibles du couple ATB-cation bivalent

Parmi six familles d'antibiotiques testés ; Uniquement deux qui ont donné des réactions de précipitations visibles à l'œil nu : les Bêta-lactamines et les aminosides. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (*Tableau V*) et figures (cf. annexe2).

**Tableau V: Incompatibilités visuelles du couple ATB-Cation divalent**

<b>Antibiotique testé</b>	<b>Ca<sup>2+</sup></b>	<b>Mg<sup>2+</sup></b>	<b>Fe<sup>2+</sup></b>
<b>Amikacine Mylan® (250mg/2,5ml)</b>	-Pc blanc -La solution devient blanche.	0	0
<b>Augmentin® ((1g /3,2ml)</b>	0	0	PPT de couleur verdâtre
<b>Bacquire® ((500mg+500mg)/12ml)</b>	0	0	-Figé -Particules adhérees aux parois
<b>Ceftazidime Mylan® (1g/2ml)</b>	0	0	Figé
<b>Ceftriaxone Mylan® (1g/2ml)</b>	Figé	PSG jaune	Figé
<b>Céfuroxime®750mg/2ml</b>	laiteux	laiteux	PS
<b>Ciprofloxacine Mylan® 400mg/200ml</b>	0	0	0
<b>Colimycine® 1000000 UI/10ml</b>	0	0	0
<b>Floxam®1g/5ml</b>	PES	PES	PES
<b>Genta® (80mg /2ml)</b>	-Pc blanc -La solution devient blanche.	0	0
<b>Invanz® 1g /2ml</b>	laiteux	0	Figé
<b>PipéracillineTazobactamMylan® ((4g+0,5g) /6,4ml</b>	0	0	-Figé -particules adhérees aux parois
<b>Targocid® (200 mg / 3,2 ml)</b>	0	0	0
<b>Tavanic® 5 mg/1 ml</b>	0	0	0
<b>Unasyn® ((500g +1g/3,2ml))</b>	0	0	PES de couleur verdâtre
<b>Vancomycine Mylan® (500mg/8 ml)</b>	0	0	0
<b>Zydrol® (0,5g /100 ml)</b>	0	0	0

Avec :

**PPT** : précipité déposé au fond

**PC** : précipité cristallin : Ce type de précipité est formé de grosses particules visibles à l'œil nu à la forme régulière et lisse (peu poreuse). Les particules se déposent au fond (car elles sont volumineuses et denses)

**PES** : précipité en suspension

**Figée** : aucune fluidité n'est observée lorsque le tube est inversé

**Laiteux** : opaque et blanchâtre

**PSG** : précipité en surnagent

**0** : pas de changements apparents, la solution reste limpide

## **2. Résultats des IPC de type précipitation**

### **2.1 Résultats de l'étude qualitative**

#### **a. Les observations microscopiques**

Avec les observations microscopiques des précipités des bêta-lactamines (cf. annexes 3), nous avons constaté que les particules formées peuvent se présenter en général sous deux formes : en forme de grain ou en forme d'aiguilles :

-Les grains sont isolés ou regroupés, et ils sont de différentes tailles,

-Les aiguilles sont de taille variable mais toujours en groupes.

Une exception a été faite avec la spécialité Bacquire® (Imipénème+ cilastatine) dont l'observation microscopique a présenté deux types de particules qui se distinguent par leurs formes et leurs couleurs : des particules de couleur marron ayant une forme carrée et autres particules de couleur jaune ayant une forme sphérique. De même pour Unasyn® (ampicilline+Sulbactam) : l'observation microscopique à l'objectif 4 puis à l'objectif 25 a présenté 2 formes : aiguilles et grains.

-Les particules du précipité Flucloxacilline-Mg<sup>2+</sup> sous forme de lamelles groupés en amas.

En ce qui concerne les observations microscopiques des précipités des aminosides, les particules sont sous forme de lamelles, et ces lamelles peuvent être isolées ou regroupées en rosettes.

## **b. Résultats de la spectroscopie Infra-rouge des précipités obtenus**

### ➤ **Les Bêta-lactamines**

Les spectres IR obtenus (cf. Annexes4) présentaient des bandes d'absorption caractéristiques des composés Beta-lactamines, telles que :

- La présence d'une vibration d'élongation  $\nu_{C=O}$  caractéristique du groupe lactame de 1510 à 1700  $\text{cm}^{-1}$
- Une vibration d'élongation  $\nu_{C=O}$  de la fonction acide de 1725-1700  $\text{cm}^{-1}$
- La fonction amide extra-cyclique sous forme d'une vibration d'élongation  $\nu_{C=O}$  entre 1630 et 1710  $\text{cm}^{-1}$
- Une vibration de déformation  $\nu_{S-H}$  entre 2550-2600 $\text{cm}^{-1}$
- En dessous de 3000  $\text{cm}^{-1}$ (hydrocarbures saturés)

### Particularités

- 1475-1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C aromatique déformation axiale), pour les céphalosporines
- La bande large dans la zone 3650-3590  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique de la fonction alcool libre (phénol) de l'amoxicilline.

### ➤ Les aminosides

Absence des bandes d'absorption caractérisant la présence des aminoglycosides dans les deux précipités des spécialités aminosides.

Donc l'incompatibilité se produit entre un excipient (X) et le calcium.

## 2.2 Résultats de l'étude quantitative

Les courbes de la conductivité en fonction du volume versé (Cf. annexes5)

On détermine par constructions graphiques, la coordonnée (abscisse et ordonnée) ou on observera une **brusque variation** de la conductance car elle représente le point d'équivalence.

A l'équivalence les quantités des matières des réactifs sont en proportion stœchiométriques :

$$\text{donc } C_0 \times V_{\text{eq}} = C \times V_t$$

Avec :

$C_0$  = concentration initiale

$V_{\text{eq}}$  = volume du cation bivalent versé à l'équivalence

$$V_t = V_{\text{eq}} + V_s$$

$V_s$  = volume de la solution antibiotique testé

$C$  = concentration de formation du précipité

Les résultats sont représentés par produit dans les tableaux suivants :

➤ **Amikacine 250mg/2.5ml**

	Sulfate d'Amikacine	Ca <sup>2+</sup>
C <sub>0</sub> (g/l)	100,00	50
V <sub>s</sub> (ml)	5,00	
V <sub>eq</sub> (ml)		1,10
V <sub>t</sub> (ml)	6,10	6,10
C (g/l)	81,96	9,01

➤ **Augmentin® : Amoxicilline+Acide clavulanique**

	Amoxicilline	Acide clavulanique	Fe <sup>2+</sup>
C <sub>0</sub> (g/l)	200	40	50
V <sub>s</sub> (ml)	5,00	5,00	
V <sub>eq</sub> (ml)			0,30
V <sub>t</sub> (ml)	5,30	5,30	5,30
C (g/l)	188,67	37,73	2,83

➤ **Bacure®:Imipénème+Cilastatine**

	Imipénème	Cilastatine	Fe <sup>2+</sup>
C <sub>0</sub> (g/l)	33,33	33,33	50,00
V <sub>s</sub> (ml)	15,00	15,00	
V <sub>eq</sub> (ml)			1,40
V <sub>t</sub> (ml)	16,40	16,40	16,40
C (g/l)	30,48	30,48	4,26

➤ **Ceftazidime Mylan® : Ceftazidime**

	Ceftazidime	Fe <sup>2+</sup>
C <sub>0</sub> (mol/l)	66,67	50,00
V <sub>s</sub> (ml)	15,00	
V <sub>eq</sub> (ml)		0,60
V <sub>t</sub> (ml)	15,60	15,60
C (g/l)	64,10	1,92

➤ **Ceftriaxone Mylan® : Ceftriaxone**

	Ceftriaxone	Ca <sup>2+</sup>	Ceftriaxone	Mg <sup>2+</sup>	Ceftriaxone	Fe <sup>2+</sup>
<b>C<sub>0</sub> (g/l)</b>	125,00	50	125,00	50,00	125,00	50
<b>V<sub>s</sub> (ml)</b>	8,00		8,00		8,00	
<b>V<sub>eq</sub> (ml)</b>		0,20		1,00		0,20
<b>V<sub>t</sub> (ml)</b>	8,20	8,20	9,00	9,00	8,20	8,20
<b>C (g/l)</b>	121,95	1,21	111,11	5,56	121,95	1,21

➤ **Céfuroxime® : Céfuroxime**

	Céfuroxime	Fe <sup>2+</sup>
<b>C<sub>0</sub> (g/l)</b>	187,5	50,00
<b>V<sub>s</sub>(ml)</b>	4,00	
<b>V<sub>eq</sub>(ml)</b>		0,30
<b>V<sub>t</sub>(ml)</b>	4,30	4,30
<b>C (g/l)</b>	174,41	3,48

➤ **Floxam® : Flucloxacilline**

	Flucloxacilline	Mg <sup>2+</sup>	Flucloxacilline	Ca <sup>2+</sup>	Flucloxacilline	Fe <sup>2+</sup>
C <sub>0</sub> (g/l)	66,67	50,00	66,67	50,00	66,67	50,00
V <sub>s</sub> (ml)	15,00		15,00		15,00	
V <sub>eq</sub> (ml)		1,1		2,5		0,1
V <sub>t</sub> (ml)	16,10	16,10	17,50	17,50	15,10	15,10
C (g/l)	62,11	3,41	57,14	6,81	66,22	0,33

➤ **Gentamycine® : Gentamycine**

	Sulfate de gentamycine	Ca <sup>2+</sup>
C <sub>0</sub> (g/l)	40,00	50,00
V <sub>s</sub> (ml)	6,00	
V <sub>eq</sub> (ml)		1,10
V <sub>t</sub> (ml)	7,10	7,10
C (g/l)	33,80	7,74

➤ **Invanz® : Ertapénème**

	Ertapénème	Fe <sup>2+</sup>
C <sub>0</sub> (g/l)	66,67	50,00
V <sub>s</sub> (ml)	15,00	
V <sub>eq</sub> (ml)		0,50
V <sub>t</sub> (ml)	15,50	15,50
C (g/l)	64,51	1,61

➤ **Pipéracilline Tazobactam Mylan® Pipéracilline +Tazobactam**

	<b>Pipéracilline</b>	<b>Tazobactam</b>	<b>Fe<sup>2+</sup></b>
<b>C<sub>0</sub>(g/l)</b>	111,11	13,89	50,00
<b>V<sub>s</sub>(ml)</b>	36,00	36,00	
<b>V<sub>eq</sub>(ml)</b>			0,10
<b>V<sub>t</sub>(ml)</b>	36 ,10	36,10	36 ,10
<b>C (g/l)</b>	110,80	13,85	0,13

➤ **Unasyn®: Sulbactam +Ampicilline**

	<b>Ampicilline</b>	<b>Sulbactam</b>	<b>Fe<sup>2+</sup></b>
<b>C<sub>0</sub>(g/l)</b>	312 ,50	156,25	50,00
<b>V<sub>s</sub>(ml)</b>	3,20	3,20	
<b>V<sub>eq</sub>(ml)</b>			0,40
<b>V<sub>t</sub>(ml)</b>	3,60	3,60	3 ,60
<b>C (g/l)</b>	277,78	138,88	5,56

### **III. Discussion générale**

#### **Le choix du sujet**

Dans les unités de soins, la plupart des médicaments sont administrés par voie injectable pour des raisons multiples, dont la nécessité d'une action rapide et des difficultés d'accès à la voie digestive.

Un fonctionnement parfois altéré du tube digestif et la présence fréquente d'une voie veineuse centrale conduit à une administration intraveineuse qui peut être de différents types : soit en IV direct, à la seringue, soit sur des durées plus longues à l'aide des dispositifs comme les pompes à perfusion ou les seringues électriques. Au maximum, les produits injectés peuvent être administrés en continu 24h sur 24.

Le problème réside dans le fait que les données de compatibilité entre les médicaments à usage parentéral ne sont pas toujours disponibles ni très claires, elles sont parfois contradictoires et portent sur un nombre limité de mélanges ou de durée de conservation.

Avec la présente étude notre objectif est de détecter les incompatibilités physicochimiques visuelles des ATB couramment utilisés dans les unités de soins avec 3 cations divalents ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ) et étudier les IPC visuelles de type précipitation.

#### **Choix des concentrations utilisées**

Logiquement si deux médicaments sont compatibles à fortes concentrations, ils le seront aussi une fois dilués d'où le choix des concentrations élevées.

#### **Limites de l'étude**

On a relevé des IPC uniquement avec deux grandes familles (les bêta-lactamines et les aminosides) parmi six familles testées. Cependant les résultats obtenus restent limités pour de nombreuses raisons :

1- Tout d'abord, elles ne sont valables que pour les concentrations et les durées de contact testées. Ainsi, elles ne peuvent servir de façon formelle que si les concentrations à administrer dans les unités de soins soient égales aux concentrations testées.

2-Les mélanges testés ne contiennent que deux produits à la fois (étude de la compatibilité pour des couples de médicaments : ATB-Cation divalent ; les résultats obtenus ne sont donc valables que dans les conditions expérimentales, qui ne correspondent pas toujours à la pratique clinique. L'information trouvée doit donc être interprétée avec prudence avant d'être appliquée à chaque situation.

3-La dissolution des poudres antibiotiques testées est faite soit dans l'EPPI soit dans le sérum physiologique NaCl à 0,9%. Ainsi les sels avec lesquels on a préparé nos solutions cationiques peuvent être différents de ceux utilisés en clinique, à titre d'exemple on a préparé la solution de calcium à 10% à partir du sel de chlorure de calcium 2-hydraté, alors que dans les unités de soins le sel le plus souvent administré est le gluconate de calcium. Les données ne sont donc valables que si le solvant utilisé et la composition du médicament sont les mêmes.

4-Compte tenu des moyens dont nous disposons ; seule la compatibilité physicochimique visuelle a été examinée.

Donc nos résultats sont limités par le degré de précision de l'œil humain, même si la littérature médicale soutient l'usage de cette méthode [63, 64].

### **Comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature**

Notre étude a été exécutée sans consultation des ouvrages de référence publiés. Après vérification, les *Trissel's Tables of Physical Compatibility* [63] et *Handbook on Injectable Drugs* [65] restent modestes sur les compatibilités des électrolytes divalents.

On peut y noter des concordances avec les résultats présents, mais aussi des différences notables ; Par exemple, contrairement aux données de M. Trissel, la présente étude note une incompatibilité visuelle des aminosides administrés sous forme de sels de sulfate en présence de calcium. Et elle note également des incompatibilités de toutes les bêta-lactamines testées avec le  $Fe^{2+}$ .

De plus la littérature médicale reste muette sur les incompatibilités de la Flucloxacilline.

Mais il faut également considérer que nos tests ont été effectués avec des solutions concentrées.

En revanche les données de la littérature notent des incompatibilités type formation de complexes insolubles avec les Fluoroquinolones. Alors que deux spécialités pour perfusion intraveineuse contenant ces deux molécules ont été testé mais rien ni révélé, même un simple changement de coloration n'a pas été détecté. Comme nous avons déjà évoqué, Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette discordance : les faibles concentrations en principe actif contenu dans ces deux spécialités (Ciprofloxacin Mylan® 400mg/200ml Et Tavanic® 5 mg/1ml), les durées de contact, les méthodes de mise en contact, la limite de précision de l'œil humain ....

### **Interprétation des résultats obtenus**

Les résultats de ce travail incitent à se poser les questions suivantes : par quel mécanisme on peut expliquer l'incompatibilité des bêta-lactamines avec les divers cations divalents testés et quels sont les facteurs favorisant la survenue de telles incompatibilités ? Et comment peut-on expliquer l'incompatibilité des spécialités aminosides (Genta® et Amikacine Mylan®) qu'avec le cation calcium ?

Tout d'abord les molécules antibiotiques avec lesquelles on a détecté des incompatibilités visibles ce sont des molécules **ionisées** administrées sous forme des sels de sodium pour les bêta-lactamines ; ou sous forme de sels de sulfates pour les aminosides.

#### **➤ Les bêta-lactamines**

D'après [44] la formation des chélates ou complexes insolubles entre un médicament et une solution des électrolytes : Elle se produit très souvent entre une fonction acide carboxylique et un cation divalent. Nous aurons une diminution significative de la solubilité en phase aqueuse à cause du masquage de la fonction initialement ionisée.

L'ajout 0,1ml par 0,1ml de la solution du cation bivalent dilué ½ à l'aide de la burette et sous agitation (lors l'étude de la conductivité des mélanges) a démontré que plus une solution est diluée, plus elle est stable. Donc plus la solution cationique sera concentrée plus l'équilibre de la réaction chimique avec l'antibiotique testé sera en faveur de la formation du précipité. La précipitation des bêta-lactamines est donc en fonction de leurs concentrations et aussi les concentrations des cations divalents mis en jeu.

Certaines réactions de précipitation sont immédiates (ceftriaxone -  $\text{Ca}^{2+}$ ), alors que d'autres sont lentes (amoxicilline- $\text{Fe}^{2+}$ ), là on parle de la notion du temps de contact des deux produits dans le mélange.

