



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

NUTRITION CLINIQUE
et **MÉTABOLISME**

Nutrition clinique et métabolisme xxx (2016) xxx–xxx

Revue générale

Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie[☆]

Drug incompatibility and parenteral nutrition in the newborn

Caroline Fonzo-Christe^{a,*}, Lucie Bouchoud^{a,2}, Riccardo Pfister^{b,2}

^a Service de pharmacie, hôpitaux universitaires de Genève (HUG), rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14, Suisse

^b Service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques, hôpitaux universitaires de Genève (HUG), rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14, Suisse

Reçu le 22 juillet 2016 ; accepté le 3 octobre 2016

Résumé

L'utilisation de médicaments injectables en néonatalogie pose des défis particuliers conduisant à des difficultés de préparation et d'administration et à un risque d'erreurs médicamenteuses élevé. L'administration intraveineuse simultanée de médicaments et de mélanges de nutrition parentérale (NP), avec ou sans lipides, est une pratique courante en néonatalogie. Le risque d'incompatibilités physico-chimiques est élevé et des conséquences cliniques sévères ont été rapportées (embolies pulmonaires et rénales). Les données de compatibilité sont souvent lacunaires pour une grande majorité de médicaments fréquemment utilisés chez le nouveau-né, nécessitant une appréciation au cas par cas de la répartition des perfusions sur les différentes voies disponibles. Le pharmacien clinicien de par sa compréhension des phénomènes physico-chimiques en lien avec les incompatibilités médicamenteuses est une ressource utile pour le personnel médico-soignant dans la gestion et la prévention de cette problématique.

© 2016 Association pour le développement de la recherche en nutrition (ADREN). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Incompatibilités ; Nouveau-né ; Nutrition parentérale

Abstract

Drug administration in neonatology is challenging and may lead to preparation and administration difficulties associated with a high risk of drug errors. Concomitant administration of drugs and parenteral nutrition (PN), with or without lipid emulsion, is a common practice in the neonates. There is a high risk of physico-chemical incompatibilities with rare but serious consequences such as pulmonary and renal embolism. There is a lack of data on compatibility for the majority of drugs used for co-infusions in neonates. An individualized approach is required to manage drugs and PN administrations. Clinical pharmacists may help physicians and nurses in the unit to better understand and prevent drug incompatibilities.

© 2016 Association pour le développement de la recherche en nutrition (ADREN). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Drug incompatibility; Newborn; Parenteral nutrition

1. Introduction. Administration de médicaments injectables en néonatalogie

L'administration de médicaments injectables en néonatalogie est fréquente et pose des défis particuliers, en raison notamment de débits de perfusion particulièrement faibles, d'apports volumiques et d'accès veineux restreints et des besoins caloriques importants [1]. Pour le médicament, cela implique des volumes faibles mais à haute concentration, une dilution fréquente dans des solutés glucosés, avec parfois des viscosités importantes. Il en résulte des difficultés de préparation et d'administration

[☆] Ce manuscrit a été présenté sous forme de conférence lors des XLVI^e Journées nationales de néonatalogie de Paris en mars 2016 et publié dans le livre des JNN (Progrès en néonatalogie, Vol. 36, Association de néonatalogie de Port-Royal). Le Prof Pierre-Henri Jarreau, éditeur du livre des JNN (service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpital Cochin, hôpitaux universitaires Paris Centre) nous a donné l'autorisation de soumettre le manuscrit pour publication.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caroline.fonzo-christe@hcuge.ch (C. Fonzo-Christe).

¹ C. Fonzo-Christe a effectué la recherche de littérature et rédigé l'article.

² L. Bouchoud et R. Pfister ont révisé le manuscrit.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.001>

0985-0562/© 2016 Association pour le développement de la recherche en nutrition (ADREN). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

pour le personnel médico-soignant et un risque d'erreurs particulièrement élevé [2–4]. Il n'est souvent pas possible de faire autrement que d'administrer plusieurs médicaments injectables par la même voie veineuse, ce qui induit un risque important d'incompatibilités physico-chimiques.

