

Compatibilité de l'acétylcystéine injectable lors de son administration en Y avec d'autres médicaments usuels

Jean-Marc Forest^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Patrice Hildgen³, D.Pharm., Ph.D.

¹Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 1^{er} novembre 2013; Accepté après révision par les pairs le 14 mars 2014

Résumé

Objectif : Il n'existe que peu de données publiées sur la compatibilité de l'acétylcystéine intraveineuse avec d'autres médicaments. Le but de ce travail vise à dresser une liste de médicaments compatibles avec l'acétylcystéine lorsqu'ils lui sont mélangés.

Méthode : Les tests de compatibilité visuelle effectués consistaient en des vérifications de la présence ou non de précipitation dans des mélanges de 1 mL d'acétylcystéine injectable et de plusieurs autres médicaments.

Résultats : Nous notons une incompatibilité visuelle de l'acétylcystéine avec l'acyclovir, l'amphotéricine B, la céfazoline, la cyclosporine, l'érythromycine, l'insuline et la méthylprednisolone. Les tests concernant l'adrénaline, l'aminophylline, la céfurixime, la chlorpromazine, la cloxaciline, la dexaméthasone, le dextrose à 50 % et le métronidazole laissent planer quelques doutes, le mélange de ces substances à l'acétylcystéine n'est donc pas recommandé. Plusieurs autres médicaments sont toutefois visuellement compatibles avec l'acétylcystéine lors d'une administration en Y.

Conclusion : Ce protocole a permis d'établir de nombreuses données de compatibilité entre l'acétylcystéine et plusieurs médicaments. Toutefois, ces données ne sont que des observations visuelles, et des tests physico-chimiques formels confirmant les résultats seraient requis.

Mots-clés : Acétylcystéine, administration en dérivé, administration en Y, compatibilité visuelle

Introduction

Nos centres hospitaliers utilisent l'acétylcystéine dans de nombreuses indications. Administrée par voie intraveineuse ou orale, l'acétylcystéine est le principal antidote utilisé lors d'intoxication aiguë, accidentelle ou volontaire, à l'acétaminophène. L'un de ses principaux usages est toutefois en inhalation pour la lyse du mucus pulmonaire dans les cas de chirurgie ou de fibrose kystique. Elle est aussi administrée par voie orale ou rectale dans les cas d'obstruction intestinale distale¹. Le personnel infirmier du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine disposant de peu d'information sur sa compatibilité intraveineuse avec d'autres médicaments, une étude a été entreprise pour l'élaboration des compatibilités et des incompatibilités de l'acétylcystéine avec d'autres médicaments d'usage courant lors de leur administration concomitante en Y. Les tests visuels, bien qu'ils ne soient pas parfaits, permettent d'apporter des éléments de réponse intéressants à ces questions très importantes sur le plan clinique^{2,3}.

Méthode

Dans le cadre des laboratoires de physico-chimie de première année au baccalauréat de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, les étudiants ont été mis à contribution pour tester les compatibilités des médicaments. Ils ont travaillé en équipes de deux. Étant donné leur nombre, chaque série de tests de compatibilité a été réalisée en duplicata, voire en triplicata. Le médicament de référence testé est l'acétylcystéine générique de la compagnie Sandoz (Lot : 132813), auquel chaque équipe d'étudiants a ajouté un autre médicament.

Pour effectuer ces tests, ils ont mélangé 1 mL de chacun des deux médicaments dans un tube à essai ou éprouvette et ils ont procédé à une lecture visuelle de la limpidité de la solution qui en résultait au temps zéro, puis toutes les quinze minutes pendant quatre heures. L'expérience a démontré que la période de contact la plus longue possible entre deux médicaments en tubulure lors de leur administration en Y est d'environ trois heures pour les prématurés, soit les patients recevant des médicaments intraveineux au plus faible débit possible. Par mesure de précaution, un temps d'observation de quatre heures

a été retenu, comme ce fut le cas dans plusieurs études précédentes, toutes réalisées selon un protocole de base similaire²⁻⁹. Les tests ont été faits sous éclairage normal, à la température ambiante et en duplicata, voire en triplicata dans quelques cas, par deux ou trois équipes d'étudiants différentes³⁻⁹. Une loupe grossissant de trois fois la vision normale était disponible au besoin. Si le moindre doute persistait, un examen de l'échantillon était effectué au microscope. Le seuil d'incompatibilité avait été fixé à cinq microns, et le microscope était doté d'un hématicimètre, permettant la mesure des particules visibles¹⁰. Tous les résultats ont ensuite été regroupés dans un même tableau de résultats par des moniteurs prévus pour l'encadrement du laboratoire. Ces derniers ont finalement informatisé les résultats. Il faut noter que si les duplicatas ne concordaient pas, le test était repris a posteriori par le professeur responsable du cours, soit le Dr Hildgen. Des variantes de la méthodologie employée dans cette étude ont déjà été publiées auparavant^{2,3,5-9}.