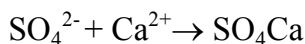
De ce fait l'hypothèse pouvant expliquer les incompatibilités détectées avec les bêta-lactamines que ces derniers sont **toutes susceptibles** de donner des réactions de précipitation en présence des cations divalents ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ) à une **concentration très élevée** et un **temps de contact prolongé** par le masquage de la fonction carboxylique ionisée. Les figures 20 et 21 (annexe 6) expliquent les mécanismes de formation des précipités des pénicillines et des céphalosporines en présence des cations métalliques divalents.

#### ➤ Les aminosides

Les spectres infra-rouge des précipités obtenus ne correspondent pas à ceux des aminosides. Donc un composé présent dans le mélange autre que l'aminoside (gentamycine ou amikacine) interagit avec le calcium pour donner un précipité.

Les deux observations microscopiques et les deux spectres IR sont identiques.

De ce fait on a supposé que l'excipient sulfate contenu dans les deux spécialités est à l'origine de cette incompatibilité par formation d'un précipité de sulfate de calcium :



D'après [66]: le sulfate de calcium se cristallise sous forme de lamelles minces. Les lamelles peuvent être isolées ou regroupées en rosettes. Nos observations microscopiques sont en concordance avec [66](cf. annexe3).

Et selon [67] le sulfate de calcium peut exister soit sous forme de gypse ( $\text{SO}_4\text{Ca}, 2\text{H}_2\text{O}$ ), soit sous forme semi-hydrate( $\text{SO}_4\text{Ca}, \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ) ; et quelque soit le taux d'hydratation du sulfate de calcium, leurs spectres infrarouges présentent les mêmes bandes d'absorption, seules les intensités des bandes de l'eau sont plus ou moins intenses ; ainsi ces spectres peuvent être identifiés par 3 modes de vibration d'élongation de la liaison S-O des sulfates ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), qui apparaissent sous forme de deux doublets à  $1145\text{cm}^{-1}$  -  $1120\text{cm}^{-1}$  et  $670\text{cm}^{-1}$  -  $600\text{cm}^{-1}$ .

L'analyse des spectres infrarouges des deux précipités obtenus (annexe7) a confirmé qu'il s'agit bien d'un précipité de sulfate de calcium héli hydraté (les bandes d'absorption de l'eau sont moins intenses par rapport au spectre témoin de sulfate de calcium hydraté + présence des deux doublets caractérisant la présence des ions sulfates).

### **Les mélanges compatibles**

Les solutions étaient visuellement limpides au départ et le sont restées tout au long de l'expérimentation. Ces résultats pourraient être utilisés dans les recommandations de compatibilité à condition que les concentrations à administrer au malade soient égales ou inférieures aux concentrations testées, et sans oublier que ce type de compatibilité ne garantit pas l'efficacité clinique des médicaments en présence. Toutefois, puisqu'il ne s'agit que d'une observation organoleptique, la conclusion ne peut être définitive : un résultat de compatibilité ne nous renseigne pas sur une inactivation de l'un ou des deux constituants ; Le risque d'incompatibilités chimiques d'un mélange visuellement compatible est possible.

*Conclusion  
et perspectives*



## Conclusion

Un mélange un pour un de l'antibiotique à tester avec une série de 3 cations divalents permet d'en évaluer la compatibilité ou non. Il y a une incompatibilité visuelle de toutes les bêta-lactamines avec le  $Fe^{2+}$ . Flucloxacilline, ceftriaxone et céfuroxime incompatibles avec les 3cations divalents testés .Une incompatibilité de  $Ca^{2+}$  avec les spécialités aminosides contenant l'excipient sulfate.

La méthodologie employée pour effectuer ces tests n'est pas sans faille. Néanmoins, elle assure aux patients une administration sécuritaire, de ce fait L'administration simultanée des antibiotiques et des préparations à base des cations divalents doit être évitée, même par voie orale afin d'éviter les risques de survenue d'une incompatibilité limitant l'absorption intestinale de ces antibiotiques.

Les questions d'IPC d'origine médicamenteuse sont souvent complexes, d'une part par le fait que les réactions mises en jeu peuvent être influencées par de nombreux facteurs comme nous avons vu précédemment (concentration, temps du contact...), d'autre part par les données qui ne sont pas toujours disponibles. À l'issue de ce travail, il est possible d'avoir une vision claire des problèmes les plus critiques auxquels est confronté le personnel soignant lors de la préparation et de l'administration des médicaments injectables aux soins intensifs.

En effet, en cas d'absence de données on peut prévenir au moins la survenue des incompatibilités visuelles en procédant de cette manière :

1- cherchons dans nos expériences pratiques :

Avons-nous déjà une expérience pratique similaire de ce type de mélange? Il est important de rester prudent même si les mélanges sont connus car certaines réactions ne sont pas nécessairement visibles à l'œil nu et les conditions peuvent changer d'une fois à l'autre (différence de concentration utilisées, de solvant, de temps de contact ...

## 2- Exploitations des données du fabricant :

Les fabricants des produits pharmaceutiques ont-ils des données de compatibilités spécifiques pour ces produits ?

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

## 3- Cherchons les analogues chimiques :

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

## 4- Solvants utilisés :

Les deux solutions les plus couramment utilisées, ont des pH différents : (Glucose 5% ou 10% : pH entre 4.5 et 5) ; (NaCl 0.9 % : pH entre 7.0 et 7.5). Donc on fait attention aux pH des molécules avant reconstitution.

## 5- On renforce la prévention de la survenue des IPC par :

-L'utilisation des filtres en linge (le recours à des filtres en ligne peut fournir une sécurité supplémentaire en cas de précipitation d'un médicament),

-La minimisation des temps de contact,

-Et en évitant les prolongateurs : toujours placer la connexion au plus proche du patient).

## 6- Surveiller l'administration et le suivi du patient

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

7- Enfin, faire et refaire des tests de laboratoire afin de vérifier la compatibilité entre médicaments.

## Perspectives

Finalement les résultats de ce type d'étude doivent être pris avec circonspection. Comme il a été mentionné plus haut, les tests de compatibilité donnent le plus souvent des résultats peu clairs. Le recours à des tests chimiques en plus des observations organoleptiques pour les mélanges qui ont présenté une compatibilité visuelle serait optimal, mais l'accessibilité au matériel requis et le temps pour les réaliser sont actuellement limités ; mais Les données présentées ici pourraient alors servir de base à d'autres études plus poussées, visant la détermination entre autres de la compatibilité chimique complète.

Un autre point particulier qui mérite aussi un approfondissement est l'étude de la compatibilité physicochimique des ATB injectables en présence de tous les cations divalents.

# *Résumés*



# Résumé

**Titre: Recherche et étude des incompatibilités physicochimiques visuelles de type précipitation des antibiotiques injectables couramment utilisés dans les services de soins en présence des cations bivalents.**

**Auteur: ACROUT SOUKAINA**

**Rapporteur : Pr Mustapha BOUATIA**

**Mots clés: Antibiotique, Cation, Injectable, Incompatibilité, Précipitation**

**Introduction:** En milieu hospitalier, les traitements sont de plus en plus complexes et nécessitent parfois l'administration simultanée par voie parentérale de plusieurs médicaments. Les données de compatibilité entre les médicaments à usage parentéral, ne sont pas toujours disponibles, ni claires.

Le principal objectif de cette étude est de détecter les IPC visuelles qui pourraient avoir certains antibiotiques injectables en présence des cations divalents.

**Matériels et Méthodes :** Des antibiotiques injectables à mélanger séparément à trois cations divalents :  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ , et l'observation de ces mélanges sur une période de 30min.

En cas d'incompatibilité de type précipitation on déterminera, les concentrations minimales de formation des précipités, par l'étude de la conductivité des mélanges, et la nature des précipités, par observation au microscope optique; et l'analyse par IR.

## **Résultats/ Discussion :**

Des incompatibilités visuelles ont été détectées entre des cations divalents avec deux grandes familles: les Bêta-lactamines et les aminosides .Celles ci peuvent s'expliquer par la présence d'une fonction carboxylique ionisable dans la structure moléculaire de la molécule bêta-lactamine ; En présence d'un cation divalent, on assistera à la formation d'un complexe neutre insoluble. En ce qui concerne les aminosides; l'étude des spectres IR des précipités formés, a montré que l'excipient sulfate est à l'origine des incompatibilités, par formation d'un précipité de sulfate de calcium.

**Conclusion :** Cette étude nous a permis de révéler de nombreuses incompatibilités dont il faut tenir compte lors d'administrations intraveineuses de ces mélanges ; ainsi l'usage des dispositifs de perfusion avec filtre parait indispensable pour éviter les risques de survenue d'incompatibilités.

# Abstract

**Title:** Research and study of visual physicochemical incompatibilities type precipitation of injectable antibiotics commonly used in care services in the presence of divalent cations.

**Author:** ACROUT SOUKAINA

**Reporter:** Pr.BOUATIA MUSTAPHA

**Key words:** Antibiotic, Cation, Injectable, Incompatibility, Precipitation

**Introduction:** In hospitals, treatment is increasingly complex and sometimes requires simultaneous parenteral administration of several drugs. Compatibility data between parenteral drugs are not always available or clear.

The main objective of this study is to detect visual PCI that may have certain injectable antibiotics in the presence of divalent cations.

**Materials and Method:** Injectable antibiotics to be mixed separately with three divalent cations:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ , and the observation of these mixtures over a 30-minute period.

In case of incompatibility of precipitation type, the minimum concentrations of precipitation formation will be determined, by studying the conductivity of the mixtures, and the nature of the precipitates formed, by observation with an optical microscope; and analysis by IR.

**Results/Discussion:** Visual incompatibilities have been detected between divalent cations with two major families: Beta-lactam and aminosides, which can be explained by the presence of ionizable carboxylic function in the molecular structure of the beta-lactamine molecule; in the presence of a divalent cation, an insoluble neutral complex will be formed. With regard to aminosides, the study of the IR spectra of the formed precipitates showed that the sulphate excipient caused incompatibilities by the formation of a calcium sulphate precipitate.

**Conclusion:** This study revealed a number of incompatibilities that must be taken into account when administering these mixtures intravenously; therefore, the use of infusion devices with filters seems indispensable to avoid the risk of incompatibilities.

# المخلص

**العنوان:** بحث ودراسة عدم التوافقات الفيزيائية الكيميائية البصرية من نوعية الترسيب للمضادات الحيوية المستعملة عن طريق الحقن والمستخدمة عادة في خدمات الرعاية الصحية بوجود كاتيونات ثنائية التكافؤ.

**المؤلف:** سكيئة عكروط

**المشرف:** الأستاذ مصطفى بوعطية

**الكلمات الأساسية:** مضاد حيوي، كاتيون، حقنة، عدم التكافؤ، ترسيب

**مقدمة:** في المستشفيات، العلاجات تتزايد تعقيدا، و تتطلب أحيانا الاستعمال في آن واحد لمجموعة من العقاقير عن طريق الحقن. معطيات التوافق بين العقاقير القابلة للحقن ليست دائما متاحة وواضحة.

الهدف الرئيسي للدراسة:

الكشف عن عدم التوافقات الفيزيائية الكيميائية البصرية الممكنة لبعض المضادات الحيوية المستخدمة في شكل حقن مع كاتيونات ثنائية التكافؤ.

**معدات وطرق:** يتم خلط المضادات الحيوية القابلة للحقن بشكل منفصل مع ثلاثة كاتيونات ثنائية التكافؤ:

كالسيوم، منغنيزيوم وحديد، ومراقبة الخلائط لمدة 30 دقيقة.

في حالة تكون راسب، سيتم تحديد تركيزات الحد الأدنى اللازمة لتشكيله من خلال دراسة موصلية الخليط، وتحديد طبيعته، عن طريق الملاحظة تحت المجهر البصري وتحليل أطياف الأشعة تحت الحمراء.

**نتائج ونقاش:** تم الكشف عن عدم التوافقات البصرية بين الكاتيونات ثنائية التكافؤ مع عائلتين رئيسيتين من المضادات الحيوية: بيتالاکتام وامينوغلوكوزيدات، ويمكن تفسير ذلك بوجود وظيفة كربوكسييلية مؤينة في التركيب الجزيئي لجزيئة البيتالاکتام، بوجود كاتيون ثنائي التكافؤ، سيكون هناك تشكيل مجمع محايد غير قابل للذوبان. وفيما يخص الامينوغلوكوزيدات؛ أظهرت دراسة أطياف الأشعة تحت الحمراء أن سواغ الكبريت هو أصل عدم التوافق، من خلال تشكيل راسب كبريتات الكالسيوم.

**خلاصة:** قد كشفت هذه الدراسة عن العديد من أوجه عدم التوافق والتي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار خلال الاستعمالات الوريدية؛ وبالتالي فإن استخدام أجهزة التقطير الوريدي مع مرشح يبدو أساسيا لتجنب خطر حدوث عدم التوافق.

# *Annexes*



## Annexe 1: Reconstitution des ATB injectables

**Tableau V: Reconstitution des ATB administrés par voie intraveineuse**

DCI	Représentations galéniques	Solvant et volume de reconstitution	Solvant et volume de perfusion	Administration	Incompatibilités	Remarques
<b>Amikacine</b>	Poudre + solvant 250 mg	EPPI 2 ml	dilution dans NaCl 0,9% G 5% ou G10% à raison de 500 mg/200 ml	Pas d'IVD La perfusion devra être administrée pendant 30 min	Eviter de mélanger avec d'autres médicaments, en particulier avec un antibiotique de la famille des β lactamines	-Conservation du flacon dans l'emballage ext. à l'abri de la lumière et à une t°C < 25°C -La solution peut prendre une légère coloration jaune sans conséquence
	Poudre + solvant 500 mg	EPPI 4 ml				
	Poudre + solvant IV 1 g	EPPI 5 ml				
	Solution injectable 50 mg/ml	Solution prête à l'emploi				
<b>Amoxicilline</b>	Poudre IV 500 mg 1 g 2 g	EPPI 20 ml/g d'amoxicilline	NaCl 0,9% G 5%	En IVD (3 à 4 min) : - Ne pas injecter > 1 g à la fois chez l'adulte, à diluer dans 20 mL d'EPPI - Ne pas injecter > 25 mg/kg à la fois chez l'enfant En perfusion discontinue (30 à 60 min) : - Ne pas injecter > 2 g à la fois chez l'adulte - Ne pas injecter > 50 mg/kg à la fois chez l'enfant, le nourrisson, et le nouveau-né En perfusion continue	Incompatible avec : - le succinate d'hydrocortisone (trouble dans la solution) - le sang, le plasma - les solutions d'a.a - les hydrolysats de protéines - les émulsions lipidiques - le chlorhydrate de néosynéphrine - les solutions de mannitol (à concentration diurétiques)	-La solution peut prendre une légère coloration rosée transitoire qui vire au jaune pâle ou une faible opalescence -Tenir compte de l'apport sodé -Il existe également une forme IM -Ne pas mélanger à un autre produit dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion
<b>Amoxicilline + Acide clavulanique</b>	Poudre pour perfusion et IVD 500 mg/50 mg 1 g/100 mg	EPPI ou NaCl 0,9% 20 ml/g d'amoxicilline	Seringue NaCl 0,9% La dilution dans le volume définitif (500 mg/50 mg dans 25 ml ; 1 g/100 mg dans 50 ml) doit être immédiateme nt consécuti ve à la reconstitu tion de la poudre dans le flacon	IV stricte : IVD (3 min) ou perfusion (30 min) Ne pas administrer plus de 1 g/200 mg chez l'adulte ou 25 mg/kg chez l'enfant par IVD ; Ne pas administrer plus de 2 g/200mg chez l'adulte ou 50 mg/kg chez l'enfant par perfusion ; Ne jamais dépasser 200mg/injection ou 1,2 g/jour pour l'acide clavulanique chez l'adulte	Ne pas utiliser de solutés à base de glucose ou de dextran ou de bicarbonates : en cas de perfusion de solutions glucosées, clamper la perfusion avant l'injection ; Eviter de mélanger avec d'autres produits (notamment les corticoïdes et les aminosides)	La reconstitution dans le volume définitif doit être immédiateme nt consécuti ve à la dissolution Si administration de doses élevées d'amoxicilline : apporter un volume de liquide suffisant pour assurer une diurèse convenable Tenir compte de l'apport en sodium et potassium
<b>Ampicilline + Sulbactam</b>	Poudre 1 g/500 mg	EPPI ou NaCl 0,9% 3,2 ml	50 ml de NaCl 0, 9% (éventuelleme nt G 5%)	IVD (3 à 5 min) - Perfusion IV (30 min)	Ciprofloxacine	
<b>Ceftazidime</b>	Poudre 250 mg 500 mg, 1 g et 2 g	EPPI : 1 ml / 2 ml / 3 ml / 10 ml (si nécessaire,	NaCl 0,9% ou G 5% ou G 10% 25 ml/1 g	IVD lente 5 min ; Perfusion IV continue ou discontinue (20 à 30 min) IM possible	-Administration discontinue : ne pas mélanger avec une solution	-Conservation du conditionnement à l'abri de la lumière et à une t°C < 25°C

