



**HAL**  
open science

# Prévention des événements indésirables médicamenteux associés à la perfusion en anesthésie-réanimation : évaluation de l'impact de dispositifs médicaux de perfusion innovants

Aurélie Maiguy-Foinard

## ► To cite this version:

Aurélie Maiguy-Foinard. Prévention des événements indésirables médicamenteux associés à la perfusion en anesthésie-réanimation : évaluation de l'impact de dispositifs médicaux de perfusion innovants. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014. Français. NNT : 2014LIL2S017 . tel-01084808

**HAL Id: tel-01084808**

**<https://theses.hal.science/tel-01084808>**

Submitted on 20 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université du Droit et de la Santé-Lille 2**

**Ecole Doctorale Biologie Santé**

2014

N° Ordre :

**Thèse**

**Présentée pour l'obtention du grade de**

**Docteur de l'Université de Lille 2**

**Spécialité : pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé**

**Par Aurélie MAIGUY-FOINARD**

---

**PREVENTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX  
ASSOCIES A LA PERFUSION EN ANESTHESIE-REANIMATION :**

**Evaluation de l'impact de dispositifs médicaux de perfusion innovants**

---

**Soutenue publiquement le 01 juillet 2014**

**Membres du Jury**

**Examineurs :**

**Monsieur le Professeur Pascal ODOU**

**Monsieur le Professeur Laurent STORME**

**Monsieur le Professeur Rémi VARIN**

**Rapporteurs :**

**Monsieur le Professeur Jean-Daniel HECQ**

**Monsieur le Professeur Eric MAURY**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN**

## REMERCIEMENTS

*Aux Professeurs Eric Maury et Jean-Daniel Hecq pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail de thèse en acceptant d'en être les rapporteurs et pour l'honneur que vous me faites en participant au jury.*

*Aux Professeurs Pascal Odou, Laurent Storme et Rémi Varin pour avoir accepté d'être examinateurs de ce travail de thèse. C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse.*

*A mon directeur de thèse, le Professeur Bertrand Décaudin pour avoir accepté d'encadrer ce travail avec la gentillesse, la disponibilité, le soutien et les conseils avisés qu'il a pu me prodiguer durant ces trois années mais aussi pour l'autonomie dont j'ai bénéficié pour gérer mon temps et faire mes propres choix.*

*Aux Professeurs Bertrand Debaene et Gilles Lebuffe pour votre collaboration avec notre équipe et pour tous les travaux menés ensemble.*

*A Monsieur Philippe Buisson pour m'avoir donné l'opportunité d'évaluer et de communiquer sur son dispositif innovant l'Edelvaiss Multiline-8.*

*A tous les professionnels de santé côtoyés au cours de mon doctorat qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.*

*A toute l'équipe du laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière pour leur amitié et leur soutien et en particulier, à Christine, Nicolas et Damien pour les (re)lectures attentives et les conseils prodigués au quotidien.*

*Une pensée particulière pour Marie-Andrée dont la présence et la gentillesse vont beaucoup me manquer.*

*A tous mes amis doctorants dont le partage des joies et des galères du doctorat m'ont été d'un grand réconfort.*

*A mes parents, pour cette force qui me porte depuis tant d'années. Je ne vous serai jamais assez reconnaissante de m'avoir permis d'arriver là où j'en suis.*

*A mes beaux-parents pour leur soutien, leur disponibilité et leur gentillesse sans faille.*

*A Christian, mon "frère de cœur", que j'ai eu la joie et le bonheur de retrouver après toutes ces années d'absence.*

*A ma petite mamie.*

*A ma petite famille que j'aime tant,*

*Rodrigue, Charline & Flavien,*

*Je vous dédie ce travail.*

## PUBLICATIONS ET TRAVAUX

### Publications

- 1) Impact of infusion set characteristics on the accuracy of patient-controlled morphine administration: a controlled in-vitro study. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. *Anaesthesia* 2014; 69: 131-6.
- 2) Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: e107-12.
- 3) The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. *Anesth Analg* 2013; 116: 101-6.
- 4) Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 28.

### Communications orales

- 1) "Est-on certain d'administrer ce que l'on prescrit ? L'exemple de l'ACP morphine".  
Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P
  - XX<sup>èmes</sup> Journées Lilloises d'Anesthésie et de Réanimation (JLAR), 04-05 avril 2013, Lille, France
- 2) "Impact de la conception du montage de perfusion sur la précision des doses de morphine délivrées en analgésie contrôlée par le patient". Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P
  - 42<sup>ème</sup> Congrès International de Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), 15-17 janvier 2014, Paris, France

## Communications affichées

- 1) "The Impact on Drug Mass Flow Rate of Interrupting and Resuming Carrier Fluid Flow: An In Vitro Study on a Multi-Lumen Infusion Device". *Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P*
  - European Society of Anaesthesiology Euroanaesthesia (ESA), 09-12 juin 2012, Paris, France
  
- 2) "The impact on drug mass flow rate during multi-infusion therapy: an in vitro study on a new multi-lumen infusion device". *Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P*
  - European Society of Anaesthesiology Euroanaesthesia (ESA), 01-04 juin 2013, Barcelone, Espagne
  
- 3) "Impact of infusion set design on the accuracy of morphine patient-controlled administration: an in vitro study". *Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P*
  - American Society of Anesthesiologists Anesthesiology Annual Meeting (ASA), 12-16 octobre 2013, San Francisco, Etats-Unis
  
- 4) "Impact of multi-lumen infusion device on the occurrence of physical drug incompatibilities: a controlled in vitro study". *Perez M, Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P*
  - 18th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), 11-13 mars 2013, Paris, France
  
- 5) "Impact of multi-lumen infusion devices on the occurrence of known drug physical incompatibility: a controlled in vitro study". *Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P*
  - American Society of Anesthesiologists Anesthesiology Annual Meeting (ASA), 13-17 octobre 2012, Washington, Etats-Unis

- 6) "Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility". *Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P*
- 41st Symposium of European Society of Clinical Pharmacy (ESCP), 29-31 octobre 2012, Barcelone, Espagne



## TABLE DES MATIERES

I	Introduction .....	7
PARTIE GENERALE .....		9
II	Facteurs influençant le débit massique des médicaments administrés au patient au cours de perfusions intraveineuses .....	10
II.A	Introduction .....	10
II.B	Perfusion par gravité .....	13
II.B.1	Principe .....	13
II.B.2	Inconvénients de la perfusion par gravité .....	15
II.C	Perfusion par pression .....	23
II.C.1	Pompe à perfusion .....	23
II.C.2	Pousse-seringue électrique .....	28
II.D	Paramètres supplémentaires influençant la délivrance des médicaments par voie intraveineuse .....	43
II.D.1	Interactions contenant-contenu .....	43
II.D.2	Incompatibilités physico-chimiques .....	46
II.D.3	Filtres en ligne .....	48
II.D.4	Valves anti-retour et valves anti-siphon .....	50
II.D.5	Valves bidirectionnelles .....	56
II.D.6	Tubulures de perfusion .....	58
II.D.7	Cathéters .....	63
II.D.8	Montage de perfusion .....	68
II.E	Discussion-conclusion .....	84
PARTIE EXPERIMENTALE .....		87
III	Prévention des variations intempestives de débit massique médicamenteux .....	88
III.A	Evaluation de la capacité d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières à prévenir les variations intempestives de débit massique dans un contexte de multiperfusion et lors d'un arrêt/reprise de l'hydratation : étude <i>in vitro</i> utilisant un nouveau dispositif de perfusion multilumières à très faible volume interne .....	88
III.A.1	Introduction .....	88
III.A.2	Matériels et méthodes .....	89
III.A.3	Résultats .....	94
III.A.4	Discussion .....	98
III.B	Impact de la conception du montage de perfusion sur la précision des doses de morphine administrées en analgésie contrôlée par le patient : étude expérimentale menée <i>in vitro</i> .....	102
III.B.1	Introduction .....	102
III.B.2	Matériels et méthodes .....	103

III.B.3	Résultats .....	107
III.B.4	Discussion.....	111
IV	Prévention des incompatibilités médicamenteuses.....	114
IV.A	Evaluation de la capacité d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières à prévenir les incompatibilités médicamenteuses : étude expérimentale <i>in vitro</i> .....	114
IV.A.1	Introduction .....	114
IV.A.2	Matériels et méthodes .....	115
IV.A.3	Résultats .....	120
IV.A.4	Discussion.....	123
IV.B	Quantification de la perte de médicament lors d'une incompatibilité médicamenteuse : étude <i>in vitro</i> avec l'exemple de l'incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam .....	127
IV.B.1	Introduction .....	127
IV.B.2	Matériels et méthodes .....	128
IV.B.3	Résultats .....	132
IV.B.4	Discussion.....	135
V	Conclusion .....	138
VI	Références.....	143

## LISTE DES ABREVIATIONS

AUC :	<i>Area under curve</i> (aire sous la courbe)
CVC :	Cathéter veineux central
G :	Gauge
IV :	Intraveineux
L :	Longueur
NA :	Noradrénaline
PAS :	Pression artérielle systolique
PCA :	<i>Patient-controlled analgesia</i> (analgésie contrôlée par le patient)
PE :	Pharmacopée Européenne
PI :	Pression interne
PICC :	<i>Peripheral inserted central cathéter</i> (cathéter central à insertion périphérique)
PS :	Pousse-seringue
PVC :	<i>Polyvinyl chloride</i> (polychlorure de vinyle)
PE :	Polyéthylène
PUR :	Polyuréthane
Réf. :	Référence
V :	Volume interne
VAR :	Valve anti-retour
VAS :	Valve anti-siphon

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Présentation de l'algorithme de recherche utilisé à partir de mots-clés sur le thème des facteurs influençant le débit massique des médicaments administrés au patient par voie IV.....	11
<b>Figure 2.</b> Représentation schématique des deux grands modes de perfusion : par gravité et par pression.....	13
<b>Figure 3.</b> Schéma d'une tubulure de perfusion.....	14
<b>Figure 4.</b> Principe d'une pince à roulette.....	14
<b>Figure 5.</b> Variation du volume d'une goutte.....	16
<b>Figure 6.</b> Nombre de gouttes par mL en fonction du débit de perfusion et du fluide utilisé.....	17
<b>Figure 7.</b> Formation d'une goutte dans une chambre compte-gouttes.....	18
<b>Figure 8.</b> Illustration de différents régulateurs de débit.....	19
<b>Figure 9.</b> Mise en évidence de la variation des débits selon la position du patient.....	21
<b>Figure 10.</b> Formation d'une goutte dans une chambre compte-gouttes en "libre écoulement".....	22
<b>Figure 11.</b> Représentation du profil du débit à 10 mL/h en fonction du temps pour deux pompes volumétriques.....	26
<b>Figure 12.</b> Profil du débit en fonction du temps pour un débit de 5 mL/h d'adrénaline administrée via quatre pompes caractérisées par des mécanismes différents.....	27
<b>Figure 13.</b> Comparaison entre de larges volumes d'un médicament à perfuser avec une pompe volumétrique et une seringue de ce même médicament à perfuser avec un pousse-seringue.....	29
<b>Figure 14.</b> Schéma d'un pousse-seringue.....	30
<b>Figure 15.</b> Divers éléments composant un pousse-seringue.....	31
<b>Figure 16.</b> Déplacement du piston de la seringue par le biais de la pression hydrostatique entre deux positions extrêmes.....	39
<b>Figure 17.</b> Conception de différents pistons de seringues de 50 mL et après retrait de l'embout en caoutchouc.....	39
<b>Figure 18.</b> Variation moyenne de la pression artérielle moyenne selon la technique de relais des catécholamines.....	41
<b>Figure 19.</b> Concentrations restantes de la nitroglycérine après un stockage de 48 heures dans des poches multicouches et en PVC.....	45

<b>Figure 20.</b> Concentrations restantes de diazépam après un stockage de 48 heures dans des poches multicouches et en PVC .....	45
<b>Figure 21.</b> Principe de fonctionnement d'une valve anti-reflux (ou valve anti-retour).....	50
<b>Figure 22.</b> Les systèmes anti-reflux évalués associés à des pompes PCA ( <i>Patient-Controlled Analgesia</i> ).....	51
<b>Figure 23.</b> Evolution de l'administration d'un produit dans un contexte de multiperfusion.....	52
<b>Figure 24.</b> Représentation d'un exemple de montage PCA combinant les deux types de valves unidirectionnelles (valve anti-reflux et valve anti-siphon) .....	55
<b>Figure 25.</b> Nombreux types de valves bidirectionnelles disponibles sur le marché.....	56
<b>Figure 26.</b> Trois types de comportement (volume déplacé ou "flush") d'une valve bidirectionnelle lors de la déconnexion du dispositif Luer mâle .....	57
<b>Figure 27.</b> Représentation schématique du modèle <i>in vitro</i> d'écoulement laminaire évalué par Hutton et Thornberry.....	59
<b>Figure 28.</b> Représentation du profil dynamique de type parabolique obtenu dans un tube.....	60
<b>Figure 29.</b> Evolution de la quantité de médicament administrée au cours du temps à l'aide de cathéters veineux centraux de différents volumes internes.....	64
<b>Figure 30.</b> Cathéters périphériques de différentes tailles (exprimées en gauge) .....	65
<b>Figure 31.</b> Relation entre la résistance veineuse et le débit mesuré en fonction de la taille du cathéter .....	68
<b>Figure 32.</b> Dispositif comportant un port d'entrée latéral au niveau de son tube principal pour la connexion d'une perfusion secondaire à la principale voie de perfusion .....	69
<b>Figure 33.</b> Exemples de rampes disponibles sur le marché.....	70
<b>Figure 34.</b> Edelvaiss Multiline-8 de Doran International.....	70
<b>Figure 35.</b> Les deux montages de perfusion évalués par Décaudin <i>et al.</i> .....	71
<b>Figure 36.</b> Evolution de la quantité de médicament délivré à un débit de 7 mL/h .....	74
<b>Figure 37.</b> Modélisation des variations du débit massique d'un médicament co-perfusé avec une solution d'hydratation selon le modèle "Plug-Flow" et le modèle "Well-Mixed" .....	74
<b>Figure 38.</b> Profils d'administration d'un médicament après son début de perfusion et 35 minutes après avoir atteint l'état d'équilibre en termes de débit.....	76

<b>Figure 39.</b> Données expérimentales et profils d'administration d'un médicament pour les deux modèles développés par Lovich <i>et al.</i> .....	79
<b>Figure 40.</b> Variations du débit de la solution d'hydratation sur le débit massique du médicament perfusé.....	80
<b>Figure 41.</b> Représentation schématique d'un montage de perfusion multiple.....	81
<b>Figure 42.</b> Représentation schématique d'un montage de perfusion complexe dit "optimisé".....	86
<b>Figure 43.</b> Représentation schématique des deux dispositifs de perfusion évalués. A. Dispositif de perfusion dit "standard" monolumière. B. Dispositif de perfusion multilumières .....	91
<b>Figure 44.</b> Impact du dispositif de perfusion sur la cinétique de délivrance de la noradrénaline au cours de la perfusion multiple pour le premier protocole expérimental.....	95
<b>Figure 45.</b> Impact du dispositif de perfusion sur la cinétique de délivrance de la noradrénaline dans le cadre de l'arrêt et de la reprise de l'hydratation pour le second protocole expérimental.....	97
<b>Figure 46.</b> Représentation schématique des deux montages de perfusion testés. A. Montage standard. B. Montage en Y à faible volume.....	105
<b>Figure 47.</b> Impact du montage standard et du montage en Y à faible volume interne sur le débit massique de morphine par rapport aux valeurs attendues pour un débit d'hydratation à 10 mL/h. A. Avec une période réfractaire de 5 minutes. B. Avec une période réfractaire de 10 minutes.....	109
<b>Figure 48.</b> Impact du montage standard et du montage en Y à faible volume interne sur le débit massique de morphine par rapport aux valeurs attendues pour un débit d'hydratation à 50 mL/h. A. Avec une période réfractaire de 5 minutes. B. Avec une période réfractaire de 10 minutes.....	110
<b>Figure 49.</b> Représentation schématique des dispositifs de perfusion utilisés par la perfusion simultanée du furosémide, du midazolam et de la solution saline. A. Dispositif de perfusion standard (rampe de deux robinets avec un prolongateur de 100 cm). B. Dispositif de perfusion à trois lumières (VSET+M). C. Dispositif de perfusion à neuf lumières (Edelvaiss Multiline-8).....	117
<b>Figure 50.</b> Evaluation de la compatibilité physique entre le furosémide et le midazolam réputés pourtant incompatibles entre eux.....	120
<b>Figure 51.</b> Représentation schématique du dispositif de perfusion à trois lumières (VSET+M) utilisé par la perfusion simultanée du furosémide, du midazolam et de la solution saline.....	129

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Variation moyenne de la pression artérielle moyenne pour chaque niveau de dose en catécholamines selon la technique de relais .....	40
<b>Tableau 2.</b> Répartition des incidents hémodynamiques survenus lors du changement de seringue de catécholamines selon la phase et la catécholamine considérées .....	41
<b>Tableau 3.</b> Répartition de la nature des incidents hémodynamiques survenus lors du changement de seringue de catécholamines entre les deux phases de la méthode de relais étudiée.....	41
<b>Tableau 4.</b> Les différents protocoles de préparation et d'administration de l'insuline étudiés par Hewson <i>et al.</i> pour déterminer la méthode la plus fiable de délivrance du produit.....	43
<b>Tableau 5.</b> Quantité d'insuline délivrée en pourcentage au cours des six premières heures de perfusion pour chaque protocole d'administration du produit étudié.....	43
<b>Tableau 6.</b> Mesures prises avec le cathéter de 16 G.....	52
<b>Tableau 7.</b> Mesures prises avec le cathéter de 20 G.....	52
<b>Tableau 8.</b> Débit maximal selon le cathéter testé avec et sans Bionecteur .....	57
<b>Tableau 9.</b> Efficience de changement de débit de la noradrénaline en fonction du dispositif de perfusion au cours de la perfusion multiple pour le premier protocole expérimental.....	94
<b>Tableau 10.</b> Efficience de changement de débit de la noradrénaline en fonction du dispositif de perfusion au cours de l'arrêt et de la reprise de l'hydratation pour le second protocole expérimental .....	97
<b>Tableau 11.</b> Valeurs des aires sous la courbe expérimentales pour les bolus et périodes réfractaires selon le montage de perfusion et la condition expérimentale considérés.....	107
<b>Tableau 12.</b> Les plus petites valeurs de débit de solution saline prévenant l'incompatibilité physique et les valeurs de pH du mélange furosémide/midazolam à la sortie du dispositif de perfusion selon la concentration du furosémide et le dispositif de perfusion considéré .....	121
<b>Tableau 13.</b> Détermination des débits massiques du furosémide et du midazolam pour les deux conditions de perfusion évaluées en présence ou en l'absence d'un filtre en ligne .....	133

# INTRODUCTION



## I Introduction

L'acte de perfusion intraveineuse (IV) de médicament injectable dans les services cliniques, qu'il soit continu ou intermittent, est un acte de soins courant mais non dépourvu de risque. De nombreux paramètres influencent la vitesse d'administration (ou débit massique) des médicaments perfusés en sortie de cathéter, pouvant entraîner des événements indésirables lors de l'administration des thérapeutiques IV. Le risque iatrogène peut être liée aux effets secondaires propres du médicament mais aussi à des erreurs lors de la préparation (erreur de reconstitution et de dilution, erreur de calcul, erreur de combinaison de deux produits incompatibles d'un point de vue physico-chimique...) et/ou lors de l'administration des produits (erreur de dose, administration d'un médicament non prescrit, erreur d'omission d'administration, erreur de technique d'administration, erreur de débit d'administration...) commises par le personnel soignant. Or, les dispositifs médicaux utilisés pour l'administration IV peuvent être responsables d'une partie de cette iatrogénie. De part leur conception ayant un impact sur l'écoulement des fluides, ils peuvent conduire à des fluctuations plus ou moins importantes de la dose de produit délivrée, ayant une incidence sur l'effet thérapeutique du traitement. Ces fluctuations peuvent avoir de graves conséquences en termes d'efficacité et de tolérance des traitements, notamment dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite (catécholamines, insuline...) devant être administrés à débit constant chez le patient.