Résultats

Les résultats des différents tests sont présentés en deux tableaux distincts. Le tableau I dresse une liste complète des résultats révélant les compatibilités visuelles. Il s'agit ici de tous les mélanges pour lesquels aucun doute n'est survenu quant à la limpidité et à l'absence de toute particule visible. Le tableau II fait la liste des incompatibilités franches ainsi que des résultats douteux, pour lesquels les mélanges doivent être évités. Pour être notés au tableau des mélanges compatibles, les deux médicaments ne devaient engendrer aucun doute sur la limpidité du mélange. Dans le cas du tableau II, une cote est attribuée au mélange, soit incompatible ou douteux. Certains mélanges pouvaient occasionner des solutions troubles de façon transitoire ou encore comporter des filaments très fins et difficilement visibles. Si le moindre doute était présent, le mélange était toujours classé dans le tableau des incompatibilités afin de protéger le patient contre des conséquences éventuelles de l'administration particulière intraveineuse.

Discussion

L'administration en Y de médicaments intraveineux est la méthode la plus utilisée en milieu hospitalier. Dans le cas de l'acétylcystéine, les différents protocoles de traitement d'urgence toléreraient difficilement des interruptions pour permettre l'administration d'autres médicaments intraveineux. La connaissance des compatibilités est ici un atout majeur dans la réussite du traitement, d'où l'importance de compléter le plus possible les données fragmentaires de la littérature scientifique pour assurer un traitement ininterrompu. Le travail du personnel infirmier s'en trouve simplifié. De plus, même si l'arrêt de l'administration d'un médicament est toujours possible pour permettre celui de l'acétylcystéine, la connaissance de leur compatibilité permet d'éviter une mise en sandwich avec du chlorure de sodium à 0,9 % par exemple, ce qui simplifie les soins apportés au patient.

Une des méthodes employées pour exécuter un test de compatibilité consiste à additionner deux médicaments dans une proportion de un pour un sans tenir compte du soluté porteur²⁻⁹. En général, mais pas dans tous les cas, si deux médicaments sont compatibles à de fortes concentrations, ils le seront aussi une fois dilués^{2,3}. Il existe trois types principaux d'incompatibilité : chimique, pharmacologique et visuelle^{3,4}.

L'incompatibilité chimique peut ne produire aucune modification visible dans la préparation mais complètement inactiver l'une ou l'autre des substances, voire les deux médicaments en présence^{3,4}. Il y a donc une perte d'intégrité des molécules de départ, pouvant aller jusqu'à la création d'une substance potentiellement nocive. Des appareils plus sophistiqués, telle la chromatographie liquide à haute performance sont habituellement requis pour la détecter.

L'incompatibilité pharmacologique s'exprime par la perte d'efficacité de l'un ou des deux médicaments lorsqu'ils sont mélangés, soit une diminution ou même une absence de réponse du patient au médicament^{3,4}. Il faut un suivi adéquat des patients pour être en mesure de détecter ce type d'incompatibilité ou encore une solide connaissance des mécanismes d'action et des récepteurs impliqués.

Dans l'incompatibilité visuelle ou organoleptique, la présence d'un précipité et la grosseur des particules présentes démontrent l'importance de l'incompatibilité^{3,4}. Puisque cette dernière n'est que visuelle et non chimique ou pharmacologique, il est difficile de prévoir si l'effet pharmacologique recherché par les médicaments en présence sera obtenu ou non. Une partie de la dose pourrait être accessible au patient et réussir à produire un effet pharmacologique notable. De même, il est difficile de prévoir si un précipité provoquera ou non une thrombose vasculaire en bloquant les vaisseaux sanguins, bien qu'en général la taille des particules d'un précipité visible à l'œil est supérieure à celle maximale admissible. Il n'est toutefois pas possible de prévoir où le précipité ira se loger et quels en seront les effets sur les organes concernés. Si un tel doute existe, la prudence et habituellement l'abstention de l'administration sont de mise. Enfin, la seule compatibilité visuelle ne pourra pas garantir l'efficacité de l'un ou des deux constituants du mélange. Toutefois, dans plusieurs situations problématiques d'administration intraveineuse, notamment lorsqu'une seule voie est disponible ou encore comme il en est de l'acétylcystéine utilisée dans les cas d'intoxication d'urgence, ce type d'information est malgré tout très utile afin que le traitement soit entrepris dans les meilleurs délais. Les effets pharmacologiques des médicaments peuvent souvent être suivis en cours d'administration de même que le dosage plasmatique au besoin. Il est à noter qu'aucun aspect microbiologique n'a été pris en considération au cours de cette étude.