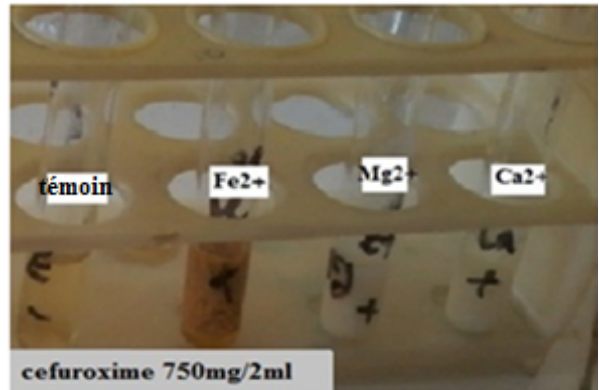
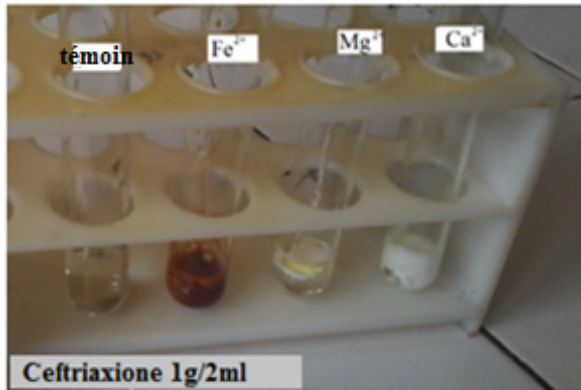
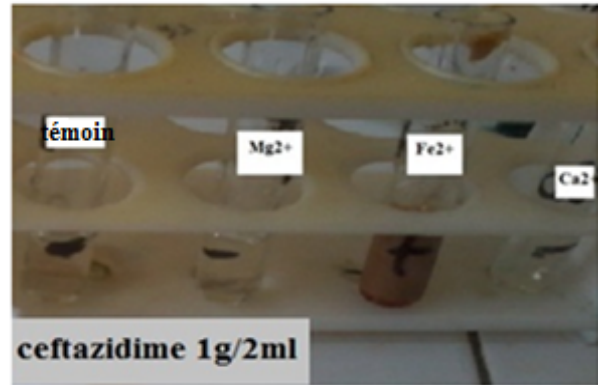
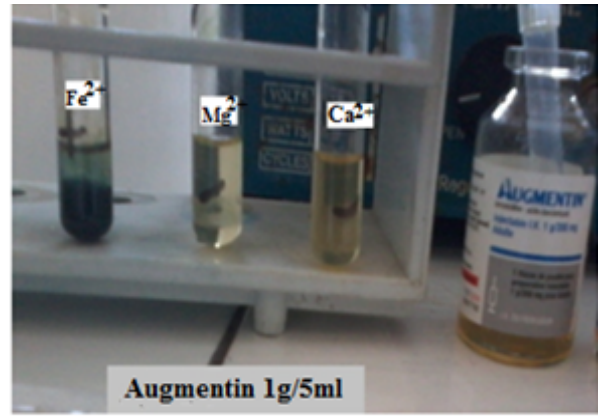
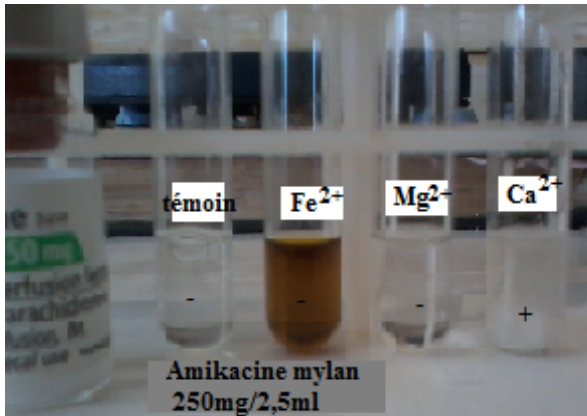
		des volumes plus importants peuvent être utilisés pour IV)			bicarbonatée (diminution d'activité). -La ceftazidime et la Vancomycine, comme la ceftazidime et les aminosides, ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou la même poche de perfusion	-Tenir compte de l'apport sodé
<b>Ceftriaxone</b>	Poudre + solvant IV 250 mg/5 ml 500 mg/5 ml 1 g/10 ml 2 g/40 ml	Solvant fourni EPPI	EPPI ou NaCl 0,9% ou G 5% ou G 10% 40 ml pour 2g	IVD lente 2 à 4 min ; Perfusion IV 30 min ; IM et SC possibles	Ne pas mélanger avec des solutions contenant du calcium (Ringer...) ; Ne pas mélanger avec d'autres agents antimicrobiens (sauf Ornidazole)	La solution peut varier du jaune pâle au jaune ambré ; Conservation du conditionnement à une t°C < 30°C ; Tenir compte de l'apport sodé ; Il existe également une forme IM
<b>Céfuroxime</b>	Poudre pour perfusion 1,5 g Poudre 250 mg 750 mg	EPPI 2 ml ou 6 ml (poudre IV)	EPPI (NaCl 0,9%) 50 ml (poudre pour perfusion)	IVD ; Perfusion IV 20 à 30 min ; IM possible	Ne pas mélanger avec les Aminosides ou tout autre médicament	La solution reconstituée est jaunâtre ; Tenir compte de l'apport sodé ; Il existe également une forme IM
<b>Ciprofloxacine</b>	Solution pour perfusion : 200 mg/100 ml 400 mg/200 ml	Solution prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G 5% ou G 10%	Perfusion IV 30 min (60 min chez l'enfant) pour 200 mg Perfusion IV 60 min pour 400 mg	Il est conseillé de ne rien ajouter à la solution injectable	Normalement, à éviter chez l'enfant jusqu'à la fin de sa croissance ; Tenir compte de l'apport sodé et glucosé
<b>Ertapenem</b>	Poudre pour solution à diluer pour perfusion 1 g	EPPI ou NaCl 0,9% 10 ml Bien agiter pour dissoudre	NaCl 0,9% 50 ml	Perfusion IV de 30 min	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments Ne pas mélanger avec dextrose	
<b>Flucloxacilline</b>	Poudre 2g/1g/500mg/250mg	EPPI	les solutés habituels pour perfusion ne présentent pas d'incompatibilité avec la flucloxacilline	2 à 8 g par jour en 3 ou 4 perfusions rapides (20 à 30 minutes). Ne pas administrer plus de 2 g par perfusion.		
<b>Gentamicine</b>	Solution injectable en ampoule 10 mg/1 ml 40 mg/2 ml 80 mg/2 ml 160 mg/2 ml	Solution prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G 5% 1 mg/ml minimum (soit 100 à 200 ml chez l'adulte)	Pas d'IVD La perfusion devra être administrée pendant 30 minutes	Eviter de mélanger avec d'autres médicaments. en particulier avec un antibiotique de la famille des β-lactamines	Présence de sulfites (risque de réaction de type anaphylactique)

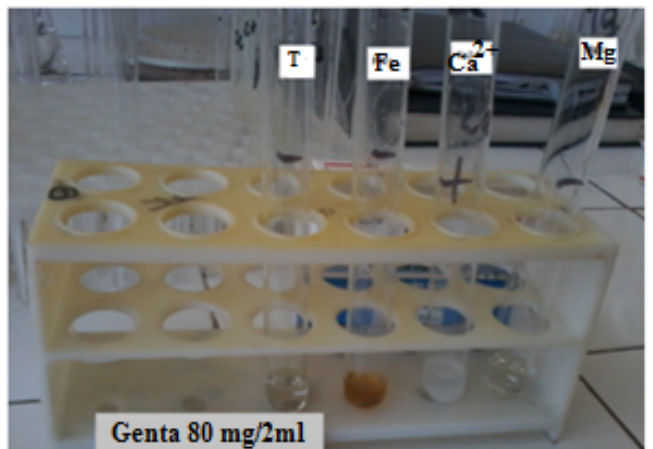
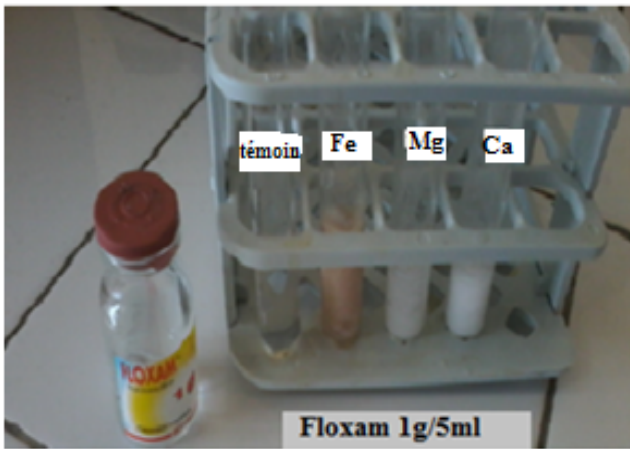
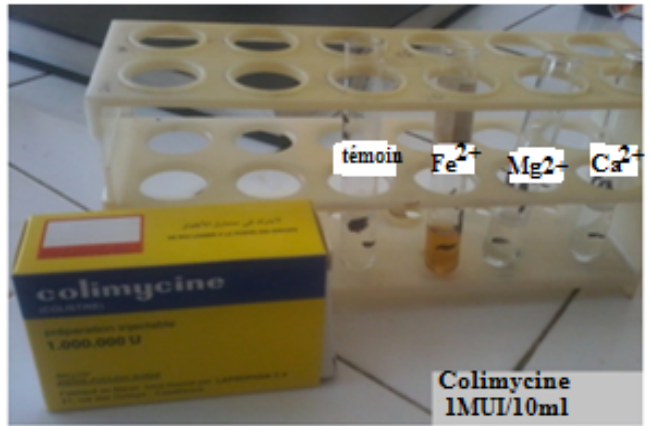
<b>Imipénème + Cilastatine</b>	Poudre pour perfusion 250 mg/250 mg 500 mg/500 mg	NaCl 0,9% ou G 5% ou G 10% 10mL Bien agiter le flacon Recommencer avec 10 ml supplémentaire de la solution précédemment choisie pour la présentation poudre pour perfusion 500 mg/500 mg	NaCl 0,9% ou G 5% ou G 10% 500 mg /100mL soit 5 mg/ml	-Perfusion IV 20 à 30 min (pour les doses 250 à 500 mg) ; -Perfusion IV 40 à 60 min (pour la dose 1 g)	-Incompatible avec les lactates -Ne pas mélanger à d'autres antibiotiques	-Pour la dilution, secouer vigoureusement (dissolution en 3 min) ; -Tenir compte de l'apport sodé -La reconstitution complète s'obtient en moins de 3 min en secouant le flacon -Existe sous forme IM
<b>Lévofloxacine</b>	Solution pour perfusion 250 mg/50 ml 500 mg/100 ml	Solution prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G 5%	Administrer en 1 ou 2 prises quotidiennes ; La solution pour perfusion doit être exclusivement administrée IVL La durée de perfusion doit être > 60 min pour la présentation 500 mg/100 ml et > 30 min pour 250 mg/50 ml	Incompatible avec l'héparine et les solutions alcalines	Normalement, à éviter chez l'enfant jusqu'à la fin de sa croissance
<b>Metronidazole</b>	Solution pour perfusion 500 mg/100 ml 1 g/200 ml	Solution prête à l'emploi		Perfusion IV lente 30 à 60 min (500 mg)	Incompatible avec l'alcool (effet antabuse), disulfirame, ampicilline sodique, céfalotine, céfamandole Eviter contact de la solution avec des éléments en aluminium	
<b>Pipéracilline + Tazobactam</b>	Poudre pour perfusion 2 g/250 mg 4 g/500 mg	NaCl 0,9% ou EPPI 10 ml – 20 ml	NaCl 0,9% ou G 5% 50 ou 100 ml	Perfusion IV de 30 min	-Ne pas mélanger avec les aminosides; -Incompatible avec les solutions de bicarbonate de sodium et de Ringer Lactate, les produits dérivés du sang et les hydrolysats d'albumine	-Conservation du conditionnement à une t°C < 30°C ; Tenir compte de la teneur en sodium
<b>Teicoplanine</b>	Poudre et solvant 100 mg / 200 mg / 400 mg	Solvant fourni : EPPI 1,8 mL / 3,2 mL	NaCl 0,9% ou G 5% 50 à 100 mL	IVD courte 1 min ; Perfusion IV 30 min ; IM possible		-Conservation du conditionnement à l'abri de la chaleur ; -Dissoudre en roulant le flac Si apparition de mousse pendant la reconstitution, laisser reposer jusqu'à disparition
<b>Vancomycine</b>	Poudre 125 mg 250 mg 500 mg 1 g	EPPI 10 ml 20 ml (pour 1 g)	NaCl 0,9% ou G 5% 100 à 250 ml	Pas d'IVD ; Perfusion IV discontinue (1 h mini) à privilégier ; Perfusion IV continue sur 24 h	Eviter de mélanger avec d'autres médicaments	-Conservation du conditionnement à une t°C < 25°C ; -Attention : produit nécrosant

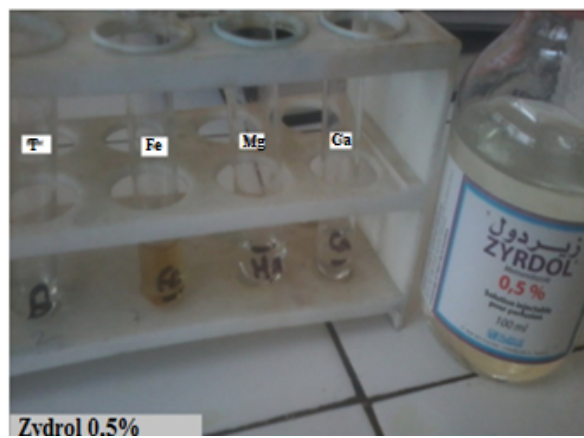
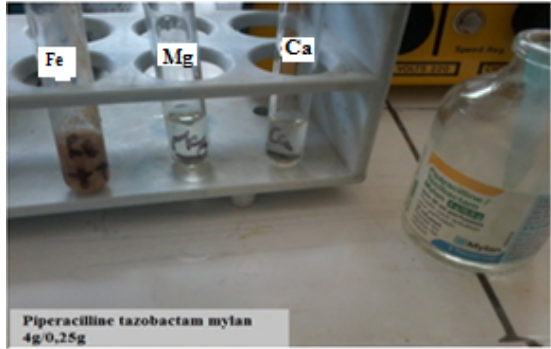
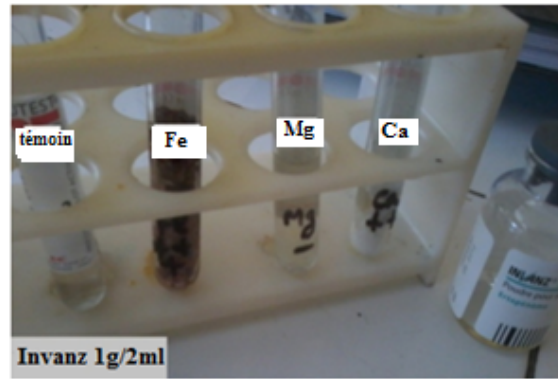
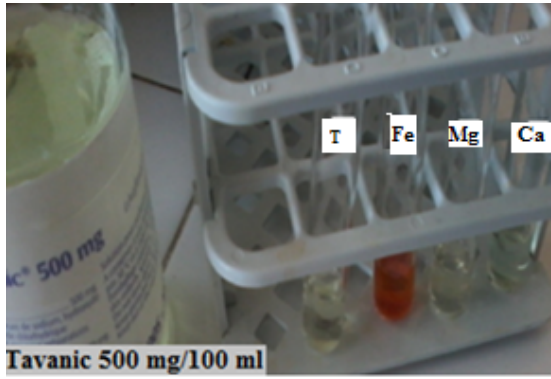
**Tableau VII : Reconstitution des ATB administrés par voie intramusculaire**