2. Incompatibilités médicamenteuses : généralités

Les incompatibilités médicamenteuses – à distinguer des interactions médicamenteuses qui se produisent *in vivo* et impliquent des processus pharmacocinétiques de l'organisme ou des mécanismes pharmacodynamiques – surviennent en principe avant d'atteindre le patient, majoritairement dans une poche ou une ligne de perfusion, et sont la conséquence de réactions physiques ou chimiques [5]. Les incompatibilités physiques sont généralement visibles et se manifestent par l'apparition d'un trouble ou d'un précipité, un changement de couleur ou la formation d'un gaz. Ces réactions peuvent concerner plusieurs médicaments entre eux, mais aussi des médicaments avec des solvants ou des excipients contenus dans les médicaments ou avec le matériel de perfusion utilisé (plastiques des poches, tubulures, robinets et prolongateurs, filtres en ligne). Les incompatibilités chimiques, généralement invisibles, conduisent à une altération du principe actif par une réaction chimique (ex. oxydoréduction, hydrolyse), entraînant une diminution de l'effet thérapeutique ou rarement l'apparition de produits de dégradation toxiques [6].

Les données en matière de compatibilité des mélanges effectués aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie sont malheureusement souvent lacunaires. Dans une étude réalisée en milieu de soins intensifs de pédiatrie sur 19 patients, plus de 2 médicaments étaient administrés en parallèle chez 69 % des patients hospitalisés (>3 médicaments chez 23 % des patients), 3,4 % de ces associations étant incompatibles et 10,3 % non évaluées dans la littérature [7]. Plus récemment, dans une unité de soins intensifs de néonatalogie, seul 4 % des mélanges de médicaments administrés de manière concomitante (« en Y ») étaient documentés comme compatibles. Dans 74 % des cas, les mélanges étaient incompatibles ou non documentés [8].

Les deux grands facteurs de risque pour la survenue d'incompatibilités en Y sont l'administration de solutions peu diluées à haute concentration (par exemple dans un contexte de restriction hydrique exigeant une concentration des solutions administrées tel qu'en néonatalogie) et l'augmentation du temps de contact entre les solutions lors de l'utilisation par exemple de prolongateurs entre les lignes de perfusion ou lors de faible débit [9]. Les incompatibilités physico-chimiques entre médicaments intraveineux sont des événements indésirables médicamenteux qui peuvent être prévenus. Leur détection peut avoir un impact élevé sur l'efficacité et la sécurité de la pharmacothérapie. Éviter leur survenue fait partie des cinq domaines identifiés et à prioriser dans la prévention des erreurs liées à l'administration des médicaments injectables, avec les problématiques d'asepsie, de durée d'administration, de prescription incomplètes et d'absence de contrôle visuel de la préparation [10].

3. Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale

Les mélanges de nutrition parentérale (NP) sont des mélanges complexes et labiles de macro- (protéines, glucose, lipides) et micro-nutriments (électrolytes, vitamines, éléments-traces). On parle de NP binaire (également rapporté sous le terme « 2-in-1 » ou *total parenteral nutrition admixture* [TPN]) en l'absence de lipides (administration séparée) et de NP ternaire (également rapporté sous le terme *all-in-one* [AIO] ou « 3-in-1 » ou *total nutrient admixtures* [TNA]) lorsque la poche contient les trois macro-nutriments dans le mélange [11].

Comme pour les médicaments entre eux, des incompatibilités physico-chimiques sont possibles entre les médicaments administrés sur la même voie que les mélanges de NP. Un guide complet sur les mécanismes des réactions entre NP et médicaments a été publié par le club des pharmaciens de la Société française de nutrition entérale et parentérale (SFNEP) avec des recommandations utiles pour la pratique [12]. Seuls quelques aspects sont détaillés ci-après.