Les variations potentielles de débit massique posent donc de nombreuses questions lors de la mise en oeuvre de traitements par voie IV concernant le mode d'administration (par gravité ou à débit contrôlé), le choix de la voie de perfusion (voie centrale ou périphérique) et voie d'abord veineux dédié à un médicament ou multiperfusion sur un même abord. Les réponses à ces questions sont essentielles pour prévenir plusieurs problèmes méconnus ou insuffisamment pris en compte par les cliniciens : le temps de latence lors du démarrage du pousse-seringue, pouvant retarder l'atteinte de la concentration thérapeutique souhaitée, les variations non souhaitées de débit massique, ayant un retentissement immédiat sur l'état

clinique du patient et enfin des problèmes concernant la quantité et la qualité du produit administré avec l'administration de produits non souhaités et/ou l'administration partielle de la quantité prescrite.

Le volume interne du montage de perfusion, en particulier de l'espace commun entre les médicaments perfusés simultanément, est un paramètre essentiel pour apprécier les variations du débit massique d'un médicament durant sa perfusion. Des travaux récents menés par Lovich *et al.* [Lovich MA 2005] ont permis de modéliser *in vitro* la relation entre le volume interne du montage et le débit massique d'un médicament perfusé à travers l'étude de montages complexes. Par ailleurs, notre équipe a déjà réalisé une série d'études *in vitro* pour répondre aux questions des cliniciens sur la perfusion en anesthésie-réanimation [Décaudin B 2009, Lannoy D 2010, Lannoy D 2012]. Parmi ces questions, il était souhaité de limiter les variations intempestives du débit massique du médicament perfusé. Nos travaux initiaux ont mis en évidence l'impact de dispositifs médicaux de perfusion à très faible volume interne sur la réduction des variations non souhaitées du débit massique du médicament à chaque changement de débit, dans un contexte de multiperfusion avec l'introduction secondaire d'autres médicaments sur la ligne de perfusion et lors de l'arrêt puis la reprise de la solution d'hydratation. Intégrés dans des montages dits "optimisés", leur impact sur les variations de débit massique a été évalué, comparativement à un montage standard caractérisé par un volume interne beaucoup plus élevé. L'ensemble de ces travaux oriente le fabricant français Doran International avec lequel nous collaborons dans le cadre d'un partenariat industriel vers la conception et le développement de nouveaux dispositifs médicaux multilumières (les séries Edelvaiss-CW et Edelvaiss Multiline par exemple) destinés à réduire les variations intempestives des débits massiques des médicaments co-perfusés et de prévenir les incompatibilités médicamenteuses pouvant survenir fréquemment dans un contexte de multiperfusion.

L'objectif de mon travail de thèse est d'évaluer ces dispositifs médicaux de perfusion innovants dans la prévention des événements indésirables médicamenteux associés à la perfusion en anesthésie-réanimation.

# PARTIE GENERALE

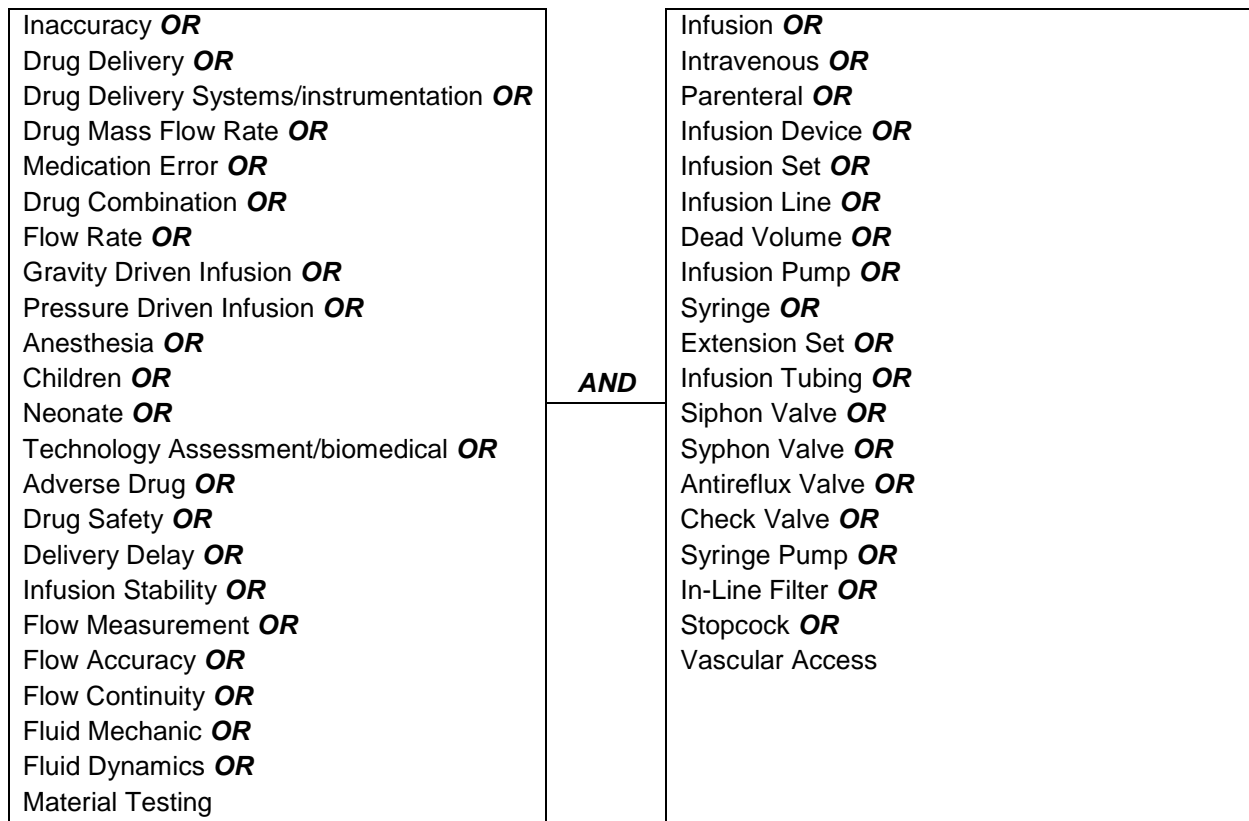
## PARTIE GENERALE

### II Facteurs influençant le débit massique des médicaments administrés au patient au cours de perfusions intraveineuses

#### II.A Introduction

Pour déterminer précisément l'impact des dispositifs médicaux composant les montages de perfusion sur la dose de médicament délivré par voie intraveineuse (IV), un travail de revue de la littérature a été entrepris, compilant l'ensemble des publications se rapportant à l'effet de chaque dispositif médical en termes de quantité de produit délivrée au patient, que ce soit de manière *in vitro* ou *in vivo*, se traduisant par une modification du débit de perfusion ou de la concentration du produit administré.

L'objectif de ce travail était d'identifier les facteurs influençant le débit massique des médicaments administrés au patient au cours des perfusions IV, en s'intéressant particulièrement à la place des dispositifs médicaux, que ce soit chez l'adulte ou le nouveau-né. Pour trouver des données pertinentes dans la littérature, une stratégie de recherche a été mise en place. La recherche a été effectuée dans les bases de données Medline, Google Scholar, ScienceDirect, Web of Science (WOS), Scopus et Sudoc en utilisant les mots-clés suivants et en respectant l'algorithme suivant (figure 1) :



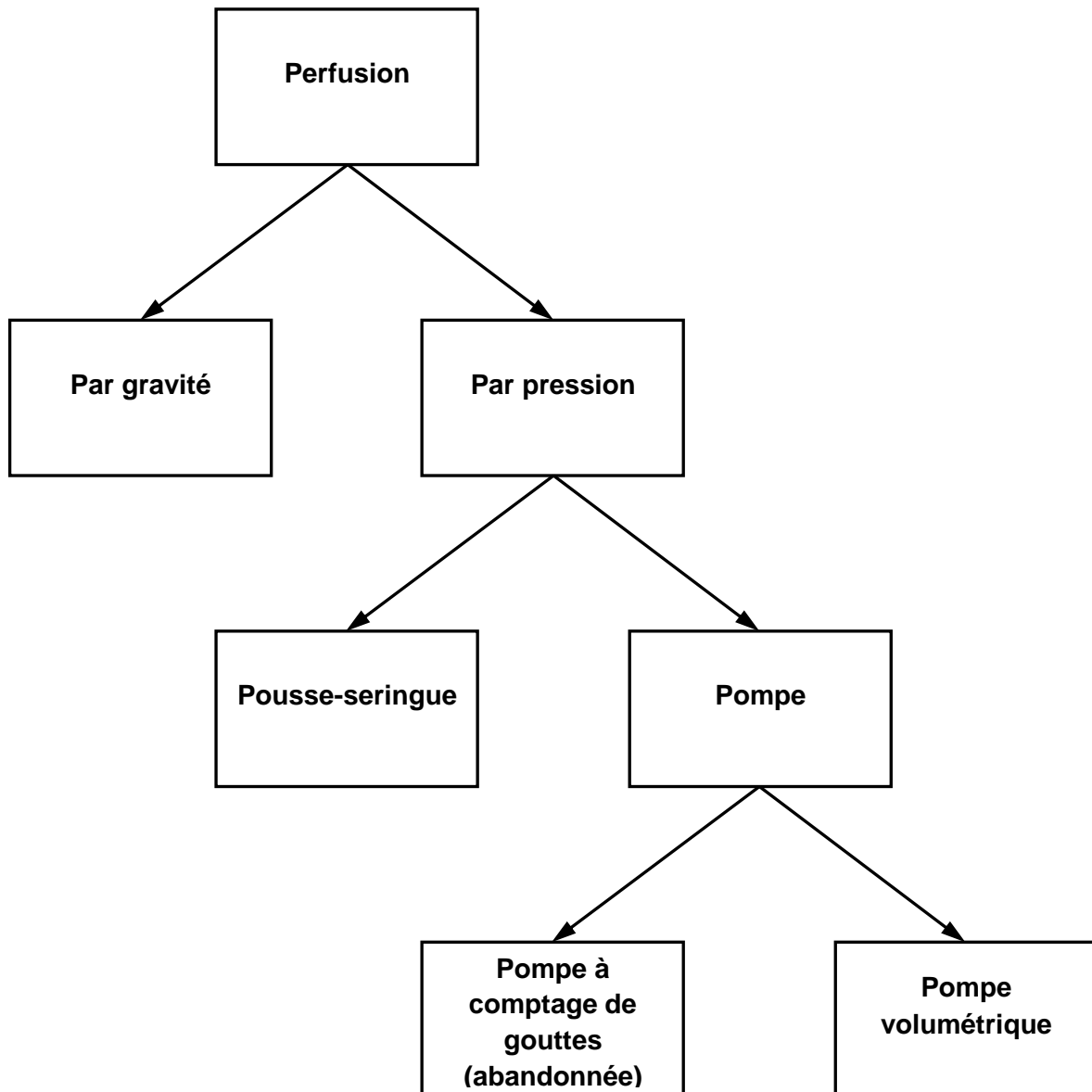
**Figure 1.** Présentation de l'algorithme de recherche utilisé à partir de mots-clés sur le thème des facteurs influençant le débit massique des médicaments administrés au patient par voie IV.

Les différents types d'articles (revues, recherches *in vitro* et *in vivo*, lettres) rédigées en anglais et en français et datant après 1950 ont été retenues. Les articles collectés à partir de la pertinence du titre et du résumé sur la thématique ont été analysés. Ceux traitant des thèmes suivants : précision des perfusions délivrées par gravité et par pression, éléments composant les montages de perfusion (conception), causes de variabilité du débit, complications potentielles dues à des variations de débit, thérapies IV à faibles débits, compatibilité médicamenteuse ont été considérées comme pertinentes. Certaines références retrouvées dans la bibliographie des articles et qui paraissent pertinentes vis-à-vis de la thématique ont été intégrées lorsqu'elles étaient disponibles. En revanche, les publications dont l'objectif principal n'était pas d'évaluer un ou plusieurs dispositifs de perfusion, avec absence de données de débit ou traitant de la perfusion par des voies autres que la voie IV, de dispositifs médicaux implantables, des infections, de l'évaluation économique, des erreurs médicamenteuses liées à l'administration ont été exclues. Au final, les références les plus

appropriées ont été retenues pour constituer un travail de bibliographie le plus complet possible sur le sujet.

L'influence de chaque dispositif sera étudiée individuellement : dans un premier temps, les systèmes de perfusion non actifs (par gravité), puis, dans un deuxième temps, les systèmes actifs (par pression). Les éléments composant un montage de perfusion complexe, pris séparément, seront ensuite analysés et enfin le montage de perfusion lui-même. Les interactions contenant-contenu et les incompatibilités physico-chimiques seront également évoquées, ayant un impact non négligeable sur la mise à disposition du médicament par voie IV.

Il existe deux grands modes de perfusion : par gravité et par pression (figure 2).



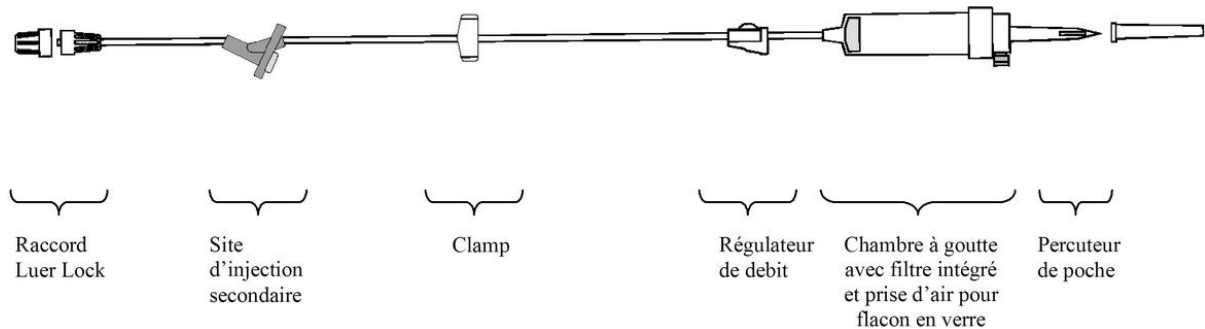
**Figure 2.** Représentation schématique des deux grands modes de perfusion : par gravité et par pression (pousse-seringue et pompe) [Georgin D, Natan J et Szymczak H. Perfusion : état de l'art, contrôle qualité. Projet Master Management des Technologies en Santé (MTS), Université de Technologie de Compiègne, 2004-2005].

## II.B Perfusion par gravité

### II.B.1 Principe

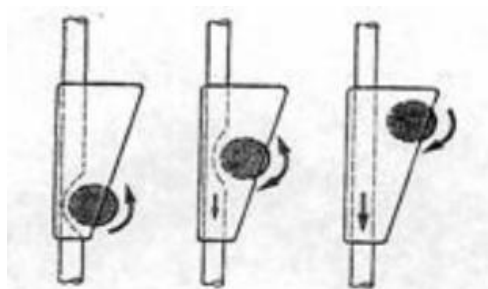
La perfusion par gravité est la méthode d'administration d'un médicament la plus simple et la plus utilisée, consistant à administrer par gravité plus de 50 mL d'une préparation injectable conditionnée en poche ou en flacon à l'aide d'une tubulure (ou perfuseur) connectée à un

cathéter (figure 3). Le contenant du médicament est situé en hauteur par rapport à l'abord vasculaire et le liquide s'écoule grâce à la masse de la colonne de liquide et entre dans la veine du patient avec une pression motrice proportionnelle à la différence de hauteur entre les deux. Un système standard donne une pression de perfusion de l'ordre de 66 mmHg.