DCI	Présentation galénique	Solvant de reconstitution	Volume de reconstitution	Administration	Incompatibilités	Remarques
<b>Ampicilline + Sulbactam</b>	Pdr 1 g/500 mg	Chlorhydrate de lidocaïne	3, 2 ml			
<b>Amoxicilline</b>	Pdr pour sol° Inj 500 mg et 1 g Pdr + solvant pour sol° Inj 1 g/5 ml	Solvant fourni (contient alcool benzylique) ou EPPI si enf< 3 ans	5 ml	IM : Ne jamais injecter plus de 1 g (Ad) ou de 25 mg/kg (Enf) d'Amox à la fois	Ne pas mélanger avec autres médicaments Ne pas mélanger avec dérivés du sang Ne pas mélanger avec acides aminés Ne pas mélanger avec lipides	-La sol° peut prendre une Légère coloration rosée transitoire qui vire au jaune pâle ou une faible opalescence -Le solvant utilisé rend l'injection indolore Tenir compte de l'apport sodé
<b>Ceftazidime</b>	Poudre 250 mg 500 mg et 1 g	EPPI	1 ml/ 2 ml /3mL (Attention au dégagement gazeux)	IM, IVD et perf° IV possibles	Ne pas mélanger Avec aminosides, vancomycine, ganciclovir et aciclovir	Conservation du Cdt à l'abri de la lumière et à une t°C<25°C Tenir compte de l'apport sodé
<b>Ceftriaxone</b>	Poudre + solvant IM 500 mg et 1 g	Solvant fourni : Sol° de Chlorhydrate de Lidocaïne à 1%	2 ml / 3,5 ml	IM : Ne pas injecter plus de 1 g du même côté SC possible	Ne pas mélanger avec des sol° contenant du calcium (Ringer...) Ne pas mélanger avec d'autres agents antimicrobiens (sauf Ornidazole)	-La sol° peut prendre une coloration jaune sans conséquence -Conservation du Cdt à une t°C<30°C -Tenir compte de l'apport sodé -Il existe également une forme IV
<b>Céfuroxime</b>	Poudre 750 mg 250 mg et 750 mg +solvant IM	NaCl 0,9% ou solvant fourni (Sol° de Chlorhydrate de Lidocaïne à 1%)	1 ml (250 mg) 3 ml (750 mg)	IM IV possible	Ne pas mélanger avec les Aminosides ou tout autre médicament	-Après reconstitution, la sol° est jaunâtre -CI chez l'Enf< 30 mois (si solvant fourni utilisé) -Tenir compte de l'apport sodé -Il existe également une forme IV
<b>Flucloxacilline</b>	Poudre + solvant	Lidocaïne à 1% ou alcool benzylique à 3%	3ml		Le solvant uniquement pour voie intramusculaire	
<b>Imipénème + Cilastatine</b>	Poudre + solvant 500mg	Solvant fourni : Sol° de Chlorhydrate de Lidocaïne à 1%	2 ml	IM profonde	-Incompatible avec les lactates -Ne pas mélanger à d'autres ATB	La couleur de la suspension va de blanc à légèrement coloré Tenir compte de l'apport sodé CI chez l'Enf< 30 mois Il existe également des formes IV
<b>Teicoplanine</b>	Poudre + solvant : 100 mg, 200 mg 400 mg	Solvant fourni : EPPI	-1,8 ml (100 mg) -3,2 ml (200/400 mg)	IM profonde IVD et perf° IV possibles		-Conservation du Cdt à l'abri de la chaleur -Dissoudre en roulant le flacon -Si apparition de mousse pendant la reconstitution, laisser reposer jusqu'à disparition CI chez le Nouveau-né

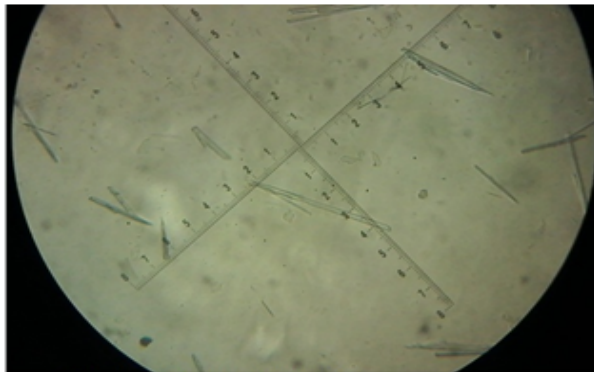
## Annexe 2: Tests de compatibilité



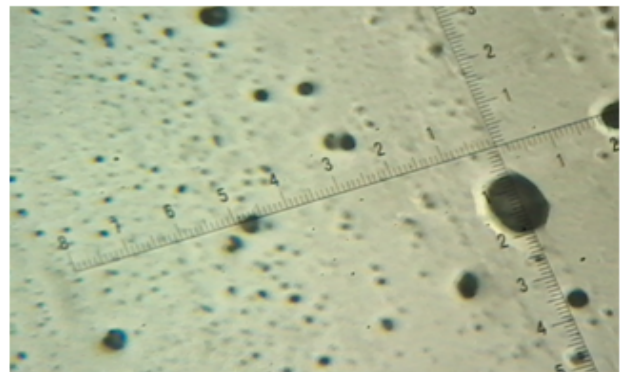




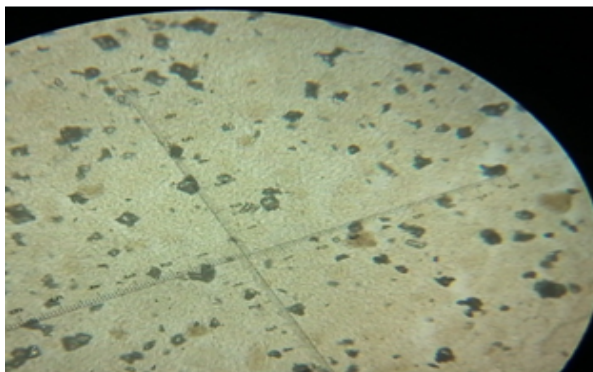
**Annexe 3: observations microscopiques des précipités formés**



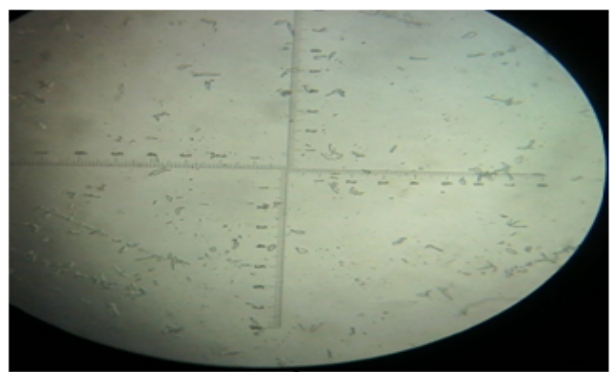
**Amikacine mylan- $\text{Ca}^{2+}$  à l'objectif 4**



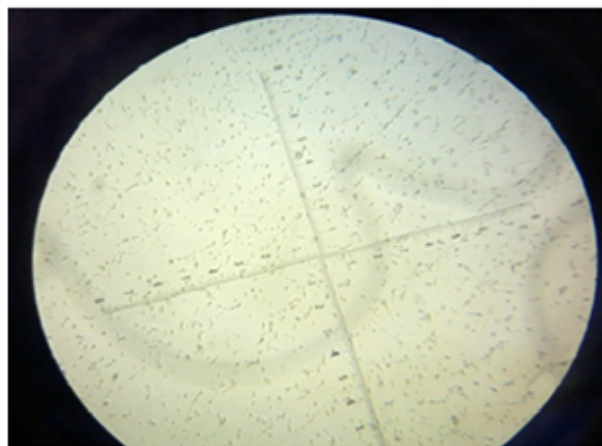
**Augmentin- $\text{Fe}^{2+}$  à l'objectif 25**



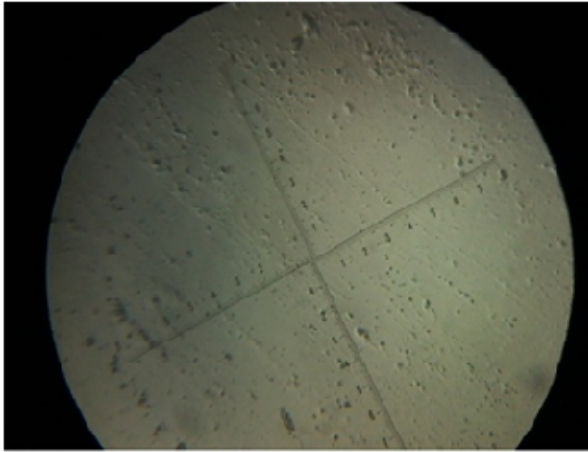
**Bacure- $\text{Fe}^{2+}$  à l'objectif 4**



**Cefazidime  $\text{Fe}^{2+}$  à l'objectif 25**



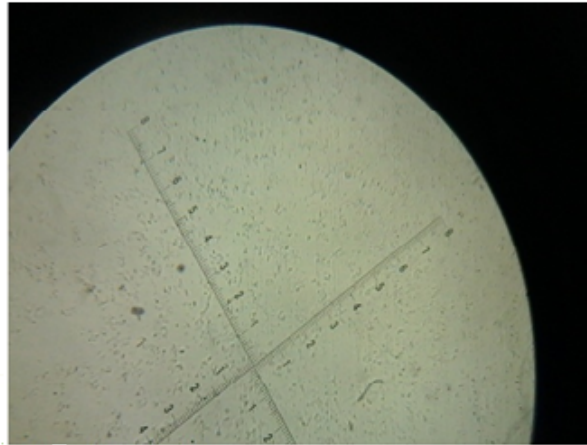
**Cefuroxime - $\text{Fe}^{2+}$  obj 25**



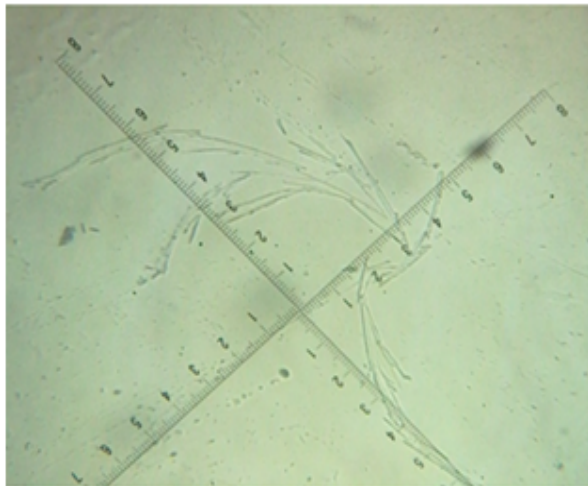
Floxam- $\text{Ca}^{2+}$  à l'objectif 4



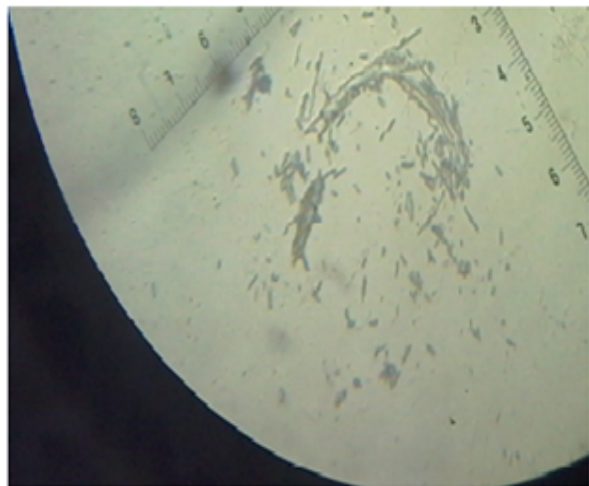
Floxam - $\text{Mg}^{2+}$  à l'objectif 25



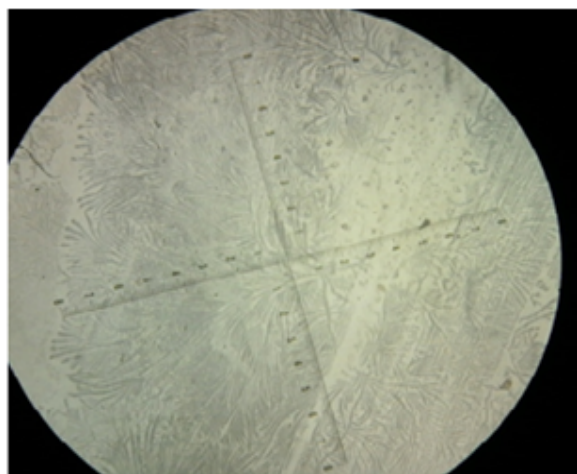
Floxam- $\text{Fe}^{2+}$  à l'objectif 4



**Ceftriaxone -Mg à l'objectif 4**



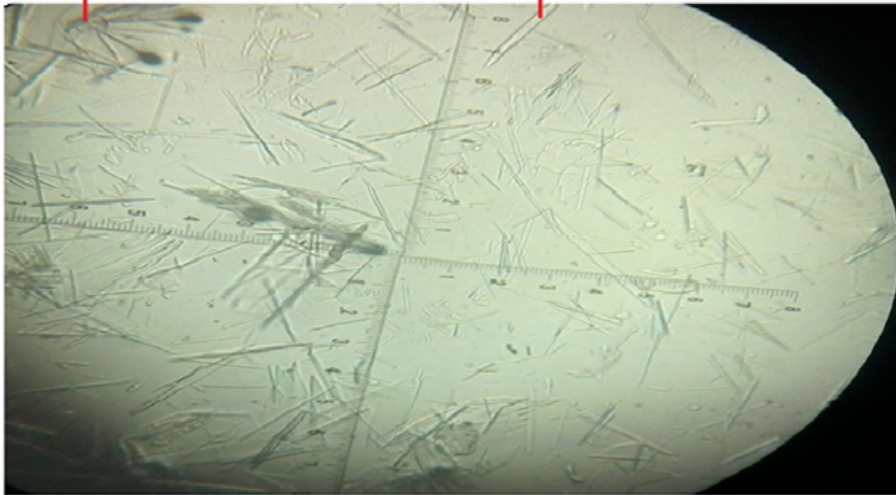
**Ceftriaxone-Ca<sup>2+</sup> à l'objectif 25**



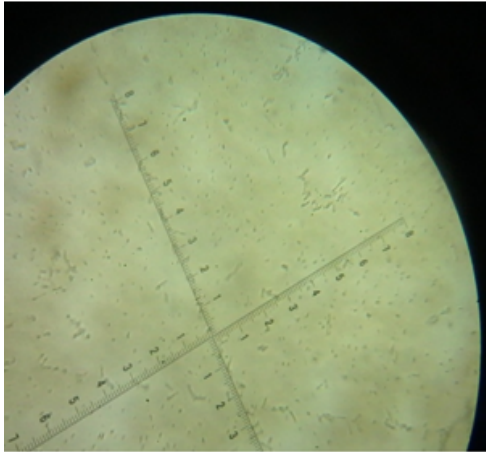
**Ceftriaxone-Fe<sup>2+</sup> à l'objectif 25**