Les incompatibilités physiques peuvent conduire à l'apparition de précipités. La formation de phosphate de calcium peu soluble a été largement rapportée dans la littérature depuis plus de 30 ans. Le risque de précipitation a pu être largement réduit par le remplacement des sels de calcium et de phosphate anorganiques par des sels organiques, moins à risque de précipitation [13]. Dans les NP ternaires, les réactions d'incompatibilités peuvent provoquer la dénaturation de l'émulsion lipidique, avec l'apparition d'un crémage ou dans les cas extrêmes à une rupture de l'émulsion. L'albumine est ainsi incompatible avec les NP ternaires, une rupture de l'émulsion (séparation en deux phases) a été observée dans les 10 minutes suivant le mélange des deux composés [14,15]. En revanche, aucune réaction n'est observée lors du mélange d'albumine avec une NP binaire [14]. En l'absence d'autres voies disponibles, l'administration d'albumine en Y de la NP binaire est possible [16].

Les incompatibilités chimiques auront pour conséquence une altération de certains nutriments (vitamines, éléments-traces) et donc des propriétés nutritionnelles du mélange de NP [17]. Des réactions d'oxydoréduction entre les éléments-traces et certains acides aminés sont possibles, conduisant à la formation de complexes insolubles. Des cas de coloration noire de filtres en ligne ont été par exemple rapportés dans la littérature suite à une réaction entre la cystéine et le cuivre contenu dans des mélanges binaires [18,19].

L'évaluation de la compatibilité chimique nécessite des moyens analytiques complexes. Il est ainsi courant de déterminer la compatibilité entre la NP et les médicaments uniquement sur des paramètres physiques. Les données disponibles reposent ainsi souvent sur une compatibilité physique du mélange pendant un temps donné et une dégradation chimique ne peut ainsi être exclue. D'autre part, les mélanges de NP étant souvent individualisés aux besoins d'un patient, leur composition est variable et ne correspond pas forcément aux mélanges pour lesquels des données sont disponibles. La détection d'une incompatibilité est en outre rendue difficile dans une NP ternaire en raison

de l'opacité de l'émulsion. La décision d'une administration conjointe de médicaments avec la NP requiert ainsi toujours une appréciation des bénéfices et des risques pour le patient, et des alternatives possibles [12].

4. Incompatibilités médicamenteuses : conséquences cliniques

Les incompatibilités physiques conduisant à la formation d'un précipité peuvent provoquer une obstruction des cathéters, des phlébites et des embolies pulmonaires ou rénales chez le patient. Des embolies secondaires à la précipitation de médicaments n'ont été documentées que dans quelques rares cas, mais avec des conséquences parfois létales, notamment lors de la précipitation de calcium phosphate provenant de nutrition parentérale administrée au long cours [20–22]. Plus récemment, l'observation de plusieurs cas de précipitation de complexes de ceftriaxone et de calcium au niveau rénal et pulmonaire chez des nouveau-nés, principalement prématurés, ont été rapportés dans la littérature [23]. L'administration de la ceftriaxone et du calcium avait été faite par des voies différentes et à des moments différents chez certains nouveau-nés, suggérant une précipitation *in vivo*. Les risques cardio-pulmonaires de cette incompatibilité chez le nouveau-né sont réels et doivent être connus [24]. L'information officielle des produits à base de ceftriaxone a ainsi été modifiée et contre-indique son utilisation « chez les nouveau-nés (≤ 28 jours) qui ont besoin (ou auront probablement besoin) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues de solutions contenant du calcium, par ex. pour la nutrition parentérale, en raison du risque de formation de précipités de calcium-ceftriaxone » [25].