**Figure 3.** Schéma d'une tubulure de perfusion [Documentation commerciale et technique de Fresenius Vial].

La perfusion par gravité représente une méthode passive de l'administration d'un médicament par voie IV. Il n'est pas possible de régler le débit d'une perfusion par gravité directement en mL/h. Le réglage du débit se fait par un régulateur de débit dont le plus fréquent est la pince à roulette (figure 4) [Mavoungou P 2003].



**Figure 4.** Principe d'une pince à roulette. Par l'action sur la roulette, on peut limiter le débit en écrasant plus ou moins la tubulure (limiteur de débit le plus courant) [Documentation commerciale et technique de Braun].

Le principe du régulateur de débit est d'ajuster le nombre de gouttes par unité de temps qui s'écoulent de la chambre compte-gouttes. Selon la norme NF EN ISO 8536-4 de janvier 2011, 20 gouttes (ou 60 pour les perfuseurs dits "de précision" utilisés en pédiatrie) d'eau distillée donnent un volume de 1 ( $\pm 0,1$ ) mL. Il est donc facile de connaître le débit en gouttes



par minute. Par exemple, pour un flacon de 500 mL à passer en 6 heures, soit 360 minutes, le débit sera de  $(500 \times 20)/360$  soit 27 gouttes par minute.

## II.B.2 Inconvénients de la perfusion par gravité

Les avantages de la perfusion par gravité sont sa rapidité, sa facilité de mise en œuvre et son faible coût ainsi que le peu de matériel nécessaire pour sa mise en œuvre [Onajin-Obembe BO 2008].

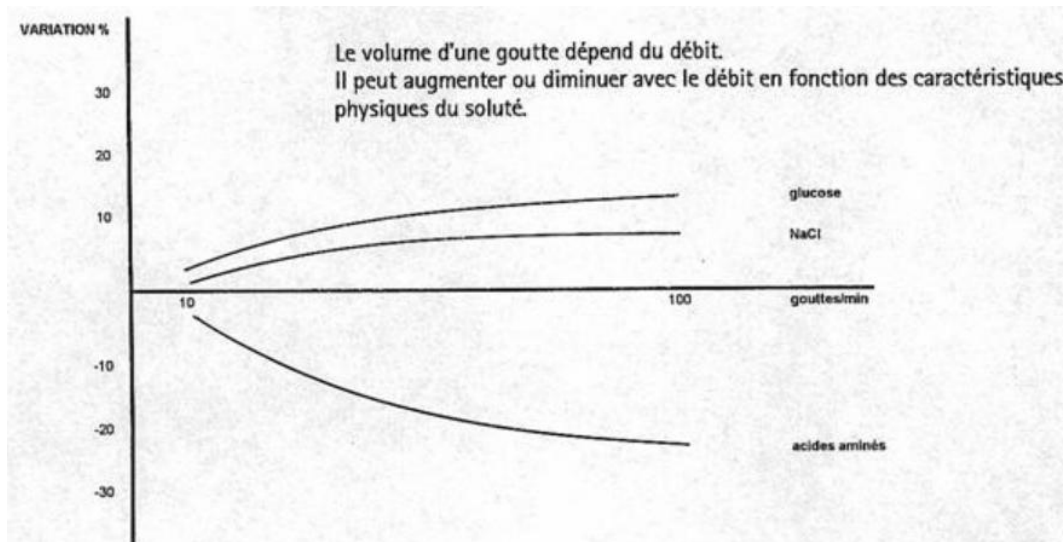
Par contre, son principal inconvénient est d'être très peu précise car le volume d'une goutte varie en fonction de différents paramètres [Peterfreund RA 2013]. Du fait de cet inconvénient majeur, ce mode de perfusion doit être réservé aux médicaments ne nécessitant pas une précision et une stabilité du débit de perfusion et aux médicaments utilisés pour le maintien d'un abord veineux opérationnel et l'hydratation du patient.

### II.B.2.a La chambre compte-gouttes

Des erreurs de conversion d'un débit en nombre de gouttes peuvent être commises [Demoruelle JL 1975]. Par ailleurs, un temps de comptage des gouttes sur une durée de 15 secondes (comme ce qui se fait habituellement dans les services cliniques) pour ajuster notamment de faibles débits peut induire des erreurs de l'ordre de 10 % à 20 % [Crass RE 1985]. De plus, seulement un quart du corps infirmier compterait le nombre de gouttes délivrées du fait de la présence d'un régulateur de débit, qui remplace la molette ou s'ajoute à l'extrémité distale d'un perfuseur par gravité [Djian C 2008].

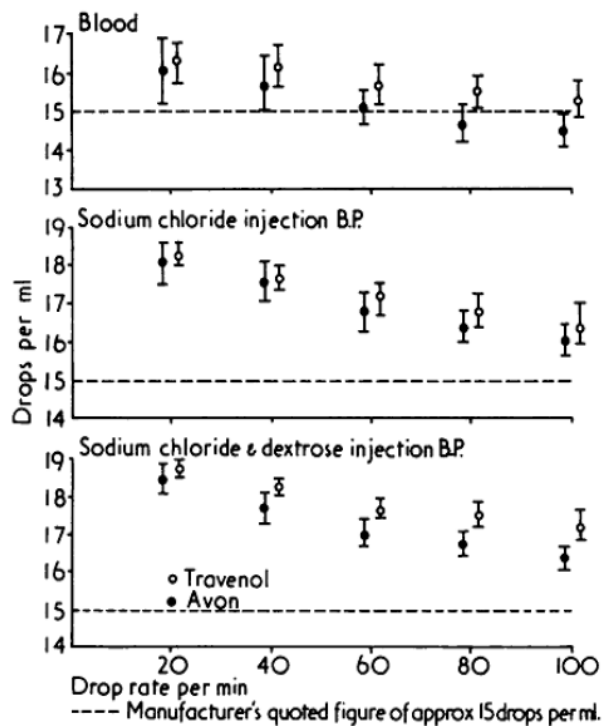
Le volume de la chambre compte-gouttes est variable d'un fabricant à l'autre, ce qui peut impacter sur le volume résiduel en l'absence de rinçage [Crass RE 1985].

Le postulat selon lequel 20 gouttes correspondent à 1 mL de soluté n'est applicable que dans des conditions bien précises, définies dans la norme ISO 8536-4:1998, à savoir pour de l'eau distillée administrée à un débit de  $50 \pm 10$  gouttes/min et à une température de  $23 \pm 2$  °C. Or, il a été montré dans des études *in vitro* que le fluide employé et le débit peuvent fausser cette correspondance (figure 5).



**Figure 5.** Variation du volume d'une goutte [Documentation commerciale et technique de Braun].

La vitesse de formation des gouttes est connue pour affecter la taille des gouttes : plus le débit est élevé, plus les gouttes sont volumineuses [Ferenchak P 1971, Flack FC 1975, Merrick IM 1980]. Les propriétés physiques du liquide à perfuser (masse volumique, viscosité, tension superficielle ou encore densité) peuvent également influencer la taille des gouttes. Ainsi, les solutions cristalloïdes et le sang ont une densité approximativement de 1 mais les préparations de nutrition parentérale de densité plus élevée forment des gouttes plus fines que de l'eau distillée [Ferenchak P 1971, Owen-Falkenberg AP 1984, Goodie DB 1995] (figure 6).



**Figure 6.** Nombre de gouttes par mL en fonction du débit de perfusion et du fluide utilisé [Flack FC, Whyte TD. Variations of drop size in disposable administration sets used for intravenous infusion. J Clin Pathol. 1975;28(6):510-2].

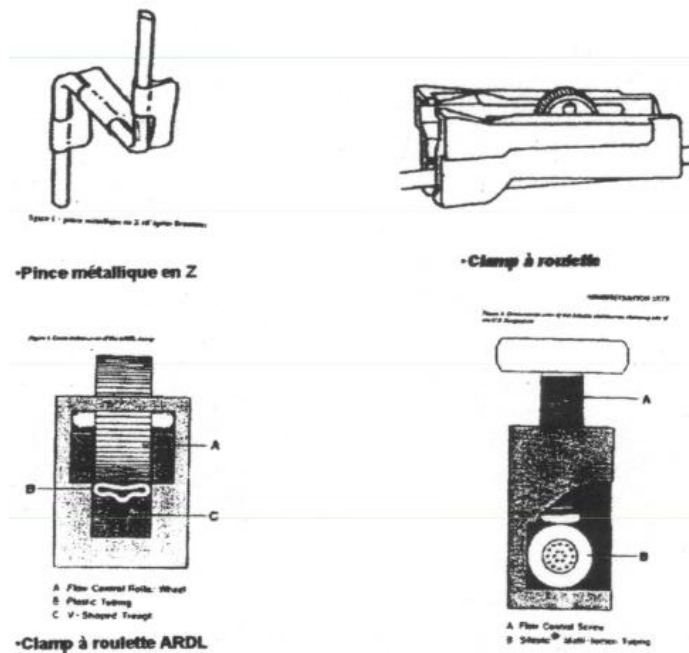
Le matériau et la forme du tube générant les gouttes peuvent également influencer sur la formation des gouttes (figure 7). Il a été démontré *in vitro* que plus la différence entre le diamètre externe et interne du tube générant les gouttes est faible, plus la délivrance des gouttes est précise [La Cour D 1965, Ferencak P 1971]. Par ailleurs, une chambre compte-goutte trop remplie peut perturber le débit [Gundersen J 1972].



**Figure 7.** Formation d'une goutte dans une chambre compte-gouttes. Le liquide a été coloré pour mieux visualiser le phénomène [Pierce ET, Kumar V, Zheng H, Peterfreund RA. Medication and volume delivery by gravity-driven micro-drip intravenous infusion: potential variations during "wide-open" flow. *Anesth Analg.* 2013;116(3):614-8].

#### II.B.2.b Le régulateur de débit et la qualité du tuyau de la tubulure

La maîtrise du débit de perfusion est un facteur important dans la mise en œuvre d'un traitement par voie IV. Lors d'une perfusion par gravité, le débit est réglé à l'aide d'un régulateur de débit tout en ayant comme référence le nombre de gouttes s'écoulant de la chambre compte-gouttes par unité de temps. Ce dernier existe sous différentes formes : pince métallique en Z (abandonné), clamp à roulette notamment de type Adelberg (le plus utilisé actuellement) ou encore clamp à vis (abandonné) [Demoruelle JL 1975] (figure 8).



**Figure 8.** Illustration de différents régulateurs de débit [Pinget Y. Evaluation de la qualité des sets de perfusion. Université de Genève, 2005: 1-167].

Parmi les différents régulateurs de débit présentés dans la figure 4, la pince métallique en Z n'est plus utilisée. En plus d'être difficile à manipuler, elle augmentait le risque d'écoulement libre. Actuellement, le régulateur à roulette ou dispositif à molette présente l'avantage d'être manipulable d'une seule main, permet un ajustement plus facile et un maintien du débit et évite tout dérèglement inopiné par rapport aux dispositifs avec clamp par vis [Demoruelle JL 1975, Hook I 1978]. De manière générale, les performances des différents clamps sont médiocres sur le plan de la précision et de la constance de débit [Fleur F 1988], ayant un impact sur la pharmacocinétique des médicaments [Simon N 2010]. Les fabricants ont alors développé les régulateurs de débit dits "de précision" (avec une correspondance de 60 gouttes pour 1 mL) destinés à faciliter le réglage du débit par le personnel infirmier. Avec ces dispositifs, le débit est réglé non par écrasement de la tubulure mais à l'aide d'un capillaire dont les dimensions sont fixés par le fabricant est pour lequel l'utilisateur fait varier la longueur du trajet du liquide en faisant varier le point d'entrée et/ou de sortie du liquide sur ce capillaire. L'intérêt de ces régulateurs de débit est toutefois discuté. La justesse et la répétabilité du débit ont ainsi été comparées *in vitro* pour sept d'entre eux, à trois valeurs de

débit (30, 80 et 125 mL/h) avec deux solutés conditionnés en poche (glucose 5 % et chlorure de sodium 0,9 %), comparativement à la molette d'un perfuseur seul [Caruba T 2009]. L'exactitude des débits instantanés a été comparée à la valeur théorique. Aucun régulateur ne permet l'obtention d'un débit moyen comparable aux valeurs théoriques dans les six situations "débit-soluté" étudiées. Ils ont comme seul "intérêt" d'améliorer la répétabilité du débit de perfusion. En effet, la molette a été le dispositif le moins performant en termes de répétabilité des débits instantanés pendant l'écoulement de la poche ou la répétabilité entre poches identiques (même soluté, même débit).

Les dispositifs de gravité doivent répondre à la norme NF EN ISO 8536-4 : 2004 relative au matériel de perfusion à usage médical - Partie 4 : appareils de perfusion non réutilisables, à alimentation par gravité. La tubulure, réalisée en matériau flexible (polychlorure de vinyle (PVC), polyéthylène (PE), polyuréthane (PUR) ou encore le silicone), doit être transparente ou suffisamment translucide pour qu'on puisse observer l'interface entre l'air et l'eau, lors du passage des bulles d'air, avec une vision normale ou corrigée. La tubulure, de l'extrémité distale jusqu'à la chambre compte-gouttes, doit être de longueur supérieure ou égale à 1 500 mm, y compris le site d'injection, s'il existe, et le raccord conique mâle.

Les tubulures se distinguent entre elles par leur souplesse, leurs interactions avec les médicaments, leur résistance et leur prix. La plupart du temps, elles sont fabriquées en PVC plastifié pour des raisons de facilité d'industrialisation de la production et de coût. Les plastifiants utilisés diffèrent selon le fabricant, induisant une grande disparité sur le marché français [Moynihan B 1997, Shah TM 2003, Shah TM 2003a, Woo L 2004, Ingles D 2004].

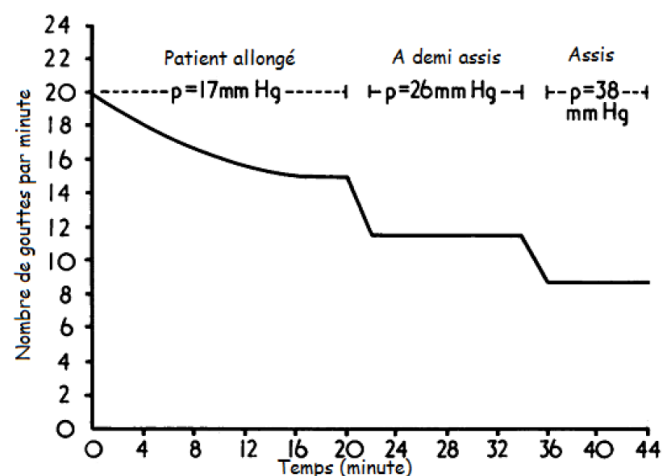
Il existe un phénomène physique propre aux perfusions par gravité, "l'écoulement à froid" ou fluage [Demoruelle JL 1975, Clarke EW 1979]. Il correspond au fait qu'une contrainte constante (générée par la molette) exercée sur le plastique de la tubulure déforme progressivement le plastique de la tubulure. Selon le plastique dans laquelle elle est fabriquée, l'écrasement peut être plus ou moins conséquent en fonction du temps. Pour des

tubulures souples comme celles en PVC, l'écrasement peut être plus important, influençant le bon écoulement du liquide de perfusion et donc son débit. En revanche, pour des tubulures moins souples comme celles en PE, une résistance à l'écrasement peut exister. Cette notion de fluage de la tubulure a été plusieurs fois évoquée [Gundersen J 1972, Wright BM 1975] et même quantifiée en proposant un modèle mathématique de l'évolution du débit en fonction du temps [Simon N 2011].

Le débit lors d'une perfusion par gravité dépend donc de trois principaux paramètres qui ont fait l'objet d'une modélisation dans un travail récent [Simon N 2011] : l'évolution de la hauteur du liquide dans la poche, le type de régulateur de débit et le matériau de la tubulure (diamètre et matière de fabrication).

### II.B.2.c La pression veineuse

Selon certains auteurs, la pression veineuse périphérique pourrait être responsable d'une altération du débit [Flack FC 1974, Goodie DB 1994]. L'étude de Flack et Whyte [Flack FC 1974] met en évidence une variation des débits en fonction de la position du patient. Ainsi, pour un patient allongé ( $p = 17 \text{ mmHg}$ ), à demi-assis ( $p = 26 \text{ mmHg}$ ) et complètement assis ( $p = 38 \text{ mmHg}$ ), les débits (rapportés en nombre de gouttes/min) sont à des niveaux très différents mais relativement stables pour un niveau de pression défini (figure 9).



**Figure 9.** Mise en évidence de la variation des débits selon la position du patient [Flack FC, Whyte TD. Behaviour of standard gravity-fed administration sets used for intravenous infusion. Br Med J. 1974;3(5928):439-43].

L'évaluation du débit en parallèle de la mesure de la pression sanguine du patient retrouve donc un effet de "contre-pression" dans le débit obtenu. Par contre, dans une large étude observationnelle menée chez des patients opérés, il a été montré que les débits de perfusion (à des valeurs normales) n'étaient pas modifiés par une pression variable dans les veines périphériques du patient [Clarke EW 1979].

