

Bulletin d'Informations de Pharmacovigilance

Volume 5, Numéro 8 &9, Août- Septembre 2008

Les critères pour le développement d'un système de vigilance efficace reposent sur la notification en nombre et en qualité, des EI par les professionnels de santé



Les modalités de dilution des produits injectables

Un indicateur de qualité dans le circuit du médicament

Mise au point

Les modalités de dilution des produits injectables

Un indicateur de qualité dans le circuit du médicament

Dr R. Benkirane & Dr S. Skalli

Contact

Pour signaler des effets indésirables ou pour toute demande d'information sur les produits de santé, communiquer avec le Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV)

Tél : 081 000 180

Fax : 037 77 71 79

Bloc-notes

Société Marocaine de Pharmacovigilance (www.smpv.ma)

Pour toute demande d'adhésion ou d'information, contactez le
037 68 64 64

Le centre Marocain de pharmacovigilance (CMPV) a colligé plusieurs événements indésirables liés à deux erreurs de dilution d'antibiotiques injectables. Afin d'éviter que ces erreurs ne se reproduisent, nous nous proposons de faire une mise au point sur le sujet.

La première erreur concerne la dilution de flucloxacilline dans un volume insuffisant de sérum salé par manque d'information du personnel infirmier sur les modalités de dilution du produit en question. En effet, sur le prospectus accompagnant le produit, on ne retrouvait aucune précision sur la dilution du produit en cas d'administration par voie intraveineuse, ces informations figuraient uniquement dans sa monographie disponible sur le Sedim®. Par conséquent, les modalités de dilution demeuraient au choix du personnel infirmier qui en l'absence de consignes précises, procédait systématiquement à la dilution de la poudre antibiotique dans un volume de 5 ml de sérum salé au lieu de 10ml.

Les manifestations observées chez tous les patients recevant la flucloxacilline par voie intraveineuse consistaient en des réactions loco régionales à type de nécroses cutanées au point d'injection du produit, à l'exception de deux patients qui avaient présentés une thrombose artérielle ayant abouti à l'amputation des doigts chez un patient et celle du bras chez le second.

Ces réactions rentrent dans le cadre du syndrome de Nicolau appelé également « Embolia cutis medicamentosa ». Il est caractérisé par une douleur aiguë survenant pendant ou juste après l'administration du produit, suivie par une pâleur et un érythème locaux, avec l'installation d'une nécrose et d'une chute d'escarre quelques jours plus tard. Le mécanisme sous-jacent relève d'une injection intramurale ou péri artérielle du produit associée à un spasme ou une thrombose artériels

Il est caractérisé par une douleur aiguë survenant pendant ou juste après l'administration du produit, suivie par une pâleur et un érythème locaux, avec l'installation d'une nécrose et chute d'eschare quelques jours plus tard. Le mécanisme sous-jacent relève d'une injection intramurale ou péri-artérielle du produit associée à un spasme ou une thrombose artériels.

Par ailleurs, la dimension des cristaux de pénicillines et l'aspect visqueux du produit favorisent le développement de ces réactions et la flucloxacilline a été décrite comme étant pourvoyeuse de propriétés phlebogéniques d'où l'intérêt de se conformer aux modalités de dilution du produit dans un volume suffisant et de respecter les bonnes pratiques d'administration intraveineuse des produits injectables (aspiration avant injection et injection lente). La prise en charge de ces réactions indésirables nécessite le recours à des médicaments vasodilatateurs ou des anticoagulants voire même une intervention chirurgicale.

Ces cas ont fait l'objet d'une alerte nationale discutée au niveau de la commission nationale de pharmacovigilance qui a amendé le laboratoire de rajouter sur le RCP du produit, les risques thrombogènes du produit ainsi que la nécessité de se conformer aux modalités de dilution du produit. La diffusion de ces informations auprès des services notificateurs a permis de corriger les pratiques de dilution du produit. Cependant des réactions similaires ont été décrites dans d'autres hôpitaux d'où la nécessité de renforcer la diffusion de cette information.

La seconde erreur a concerné la dilution d'ampicilline dans du sérum glucosé à 5%. La fréquence d'apparition de réactions d'intolérance (réactions cutanées avec ou sans prurit) anormalement élevée chez les patients traités au long cours par le produit a alerté le personnel soignant du service et conduit à des investigations dans ce sens. L'incrimination du lot du produit a été écartée car ces manifestations étaient observées uniquement dans ce service et ce depuis quelques temps. L'étude d'une possible incompatibilité physico-chimique entre l'ampicilline et le sérum glucosé a été envisagée d'autant plus qu'elle repose sur des arguments scientifiques et observationnels décrits dans la littérature. En effet, le sérum glucosé est un milieu acide (pH à 4), en présence d'ampicilline il se produit une dégradation rapide du produit. On observe une perte de 17% de son activité en 2 heures à 25°C et de 24% en 8 heures à 25°C^(1, 2). Les ions H⁺ apportés par le sérum glucosé vont attaquer l'atome soufre des pénicillines (exception faite pour la peniV) conduisant à l'ouverture des cycles lactame et thiazolidine responsables de l'inactivation du produit. Les produits de dégradation obtenus à savoir l'acide penicillénique et l'acide penillique sont biologiquement inactifs.

A noter que l'acide penicillénique est décrit comme étant responsable d'accidents de sensibilisation rencontrés avec les pénicillines, il se comporte comme un haptène et se combine avec des protéines fournissant un antigène responsable de manifestations allergiques. Ces constatations constituent une hypothèse probable à la survenue de ces nombreuses réactions d'intolérance observées. La transmission de ces informations au service concerné va permettre de corriger les pratiques et améliorer la tolérance du produit par les patients. Des investigations sont en cours au niveau du Laboratoire National de Contrôle du Médicament pour confirmer la stabilité physico-chimique du produit en présence du sérum glucosé.

CONCLUSION

Une prise de conscience réelle des risques liés à chaque étape du circuit des médicaments injectables est nécessaire. En absence de consignes écrites relatives à la dilution des médicaments injectables, les modalités restent au choix des infirmiers. Les véhicules les plus souvent utilisés sont le glucosé 5% et le chlorure de sodium 0.9%.

L'utilisation de l'eau pour préparation injectable est recommandée pour pallier à ce type d'erreur.

L'intervention du pharmacien hospitalier à ce propos, est incontournable pour conseiller et corriger les anomalies et les erreurs de dilution des produits injectables.

REFERENCES

1. Jacobs J, Nathan I, Superstine E et al. Ampicillin and carbenicillin stability in commonly used infusion solutions. *Drug Intell Clin Pharm* 1970 ; 4 : 204-8
2. Wyatt RG, Okamoto GA, Feigen RD. Stability of antibiotics in parenteral solutions. *Pediatrics* 1972; 42: 22-9.