Qui dit précipitation dit formation de particules visibles ou invisibles dans la solution. Les normes édictées par la Pharmacopée européenne pour les solutions pour perfusion et solutions injectables sont de [26] :

- récipient avec volume > 100 mL : max. 25 particules de taille $\geq 10 \mu\text{m/mL}$ de solution et max. 3 particules de taille $\geq 25 \mu\text{m/mL}$;
- récipient avec volume < 100 mL : max. 6000 particules de taille $\geq 10 \mu\text{m/récipient}$ et max. 600 particules de taille $\geq 25 \mu\text{m/récipient}$.

Indépendamment d'une réaction d'incompatibilité, il a été démontré que la charge particulaire des NP administrées en néonatalogie était particulièrement élevée et pouvait conduire à la survenue de granulomes de l'artère pulmonaire [27]. D'autres études montrent des résultats similaires, avec une charge particulaire des NP et des solutions intraveineuses utilisées en soins intensifs pédiatriques très élevée [28,29]. Les particules analysées variaient en taille de $< 5 \mu\text{m}$ à $> 100 \mu\text{m}$ et étaient d'origine très diverse (verre, silicone, calcium, phosphate, sodium, potassium, aluminium). La réduction de la charge particulaire par la mise en place de filtres en ligne est ainsi préconisée lors d'administration de NP par la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN). Un

filtre à $0,22 \mu\text{m}$ est préconisé pour la partie aqueuse de la nutrition (NP binaire) et un filtre à $1,2$ à $1,5 \mu\text{m}$ pour les émulsions lipidiques ou les NP ternaires, en raison de la taille des globules lipidiques [30]. Les bénéfices de la mise en place de filtres en ligne sur les voies veineuses de patients pédiatriques aux soins intensifs ont été démontrés également en termes de réduction des risques de complications générales et de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le coût additionnel des filtres en ligne était compensé dans cette étude par une réduction de la ventilation mécanique et de la durée de séjour en soins intensifs [31].

5. Incompatibilités médicamenteuses : gestion

De nombreux ouvrages de références et bases de données contenant des résultats de tests d'incompatibilités existent mais leur accès est souvent payant [32–34]. Le recours à ces ouvrages et bases de données est utile mais, comme déjà indiqué, il est rare que la composition de la NP et le type de lipides utilisés, pour lesquels des données existent, correspondent à la situation clinique. Par exemple, les émulsions lipidiques de 2^e et 3^e génération sont plus stables que celles de 1^{re} génération. Il s'agit de considérer quel type de lipides a été utilisé dans les tests pour décider d'une éventuelle compatibilité avec un médicament.

L'extrapolation des données doit ainsi se faire avec précaution, en tenant compte des particularités de la NP administrée (teneur en calcium ou magnésium, héparine, type de lipides utilisés) pour pondérer l'évaluation de la compatibilité. Lorsque des données de compatibilité existent, il est possible d'administrer la NP et le médicament en Y. De manière générale, le branchement en Y doit être fait au plus proche du patient afin de limiter le temps de contact entre la NP et le médicament. De plus, le recours à des filtres en ligne est recommandé pour diminuer la charge particulaire. Ils apportent une sécurité supplémentaire au cas où un médicament précipiterait. En présence de données d'incompatibilité, il est clairement contre-indiqué d'administrer la NP et/ou l'émulsion lipidique et le médicament de manière concomitante en raison des risques pour le patient [12].

En néonatalogie, les données de compatibilités sont souvent absentes [8]. La décision d'une administration concomitante de médicaments et/ou de NP doit être prise en fonction du contexte. La gestion des questions de compatibilité de médicaments ou de nutrition parentérale fait partie intégrante des missions du pharmacien mettant à disposition des informations sur le médicament [35]. Le pharmacien clinicien peut ainsi apporter une réelle valeur ajoutée par son analyse de la situation en pratique et son expertise dans la compréhension des phénomènes physico-chimiques en lien avec les incompatibilités.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Sherwin CMT, Natalie J, Medlicott NJ, Reith DM, et al. Intravenous drug delivery in neonates: lessons learnt. *Arch Dis Child* 2014;99:590–4.