#### II.B.2.d La hauteur entre la perfusion et le site d'injection

Simon *et al.* [Simon N 2011] ont montré *in vitro* que la hauteur entre la poche de perfusion et le site d'injection a un impact sur le débit de perfusion du liquide administré par gravité. Pierce *et al.* [Pierce ET 2013] ont mis en évidence que le volume de liquide délivré par gravité dans des conditions de "libre écoulement" (figure 10) augmente proportionnellement à la distance verticale séparant le ménisque de la poche contenant le liquide et l'extrémité distale du cathéter. La norme NF EN ISO 8536-4 prévoit que le dispositif de perfusion utilisant la gravité doit fournir au moins 1 000 mL d'une solution de chlorure de sodium (de concentration massique égale à 9 g/L) en 10 minutes, sous une hauteur statique de 1 m.



**Figure 10.** Formation d'une goutte dans une chambre compte-gouttes en "libre écoulement". Le liquide a été coloré pour mieux visualiser le phénomène [Pierce ET, Kumar V, Zheng H, Peterfreund RA. Medication and volume delivery by gravity-driven micro-drip intravenous infusion: potential variations during "wide-open" flow. *Anesth Analg.* 2013;116(3):614-8].



## II.C Perfusion par pression

Les avantages des dispositifs de perfusion par pression (ou pompes de perfusion) sont leur capacité à perfuser en continu des seringues, poches ou bouteilles en surmontant toute résistance ou contre-pression, la régularité de la performance, la précision et la reproductibilité de la délivrance, leur capacité à remplacer ou échanger les seringues sans altérer le débit (attention cependant aux situations de relais dans le cas des catécholamines notamment), leur capacité à contrôler les conditions opératoires et à intégrer des données de sécurité (monitorage du débit, détecteur d'air, alarme d'occlusion) [Health Devices 2008, Sims NM 2010].

Les pompes de dernière génération (du terme anglo-saxon "smart infusion pumps") sont dotées d'une bibliothèque de médicaments combinée à la technologie informatique, limitant ainsi le risque d'erreurs médicamenteuses et améliorant la sécurité des thérapies par voie intraveineuse pour les patients [Rothschild JM 2005, Murdoch LJ 2008, Scanlon M 2012]. Par ailleurs, l'étude de Syroid *et al.* [Syroid N 2012] reconnaît l'importance d'optimiser l'interface utilisateur pour réduire les erreurs de programmation des paramètres des pompes. Malgré ces outils technologiques sophistiqués, le facteur humain reste cependant déterminant pour prévenir les erreurs d'administration des médicaments par ces dispositifs [Hertzel C 2009, Scanlon M 2012].

### II.C.1 Pompe à perfusion

La pompe à perfusion fait partie des appareils à usage médical réutilisables conçus pour administrer des solutions ou des mélanges sous pression au patient en les transférant à des fins thérapeutiques dans son organisme. La pompe à perfusion réalise l'écoulement d'un liquide en utilisant l'énergie mécanique fournie par un moteur (définition de la norme NFS 90-250). Elle est le plus souvent utilisée pour l'administration par voie IV, mais aussi parfois comme perfusion sous-cutanée, artérielle, ou épidurale, injectant généralement des solutions ou mélanges dilués d'un volume allant jusqu'à 1 000 mL à des débits compris entre 1 et 999 mL/h.

La perfusion effectuée manuellement par le personnel infirmier (généralement par gravité) peut être remplacée par les pompes à perfusion programmables qui, la plupart du temps, se révèlent plus pratiques et moins coûteuses en perfusant les liquides de manière précise et régulière. Les critères de choix des pompes à perfusion utilisées chez les patients hospitalisés ont été présentés dans l'article de synthèse de Cazalaà [Cazalaà JB 1994].

Les pompes à perfusion doivent vaincre la contre-pression due aux résistances à l'écoulement au sein des lignes de perfusion (tubulure, prolongateur, filtres, cathéter, etc.) et aux pressions intravasculaires régnant au niveau du site d'injection.

Pour cela, elles nécessitent une source d'énergie interne (batterie) et/ou externe (220 V, batterie externe) et utilisent l'énergie mécanique fournie par un moteur électrique pour transférer la solution de son contenant vers la circulation du patient.

Une pompe est constituée d'un moteur, d'un corps de pompe, d'un système d'entraînement du liquide, de dispositifs de réglage, d'alarmes et de sécurités.

Les pompes à perfusion ne sont pas exemptes de risques associés à l'administration des médicaments.

### II.C.1.a Types de pompes

On distingue deux grands types de pompe à perfusion, qui varient en termes de modalités de fonctionnement et se distinguent d'un point de vue performance, utilisation et coût [Kitrenos JG 1978]:

- 1) Pompes à réglage de débit, qui assure l'administration d'un liquide à un débit prédéterminé : pompe volumétrique à pression positive.
- 2) Pompes à comptage de gouttes, qui assure l'administration d'un liquide avec un nombre de gouttes prédéterminé par unité de temps : pompe ajustant en continu le diamètre de la tubulure en fonction du nombre de gouttes défini (abandonnées aujourd'hui).

Les trois grands mécanismes de pompage pour les pompes à réglage de débit sont : 1) le diaphragme, 2) le piston et 3) le galet (pompe péristaltique) [Leff RD 1987, Miller DR 1994]. De ce fait, comme ces systèmes emploient des systèmes de poussée différents, ils nécessitent le plus souvent un consommable spécifique tel qu'une cassette ou une tubulure.

Les "smart pumps" sont des pompes à perfusion couplées à un système informatique qui les gère de manière centralisée dans le but de réduire les erreurs de programmation des appareils, en particulier en pédiatrie et en néonatalogie où les conséquences de ces erreurs sont plus graves pour les patients [Manrique-Rodríguez S 2012, Manrique-Rodríguez S 2013].

#### II.C.1.a.i Pompe à comptage de gouttes

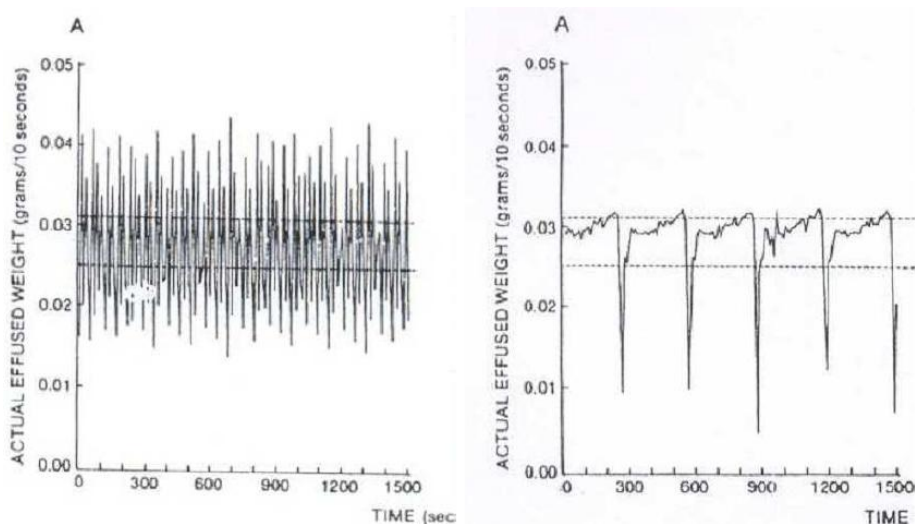
La précision du débit de deux pompes à comptage de gouttes a été évaluée et comparée *in vitro* à celle de trois pompes volumétriques [Rapp RP 1984] en perfusant quatre solutions de composition variable en termes de viscosité et de tension superficielle à quatre débits différents (10, 40, 125 et 250 mL/h) et à deux hauteurs de poche (30 et 100 cm au-dessus du dispositif). Les deux pompes à comptages de gouttes ont présenté des performances complètement différentes : l'une des deux était très imprécise, tandis que l'autre était aussi précise que deux des pompes volumétriques évaluées. A de faibles débits, les systèmes délivrant 60 gouttes/mL sont plus précis que ceux délivrant 20 gouttes/mL. La précision du débit des pompes à comptage de gouttes va dépendre de la solution à perfuser et de sa proximité en termes de composition avec les solutions standards prévues dans les tables de conversion. Des erreurs de conversion lors de l'utilisation de ces pompes ont été responsables d'accidents lors de la perfusion de certaines solutions médicamenteuses à des débits non adaptés [Schad RF 1982].

Actuellement, ce type de pompe n'est plus utilisé en clinique du fait des insuffisances qu'elles comportent, notamment en néonatalogie [Health Equipment Information 1989]. Il s'agit notamment des difficultés d'appréciation d'une relation entre le nombre de gouttes et le

volume en raison du grand nombre de facteurs qui interviennent, de leur précision très médiocre et de leur très haute pression de perfusion [Cazalaà JB 1994].

#### II.C.1.a.ii Pompe volumétrique

De nombreuses études évaluent *in vitro* la précision du débit des pompes volumétriques. Stull *et al.* [Stull JC 1988] ont ainsi comparé cinq pompes par gravimétrie sur les critères de précision et de continuité de débit pour des débits de 1, 5 et 10 mL/h. Pour l'ensemble des pompes, la précision du débit était à  $\pm 5\%$  pour les débits de 5 et 10 mL/h, tandis qu'elle variait entre 65,1 et 91 % pour le débit de 1 mL/h. La continuité de débit était variable selon le mécanisme de fonctionnement de la pompe (figure 11). L'étude suggère donc de porter une attention particulière à ce paramètre lorsque des médicaments sont perfusés en continu par pompe.



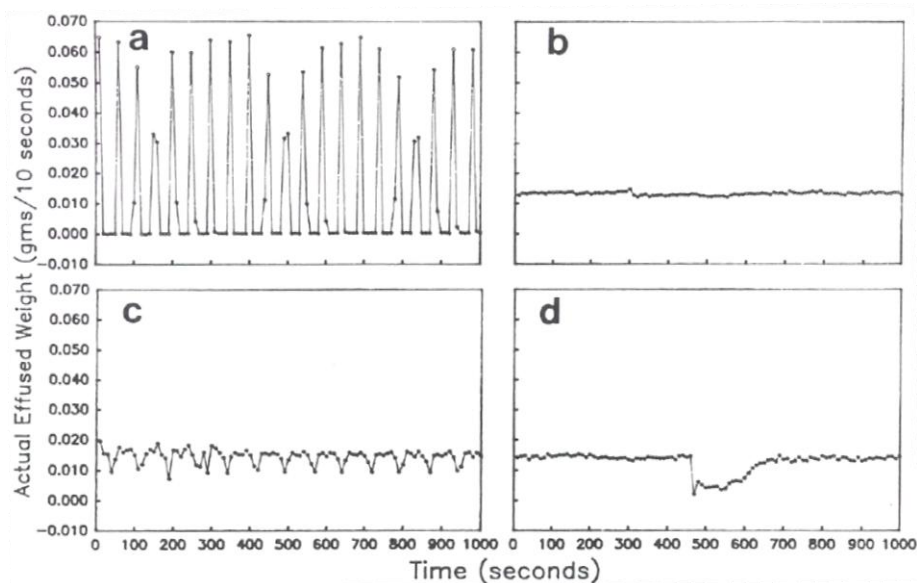
**Figure 11.** Représentation du profil du débit à 10 mL/h en fonction du temps pour deux pompes volumétriques [Stull JC, Erenberg A, Leff RD. Flow rate variability from electronic infusion devices. Crit Care Med. 1988;16(9):888-91].

De la même manière, Leff *et al.* [Leff RD 1988] ont comparé cinq pompes à des débits de 5, 10 et 50 mL/h sur les mêmes critères que précédemment. Cette fois-ci, toutes les pompes délivraient des débits compris dans les limites de 5 % du débit attendu, quelle que soit sa valeur. Cependant, comme dans l'étude précédente, le mécanisme de la pompe engendrait

des fluctuations dans l'écoulement du fluide dont les conséquences cliniques sont à préciser par des études complémentaires *in vitro* et *in vivo*.

La précision du débit de trois modèles de pompe volumétrique a également été évaluée *in vitro* par gravimétrie à trois débits (5, 10 et 20 mL/h), à trois niveaux de contre-pression (100, 200 et 300 mmHg) en perfusant deux solutions de viscosité différente (glucose 5 et 25 %) [Stull JC 1989]. Les précisions moyennes (valeurs moyennes  $\pm$  écart-type) des débits délivrés par les différentes pompes étaient de -9.4  $\pm$  6.4 %, 0.5  $\pm$  2.2 % et -0.5  $\pm$  4.7 %, respectivement. Seule une pompe n'a eu la précision de son débit affectée par aucun des paramètres évalués. Sur une autre pompe, la contre-pression à 300 mmHg a engendré une diminution significative de la précision de son débit, une observation retrouvée dans l'étude menée par Scott *et al.* [Scott S 1991].

Plusieurs études ont démontré un lien entre le débit instable (dû au mécanisme) de la pompe et des fluctuations de la pression artérielle, notamment lors de la perfusion de nitroprussiate [Hurlbut JC 1991], de dopamine concentrée [Shibata H 1993] ou encore d'adrénaline [Klem SA 1993] (figure 12). La norme NF-S-90-250 prévoit que les écarts maximum au débit nominal des débits moyennés sur 5 minutes n'excèdent pas 5 %.



**Figure 12.** Profil du débit en fonction du temps pour un débit de 5 mL/h d'adrénaline administrée via quatre pompes caractérisées par des mécanismes différents : (a) diaphragme pulsatile, (b) piston/seringue linéaire, (c) péristaltique linéaire et (d) piston/valve cyclique [Klem SA, Farrington JM, Leff RD. Influence of infusion pump operation and flow rate on hemodynamic stability during epinephrine infusion. Crit Care Med. 1993;21(8):1213-7].

## II.C.2 Pousse-seringue électrique

Un pousse-seringue électrique est un dispositif actif de perfusion couramment utilisé en service clinique. Selon la norme NF-S-90-251, il s'agit d'un appareil pour injection/perfusion, à usage médical, réutilisable, conçu pour administrer du sang ou ses dérivés, des solutions ou des mélanges non gazeux au patient, en transférant des préparations à des fins thérapeutiques ou diagnostiques dans son organisme. Cet appareil est destiné à pousser simultanément ou séparément le piston d'une ou plusieurs seringues contenant les fluides ci-dessus. Le système permet l'administration de médicaments en continu, de bolus et une gestion précise des médicaments à faible marge thérapeutique tels que les catécholamines par exemple.

Ces dispositifs sont utilisés pour perfuser des solutions à l'aide de seringues de faible capacité (taille comprise entre 3 et 60 mL) à débit constant ou variable, à des vitesses lentes voire très lentes (inférieurs à 1 mL/h), en particulier dans les domaines de la pédiatrie et de la néonatalogie.

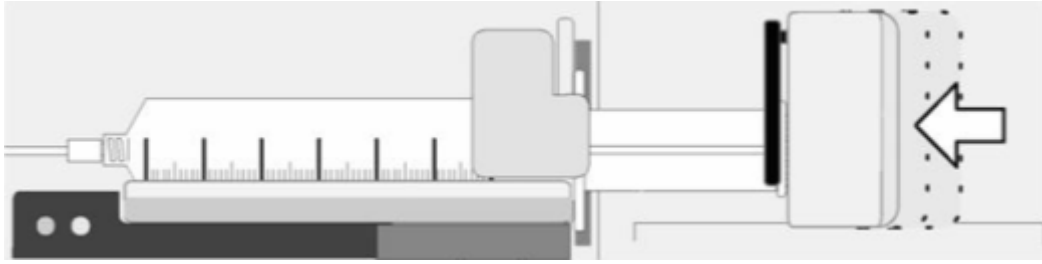
Ce système peut être utilisé pour administrer des médicaments préparés en solutions concentrées, réduisant ainsi le volume liquidien administré au patient pour la même dose lorsque les solutions perfusées sont plus faiblement concentrées [Peterfreund RA 2013]. Par exemple, pour un même médicament devant être administré au débit de 60 µg/min, une seringue (de 50 mL) du médicament préparé en solution concentrée (1,2 mg/mL) équivaut à six poches (de 250 mL chacune) de cette solution médicamenteuse diluée (40 µg/mL) (figure 13).



**Figure 13.** Comparaison entre de larges volumes d'un médicament à perfuser avec une pompe volumétrique et une seringue de ce même médicament à perfuser avec un pousse-seringue. Exemple de la phényléphédrine à perfuser à un débit de  $60 \mu\text{g}/\text{min}$  sur une durée de 24 heures. La photo montre les volumes nécessaires pour délivrer la même quantité de médicament : une seringue de 50 mL contenant la solution médicamenteuse concentrée ( $1,2 \text{ mg}/\text{mL}$ ) ou 6 poches de 250 mL chacune de la solution médicamenteuse préparée à une concentration de  $40 \mu\text{g}/\text{mL}$  [Peterfreund RA, Philip JH. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(8):1095-108].

Ils doivent vaincre la contre-pression due aux résistances à l'écoulement au sein des lignes de perfusion (tubulure, prolongateur, filtres, cathéter...) et aux pressions intravasculaires régnant au niveau du site d'injection.

Pour cela, il nécessite une source d'énergie interne (batterie) et/ou externe (220 V, batterie externe) et utilise l'énergie mécanique fournie par un moteur électrique pour pousser sur le piston d'une seringue afin de transférer la solution contenue vers la circulation du patient (figure 14).



**Figure 14.** Schéma d'un pousse-seringue. La seringue sert de réservoir pour le fluide à perfuser. Sa capacité de contenance est généralement de 60 mL voire moins. Le pousse-seringue régule également le débit [Documentation commerciale et technique Fresenius Vial].

Les pousse-seringues (PS) se distinguent les uns des autres selon différents critères tels que le coût, l'échelle de débit programmable, la précision du débit, la présence d'une alarme (et la possibilité de régler son seuil de déclenchement en cas d'occlusion), l'énergie, la sensibilité aux interférences électromagnétiques, la facilité d'utilisation, le poids et l'ergonomie d'utilisation. Par ailleurs, la continuité du débit, sa précision ou le profil de perfusion peuvent être des critères importants selon le domaine d'utilisation du dispositif.