Dans ce présent travail, les résultats figurant au tableau I et présentant les médicaments visuellement compatibles sont simples. Les solutions mélangées au départ étaient limpides et le sont restées tout au long du processus de vérification. Ces résultats compatibles sont utilisables si on se rappelle qu'il ne s'agit que de compatibilité visuelle

Tableau I. Médicaments visuellement compatibles avec l'acétylcystéine 200 mg/ml

Médicaments	Concentration	Compagnie	Lot
Acétylcystéine	50 mg/ml	Sandoz	132263
Acétylcystéine 10 mL/fiole	200 mg/ml	Sandoz	132813
Amikacine	250 mg/ml	Sandoz	129565
Amiodarone	50 mg/ml	PPC	402104
Ampicilline	1000 mg	Novopharm	137619
Atropine	0,4 mg/ml	Sandoz	130206
Azithromycine	500 mg/ml	Pfizer	697288
Brétylium	50 mg/ml	Sandoz	126619
Caféine	10 mg/ml base	Sandoz	131607
Calcium (gluconate de)	100 mg/ml	PPC	401393
Calcium, chlorure	1,4 mEq/ml	Abbott	26-137-DK
Casponfungine	50 mg	Merck	N002600
Céfotaxime	1000 mg	Aventis	026984
Céfoxitine	1000 mg	Novopharm	568022
Ceftazidime	1000 mg	Glaxo	4858
Ceftriaxone	1000 mg	Roche	B29525
Ciprofloxacine	400 mg/200 mL	Bayer	2500LXP
Clindamycine	150 mg/ml	Sandoz	130333
Diazépam	5 mg/ml	Sandoz	128625
Digoxine	0,05 mg/ml	Sandoz	123101
Diphenhydramine	50 mg/ml	Sandoz	131620
Dopamine	3,2 mg/ml	Baxter	P183590
Dropéridol	2,5 mg/ml	Sandoz	128244
Enalapril	1,25 mg/ml	Merck	N001330
Fluconazole	2 mg/ml	Novopharm	854351
Furosémide	10 mg/ml	Sandoz	132239
Gentamicine	40 mg/ml	Sandoz	130583
Héparine	1000 ui/ml	PPC	401416
Hydralazine	20 mg/amp	Novartis	C4E01341
Hydrocortisone	250 mg	Novopharm	8101004
Labétalol	5 mg/ml	Sandoz	13583
Lidocaine 1%	1 mg/ml	Astra Zeneca	9919276-1
Mannitol	250 mg/ml	Hospira	34-375-DK
Midazolam	5 mg/ml	Sandoz	129295
Milrinone	1 mg/ml	PPC	401762
Multivitamines	Fiole de 5ml	Sandoz	131866
Nitroglycérine	5 mg/ml	Omega	6C117
Norépinéphrine	1 mg/ml	Sandoz	130214
Pénicilline G	5 millions UI	PPC	601080
Pipéracilline	4 g	Mayne pharma	P401MC5
Pipéracilline-Tazobactam	4,5 g	Wyeth/Aayerst	B42213
Potassium (chlorure)	2 mEq/ml	Hospira	33-166-DK
Propranolol	1 mg/ml	Sandoz	127034
Ranitidine	25 mg/ml	Sandoz	129314

Médicaments	Concentration	Compagnie	Lot
Rocuronium	10 mg/ml	Organon	893739
Sodium (bicarbonate)	84 mg/ml	Abbott	34-189-EV
Ticarilline-acide clavulanique	3,1 g	Glaxo	217585
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	16 mg/ml 80 mg/ml	Glaxo	5L93
Vancomycine	500 mg	Hospira	32-930-TB-22
Vérapamil	2,5 mg/ml	Sandoz	128528

Tableau II. Médicaments visuellement incompatibles avec l'acétylcystéine 200 mg/ml