Lamelles regroupées  
en rosettes

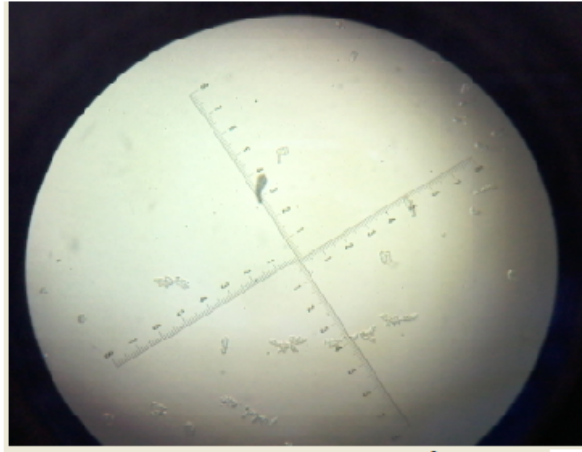
Lamelle isolée



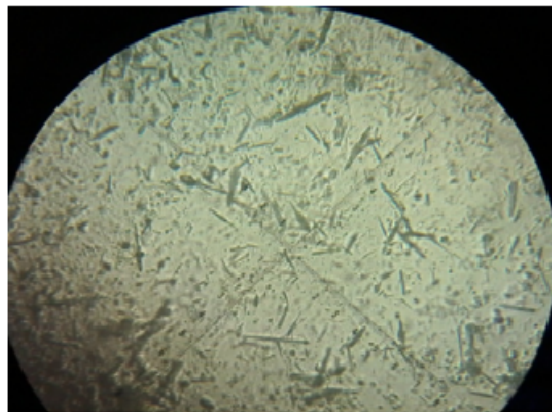
Genta-ca<sup>2+</sup> à l'objectif 4



Invanz -Fe<sup>2+</sup> à l'objectif 4

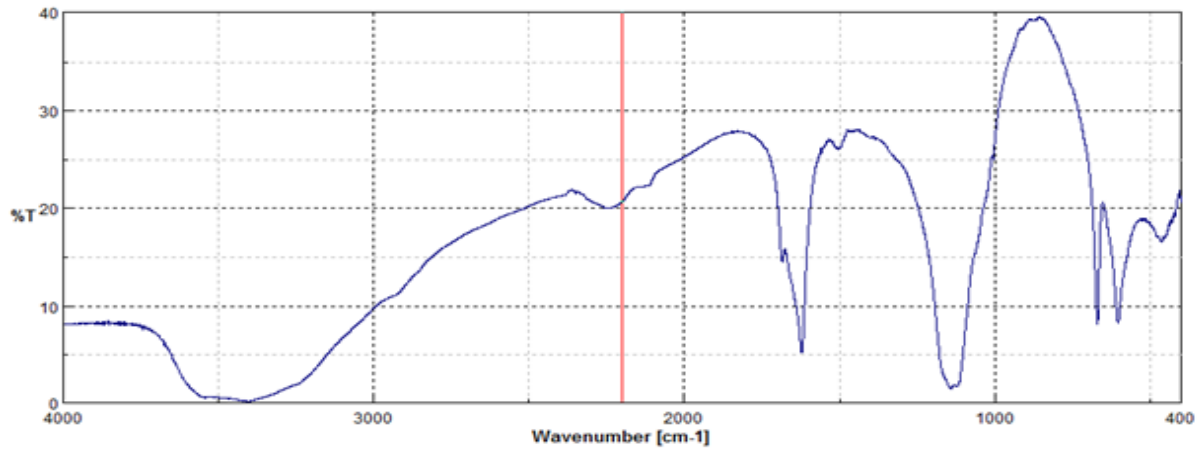


Piperacilline tazobactam mylan-Fe<sup>2+</sup> à l'obj 25

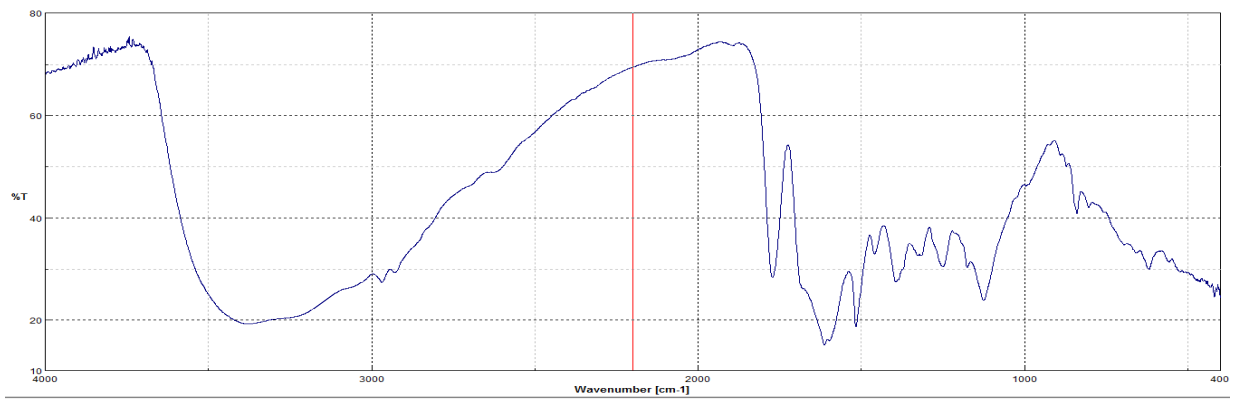


Unasyn- Fe<sup>2+</sup> à l'objectif 25

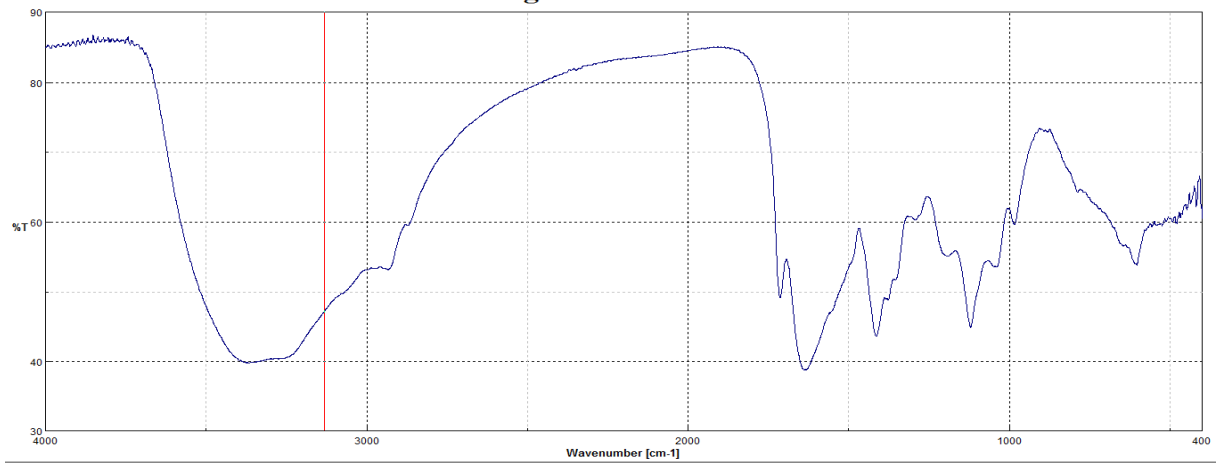
## Annexe 4: Les courbes IR des précipités formés