#### II.C.2.a Principe de fonctionnement

Un PS combine des parties mécaniques, électriques et électroniques (figure 15). La partie mécanique sert de support pour les différents types de seringues. Elle comprend un berceau et un piston qui vont recevoir le corps de la seringue. Le berceau est généralement muni d'un capteur et d'une encoche pour verrouiller la seringue. La collerette du piston se fixe sur le chariot du piston de seringue au moyen de griffes. Il comprend également un système de capteurs qui vont permettre de vérifier la bonne position de fixation du piston. Le piston du PS se déplace grâce à un système de vis sans fin qui va littéralement pousser le contenu de la seringue vers le circuit patient. Cette partie mécanique est mue par un moteur électrique alimenté soit par le secteur, soit par une batterie. Enfin la partie électronique gère l'ensemble des autres éléments. Cette partie fonctionne comme un véritable petit ordinateur capable non seulement de vérifier les débits, les pressions mais également d'effectuer de nombreux calculs de doses en fonction de protocoles divers. Les PS sont plus ou moins sophistiqués en fonction de l'usage qu'on leur destine.





**Figure 15.** Divers éléments composant un pousse-seringue [Cours IFSI. Les pousse-seringues électriques. 2011].

### II.C.2.b Difficultés liées à l'utilisation d'un pousse-seringue

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'altérer le débit lors de l'utilisation de PS.

#### II.C.2.b.i Temps de démarrage

Les contraintes mécaniques de fonctionnement des PS font que la précision est fonction du débit réglé sur le PS. Plus le débit est faible, moins la précision sera élevée [Neff SB 2007]. La précision est également très faible en début de perfusion (retard de démarrage). Cette situation est très fréquente en pédiatrie et en néonatalogie où les médicaments perfusés sont administrés à des débits très faibles et les retards de démarrage occasionnés peuvent avoir un impact significatif pour les patients. Plusieurs équipes ont étudié les retards de démarrage des PS [Neff SB 2007, Neal D 2009, Sarraf E 2014]. Lors du lancement d'une perfusion à un débit donné, le PS nécessite un temps de latence d'autant plus long que le débit souhaité est faible [Sherry E 1992, Neff SB 2007, Sarraf E 2014]. Par exemple, Schmidt *et al.* [Schmidt N 2010] ont mis en évidence que pour des débits inférieurs à 1 mL/h, le temps nécessaire pour atteindre le débit souhaité pouvait dépasser jusqu'à 60 minutes. Ce retard résulte d'une lacune mécanique entre le piston de la seringue et la zone d'enclenchement du piston sur le PS, du jeu au niveau des engrenages et de contrôle interne du dispositif. Ce délai constitue un véritable problème dans la mesure où il n'y a aucune alarme pour le signaler et que l'appareil semble fonctionner correctement. Pour réduire ce temps de latence, il est indispensable de purger la tubulure avec la seringue manuellement,

puis avec le PS à l'aide de la fonction purge de l'appareil. Cependant, la plupart du temps, l'opérateur est tenté de purger manuellement la tubulure en poussant lui-même le piston avant de le placer sur le PS. Cette pratique nuit à la précision et à la rapidité de mise en œuvre des traitements. En utilisant la fonction de purge, le système exerce une pression continue sur le piston. Ainsi lorsque le débit du traitement est réglé, le piston est déjà en contrainte et en contact direct avec le système mécanique du PS. Les nouveaux dispositifs ont tendance à limiter ce phénomène, même si la purge est seulement manuelle.

Une étude a comparé de manière *in vitro* quarante-cinq dispositifs de perfusion électriques (pompes et pousse-seringues) disponibles en France sur un certain nombre de critères dont la précision de débit en évaluant notamment le temps de démarrage [Cazalaà 1994]. Sur les vingt-neuf PS comparés, seulement quatre avaient un démarrage immédiat (par embrayage automatique) et huit autres un temps de démarrage supérieur à 5 minutes dont un avec un délai de 15 minutes. L'importance de ce temps de démarrage apparaît inversement proportionnelle au débit du PS. La réalisation d'un bolus préalable réduit significativement le délai pour atteindre le débit d'équilibre [Neff T 2001a]. Ce retard de démarrage est moins susceptibles d'être problématique dans le cas de pompes à perfusion de plus grande capacité, réglées généralement à des débits élevés.

#### II.C.2.b.ii Volume et conception de la seringue

Un autre facteur déterminant dans le retard de démarrage des PS est le choix du volume de la seringue utilisée [Neal D 2009, Schmidt N 2010, Sarraf E 2014] et éventuellement sa marque [Neff SB 2007]. Les auteurs de ces études fournissent une première raison d'employer des seringues de petit volume : une réduction des délais de démarrage des PS.

La conformité des consommables (seringues, tubulures) joue un moindre rôle. Les embouts compressibles en caoutchouc (bouton-poussoirs), les pistons de seringue ainsi que les frictions entre le bouton-poussoir du piston et le corps de la seringue peuvent également contribuer à un retard dans le débit souhaité [Neff SB 2007, Neal D 2009, Murphy RS 2009, Weiss M, Bänziguer O 2000].

De nombreuses études ont évalué l'impact du volume et de la conception des seringues utilisées sur la précision des volumes délivrés [Capes DF 1995, Kim DW 1999, Dönmez A 2005, Neff SB 2007, Neal D 2009, Schmidt N 2010]. Ces études ont montré que le délai de déclenchement de l'alarme d'occlusion du PS et la précision du débit étaient conditionnés par le volume de la seringue, notamment dans le cas de très faibles débits comme ceux employés en pédiatrie ou en néonatalogie. Dönmez *et al.* [Dönmez A 2005] ont mesuré le temps nécessaire pour déclencher les alarmes d'occlusion de PS à quatre débits différents (0,5, 1, 2 et 5 mL/h) en utilisant des seringues de 20 et 50 mL provenant de deux fabricants différents. Ils ont mis en évidence que le délai de déclenchement de l'alarme d'occlusion du dispositif était corrélé au volume de la seringue et au débit de perfusion, ce délai pouvant être très court (3 minutes) comme très long (jusqu'à 120 minutes) selon le modèle de PS. Kim et Steward [Kim DW 1999] ont évalué l'impact du volume de la seringue sur le délai pour déclencher l'alarme d'occlusion, le bolus délivré à la levée de l'occlusion et la précision du débit pour de faibles valeurs programmées initialement (1 mL/h). Le volume de produit délivré sur une période d'une heure n'était pas significativement différent entre trois seringues de différents volumes (10, 20 et 60 mL). Par contre, le temps nécessaire pour déclencher l'alarme d'occlusion du PS variait significativement selon le volume de la seringue, en moyenne de 7,4 minutes pour une seringue de 10 mL à 84 minutes pour une seringue de 60 mL. De la même façon, Neal *et al.* [Neal D 2009] a évalué l'impact de seringues de différents volumes (3, 12 et 60 mL) sur les mêmes critères que l'étude précédente, à savoir le temps de déclenchement de l'alarme d'occlusion et la fiabilité du débit. Pour un débit de 5 mL/h, le temps de l'alarme d'occlusion était en moyenne de 1, 3 et 27 minutes pour les seringues de 3, 12 et 60 mL, respectivement. A un débit inférieur (à 0,2 mL/h), aucun des PS ne s'est mis en alarme malgré une occlusion de 30 minutes des tubulures en distal, quelle que soit la taille de la seringue. Par ailleurs, le volume de la seringue avait également un impact sur la précision du débit pour de faibles valeurs (cas de l'administration des amines par exemple). Pour un débit de 0,2 mL/h, le délai moyen pour atteindre le débit d'équilibre était de 76 minutes pour les seringues de 60 mL et de 24

minutes pour les seringues de 3 mL, des résultats de même ordre que ceux de l'étude de Neff *et al.* [Neff SB 2007]. Cette dernière étude a mis en évidence un temps de démarrage nettement augmenté pour des débits de faibles valeurs (0,1 mL/h vs. 1 mL/h), proportionnel au volume de la seringue (50 mL vs. 10 mL) et selon le modèle de la seringue (BD *versus* Codan). Dans l'étude de Schmidt *et al.* [Schmidt N 2010], deux volumes de seringues (10 et 50 mL) utilisées avec deux modèles de PS ont été évaluées à des débits de 0,4, 0,8 et 1 mL/h sur le temps de latence au démarrage (temps pendant lequel le débit est nul après démarrage du dispositif) et sur le temps pour atteindre 50 et 90 % du débit fixé. Les résultats obtenus sont toujours de même ordre que ceux des études précédentes mais il semblerait par ailleurs que, même après le démarrage, le temps pour atteindre 50 et 90 % du débit cible était significativement plus long avec la seringue de 50 mL par rapport à celle de 10 mL et ce délai pour atteindre 50 % du débit cible était indépendant du temps de démarrage plus allongé avec la seringue de 50 mL. Il est difficile de comparer ces études entre elles qui utilisent dans leurs méthodologies plusieurs modèles de PS, des seringues provenant de différents fabricants avec des volumes et des dimensions très variables. Cependant, sur l'ensemble des résultats obtenus, l'utilisation de seringues de grand volume à de faibles débits entraîne des retards importants dans le déclenchement de l'alarme d'occlusion des dispositifs pouvant avoir un impact clinique pour les patients, notamment en pédiatrie. De manière générale, les auteurs recommandent l'utilisation de seringues de petites tailles perfusées à des débits relativement élevés pour la perfusion continue de médicaments, notamment lorsque ces derniers doivent agir rapidement. Cette technique impose toutefois des changements fréquents de seringues pouvant être à l'origine de perturbations dans la prise en charge des patients si la technique de relais de seringues est mal maîtrisée (cf. paragraphe 1.3.2.6).

Capes *et al.* [Capes DF 1995] ont étudié l'impact de la conception des seringues en mesurant la force nécessaire pour lancer et entretenir le mouvement du piston de la seringue mais aussi le temps nécessaire pour atteindre le débit souhaité. Ils ont mis en évidence un

problème de tenue du piston qui pouvait entraîner la délivrance de bolus de façon intermittente. Weiss *et al.* [Weiss M, Fischer J 2000a, Weiss M, Hug MI 2000] ont déterminé l'impact de la seringue utilisée sur le volume délivré après un déplacement vertical du PS et la levée d'une occlusion. Au final, ces études ont montré que le délai pour atteindre le débit d'équilibre et déclencher l'alarme d'occlusion mais aussi le délai sans débit, le volume d'aspiration et le volume du bolus dus aux déplacements verticaux des PS augmentaient avec le volume de la seringue et la programmation de faibles débits. En effet, l'élévation d'un PS conduit à l'administration d'un bolus involontaire tandis que l'abaissement de la pompe est suivie d'une interruption de la perfusion (cf. paragraphe 1.3.2.5).

#### II.C.2.b.iii Présence d'air

La présence d'air dans la seringue du PS est susceptible d'augmenter le délai pour administrer le médicament au débit attendu (aggravé pour de faibles valeurs), qu'il soit ajouté de manière *in vitro* (ajout d'1 mL et de 2 mL d'air dans des seringues de 50 mL, modifiant ainsi leur compliance ainsi que le délai de mise en occlusion des appareils) [Schulz G 2000] ou qu'il soit sous forme de bulles venant se loger dans le capteur de pression du PS perturbant ainsi le débit attendu sans pour autant déclencher l'alarme d'occlusion de l'appareil [Davey C 2005].

#### II.C.2.b.iv Erreurs de réglage du pousse-seringue

L'utilisation de logiciels assurant le pilotage des PS est un précieux outil pour réduire les erreurs de programmation manuelle [Heath Devices 2008]. On peut ainsi citer le logiciel Guardrails destiné au réglage du débit de PS du modèle Alaris du fabricant Carefusion. L'étude du Cayot-Constantin *et al.* [Cayot-Constantin S 2010] a évalué l'intérêt et la faisabilité d'utilisation de ce logiciel dans trois services de réanimation français. Le nombre de perfusions débutées avec les PS de l'étude dans les trois services pendant la période d'étude a été de 63 069 dont 42 694 en utilisant le logiciel soit un taux de 67,7 %. Le nombre d'erreurs potentielles de programmation de vitesse d'administration a été de 11, soit un taux d'erreur de programmation par excès de 26/100 000. Parmi les médicaments en cause, il

s'agissait notamment de chlorure de potassium deux fois et d'insuline cinq fois. Le risque de survenue d'une erreur de programmation d'un PS en réanimation est faible mais potentiellement dangereux. Un système de sécurisation de la programmation de la vitesse des pousse-seringues pourrait se justifier, une conclusion de même ordre que celle de l'étude menée par Libert *et al.* [Libert N 2013] où le même logiciel a été utilisé comme "boîte noire" dans deux services de réanimation français.

#### II.C.2.b.v Déplacement vertical du pousse-seringue

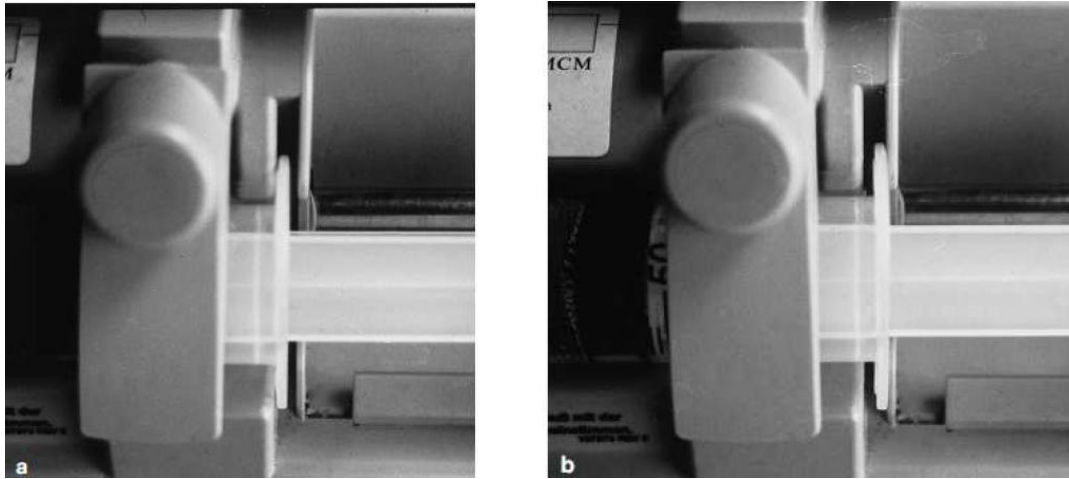
Le transport des patients représente une activité à risque pour l'administration de leurs thérapies intraveineuses. Ainsi, les changements de débit de médicaments vasoactifs peuvent être responsables d'une instabilité hémodynamique du patient lors de son transport en réanimation après une chirurgie, d'où l'importance de maîtriser parfaitement la perfusion de ces médicaments [Insel J 1986].

Plusieurs études ont évalué *in vitro* l'impact de la différence de hauteur entre l'extrémité du cathéter et le PS ("vertical displacement") [Krauskopf KH 1996, Lönnqvist PA 1997, Kern H 2001, Neff TA 2001b, Donald AI 2007, Murphy RS 2009]. Ces études utilisent des PS de différents modèles et de différents fabricants. Pour étudier les effets d'un déplacement vertical, plusieurs paramètres ont été déterminés : le volume du bolus (délivrance brutale du fluide), le volume aspiré (rétractation brutale du fluide) et/ou le temps sans débit. Elles mettent ainsi en avant une réduction de la dose délivrée lorsque le dispositif est abaissé par rapport à sa position initiale, le délai pendant lequel aucun médicament n'est administré et l'effet d'un bolus lorsque le dispositif revient à sa position initiale. Ces effets sont transitoires mais peuvent avoir de graves conséquences d'un point de vue clinique. Ils peuvent se rencontrer par exemple lors du déplacement vertical de la table d'opération selon les besoins du chirurgien, alors que le PS reste en place sur son support ou encore lors du transfert d'un patient lorsque le PS est déplacé de son support au lit du patient. Neff *et al.* [Neff TA 2001b] et Kern *et al.* [Kern H 2001] ont mis en évidence que le temps pendant lequel aucun médicament n'était délivré était très variable et lié au débit initial lorsque la hauteur du PS est

abaissée. Kern *et al.* [Kern H 2001] ont ainsi montré que selon le déplacement vertical effectué (80 cm pour un réglage adulte ou 160 cm pour un réglage de néonatalogie), ce délai sans la perfusion de médicament pouvait être particulièrement long (jusqu'à 6-7 minutes). Les auteurs préconisent une dilution de la solution médicamenteuse pour qu'elle soit administrée à un débit d'au moins 5 mL/h, lorsque un déplacement vertical du PS est nécessaire afin que ce temps sans débit soit réduit. Krauskopf *et al.* [Krauskopf KH 1996] ont démontré que l'élévation du PS de 80 à 100 cm par rapport à la position du patient délivrait un bolus supplémentaire à la sortie du cathéter veineux central, puis l'abaissement du dispositif conduisait à une interruption de la perfusion. Donald *et al.* [Donald AI 2007] ont montré que, pour un déplacement du PS de 30 cm vers le haut, l'augmentation relative du débit de perfusion était sept fois plus élevé par rapport au débit programmé initialement à 2 mL/h et deux fois plus élevé pour un débit de 20 mL/h. Cette augmentation dans la délivrance du médicament perfusé correspondait à une quantité de 4,3 à 9,7 µg d'inotrope pour une solution de concentration de 3 mg dans 50 mL. Après un déplacement vers le bas, cela prenait jusqu'à 180 secondes avant que l'état d'équilibre dans la délivrance du produit ne revienne. Finalement, pour des déplacements verticaux du dispositif, le débit de perfusion est augmenté ou diminué de façon inversement proportionnelle au débit initial programmé. Ces observations peuvent avoir de graves conséquences pour le patient notamment en pédiatrie ou en néonatalogie dans le cas de la perfusion de médicaments type catécholamines en solutions très concentrées puisque le retour du dispositif à sa position d'origine entraîne la délivrance d'un bolus médicamenteux non souhaité, exposant les patients à des troubles hémodynamiques potentiellement mortels. Un cas rapporté par Krauskopf *et al.* [Krauskopf KH 1996] a retrouvé lors de l'élévation d'un PS perfusant de l'adrénaline, un surdosage du produit du fait d'une modification du débit liée à une modification de la pression hydrostatique, une situation refaite *a posteriori* de manière expérimentale par cette équipe et ayant entraîné l'injection non souhaitée d'un bolus de 15 µg d'adrénaline pour un débit de perfusion fixé initialement à 60 µg/mL. Igarashi *et al.* [Igarashi H 2005] se sont servis d'un modèle de lapin pour démontrer les effets cliniques d'un