Médicaments	Concentration	Compagnie	Lot	Résultat
Acyclovir	50 mg/ml	PPC	401256	I
Adrénaline/Épinéphrine	1 mg/ml	Hospira	368188E01	D
Aminophylline	50 mg/ml	Abbott	95028NJ	D
Amphotéricine B	50 mg/fiole	Squibb	763306	I
Cefazoline	1000 mg	Novopharm	360157	I
Cefuroxime	750 mg	Glaxo	4595	D
Chlorpromazine	25 mg/ml	Sandoz	127154	D
Cloxacilline	2000 mg	Novopharm	137088	D
Cyclosporine	50 mg/ml	Novartis	S0017	I
Dexaméthasone	4 mg/ml	Sandoz	130448	D
Dextrose 50 %	500 mg/ml	Hospira	40-169-DK	D
Dobutamine	12,5 mg/ml	Sandoz	131225	D
Erythromycine	500 mg	Abbott	37-186-TB-21	I
Fentanyl	50 mcg/ml	Sandoz	133671	D
Insuline humaine (Humulin R ^{MD})	100 UI/ml	Lilly	9RZ58P	I
Méthylprednisolone	500 mg	Novopharm	7680904	I
Métronidazole	5 mg/ml	Hospira	40-083-NA	D

I : Incompatibilité franche avec précipitation et/ou turbidité; D : Douteux, pour lequel les résultats sont incertains

non chimiquement démontrée et donc sans que l'efficacité puisse être garantie. Cette nuance est importante à fournir au demandeur afin de dissiper toute ambiguïté²⁻⁴. Mais ce sont des résultats qui demeurent néanmoins tout à fait pertinents.

Les mélanges paraissant au tableau II ont très clairement démontré qu'un phénomène s'était produit et que des précipitations étaient apparues, si bien qu'ils ont été jugés incompatibles et ont été rejetés. Il est donc impossible de recommander de tels mélanges sans menacer la sécurité des patients. Pour les autres mélanges qualifiés de douteux, il n'y a pas eu de précipitation instantanée ou franche mais plutôt une apparition de nuages ou de très fins filaments. Toutefois, par souci de sécurité, il faut considérer ces mélanges comme incompatibles. En cas de doute, comme lorsqu'aucune donnée n'est disponible, il vaut mieux conseiller de s'abstenir de procéder à de tels mélanges.

Le fait que deux équipes indépendantes aient travaillé sur le même test aide à en garantir les résultats. La très grande majorité des résultats concernant un même mélange

corroboraient, et si un doute subsistait, le mélange était testé une troisième fois. Il faut toutefois rappeler que toutes les lectures reposaient sur l'œil humain, un instrument ayant ses limites.

L'étude a été réalisée sans consultation préalable des données des deux principaux ouvrages de référence publiés sous la direction de M. Lawrence A. Trissel afin d'éviter toute influence de leur part²⁻³. Après vérification, un seul médicament a été répertorié à la fois dans le *Handbook on injectable drugs* de Trissel et dans notre étude, et il s'agit de la ceftazidime³. Trissel rapporte qu'elle serait incompatible avec l'acétylcystéine, ce qui va à l'encontre de notre observation. Toutefois, l'incompatibilité rapportée par Trissel repose sur une étude ayant procédé à l'analyse chimique des concentrations et rapportant une perte de plus de 10 % de la concentration initiale en ceftazidime lors de sa mise en contact avec l'acétylcystéine. Il ne semble pas y avoir eu de changement visuellement perceptible du mélange. Notre étude n'étant basée que sur des résultats organoleptiques visuels, il est normal que ce type d'interaction nécessitant un appareillage plus complet

nous ait échappé. D'un point de vue pharmacologique, il serait probablement préjudiciable pour un patient de le priver d'un traitement urgent à l'acétylcystéine pour la seule raison qu'il reçoit également un traitement à la ceftazidime, surtout si cette dernière ne voit son efficacité que légèrement diminuée sans risque de précipitation pour le patient. Toutefois, ces contradictions confirment que les résultats d'études uniquement visuelles doivent être pris avec circonspection. Il faut garder présent à l'esprit le fait que des tests de compatibilité visuelle donnent des résultats incomplets. Idéalement, le recours à des tests visuels ET chimiques serait optimal, mais l'accessibilité au matériel requis pour la réalisation de tests chimiques en milieu hospitalier est souvent limitée²⁻⁴. De plus, si la conduite d'une série de tests visuels demeure relativement simple à effectuer, l'ajout de tests chimiques alourdirait considérablement le processus, bien qu'ils seraient extrêmement enrichissants.