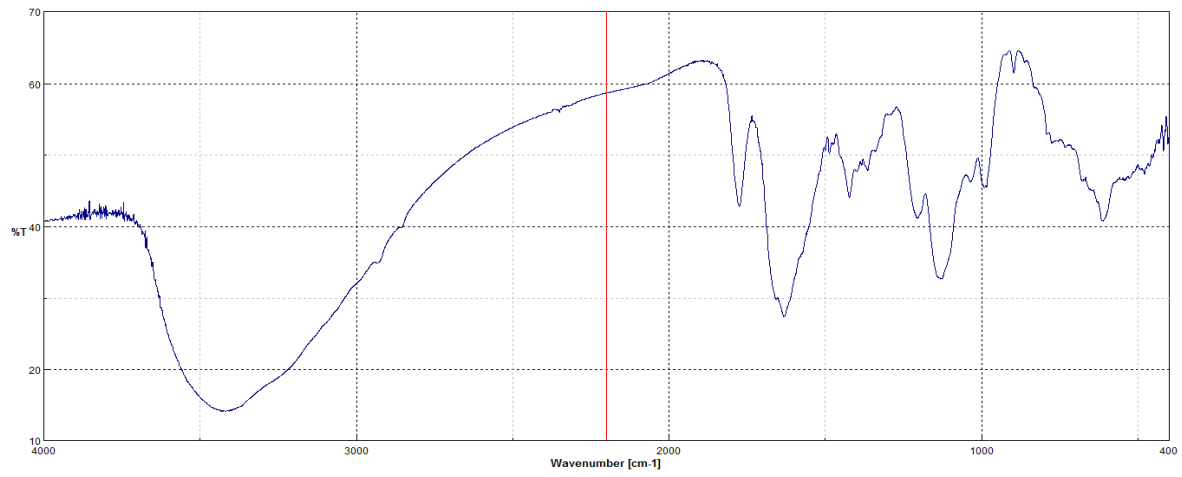
**Amikacine Mylan - Fe<sup>2+</sup>**



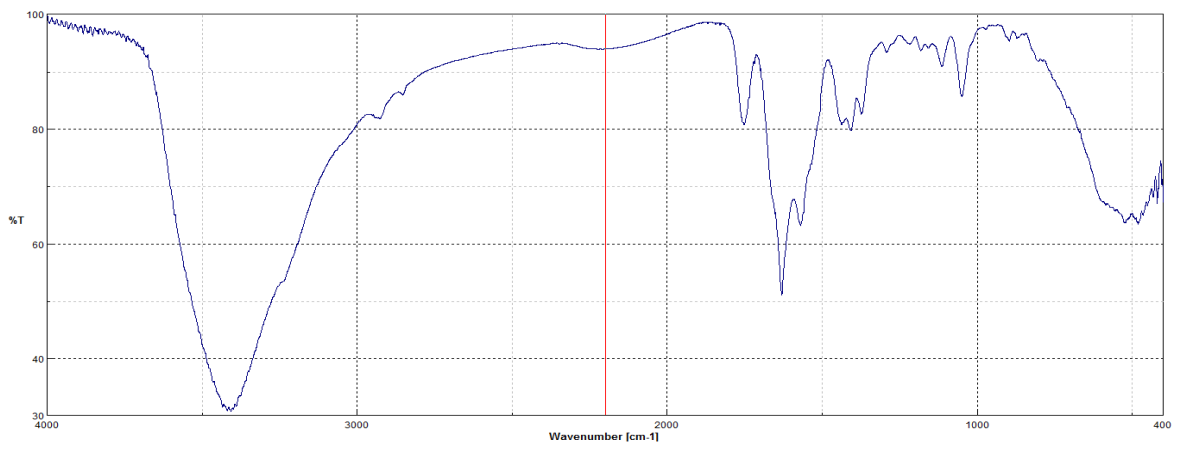
**Augmentin-Fe<sup>2+</sup>**



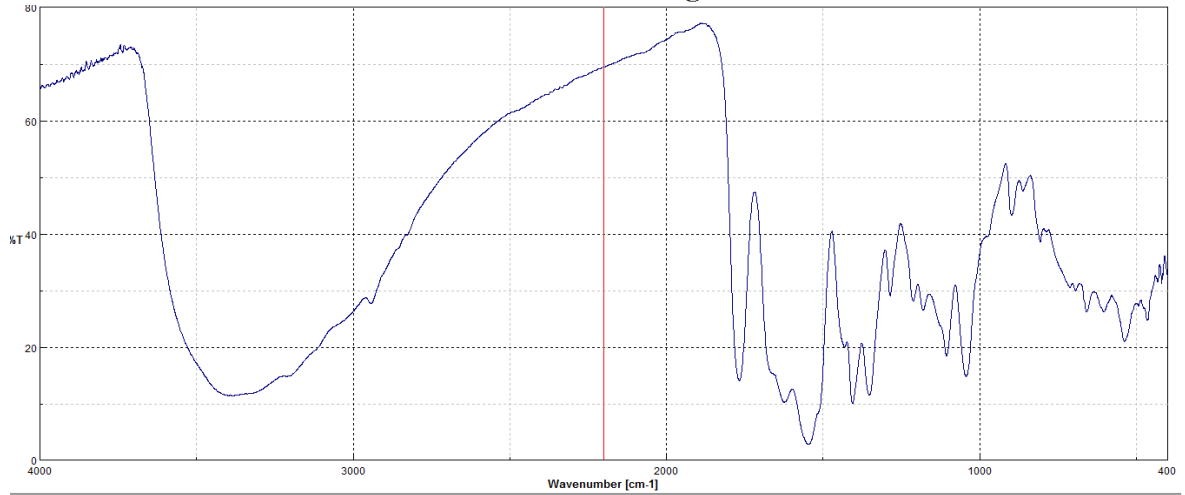
**Bacquire-Fe<sup>2+</sup>**



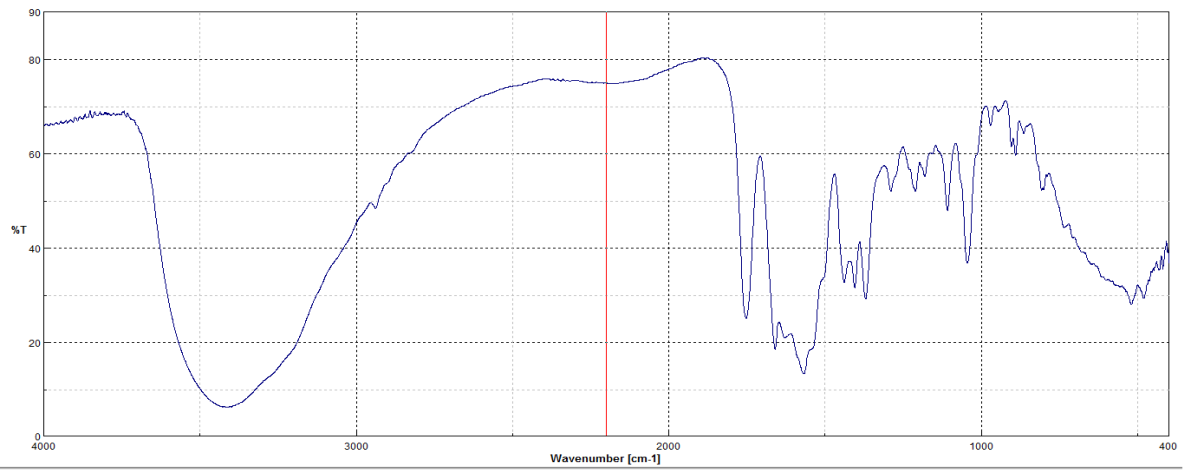
**Ceftazidime-Fe<sup>2+</sup>**



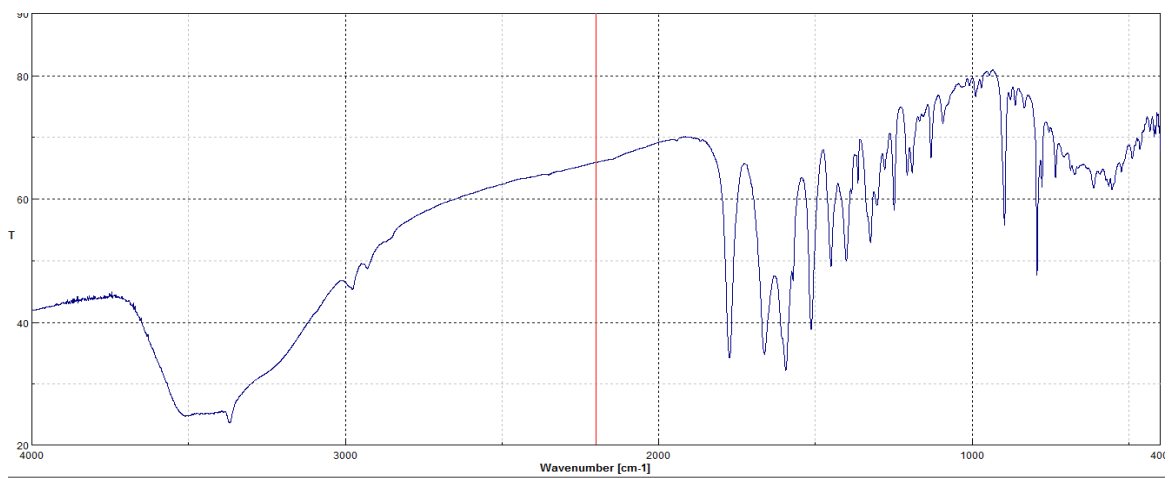
**Ceftriaxone-Mg<sup>2+</sup>**



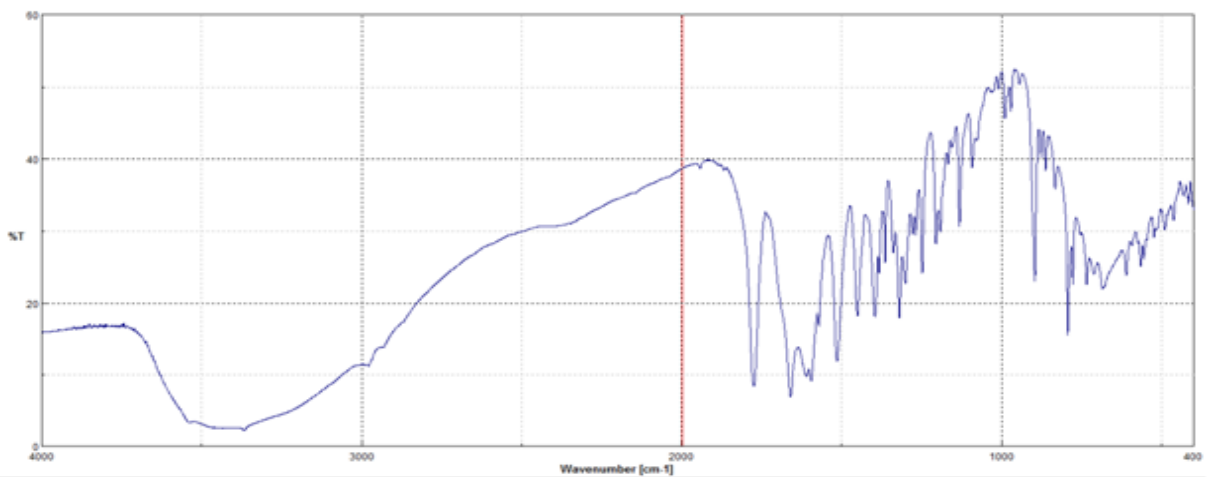
**Ceftriaxone-Fe<sup>2+</sup>**



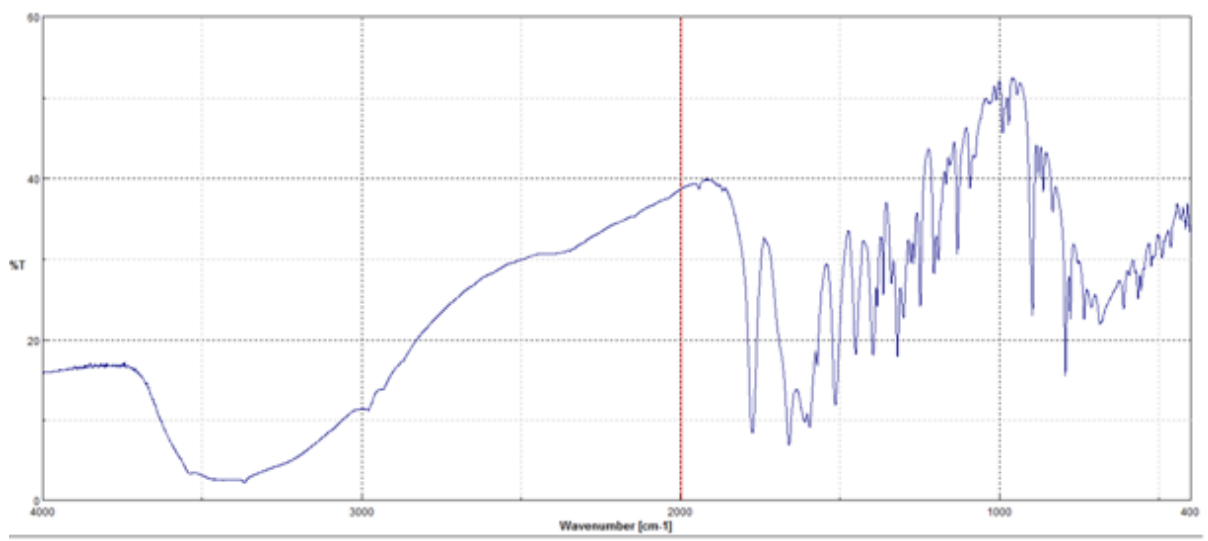
**Ceftriaxone-Ca<sup>2+</sup>**



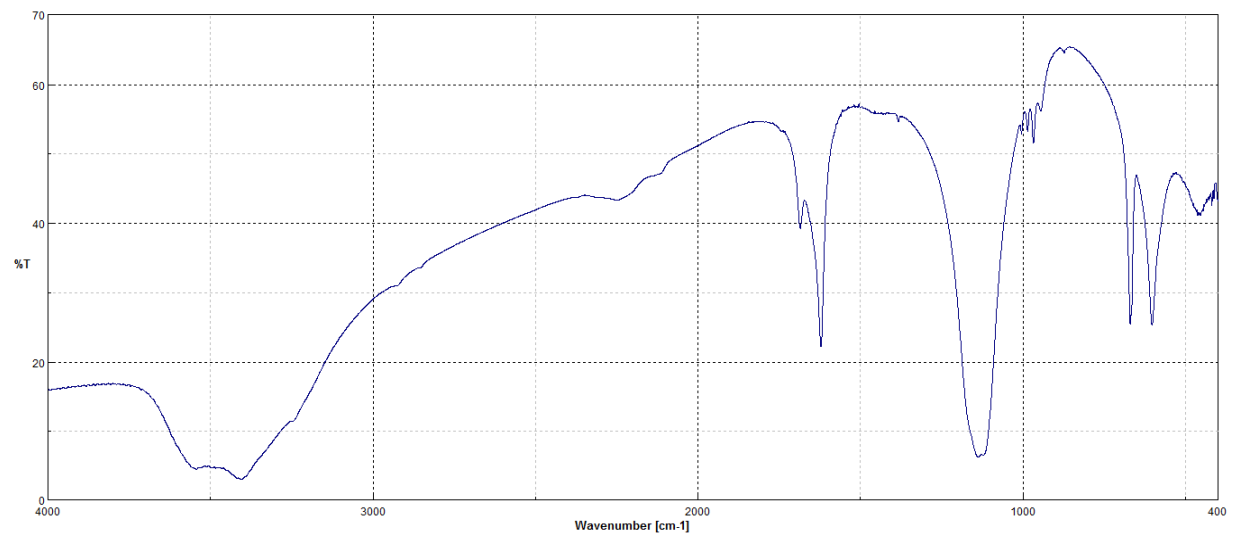
**Floxam-Ca<sup>2+</sup>**



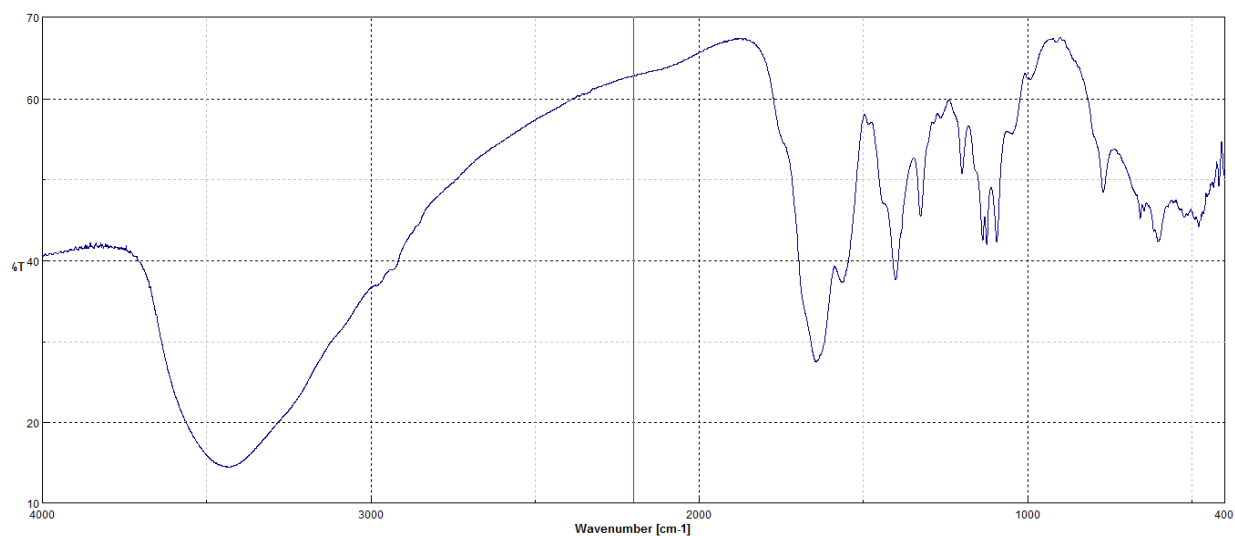
**Floxam-Mg<sup>2+</sup>**



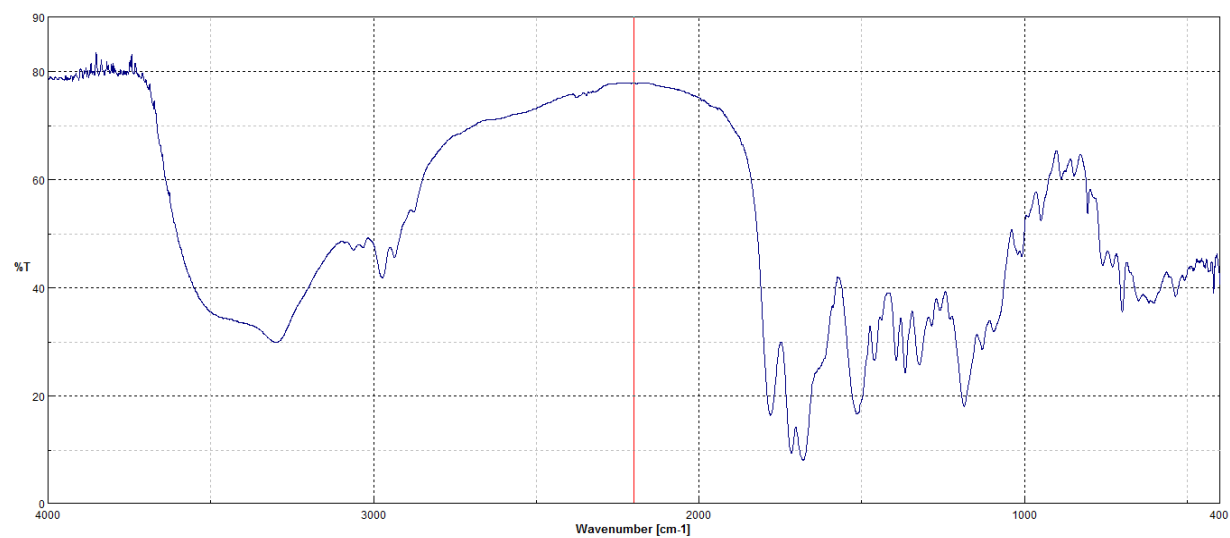
**Floxam-Mg<sup>2+</sup>**



**Genta-Ca<sup>2+</sup>**

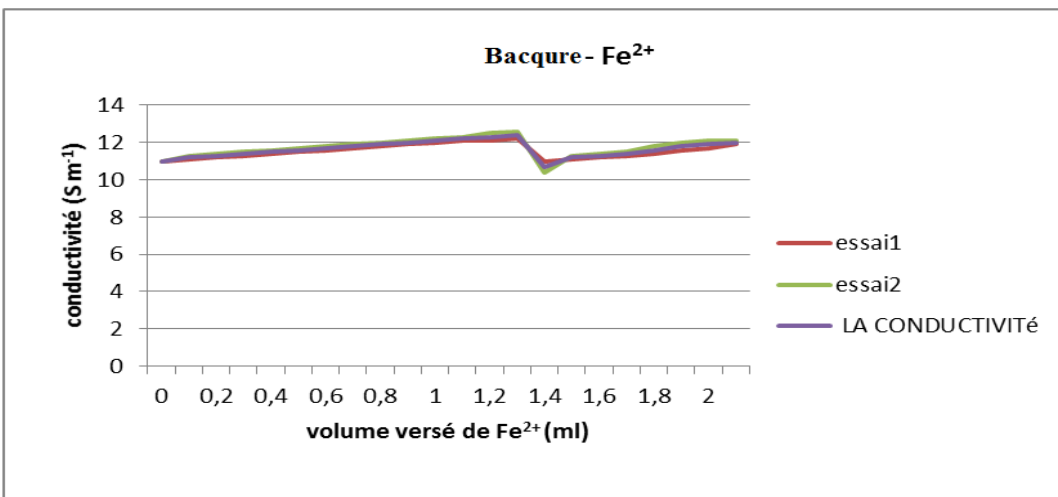
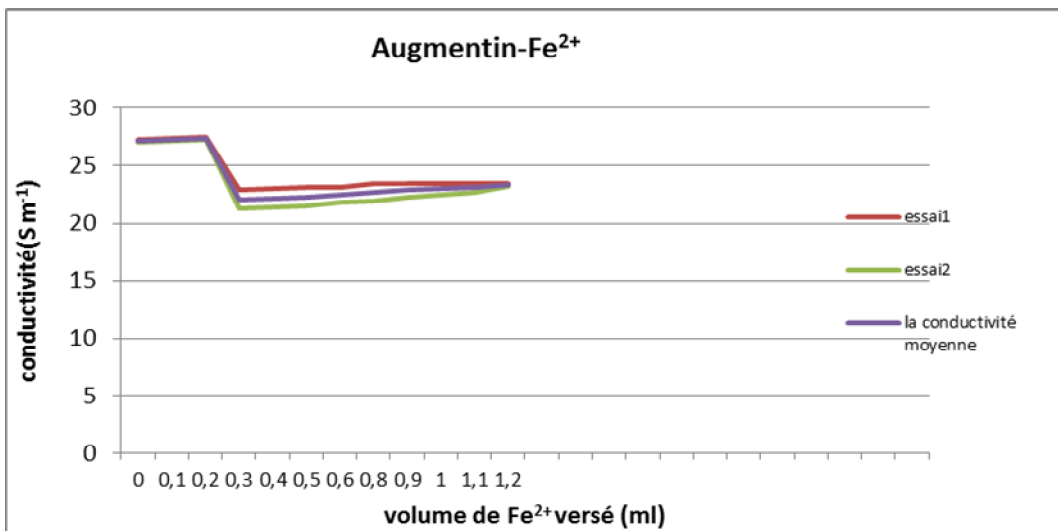
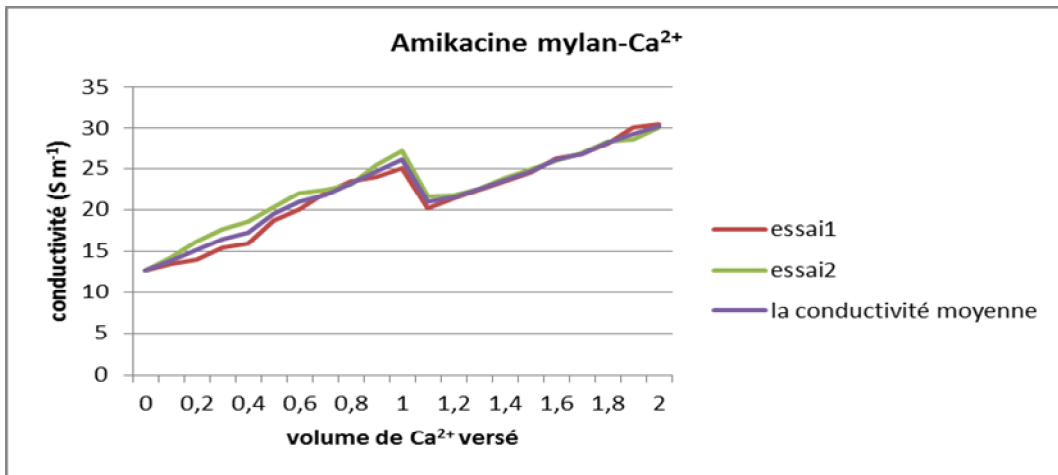


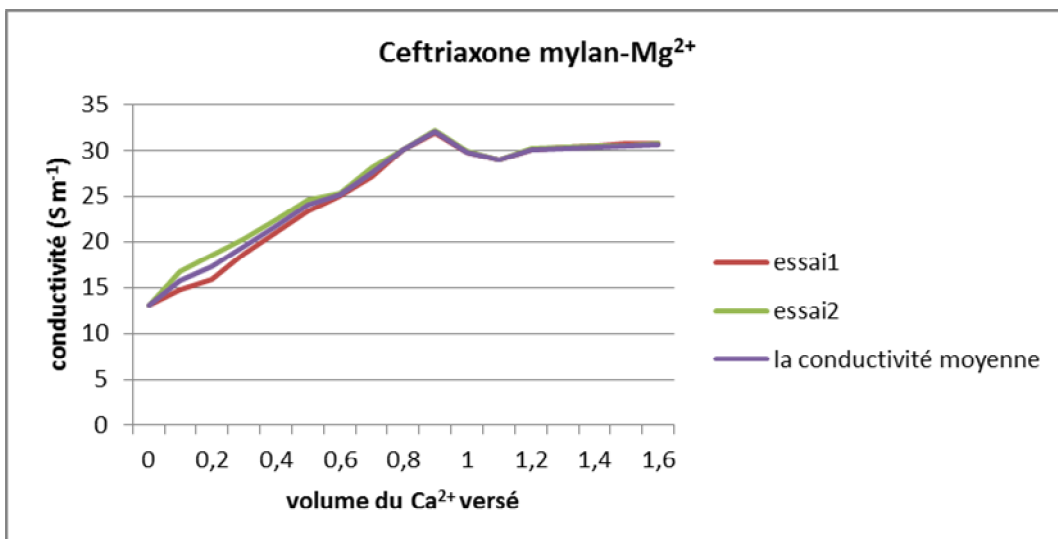
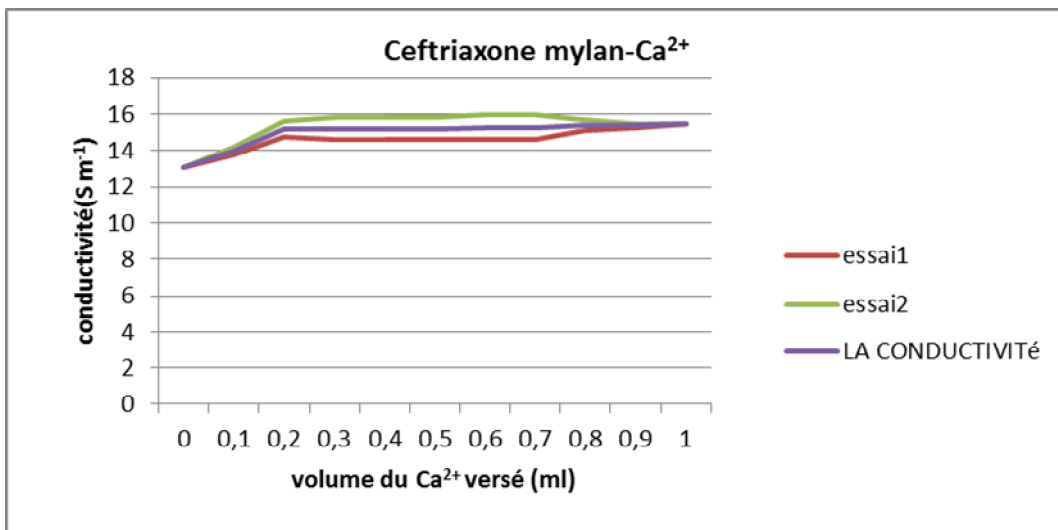
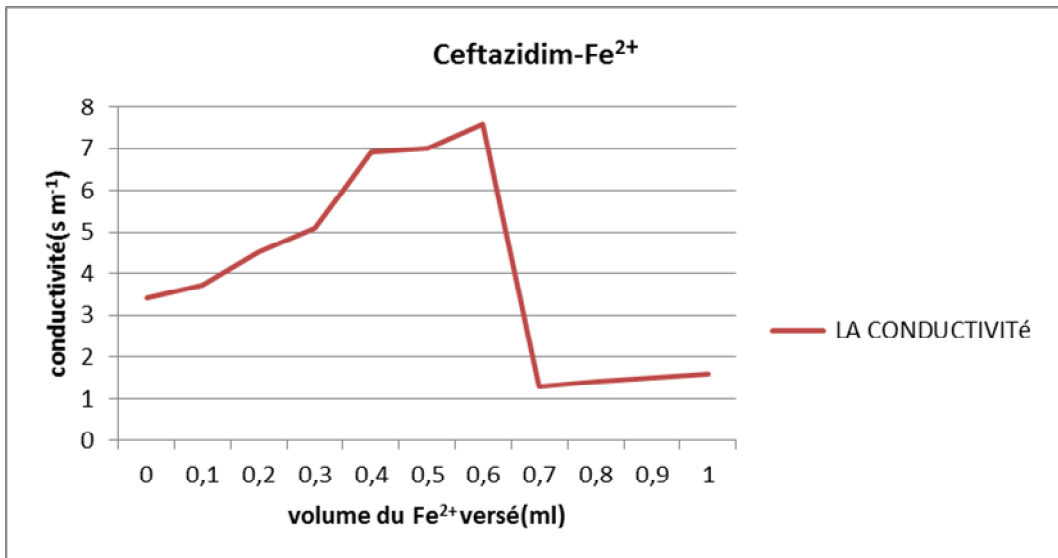
**INVANZ-Fe<sup>2+</sup>**