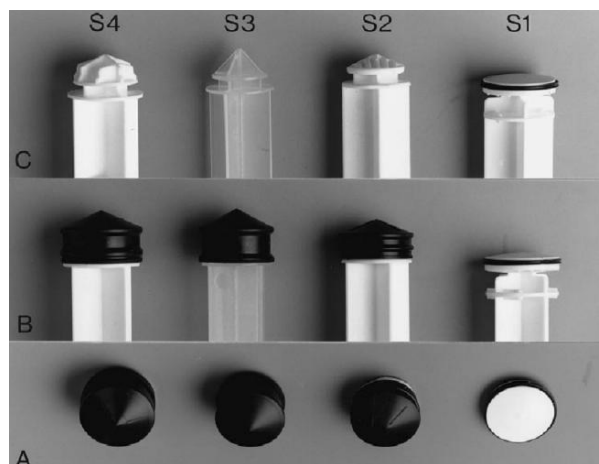
déplacement vertical du PS. Un abaissement du PS de 50 cm avec un débit initial fixé à 1 mL/h a entraîné une élévation de la pression interne (PI) de  $37,4 \pm 2,6$  mmHg. Par ailleurs, ils sont penchés sur les changements de la pression artérielle systolique (PAS) après un déplacement vertical du PS durant la perfusion de noradrénaline chez des lapins caractérisés ou non par un choc hémorragique. Le fait d'abaisser le dispositif avec un débit fixé à 1 mL/h a entraîné une élévation de la PI de  $37,4 \pm 2,6$  mmHg. En revanche, la PAS a diminué significativement de  $17 \pm 6,9$  %. Une élévation du dispositif a engendré ensuite une diminution de la PI de  $37 \pm 2,8$  mmHg et une élévation de la PAS de  $45,7 \pm 21,5$  % par rapport aux valeurs mesurées au départ. L'étude de Lönnqvist *et al.* [Lönnqvist PA 1997] met en évidence que le déplacement vertical du PS expose le patient à de graves conséquences pour des médicaments à faible marge thérapeutique du fait d'une variation du débit en sortie de cathéter. Il a ainsi comparé *in vitro* le comportement de cinq PS dont le débit mesuré en continu par pesée était fixé à 1 mL/h avant que les appareils ne subissent un déplacement vertical d'une hauteur de 1 m, responsable de l'injection d'un bolus variant de 0,19 à 2,28 mL selon le modèle de PS. Le changement de hauteur était suivi d'un intervalle de temps sans débit compris entre 8 et 105 minutes. Il existait une relation entre le volume de bolus injecté et cet intervalle. Le retour des PS à leurs positions d'origine a ensuite donné lieu à l'aspiration d'un volume de 0,06 à 0,34 mL selon l'appareil, des résultats de même ordre que ceux de l'étude de Neff *et al.* [Neff TA 2001b]. Les délais sans administration de médicaments étaient compris entre 3 et 7 minutes après l'abaissement des PS de 50 cm, alors que ces derniers perfusaient à un débit de 1 mL/h mais, contrairement à la précédente étude, il n'a pas été retrouvé de lien entre les mauvaises performances des dispositifs et l'existence d'un jeu entre le piston de la seringue et son emplacement sur les dispositifs (figure 16).





**Figure 16.** Déplacement du piston de la seringue par le biais de la pression hydrostatique entre deux positions extrêmes (figures a et b) [Lönnqvist PA, Löfqvist B. Design flaw can convert commercially available continuous syringe pumps to intermittent bolus injectors. *Intensive Care Med.* 1997;23(9):998-1001].

Weiss *et al.* [Weiss M 2000a] ont étudié la conception du piston de la seringue sur les performances des PS lors de déplacements verticaux des dispositifs. La compliance la plus élevée est retrouvée avec des pistons comportant un large embout en caoutchouc (S2 à S4) par rapport à celui en plastique rigide avec une fine bague de silicone (S1) (figure 17).



**Figure 17.** Conception de différents pistons de seringues de 50 mL (A et B) et après retrait de l'embout en caoutchouc (C). De droite à gauche : S1 Codan, S2 IVAC, S3 BD Plastipak et S4 Fresenius [Weiss M, Fischer J, Neff T, Baenziger O. The effects of syringe plunger design on drug delivery during vertical displacement of syringe pumps. *Anaesthesia.* 2000a;55(11):1094-8].

Lors d'une PCA du terme anglo-saxon *Patient-controlled analgesia* (ou analgésie contrôlée par le patient) de morphine, il y a un risque de siphonage de la seringue si le PS est placé en hauteur par rapport au patient. L'intégration obligatoire d'une valve anti-siphon sur la tubulure de PCA va prévenir l'écoulement libre de la solution de morphine par gravité (car pression d'ouverture élevée : 100-150 mmHg). Il existe un risque de survenue d'un phénomène de cavitation lorsque le PS est placé en hauteur et réglé pour de faibles débits (< 2 mL/h) : la pression devient inférieure à la pression de vapeur saturante du liquide perfusé entraînant la formation de bulles de gaz au niveau de l'écoulement (vaporisation du liquide). Deux solutions sont préconisées : l'abaissement du PS au niveau du patient ou l'utilisation d'une valve anti-siphon (augmentation de la pression dans la tubulure en aval du PS et disparition des microbulles) [Rouleau A 2012].

#### II.C.2.b.vi Changement de seringue sur pousse-seringue

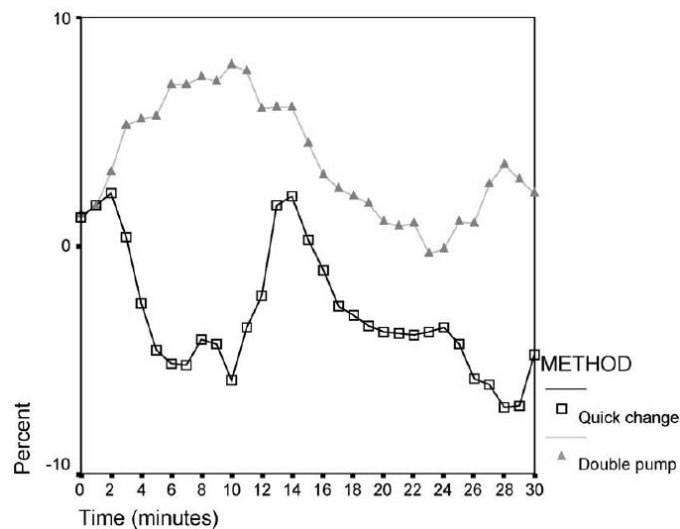
Le changement de seringue (ou la technique de relais) est une situation délicate dans la gestion de la perfusion de médicaments. Le volume d'une solution médicamenteuse présente dans une seringue s'épuise avec le temps. Si la seringue vide n'est pas remplacée rapidement, une interruption de la perfusion du médicament peut se produire, pouvant avoir de graves conséquences pour le patient (cas des catécholamines). Quatre méthodes différentes sont décrites dans la littérature pour le relais de voies des catécholamines : 1) changement manuel avec un seul PS dite méthode "clic-clac", 2) méthode manuelle de "changement rapide" avec deux PS en parallèle : le premier PS est arrêté en même temps que le deuxième est démarré, 3) méthode de "double pompe" manuelle avec deux PS en parallèle : quand le débit du premier PS est réduit progressivement, le débit du second est augmenté progressivement et enfin 4) relais de voie "smart pump" automatique : deux PS sont positionnés en parallèle sur une base qui gère automatiquement le relais d'une seringue à l'autre.

Si la deuxième pompe présente un retard significatif de démarrage de la perfusion alors que la première pompe est arrêtée, l'administration de la dose du médicament perfusé peut alors

être perturbée [Trim JC 2004]. Arino M *et al.* [Arino M 2004] ont évalué *in vivo* la méthode la plus adaptée de changement de seringue dans le cas des catécholamines en milieu pédiatrique. La méthode de "changement rapide" semblait plus efficace que celle de "double pompe" car elle permettait de réduire le temps nécessaire pour le changement et le risque d'une tolérance à des niveaux plus élevés de catécholamines (tableau 1), tout en maintenant la stabilité hémodynamique chez l'enfant après une chirurgie cardiaque (figure 18).

Dose level	Quick-change	Double infusion
Low	-1.8026	4.8318
Medium	-10.9751	-9.8550
High	-3.2258	5.0275

**Tableau 1.** Variation moyenne (en pourcentage) de la pression artérielle moyenne pour chaque niveau de dose en catécholamines selon la technique de relais [Arino M, Barrington JP, Morrison AL, Gillies D. Management of the changeover of inotrope infusions in children. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20(5):275-80].



**Figure 18.** Variation moyenne (en pourcentage) de la pression artérielle moyenne selon la technique de relais des catécholamines. La variation à partir de la ligne de base était toujours inférieure à 10 % sur une période de mesure de 30 minutes pour les deux méthodes de relais [Arino M, Barrington JP, Morrison AL, Gillies D. Management of the changeover of inotrope infusions in children. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20(5):275-80].

L'étude de Argaud *et al.* [Argaud L 2007] a évalué *in vivo* les effets d'une standardisation de la méthode de "changement rapide" sur les incidents hémodynamiques pouvant survenir au cours de cette technique de relais au sein d'un service de soins intensifs adulte. La

fréquence des incidents a été significativement réduite dans la phase de standardisation de la méthode (phase 2) (5,9 %, n = 28) par rapport à la phase d'implantation (phase 1) (17,8 %, n = 78). Cet effet a été observé lors du changement de seringue de différentes catécholamines (tableau 2).

Catecholamine changeover-induced hemodynamic incidents			
	Phase 1	Phase 2	P value
Dobutamine	11/162 (7)	3/214 (1)	0.006
Dopamine	21/62 (34)	10/106 (9)	<0.001
Norepinephrine	46/207 (22)	15/155 (10)	0.002
Epinephrine	0/4 (0)	0/3 (0)	-
Total	78/435 (18)	28/478 (6)	<0.0001

Data expressed as the number of incidents/number of changeovers (%).

**Tableau 2.** Répartition des incidents hémodynamiques survenus lors du changement de seringue de catécholamines selon la phase et la catécholamine considérées [Argaud L, Cour M, Martin O, Saint-Denis M, Ferry T, Goyatton A, Robert D. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. Crit Care. 2007;11(6):R133].

Plus de 98 % des cas étaient des variations de la pression artérielle, avec une répartition similaire de la nature des incidents dans les deux phases (tableau 3).

Nature of incidents		
	Phase 1 (n = 78)	Phase 2 (n = 28)
Decrease in systolic blood pressure >20 mmHg	49 (63)	12 (43)
Increase in systolic blood pressure >20 mmHg	28 (36)	15 (54)
Decrease in heart rate >20 beats/min	1 (1)	0 (0)
Increase in heart rate >20 beats/min	0 (0)	1 (3)
Arrhythmia	0 (0)	0 (0)

Data expressed as the number (%) of incidents.

**Tableau 3.** Répartition de la nature des incidents hémodynamiques survenus lors du changement de seringue de catécholamines entre les deux phases de la méthode de relais étudiée [Argaud L, Cour M, Martin O, Saint-Denis M, Ferry T, Goyatton A, Robert D. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. Crit Care. 2007;11(6):R133].

Cette étude illustre parfaitement l'impact positif d'un programme d'amélioration de la qualité d'une procédure couramment utilisé dans un service pour améliorer la sécurité des patients hospitalisés. Dans un travail plus récent, l'étude de Cour *et al.* [Cour M 2013] démontre les avantages du relais de voie "smart pump" automatique comparé à la méthode manuelle

évaluée précédemment par "changement rapide", en limitant la fréquence des incidents hémodynamiques liées à ce type de relais et en permettant de réduire la charge de travail du personnel infirmier.

## II.D Paramètres supplémentaires influençant la délivrance des médicaments par voie intraveineuse

### II.D.1 Interactions contenant-contenu

De nombreuses études rapportent des phénomènes de sorption de certains principes actifs (PA) vis-à-vis de dispositifs de perfusion (tubulures, poches, flacons) fabriqués à partir de divers matériaux (verre, PVC, PUR, PE) réduisant significativement les quantités de PA administrées aux patients, même après de longues périodes de perfusion [Moorhatch P 1974, Lee MG 1986, Upton RN 1987, Smith JC 1996, Treleano A 2009]. Ces phénomènes peuvent être responsables d'une diminution significative de la concentration en médicament entrant dans le compartiment vasculaire du patient. De nombreux médicaments sont concernés par cette problématique tels que la nitroglycérine et ses dérivés [Baaske DM 1980, Barranco Ruiz F 1991, Treleano A 2009], le diazépam [Yliruusi JK 1986a, Yliruusi JK 1986b, Treleano A 2009], la chlorpromazine, la warfarine, la vitamine A, l'insuline [Seres DS 1990, Hewson M 2000, Goldberg PA 2006, Zahid N 2008], etc.

Il est nécessaire de distinguer les phénomènes d'adsorption et d'absorption. L'adsorption concerne l'interaction d'une molécule de PA avec la surface du dispositif et a un impact potentiel sur les médicaments en solutions faiblement concentrées. Un phénomène de saturation des sites de liaison à la surface du dispositif survient à plus ou moins brève échéance [Baaske DM 1980]. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence l'intérêt potentiel d'un prétraitement des tubulures en PVC par un rinçage à l'aide d'une solution d'insuline concentrée saturant potentiellement les sites de fixation du plastique [Furberg H 1986, Fuloria M 1998, Hewson M 2000, Goldberg PA 2006] (tableau 4 et 5).

Study	Diluent (all solutions made to 50 mL)	Calculated insulin concentration (mU/mL)	System preparation	Flow rate (mL/h)
1	Normal saline	200	Nil	1
2	Normal saline	200	60 min preconditioning	1
3	Normal saline	200	20 mL flush	1
4	Normal saline	50	Nil	1
5	Normal saline	200	Nil	0.5
6*	Normal saline	200	Nil	1
7	5% Glucose	200	Nil	1
8	Albumin 2.4g% in normal saline	200	Nil	1
9	Normal saline	200	Precondition and flush <sup>†</sup>	1
10	Normal saline	200	Precondition and flush <sup>†</sup>	0.5
11	Normal saline	50	Precondition and flush <sup>†</sup>	1

\*Infusion run through a central venous catheter; <sup>†</sup>5 mL flush.

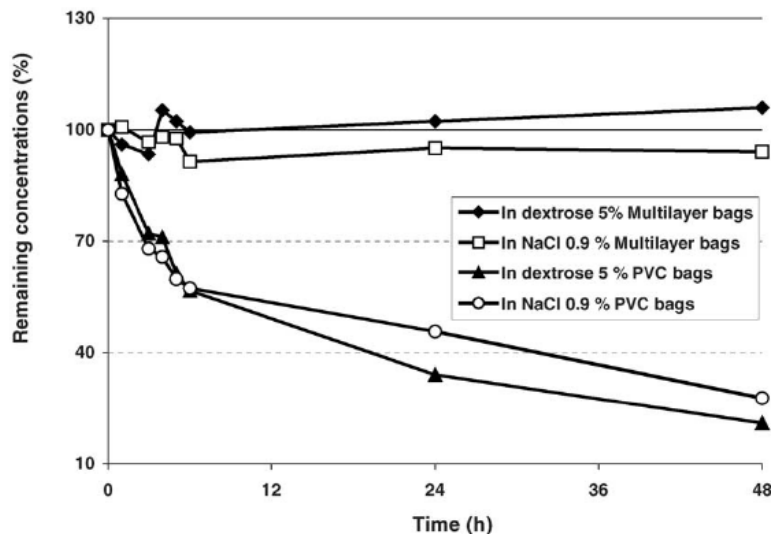
**Tableau 4.** Les différents protocoles de préparation et d'administration de l'insuline étudiés par Hewson *et al.* pour déterminer la méthode la plus fiable de délivrance du produit [Hewson M, Nawadra V, Oliver J, Odgers C, Plummer J, Simmer K. Insulin infusions in the neonatal unit: delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health.* 2000;36(3):216-20].