Le seul autre médicament administré en Y et mentionné par Trissel est le céfépime pour lequel notre étude n'a malheureusement aucune donnée, ce médicament n'étant pas inscrit au formulaire du CHU Sainte-Justine. Pour sa part, le *Trissel's tables of physical compatibility* n'a même pas de section portant sur l'acétylcystéine².

Il faut également prendre en compte le fait que tous nos tests ont été effectués sur des solutions concentrées. Il est possible que les dilutions moins concentrées employées en clinique diminuent le risque d'incompatibilité^{2,3}. Il serait important de refaire les tests des mélanges jugés incompatibles en variant les dilutions si des utilisations spéciales le justifient. Dans ce contexte, il faudrait établir quelles sont les concentrations standards ou usuellement utilisées en clinique de manière à ajuster les préparations étudiées à celles réellement utilisées. Une consultation plus élargie des différents cliniciens concernés serait également souhaitable, de même que la fixation de concentrations maximales sécuritaires lors des administrations.

Conclusion

Le mélange d'un volume égal d'acétylcystéine avec d'autres médicaments injectables pendant une période de quatre heures nous a permis d'établir visuellement la compatibilité ou l'incompatibilité des diverses substances. Ainsi, il y a une incompatibilité visuelle franche entre l'acétylcystéine injectable et les médicaments suivants : l'acyclovir, l'amphotéricine B, la céfazoline, la cyclosporine, l'érythromycine, l'insuline et la méthylprednisolone. Les tests concernant l'adrénaline, l'aminophylline, la céfuroxime, la chlorpromazine, la cloxacilline, la dexaméthasone, le dextrose à 50 % et le métronidazole laissent planer quelques doutes, si bien que leur administration concomitante avec l'acétylcystéine n'est pas recommandée.

Les autres médicaments testés n'ont révélé aucun signe d'incompatibilité. La méthodologie employée pour ces tests n'est pas sans faille, mais elle permet leur administration sécuritaire aux patients, sans toutefois garantir l'efficacité pleine et entière de la médication²⁻⁹. Plusieurs tests chimiques sont requis afin de déterminer sans équivoque la compatibilité ou l'incompatibilité entre ces produits, mais ils requièrent une technologie qui ne nous est pas accessible actuellement. Des études plus poussées en ce sens permettraient de consolider les résultats ou peut-être de les infirmer dans certains cas.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier la classe des étudiants de première année en pharmacie de l'automne 2006 à l'Université de Montréal pour sa précieuse collaboration dans le cadre des laboratoires de pharmacie physico-chimique, PHM-1232.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs. Les médicaments ont été fournis par le département de pharmacie du CHU de Sainte-Justine.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'acétylcystéine. Thomson Micromedex, 1974-2013. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 24 septembre 2013).
2. Trissel LA. Trissel's tables of physical compatibility. 1^{ère} éd. Lake Forest: Multimatrix;1996. 590 p.
3. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists;2013. 1254 p.
4. Dan NBT. Méthode pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux. *Pharmactuel* 1997;30:7-13.
5. Ferreira E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:17-20.
6. Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:193-6.
7. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2006;39:71-5.
8. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité des mélanges de morphine et de kétamine ou d'hydromorphone et de kétamine injectables lors de leur administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2007;40(suppl.2):23-7.
9. Legris ME, Valiquette ME, Lavoie A, Forest JM, Leclair G. Compatibilité physique par évaluation visuelle du salbutamol injectable lors de son administration en Y. *Pharmactuel* 2011;44:14-8.
10. United States. Pharmacopoeia XXV National Formulary 20 Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention Inc.:2002. 2675 p.

Abstract

Objectives: Few published data on the compatibility of intravenous acetylcysteine with other drugs are available. The aim of this research was to prepare a list of drugs compatible with acetylcysteine.

Method: The visual compatibility tests performed consisted in checking whether or not precipitation occurred in mixtures of 1 mL of injectable acetylcysteine and a number of other drugs.

Results: We observed visual incompatibility of acetylcysteine with acyclovir, amphotericin B, cefazolin, cyclosporine, erythromycin, insulin and methylprednisolone. The tests involving adrenaline, aminophylline, cefuroxime, chlorpromazine, cloxacillin, dexamethasone, 50% dextrose and metronidazole left some uncertainly. Mixing these substances with acetylcysteine is therefore not recommended. A number of other drugs were, however, visually compatible with acetylcysteine during Y-site administration.

Conclusion: This research has provided new information on the compatibility of acetylcysteine with other drugs. However, these data are based only on visual observations. Formal physicochemical tests are needed to confirm these findings.

Key words: Acetylcysteine, visual compatibility Y-site administration, Y-type administration