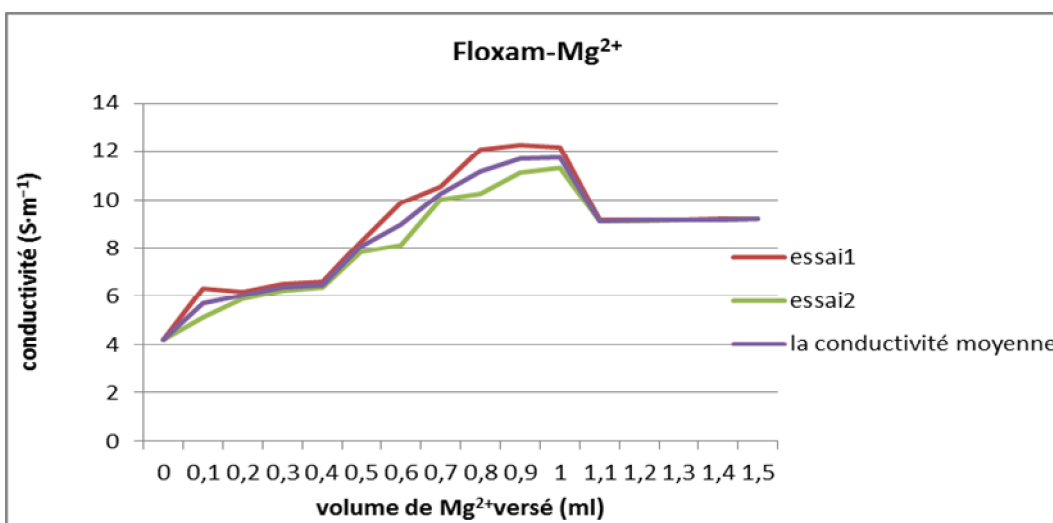
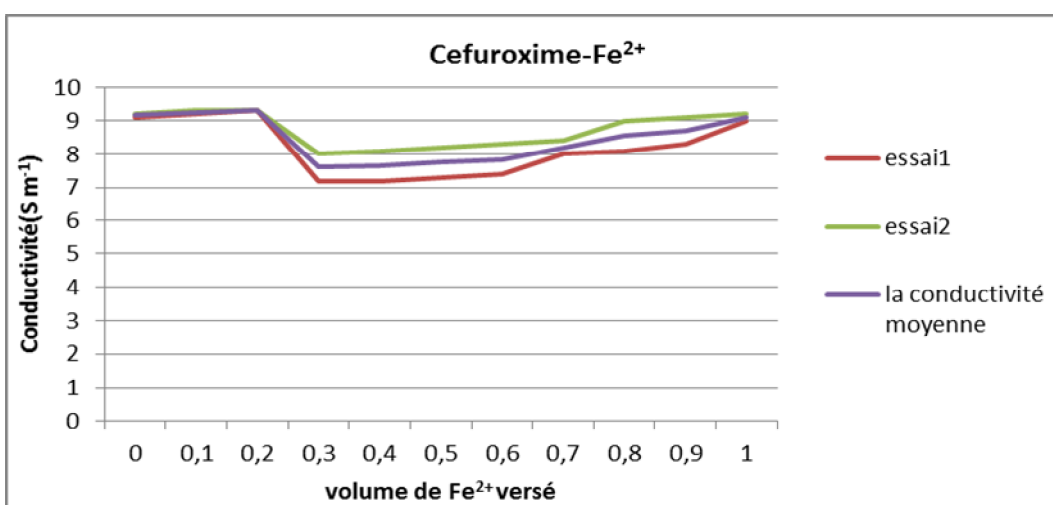
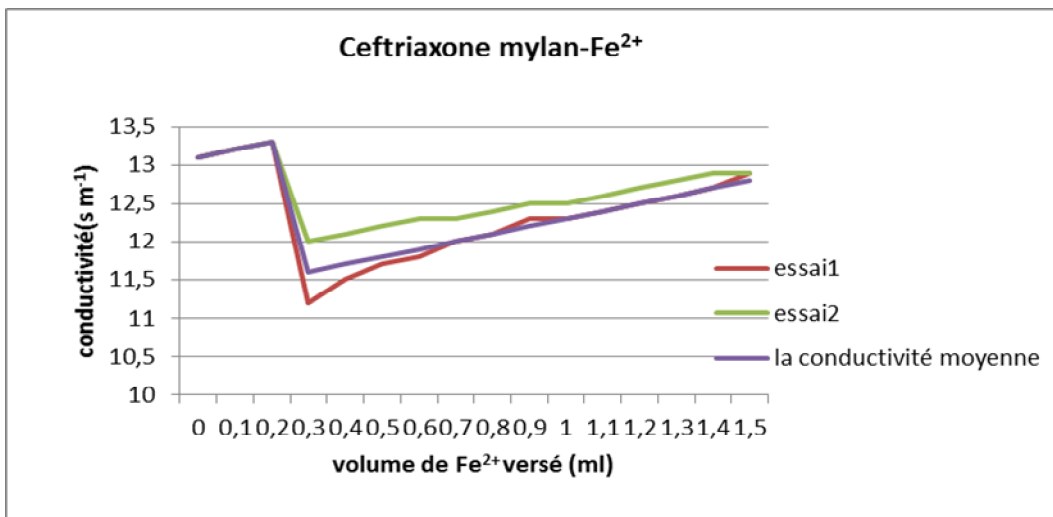


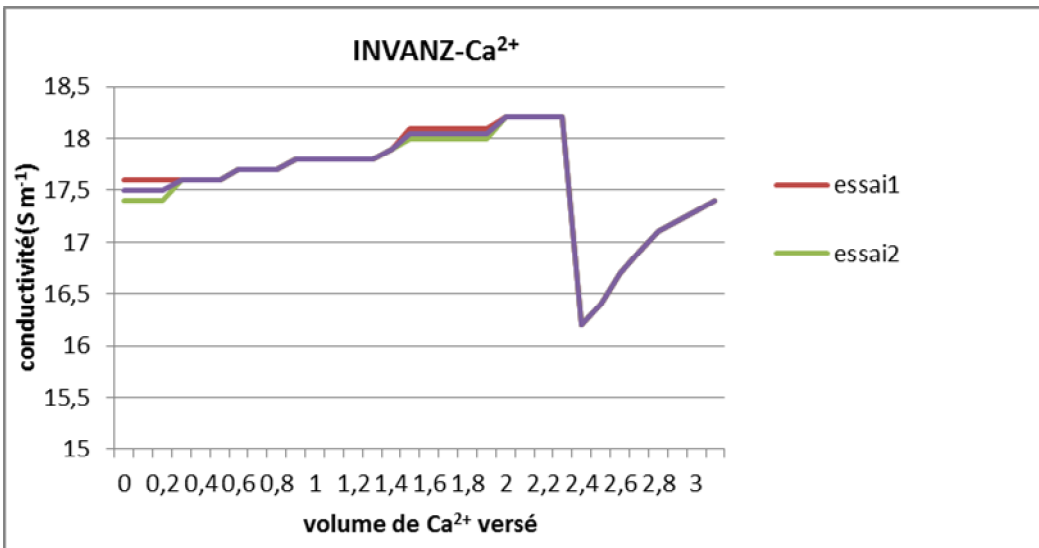
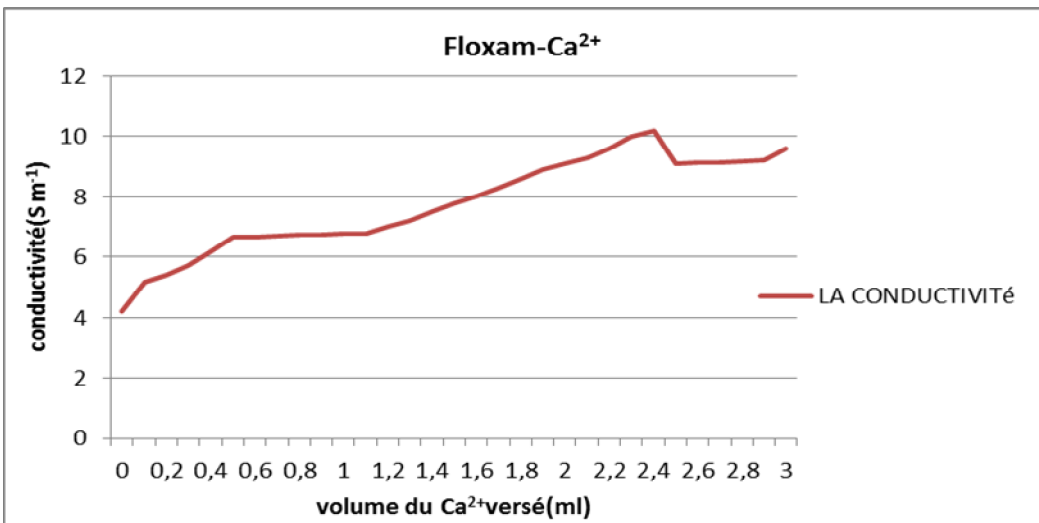
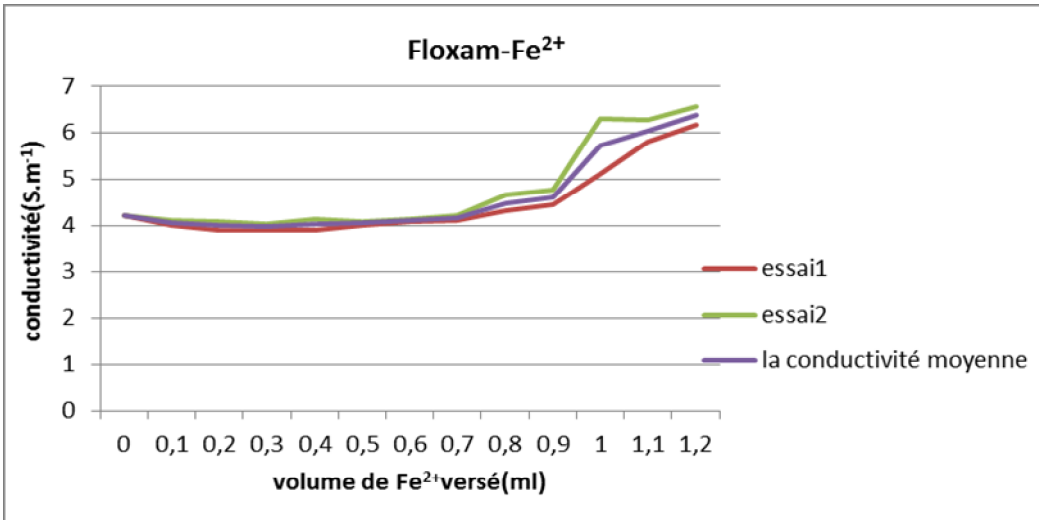
**Piperacilline Tazobactam mylan-Fe<sup>2+</sup>**

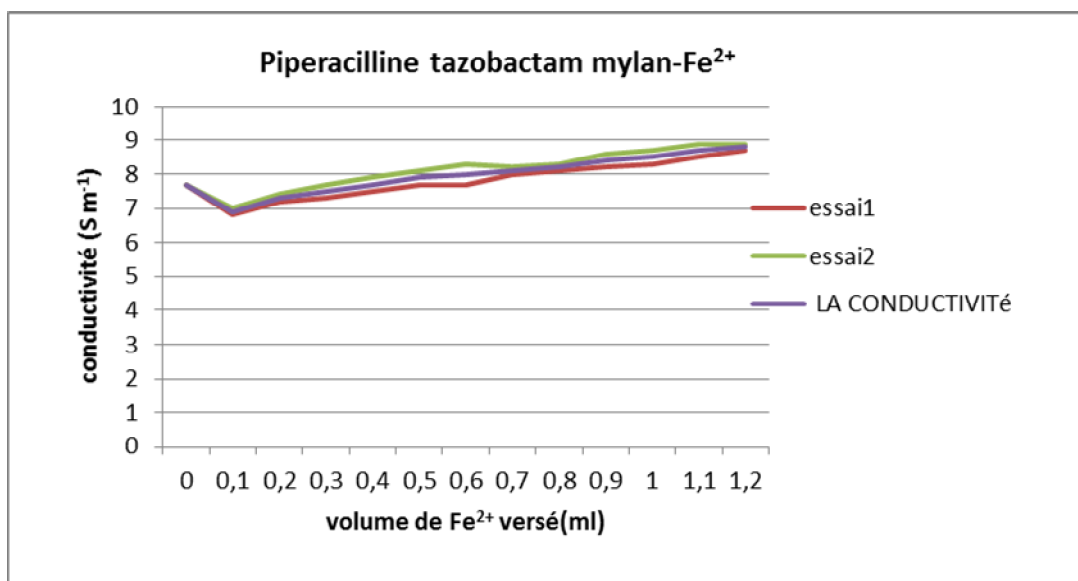
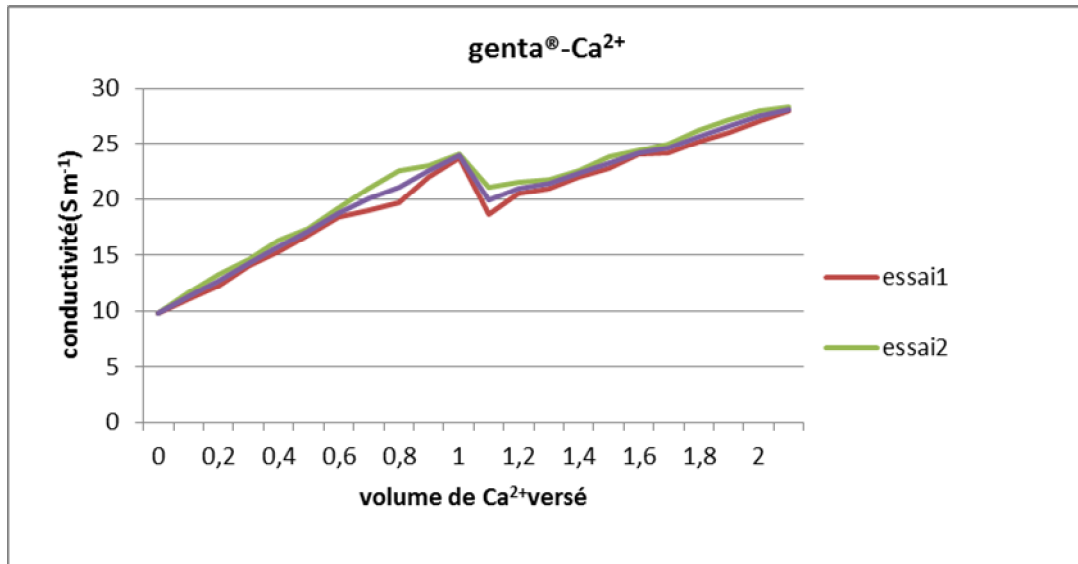
### Annexe 5: les courbes de la conductivité en f(V)











## Annexe 6: Hypothèses de formation des précipités (ATB-Cation divalent) avec les pénicillines

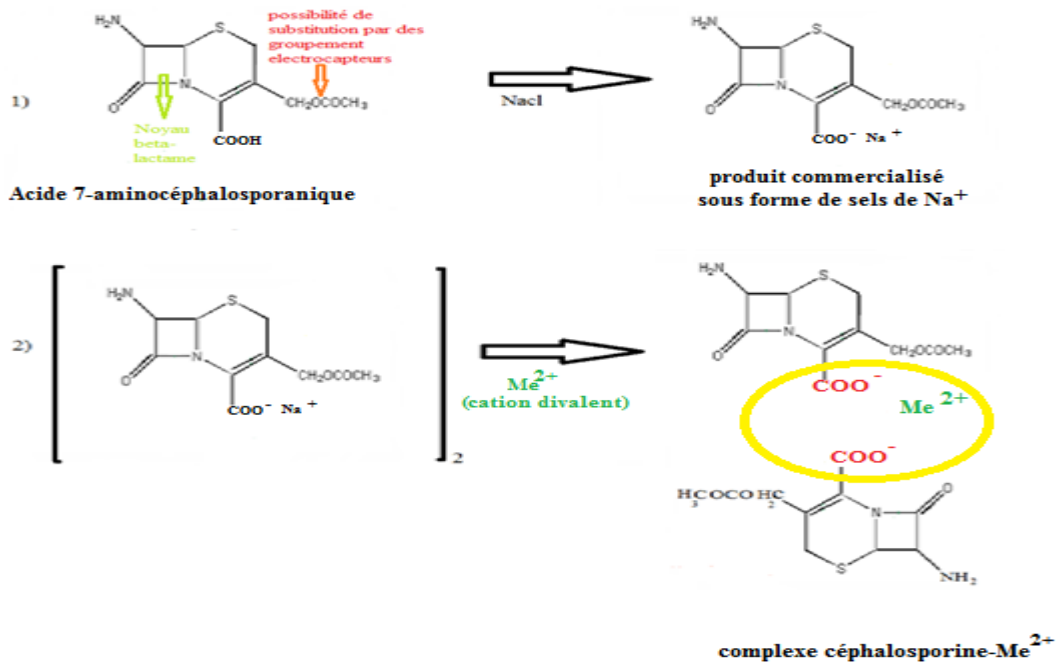


Figure 21: hypothèse expliquant le mécanisme de formation des précipités avec les céphalosporines