Study	Study variable	Insulin delivery percentage (± SD)	P value*
1	Control study	43.9 ± 21.9	
2	Precondition for 1 h	64.7 ± 29.4	0.018
3	Flush with 20 mL	75.9 ± 31.5	0.003
4	Insulin concentration 50 mU/mL	2.6 ± 0.6	< 0.001
5	Flow rate 0.5 mL/h	26.7 ± 2.7	0.095
6	Central venous catheter	51.5 ± 2.8	0.147
7	Glucose 5%	42.7 ± 9.1	0.581
8	Albumin in normal saline	70.8 ± 8.3	0.006
9	Precondition and flush	59.0 ± 1.7	0.062
10	Precondition and flush: rate 0.5 mL/h	68.6 ± 18.0	0.003 <sup>†</sup>
11	Precondition and flush: 50 mU/mL	26.5 ± 6.1	< 0.001 <sup>‡</sup>

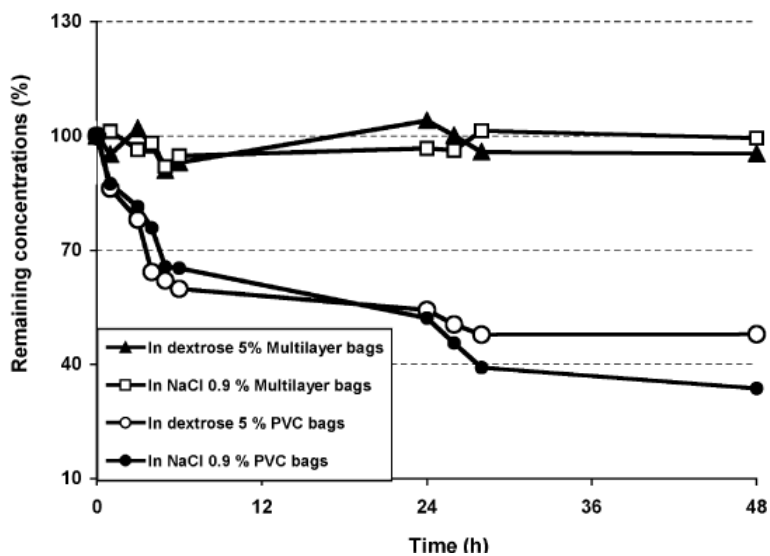
\*Represents P values for comparison of each study against the appropriate control study (Study 1 unless otherwise stated); <sup>†</sup>Study 10 also differed significantly from study 5 ( $P < 0.001$ ); <sup>‡</sup>Study 11 compared with Study 4.

**Tableau 5.** Quantité d'insuline délivrée en pourcentage au cours des six premières heures de perfusion pour chaque protocole d'administration du produit étudié [Hewson M, Nawadra V, Oliver J, Odgers C, Plummer J, Simmer K. Insulin infusions in the neonatal unit: delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health.* 2000;36(3):216-20].

L'absorption consiste en la pénétration du produit à l'intérieur du dispositif. Ces phénomènes sont dépendants de la concentration du produit, de la longueur de la tubulure (aire de contact disponible), du type de matériau (composition chimique) du système de perfusion, du débit et du temps de perfusion (exemple de phénomène d'adsorption avec la nitroglycérine [Roberts MS 1980, Wagenknecht DM 1984, Kambia NK 2005] (figure 19) ou encore avec le diazépam [Kambia NK 2005] (figure 20)).



**Figure 19.** Concentrations restantes de la nitroglycérine après un stockage de 48 heures dans des poches multicouches et en PVC [Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Goudaliez F, Brunet C. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. J Pharm Biomed Anal. 2005;37(2):259-64].



**Figure 20.** Concentrations restantes de diazépam après un stockage de 48 heures dans des poches multicouches et en PVC [Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Goudaliez F, Brunet C. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. J Pharm Biomed Anal. 2005;37(2):259-64].

Ils sont à distinguer des phénomènes de perméation (évaporation d'éléments gazeux) et d'extraction (relargage de plastifiants et d'autres additifs des dispositifs sous l'effet notamment de produits lipophiles).

L'effet clinique des phénomènes de sorption a été évalué *in vivo*. Young *et al.* [Young JB 1984] ont ainsi évalué cliniquement chez quinze malades l'impact du matériau constitutif de la tubulure (groupe 1 : PVC et groupe 2 : PE) sur les quantités de nitroglycérine administrée à un débit compris entre 10 et 80 µg/min. Il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes hémodynamiques chez les patients des deux groupes malgré des concentrations à la sortie des tubulures en PVC inférieures de 25 à 35 % par rapport à celles en PE. De la même façon, l'étude de McCollom *et al.* [McCollom RA 1993] mesurant la réponse hémodynamique chez une vingtaine de patients recevant de la nitroglycérine à partir de contenants en verre ou en PVC n'a pas retrouvé de différence en termes de prise en charge hémodynamique et chiffres tensionnels. Le monitoring hémodynamique à l'origine d'une variation des débits d'administration explique vraisemblablement cette absence d'impact clinique. Les auteurs conseillent cependant de ne pas changer de type de matériau au cours du traitement.

## II.D.2 Incompatibilités physico-chimiques

En milieu hospitalier, les traitements sont de plus en plus complexes et nécessitent bien souvent l'administration simultanée par une même voie d'abord vasculaire de plusieurs médicaments en continu. Les patients, en particulier en unités de soins intensifs, reçoivent plusieurs médicaments simultanément sur un nombre limité de voies d'accès veineuses. L'administration de plusieurs thérapies IV à travers un même cathéter veineux central augmente fortement le risque d'incompatibilité physico-chimique [Zeller FP 1986, Kanji S 2010, Kalikstad B 2010, Kanji S 2013]. Le mécanisme de ces incompatibilités a été clairement identifié dans la littérature [Newton DW 2009]. D'une manière générale, il ne faut pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant des pH très différents (risque de précipitation). Les connaissances des équipes soignantes sont limitées dans ce domaine [Schneider MP 1998, Tissot E 1999, Fahimi F 2008]. Dans un service de soins intensifs adulte, Tissot *et al.* [Tissot E 1999] ont recensé 14,4 % d'erreurs dues à des incompatibilités physico-chimiques et Gikic *et al.* [Gikic M 2000] 3,4 % dans un service de



soins intensifs pédiatrique. Or, une incompatibilité physico-chimique peut avoir de graves conséquences, notamment lorsqu'elle se traduit par l'injection de particules, 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 [Knowles JB 1989, Reedy JS 1999, McNearney T 2003]. L'injection de particules peut conduire spécifiquement à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) [Puntis JW 1992, Lehr HA 2002, Jack T 2012, Boehne M 2013].

Prévenir les incompatibilités médicamenteuses est donc un enjeu majeur pour garantir la sécurité et l'efficacité des thérapies IV. Avant d'administrer des médicaments en Y ou de mélanger deux produits, il convient de se demander s'ils sont compatibles. Il existe des bases de données (Thériaque, Stabilis), des ouvrages de référence (Trissel) ou encore des publications [Höpner JH 2007, Bertsche T 2008, De Giorgi I 2010, Eckle VS 2013] contenant des informations sur la compatibilité des solutions pour perfusions dans une même poche ou seringue, ou encore lors d'une administration en Y. Il s'agit de recueils de tests rendant compte de la réaction engendrée par le mélange de seulement deux médicaments à la fois et à des concentrations bien précises. Les résultats trouvés dans la littérature ne sont donc valables que dans les conditions d'expérience, 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. Il faut recommander autant que possible d'administrer les produits séparément. Des solutions ont été mises en place par les équipes soignantes pour limiter les incompatibilités médicamenteuses. Par exemple, dans un hôpital helvétique, l'utilisation d'un système de code couleur en fonction du pH du médicament dans un service de soins intensifs durant cinq ans a permis de réduire de 15 à 2 % le nombre d'incompatibilités médicamenteuses [Vogel Kahmann I 2003]. En pratique, voici quelques règles à respecter par le personnel soignant concernant l'administration de médicaments par voie IV :

- Ne pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant une grande différence de pH (réaction acide-base -> risque de précipitation).
- Etre prudent avec certains médicaments qui posent souvent des problèmes d'incompatibilité physico-chimique comme les nutriments parentéraux, les émulsions, etc.
- Toujours bien rincer les tubulures entre deux administrations de médicaments.
- Lorsqu'on utilise une connexion en Y, toujours la placer au plus proche du patient afin de diminuer au maximum le temps de contact des médicaments.
- Toujours contrôler visuellement une solution médicamenteuse avant de l'administrer.
- Surveiller les signes cliniques du patient et penser à une éventuelle incompatibilité physico-chimique lors de diminution ou d'absence d'effet d'un médicament.
- En cas de doutes, mettre un filtre en ligne afin de s'assurer qu'aucun précipité n'atteindra le patient.
- Utiliser un cathéter multilumières [Jaimovich DG 1990, Collins JL 1991, Reyes G 1999] ou un dispositif médical à plusieurs voies pour l'administration IV de plusieurs PA simultanément et sans mélange [Foinard A 2013].

### II.D.3 Filtres en ligne

La pose d'un filtre en ligne prévient l'administration au patient de particules issues notamment des incompatibilités médicamenteuses, particulièrement fréquentes en pédiatrie et en néonatalogie [Newall F 1998, Bethune K 2001, Ball PA 2003, van Lingen RA 2004, Foster J 2006]. La filtration terminale permet en particulier de prévenir tout risque de lésions endothéliales ou de thromboses [Puntis JW 1992, Lehr HA 2002, Niël-Weise BS 2010]. De plus, les seringues utilisées pour les perfusions IV sont susceptibles de relarguer des particules de plastique dans la circulation du patient [van der Eijk AC 2013]. Cant. *et al.* [Cant A 1988] ont ainsi décrit un cas de nécrose intestinale fatale chez un nouveau-né en raison de l'injection de particules de polypropylène de 50 à 200 µm. Les auteurs ont conclu que les fabricants devaient redoubler d'efforts pour limiter la contamination particulaire du matériel

de perfusion et que l'utilisation de filtres en ligne devaient être envisagée. Cependant, une méta-analyse menée par Foster *et al.* [Foster J 2006] a montré qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation de filtres en ligne afin de prévenir la morbidité et la mortalité en néonatalogie. Toutefois, un récent essai contrôlé randomisé incluant 807 patients a montré une diminution des complications générales et des SIRS du terme anglo-saxon *Systemic inflammatory response syndrome* (ou syndrome de réponse inflammatoire systémique) dans un service de soins intensifs pédiatrique grâce à la filtration systématique des solutions médicamenteuses [Jack T 2012].

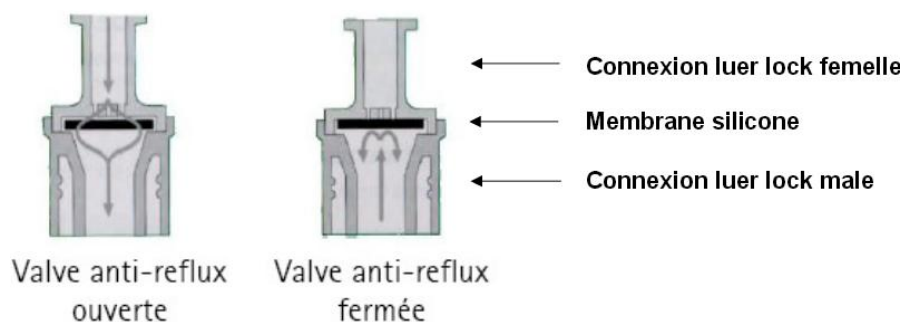
Même si l'intérêt des filtres est clairement connu, à savoir prévenir l'administration de particules et d'air mais aussi réduire la contamination bactérienne, leur impact sur le débit est cité [Philip BK 1983] mais non encore évalué jusqu'à l'étude de Brotschi *et al.* [Brotschi B 2012], mettant en évidence que l'utilisation de filtres en ligne réduit les irrégularités de débit et le temps de démarrage des PS dans le cas de faibles débits.

Cependant, tous les médicaments ne peuvent pas être filtrés (par exemple, les suspensions, solutions micellaires ou liposomales et certains médicaments présentant une viscosité élevée ou un risque d'adsorption sur la membrane du filtre). Pour les médicaments filtrables, l'impact des filtres sur une éventuelle réduction de leurs effets thérapeutiques attendus a été peu évalué et concernait seulement certains principes actifs tels que la gentamicine [Nazeravich DR 1983, Koren G 1985, Richards J 1988, Satoh Y 1992]. L'impact de la fixation du PA sur la membrane du filtre est lié à la concentration du médicament. Rusmin *et al.* [Rusmin S 1977] ont montré que, lors du passage de 500 µg de dactinomycine diluée dans 1 L de solution, une quantité approximative de 67 µg restait fixée sur la membrane du filtre en ligne, et ce au début de la filtration de la solution médicamenteuse. Une fixation a été également décrite pour d'autres produits faiblement concentrés tels que la mithramycine, la vinblastine, la vincristine, l'héparine, l'insuline ou encore la digoxine [Butler DL 1980]. La nature du solvant de dilution peut réduire l'interaction entre le PA et la membrane du filtre. Ainsi, Kanke M *et al.* [Kanke M 1983] ont montré que l'insuline diluée dans le glucose 5 %

avait tendance à se fixer davantage que lorsqu'elle était diluée dans le NaCl 0,9 %. Les caractéristiques des filtres en ligne ont également un impact sur la quantité de médicament délivrée. Satoh *et al.* [Satoh Y 1992] ont ainsi évalué la filtration de la gentamicine en tenant compte de l'impact éventuel de la position du filtre (horizontale ou verticale), du débit de perfusion (2, 10 et 50 mL/h) et du type de filtre à 0,2 µm (provenant de trois fournisseurs différents). La quantité de gentamicine délivrée à la sortie du filtre dépendait du type de filtre et du débit appliqué. De la même façon, Nazeravich et Otten [Nazeravich DR 1983] ont mis en évidence que le type de filtre, la méthode de purge et la position du filtre influençaient également la quantité de gentamicine délivrée à la sortie du filtre.

#### II.D.4 Valves anti-retour et valves anti-siphon

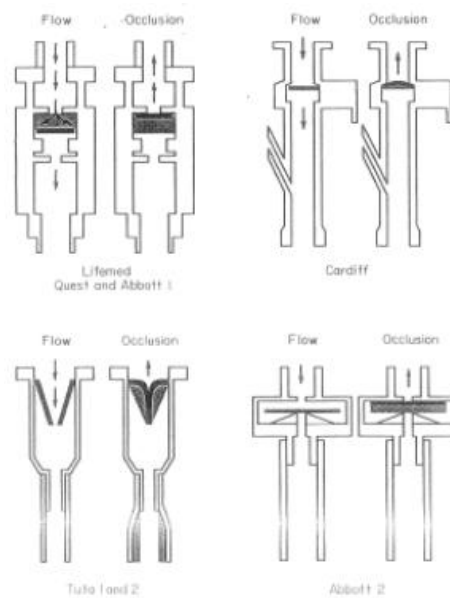
Les valves anti-retour (VAR) et les valves anti-siphon (VAS) constituent les deux types de valves unidirectionnelles. Elles ne permettent le passage de la solution perfusée que dans une seule direction, c'est-à-dire vers le patient (figure 21).



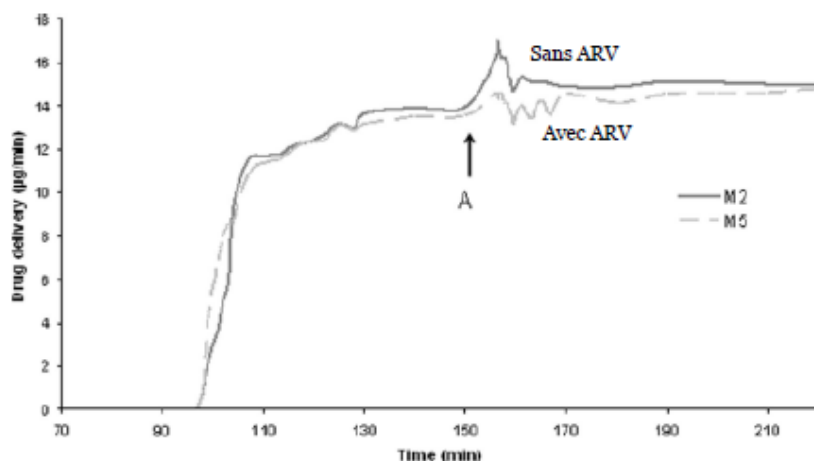
**Figure 21.** Principe de fonctionnement d'une valve anti-reflux (ou valve anti-retour) [Corbineau E. Indications et utilisation des valves de perfusion uni et bidirectionnelles. JNHH - XII<sup>ème</sup> Journée Nantaise d'Hygiène Hospitalière. Novembre 2012].

Les VAR (ou valves anti-reflux) empêchent toute remontée de la solution vers la ou les autres lignes de perfusion. Le reflux peut se produire lorsque plusieurs perfusions sont reliées entre elles *via* un dispositif de perfusion multi-accès de type rampe de robinets [Timmerman A 2010]. Du fait de différences en termes de résistance, les produits ne sont pas perfusés au niveau de la ligne principale mais sur une ligne secondaire [Levi DS 2010]. Ces valves se caractérisent par une pression d'ouverture faible. Elles sont utilisées pour

l'administration de morphiniques avec ou sans la méthode d'analgésie contrôlée par le patient associée à une perfusion par gravité. L'impact clinique des VAR sur le débit est peu documenté. Cependant, plusieurs études ont évalué *in vitro* l'effet de l'ajout de VAR sur des montages de perfusion. Il a été ainsi montré que les VAR prévenaient des perfusions rétrogrades de produits en cas d'obstruction (figure 22) [Kluger MT 1990] et en cas de branchement multiple (multiperfusion) (figure 23) [Décaudin B 2009].



**Figure 22.** Les systèmes anti-reflux évalués associés à des pompes PCA (*Patient-Controlled Analgesia* ou analgésie contrôlée par le patient). Ils permettent de prévenir l'administration d'un bolus de morphinique en cas de levée d'occlusion. Toutefois, ils peuvent limiter les débits maximaux d'administration d'un médicament [Kluger MT, Owen H. Antireflux valves in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 1990;45(12):1057-61].



**Figure 23.** Evolution de l'administration d'un produit dans un contexte de multiperfusion. La présence d'une valve anti-retour (VAR) sur le montage M5 prévient des bolus lors de branchements en aval dans un contexte de multiperfusion. La perfusion du produit est démarrée à T0+95 min à un débit de 7 mL/h. La perfusion d'un second produit est démarrée à T0+155 min à un débit de 7 mL/h. Pour les deux montages M2 et M5, il y a un temps de latence au démarrage et à tout changement de délivrance du produit. Le début de perfusion du second produit induit des perturbations transitoires et à peine perceptibles dans la délivrance du premier produit avec M2 et M5 et l'administration d'un bolus non souhaité pour M2 (absence de VAR) [Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D, Simon N, Secq A, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1147-55].