- [2] Uppal N, Yasseen B, Seto W, et al. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. *CMAJ* 2011;183:E246–8.
- [3] Chedoe I, Molendijk H, Hospes W, et al. The effect of a multifaceted educational intervention on medication preparation and administration errors in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F449–55.
- [4] De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, et al. International risk and pharmaco-economic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units. *Int J Qual Health Care* 2010;22:170–8.
- [5] Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:348–57.
- [6] Anonyme. IV rounds. What you should know about drug compatibility. *Nursing* 2008;38:15.
- [7] Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, et al. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000;22:88–91.
- [8] Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen TW. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child* 2010;95:745–8.
- [9] Rosenthal K. Preventing IV drug incompatibilities. In: Labus DM, Bilotta K, Terry DP, editors. *IV Therapy Made Incredibly Easy*. 3^e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- [10] Bertsche T, Niemann D, Mayer Y, et al. Prioritising the prevention of medication handling errors. *Pharm World Sci* 2008;30:907–15.
- [11] Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al. Neonatology/paediatrics – guidelines on parenteral nutrition, chapter 13. *GMS Ger Med Sci* 2009;7:1–23.
- [12] Bouchoud L, Duchêne ML, Corriol O, et al. Nutrition parentérale et médicaments : modalités d'une administration concomitante. *Nutr Clin Metab* 2013;27:263–8.
- [13] Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, et al. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:542–5.
- [14] Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Klingmuller M, et al. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:416–24.
- [15] Ambados F. Destabilization of fat emulsion in total nutrient admixtures by concentrated albumin 20 % infusions. *Aust J Hosp Pharm* 1999;29:210–2.
- [16] Robinson CA, Sawyer JE. Y-Site compatibility of medications with parenteral nutrition. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2009;14:48–56.
- [17] Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998;14:697–706.
- [18] Hanff LM, Van Westerop JJM, Koch BCP, et al. Incompatibility of trace element copper with amino acids in pediatric parenteral nutrition. *Eur J Hosp Pharm* 2015;22:304–5.
- [19] Foinard A, Perez M, Barthélémy C, et al. In Vitro assessment of interaction between amino acids and copper in neonatal parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015 [pii: 0148607115571967. Epub ahead of print].
- [20] Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:209–13.
- [21] Hill SE, Heldman LS, Goo ED, Whippo PE, Perkinson JC. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:81–7.
- [22] McNearney T, Bajaj C, Boyars M, Cottingham J, Haque A. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci* 2003;48:1352–4.
- [23] Monte SV, Prescott WA, Johnson KK, Kuhman L, Paladino JA. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:515–23.
- [24] Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics* 2009;123:e609–13.
- [25] Swissmedic. Information sur le médicament. <http://www.swissmedicinfo.ch/> [site visité le 22 juillet 2016].
- [26] Pharmacopée européenne 8.0, chap. 2.9.19. EDQM; 2014. p. 343.
- [27] Puntis JWL, et al. *Arch Dis Child* 1992;67:1475–7.
- [28] Jack T, et al. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010;36:707–11.
- [29] Ball PA, et al. Particulate contamination in parenteral nutrition solutions: still a cause for concern? *Nutrition* 2001;17:926–9.
- [30] Koletzko, et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41.(Suppl. 2).
- [31] Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Koditz H, Wessel A, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2012;38:1008–16.
- [32] Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 18^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacy; 2015. p. 1280.
- [33] Tom. King Guide to Parenteral Admixtures. King Guide Publications, Inc; 2016 [en ligne] <http://www.kingguide.com> (site visité le 22 juillet 2016).
- [34] DRUGDEX System (Micromedex 2.0). Truven Health Analytics; 2012–2016 [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 22 juillet 2016).
- [35] Ghaibi S, Ipema H, Gabay M. ASHP guidelines on the pharmacist's role in providing drug information. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:573–7.