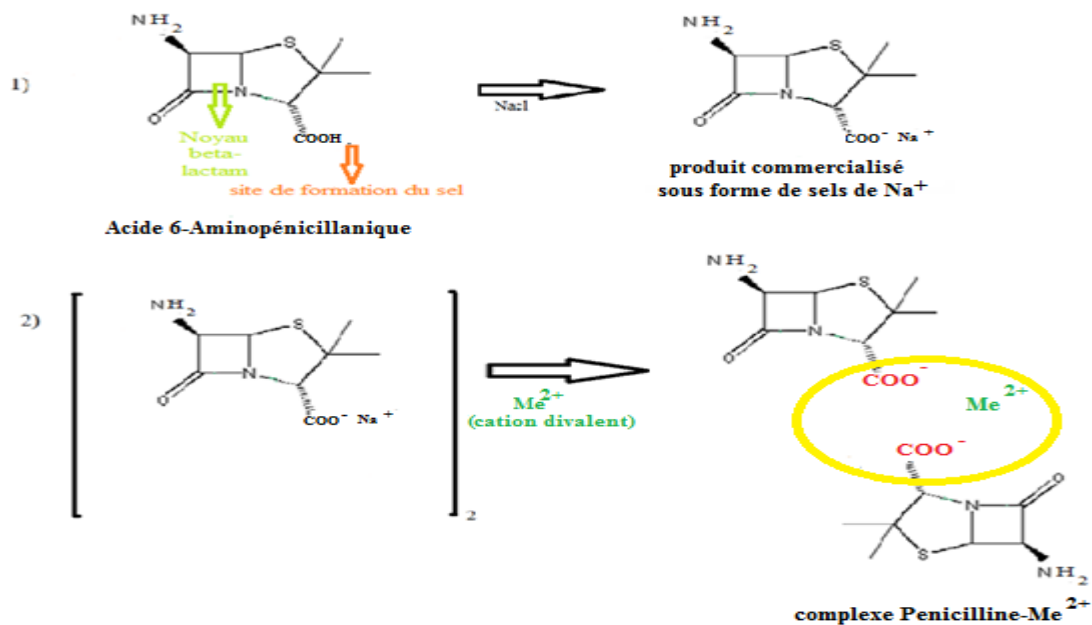
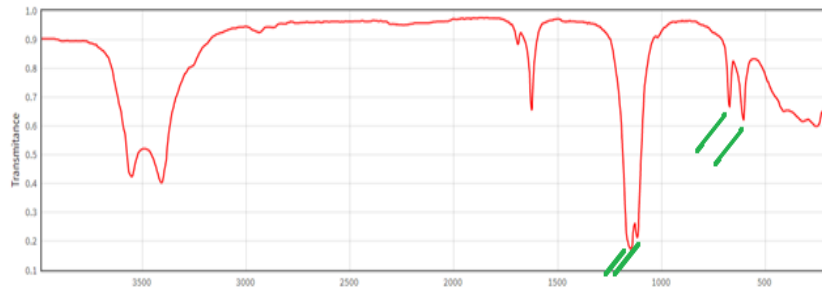
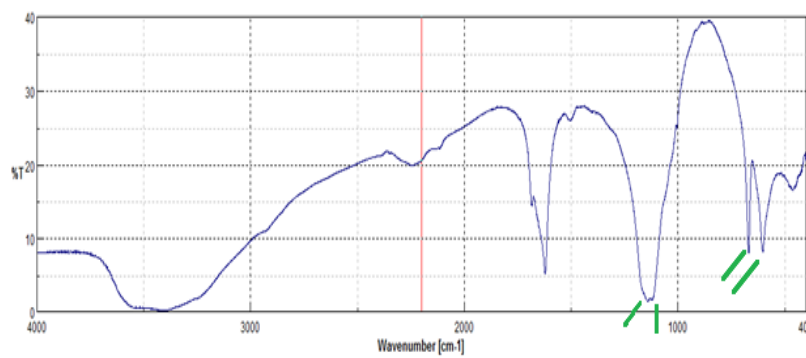


Figure 22: Hypothèse expliquant le mécanisme de formation des précipités avec les pénicillines

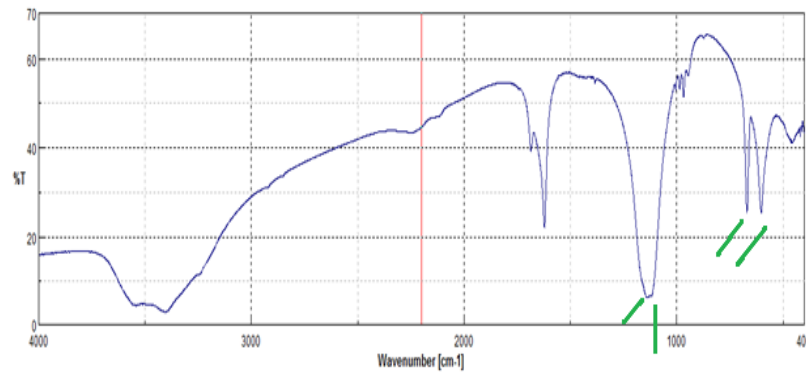
## Annexe 7: Comparaison du spectre IR de sulfate de calcium hydraté et les 2 spectres IR des précipités Genta®-Ca<sup>2+</sup> et Amikacine Mylan® - Ca<sup>2+</sup>



spectre IR du sulfate de calcium hydraté



spectre IR du précipité résultant du mélange amikacine mylan + Ca<sup>2+</sup>



spectre IR du précipité résultant du mélange Genta + Ca<sup>2+</sup>



les doublets caractérisant la présence des ions sulfates

# *Bibliographie*



- [1] Haslinger-Matzenauer, M., et al., Infusion mixtures--study of clinical practice in Austria. *Infusionstherapie* (Basel, Switzerland), 1991. **18**(3): p. 114-120.
- [2] Schneider, M.P., J. Cotting, and A. Pannatier, Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharmacy World & Science*, 1998. **20**(4): p. 178-182.
- [3] Gikic, M., et al., Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharmacy world & science*, 2000. **22**(3): p. 88-91.
- [4] Anonyme, Accidents mortels sous ceftriaxone. , 1997. **17**: p. 50-65.
- [5] Hill, S.E., et al., Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 1996. **20**(1): p. 81-87.
- [6] CARON, M., et al., Commission nationale de pharmacovigilance. 2006.
- [7] Boehne, M., et al., In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC pediatrics*, 2013. **13**(1): p. 21.
- [8] De Giorgi, I., et al., Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharmacy world & science*, 2010. **32**(4): p. 520-529.
- [9] Agence Française de Sécurité des médicaments et des produits de santé, Antibiothérapie par voie générale en pratique courante: infections ORL et respiratoires basses. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 1999. **116**: p. 302-14.
- [10] Moroh, J.-L.A., Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*. 2013, Brest.

- [11] Astruc, B.P.e.J., Pathologie infectieuse de l'enfant 2ème édition Paris : Masson. 1999: p. 612.
- [12] [www.whooc.no](http://www.whooc.no). consulté le 10/10/2017
- [13] [www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/betalactamines-penicillines-cephalosporines](http://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/betalactamines-penicillines-cephalosporines).consulté le 15/03/2017
- [14] [www.pharmaetudes.com](http://www.pharmaetudes.com).Benoit,V-24BetaLactames(P).2011:p.22.consulté le 17/05/2017
- [15] SPRATT, B.G., Penicillin-binding Proteins and the Future of  $\beta$ -Lactam Antibiotics: The Seventh Fleming Lecture. Microbiology, 1983. **129**(5): p. 1247-1260.
- [16] Bertrand, D., La spectroscopie proche infrarouge et ses applications dans les industries de l'alimentation animale. Productions animales, 2002. **15**(3): p. 209-219.
- [17] Prescott, J.F., Beta-lactam antibiotics: cephalosporins. Antimicrobial therapy in veterinary medicine, 2006: p. 139-157.
- [18] Belz, M., Les effets indésirables de la céfalexine administrée chez les chiens atteints de pyodermite: étude prospective a l'ENVT (octobre 2013-juin 2015). 2016.
- [19] [www.pharmaetudes.com](http://www.pharmaetudes.com).Benoit. 28-Glycopeptides(P). 2011Consulté le 16/07/2017
- [20] Van Bambeke, F. and S. Pharm, Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse. Syllabus national belge de pharmacologie, 2007. **2008**: p. 1-134.
- [21] Moulin, M. and A. Coquerel, Abrégé de pharmacologie. 2002, Masson.

- [22] D'odonto-stomatologie, E., personnel administratif de la faculte. 1973, Universite Cheikh anta diop deDakar.
- [23] Adam, Y., et al., Traité de chimie thérapeutique. Volume 2: Médicaments antibiotiques. Editions: Médicales Internationales, 1992.
- [24] [www.pharmaetudes.com](http://www.pharmaetudes.com).Benoit,V-25 Macrolides et apparentés(P).2011:p.1-23. consulté le 17/07/2017
- [25] Juzwizyn, J., Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques (de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques" Antibioville"). 2009.
- [26] [www.rodrigo.cephi.fr](http://www.rodrigo.cephi.fr) .Koffel, J.,tétracyclines.cours d'antibiotiques.consulté le 10/10/2017
- [27] Rakotozafy, J., et al., Factors of Risk Survey of the Nosocomial Infection in the Hospital Inert Environment. Clinical Medicine and Diagnostics, 2016. **6**(2): p. 38-43.
- [28] Hooper, D.C. and J.S. Wolfson, Quinolone antimicrobial agents. 1993: american Society for Microbiology.
- [29] DIALLO, S., Les nouvelles molécules d'antibiotiques en thérapeutique anti-infectieux. Données microbiologiques, physico-chimiques et pharmacologiques. 27 Janvier 2003: p. 22.
- [30] DIALLO, S., Les nouvelles molécules d'antibiotiques en thérapeutique anti-infectieux. Données microbiologiques, physico-chimiques et pharmacologiques. 27 Janvier 2003: p. 5.

- [31] DIALLO, S., Les nouvelles molécules d'antibiotiques en thérapeutique anti-infectieux. Données microbiologiques, physico-chimiques et pharmacologiques. 27 Janvier 2003: p. 30.
- [32] Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux, and d.i. thérapeutiques, Guide de reconstitution et d'administration des principaux Anti-infectieux injectables. Fevrier 2012.
- [33] Moulin, M. and A. Coquerel, Pharmacologie. 2002: Elsevier Masson.
- [34] Newton, D.W., Drug incompatibility chemistry. American Journal of Health-System Pharmacy, 2009. **66**(4).
- [35] Kanji, S., et al., Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. Annals of Pharmacotherapy, 2013. **47**(5): p. 637-643.
- [36] Husson, E., et al., Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments: médicaments dans le mélange. Nutrition clinique et métabolisme, 2003. **17**(1): p. 8-14.
- [37] Nv-F., L.-Z.K., Administration De Medicaments Par Voie Parenterale Et Incompatibilites Physico-Chimiques. 2006: p. 1-8.
- [38] Juan, E.P., et al., Compatibilité physique de médicaments administrés dans l'unité de soins intensifs. Pharmactuel, 2015. **48**(3).
- [39] NP, S., Administration des formes injectables. 2009: p. 49–55.
- [40] Loi, H., Loi n 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Legifrance. gouv. fr, 2009. **21**.

- [41] Camut, A., et al., Amélioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables: proposition et évaluation d'un guide de compatibilité physico-chimique. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2007. **26**(3): p. 143-150.
- [42] Hacin, L., A. Mainar, and B. Édouard. Évaluation des bases de données médicamenteuses disponibles sur le marché français. in *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2013. Elsevier.
- [43] NV-F, L.-Z.K., Administration de médicaments par voie parentérale et incompatibilités physico-chimiques. 2006: p. 1-8.
- [44] [www.webphysique.fr/precipitation](http://www.webphysique.fr/precipitation).consulté le 15/01/2017
- [45] Lacoste, A. Incompatibilités physicochimiques. 2016. Available from:.consulté le 02/10/2017
- [46] NOUVEL, M. and A. LEPAPE, Administration des médicaments par voie parentérale: incompatibilités médicamenteuses physicochimiques. 2015.
- [47] Monte, S.V., et al., Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert opinion on drug safety*, 2008. **7**(5): p. 515-523.
- [48] Cohen, E.S., et al., Penetrating neck injuries: experience with selective exploration. *Southern medical journal*, 1987. **80**(1): p. 26-28.
- [49] Foinard, A., et al., Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Annals of intensive care*, 2012. **2**(1): p. 28.
- [50] Hendiani, J.A., et al., Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *The journal of pain*, 2003. **4**(4): p. 203-211.

- [51] Reedy, J.S., J.E. Kuhlman, and M. Voytovich, Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition: a case report and description of the high-resolution CT findings. *CHEST Journal*, 1999. **115**(3): p. 892-895.
- [52] Jack, T., et al., In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive care medicine*, 2012. **38**(6): p. 1008-1016.
- [53] Trissel, L.A., Handbook on injectable drugs. Vol. 1. 2001: American Society of Health-System Pharmacists.
- [54] Tollec, S., et al., Évaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d'autres médicaments intraveineux usuels. *Pharmactuel*, 2013. **46**(1).
- [55] Solidarités, M.d.l.S.e.d., Décret no 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2005.
- [56] Kahmann, I.V., et al., [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system"]. *Der Anaesthetist*, 2003. **52**(5): p. 409-412.
- [57] Guignard, B., L. Gschwind, and C. Fonzo-Christe, Les incompatibilités médicamenteuses en 2015: encore une mission du pharmacien d'établissement de santé? *Pharmactuel*, 2015. **48**(3).
- [58] Blot, S.I., F. Pea, and J. Lipman, The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced drug delivery reviews*, 2014. **77**: p. 3-11.

- [59] Perez, M., et al., Compatibility of medications during multi-infusion therapy: a controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 2015. **34**(2): p. 83-88.
- [60] Blanc, S.M. Conductance et conductivité d'une solution ionique. 1eS - Chap 05 ; Available from: <http://montblancsciences.free.fr> consulté le 10/10/2017
- [61] Rouessac, F., A. Rouessac, and D. Cruché, *Analyse chimique-6e éd.: Méthodes et techniques instrumentales modernes*. 2004: Dunod.
- [62] Griffiths, P.R. and J.A. De Haseth, *Fourier transform infrared spectrometry*. Vol. 171. 2007: John Wiley & Sons.
- [63] Trissel, L.A. and N.C. Leissing, *Trissel's Tables: Trissel's Tables of Physical Compatibility*. 1996: Multimatrix Incorporated.
- [64] NBT, D., Méthode pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux. 1997. **30**: p. 7-13.
- [65] Trissel, L.A., *Handbook on injectable drugs*. 2003.
- [66] de Moüy, D., et al., Détection et surveillance épidémiologique des résistances bactériennes aux antibiotiques en milieu communautaire. *Revue Française des Laboratoires*, 2001. **2001**(335): p. 31-36.
- [67] Farcas, F. and P. Touze, La spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF): Une méthode intéressante pour la caractérisation des ciments. *Bulletin des laboratoires des ponts et chaussées*, 2001(230): p. 1-106.

# 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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أنا أراقب الله في مهنتي
- أنا أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أنا أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أنا ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أنا 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.
- ألاحظي بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**بحث ودراسة عدم التوافقات الفيزيائية الكيميائية  
البصرية من نوعية الترسيب للمضادات الحيوية المستعملة  
عن طريق الحقن والمستخدمة عادة في خدمات الرعاية الصحية  
بوجود كاتيونات ثنائية التكافؤ.**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: سكينه عكروط**

المزودة في 15 غشت 1992

**لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة**

**الكلمات الأساسية:** مضاد حيوي - كاتيون - حقنة - عدم التكافؤ - ترسيب.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس	السيد: مصطفى الضراوي
مشرف	أستاذ في الكيمياء التحليلية
	السيد: مصطفى بوعطية
	أستاذ في الكيمياء التحليلية
	السيد: عبد الله دامي
	أستاذ في الكيمياء الحيوية
أعضاء	السيد: محمد معيوط
	أستاذ في قانون الصيدلة
	السيد: رشيد النجاري
	أستاذ في علم الصيدلة النباتية