Philip et Philip [Philip BK 1983] ont montré que l'ajout d'une VAR sur le montage a réduit le débit de 23 % lorsque la pression de conduite était de 300 mmHg et de 10 % pour une pression de 50 mmHg, indiquant que la résistance induite par la valve est plus importante avec des débits élevés. Par ailleurs, les VAR sont largement utilisées avec des pompes PCA. Il est important de connaître les limites et dangers de ces valves associées aux dispositifs de PCA. Elles permettent de prévenir l'administration d'un bolus de morphinique en cas de levée d'occlusion. Toutefois, le volume interne de la VAR peut constituer un réservoir non négligeable de produit lors d'une occlusion qui peut potentiellement être administré au patient sous forme d'un bolus lors de la levée de l'occlusion. Kluger et Owen [Kluger MT 1990] ont ainsi comparé *in vitro* sept VAR avec trois pompes PCA. Ces valves se distinguaient entre elles par le volume retenu et le retard à l'administration des fluides. Les volumes libérés après la levée de l'occlusion étaient compris entre 1,03 et 2,06 mL. L'étude du débit retrouve un impact de la valve pour cinq d'entre elles avec une réduction jusqu'à un

tiers du débit, quel que soit le niveau de pression exercé. Cette étude a permis de concevoir le dispositif anti-retour idéal en déterminant une relation inverse entre la capacité du dispositif à retenir un volume de produit important et celle de créer une résistance suffisante pour réduire le débit de perfusion. Hall et Roberts [Hall JM 2005] ont évalué *in vitro* trois VAR de même conception afin de déterminer si leur présence réduirait le débit maximal de solutions cristalloïdes (solutions salines à 0,9 %) perfusées par gravité ou sous pression à 300 mmHg avec, à l'extrémité du montage, un cathéter de 16 ou 20 G. Lorsque la valve a été utilisée avec le cathéter de 16 G, le débit a été réduit de 19 à 38 % (tableau 6). Avec le cathéter de 20 G, aucune réduction significative du débit n'a été retrouvée (tableau 7).

	Gravity (150 cm height)		Pressurised (300 mmHg)	
	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %
Control	4.2		8.6	
Protect-a-Line 3 <sup>®</sup>	2.5	-38	6.6	-23
Wescott Sae-flo <sup>®</sup>	3.4	-19	7.4	-14
B. Braun Back flow valve <sup>®</sup>	3.2	-24	6.8	-21

**Tableau 6.** Mesures prises avec le cathéter de 16 G [Hall JM, Roberts FL. An investigation into the reduction in flow rate of intravenous fluid by antireflux valves. *Anaesthesia*. 2005;60(8):797-800].

	Gravity (150 cm height)		Pressurised (300 mmHg)	
	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %
Control	1.2		2.8	
Protect-a-Line <sup>®</sup> 3	1.2	0	2.8	0
Wescott Sae-flo <sup>®</sup>	1.3	+8	3.0	+7
B. Braun Back flow valve <sup>®</sup>	1.3	+8	2.8	0

**Tableau 7.** Mesures prises avec le cathéter de 20 G [Hall JM, Roberts FL. An investigation into the reduction in flow rate of intravenous fluid by antireflux valves. *Anaesthesia*. 2005;60(8):797-800].

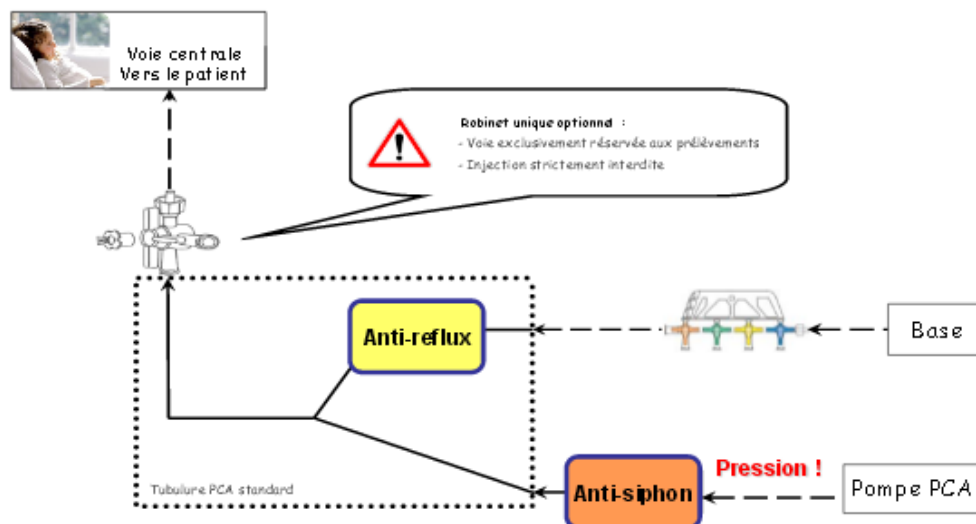
De la même façon, Liu et Keijzers [Liu D 2013] ont déterminé *in vitro* si l'insertion d'un type de VAR (SmartSite® de Carefusion) sur une ligne entre la poche du fluide (solution saline à 0,9 %) et le cathéter diminuait le débit maximal. Les débits du fluide ont été comparés avec et sans VAR pour une perfusion par gravité ou sous pression avec, à l'extrémité de la ligne, un cathéter de taille comprise entre 14 et 20 G. Les VAR ont diminué significativement les débits de perfusion, quelle que soit la taille du cathéter et avec une administration sous pression ou non. La diminution du débit a été plus importante pour les cathéters de plus gros calibre [par gravité : 14 G : 52 %, 16 G : 39 % ; sous pression : 14 G : 74 %, 16 G : 56 %]. Lorsque un débit maximal est attendu, les cliniciens devraient donc envisager de ne pas utiliser une VAR sur le montage.

Le siphonage avec des PS peut se produire de deux manières : lorsque le PS est placé à 80 cm voire plus au-dessus du patient et lorsqu'une fuite d'air existe au niveau d'une seringue ou d'un perfuseur [Jackson C 1983, Hoskin PJ 1988, Southern DA 1994, Rooke GA 1994, Lönnqvist PA 1997, McCarroll C 2000]. Les VAS sont utilisées pour empêcher tout risque de siphonage au niveau de la seringue et l'injection massive de produit perfusé sous forme d'un bolus dans la tubulure en cas de mouvement du PS. Elles empêchent ainsi tout risque de débit libre. Le siphonage va entraîner une libération non contrôlée du produit de la seringue vers le patient et inversement, responsable d'accidents potentiellement graves pour le patient. Ces valves se caractérisent par une pression d'ouverture relativement élevée (100-150 mmHg). Elles s'utilisent en association avec un dispositif médical de perfusion sous pression (pompes ou PS) et notamment en cas d'administration par PCA pour laquelle elles sont indispensables (intégrées sur les tubulures de PCA). Elles peuvent perturber le temps de démarrage du PS en cas de faibles débits. McCarroll *et al.* [McCarroll C 2000] ont ainsi comparé *in vitro* le temps séparant le début de la perfusion et la délivrance au niveau du cathéter (temps de démarrage) en présence ou non d'une VAS pour des débits programmés à 2, 10 et 50 mL/h. Le plus grand temps de démarrage a été observé pour les tests effectués à un débit de 2 mL/h (temps de démarrage en moyenne :  $3,5 \pm 2,09$  minutes sans valve vs.



14,33 ± 7,26 minutes avec valve). Pour les débits plus élevés à 10 et 50 mL/h, la présence d'une VAS n'a pas perturbé significativement le temps de démarrage. Weiss *et al.* [Weiss M 2000b] ont étudié si l'ajout d'une VAS réduisait les perturbations de débit lors d'un déplacement vertical de 50 cm du PS. Deux valves avec des pression d'ouverture de 75 et 155 mmHg ont été ajoutées ou non à un montage composé d'un PS sur lequel était placée une seringue de 50 mL et d'un prolongateur de 2 m de faible compliance. Lorsqu'un débit à l'équilibre de 1 mL/h est obtenu, le PS est abaissé de 50 cm, créant une aspiration rétrograde. Le délai correspondant à la reprise d'un débit stable est le critère évalué. Sans valve, l'abaissement du PS génère un délai de 2,4 à 4,09 minutes selon la seringue utilisée. Par contre, ce délai augmentait significativement (de 40 à 90 %) avec l'ajout de la valve et ce de manière d'autant plus importante que la pression d'ouverture était élevée. Par exemple, pour la valve avec une pression d'ouverture de 155 mmHg, le délai sans débit augmentait jusqu'à 88 %. Cependant, la présence de la valve réduisait le volume d'aspiration lors de l'abaissement du PS.

L'utilisation de VAR et VAS est indispensable lors d'une administration par PCA (figure 24).



**Figure 24.** Représentation d'un exemple de montage PCA combinant les deux types de valves unidirectionnelles (valve anti-reflux et valve anti-siphon) [Romeyer E. Les systèmes clos ou valves bidirectionnelles. RIPHH - Réseau Interrégional des Professionnels en Hygiène Hospitalière. Avril 2012].

La compréhension du rôle et de l'intérêt de chacune de ces valves est essentielle. Elannaz *et al.* [Elannaz A 2004] ont ainsi rapporté un cas de confusion entre une VAS et une VAR lors de la connexion de la tubulure principale de la pompe PCA à la VAR et non à la VAS, les deux valves étant au même niveau de la tubulure. Ce dysfonctionnement a entraîné un surdosage en morphine chez une patiente sans conséquence clinique.

#### II.D.5 Valves bidirectionnelles

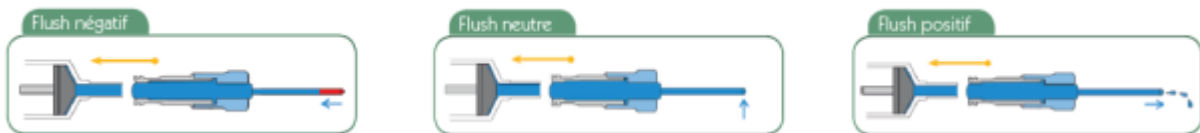
Les valves bidirectionnelles (VBD) sont des dispositifs médicaux de connexion normalisée sans aiguille, dotés d'un système de valve destiné à empêcher tout écoulement de liquide lors des phases de connexion/déconnexion d'un embout Luer mâle (par exemple une seringue) (figure 25). Elles peuvent être utilisées pour une voie centrale ou une voie périphérique. On parle de "bidirectionnelles" car elles permettent l'administration de produits au patient ou le prélèvement. Elles ont été développées dans l'objectif de limiter les risques d'accidents d'exposition au sang, d'éviter les embolies gazeuses et les risques d'infection chez les patients par rupture du système clos. Les valves bidirectionnelles présentent un intérêt pour des perfusions de plus de 24 heures [HAS 2010].



**Figure 25.** Nombreux types de valves bidirectionnelles disponibles sur le marché [Romeyer E. Les systèmes clos ou valves bidirectionnelles. RIPHH - Réseau Interrégional des Professionnels en Hygiène Hospitalière. Avril 2012].

Lors de la déconnexion d'un dispositif préalablement connecté à une VBD, il est possible d'observer trois types de phénomène selon la conception de la valve (figure 26):

- un *flux « positif »*, la valve est dite à pression positive. Ces valves à mécanisme interne (ressort) permettent d'éviter le reflux sanguin vers la ligne de perfusion à la déconnexion et limiterait le risque d'occlusion du cathéter.
  - un *flux « négatif »*, la valve est dite à pression négative. Le risque est un reflux sanguin vers la ligne de perfusion à la déconnexion (risque d'obstruction)
  - *aucun déplacement de liquide*, la valve est dite à pression neutre [Corbineau E 2012].
- C'est la conception technique de la valve qui déterminera le type de comportement observé.



**Figure 26.** Trois types de comportement (volume déplacé ou "flush") d'une valve bidirectionnelle lors de la déconnexion du dispositif Luer mâle [Accessoires de cathétérisme. Valves bidirectionnelles. Brochure Vygon].

L'impact de la VBD sur le débit de perfusion a été étudié *in vitro* avec un ensemble de cathéters centraux et périphériques [Reddick AD 2011]. L'ajout de la VBD Bionecteur<sup>®</sup> de Vygon a ainsi réduit le débit de 2,8 % avec un cathéter périphérique de 22 G (25 mm) et jusqu'à 41,4 % avec un cathéter périphérique de 14 G (50 mm). Le fabricant de ces cathéters indique que le débit maximal par gravité est de 35,7 mL/min pour le cathéter de 22 G et 236,1 mL/min pour celui de 14 G. Or, le débit retrouvé avec le Bionecteur<sup>®</sup> est de 34,7 mL/min pour le cathéter 22 G et 138,3 mL/min pour celui de 14 G (tableau 8).

Intravenous catheter	Rate of flow with gravity (ml/min)	Rate of flow with pressure (ml/min)	Rate of flow with Bionector (ml/min)	Percentage increase with pressure	Percentage decrease with Bionector
14G 50 mm cannula	236.1	384.2	138.3	62.7%	-41.4%
14G 14 cm Abbocath	197	366	131.3	85.8%	-33.4%
16G 50 mm cannula	154.7	334.4	109.6	116.2%	-29.2%
14G 15 cm Leadercath	117.3	211.1	101.1	80%	-13.8%
18G 45 mm cannula	98.1	153.1	80.3	56%	-18.1%
16G distal port triple lumen central line	69.4	116.1	67.4	67.3%	-2.88%
20G 33 mm cannula	64.4	105.1	58.5	63.2%	-9.17%
22G 25 mm cannula	35.7	71.4	34.7	100%	-2.80%
18G proximal port triple lumen central line	29.7	79.3	28.7	167%	-3.37%

**Tableau 8.** Débit maximal selon le cathéter testé avec et sans Bionecteur [Reddick AD, Ronald J, Morrison WG. Intravenous fluid resuscitation: was Poiseuille right? Emerg Med J. 2011;28(3):201-2].

Les auteurs recommandent donc de ne pas utiliser de valve en réanimation lorsque le produit doit être administré à un débit élevé, en particulier avec la pose d'un cathéter de gros calibre.

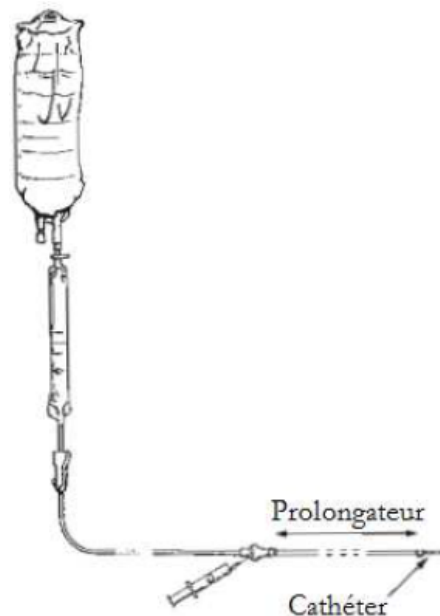
## II.D.6 Tubulures de perfusion

### II.D.6.a Le volume interne

Kubajak *et al.* [Kubajak CA 1988] ont montré que le fait de connaître le diamètre et la longueur d'une tubulure permet de déterminer le volume interne du dispositif et, avec un débit défini, de déterminer le temps d'administration d'un médicament. Cependant, pour des valeurs de volume interne similaires, les temps d'administration peuvent varier significativement du fait d'un écoulement différent (turbulent ou laminaire) selon le diamètre et la longueur de la tubulure mais aussi selon la vitesse de perfusion du produit administré.

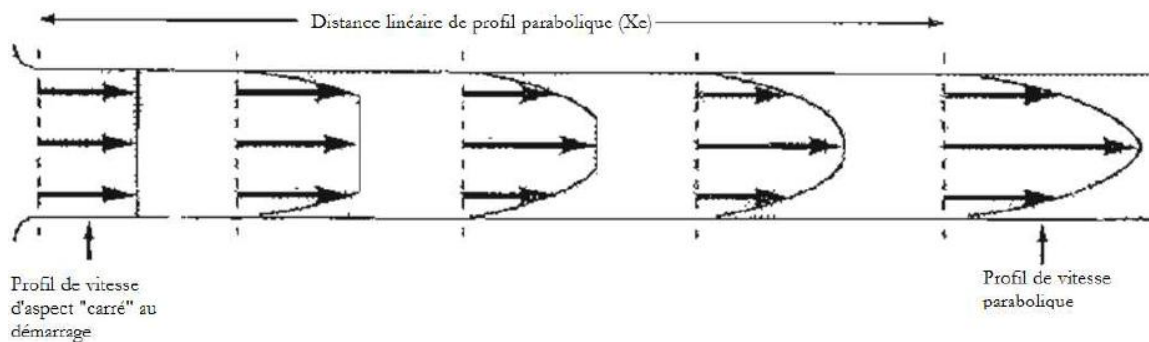
L'ajout d'une tubulure représente un volume interne supplémentaire sur le montage de perfusion, ayant un impact non négligeable sur le délai d'administration du médicament perfusé. Hutton et Thornberry [Hutton P 1986] ont ainsi rapporté un retard d'administration de six minutes après l'ajout de tubulures lors de la perfusion IV de néostigmine. Ils ont ensuite mis au point un modèle expérimental d'écoulement laminaire d'un produit perfusé *via* l'ajout de tubulures pour une longueur de 1 250 mm, représentant un volume interne de 15

mL. Ils ont utilisé un colorant bleu pour visualiser la progression du fluide au sein du montage et déterminer les quantités délivrées à la sortie du cathéter. Un volume de 1 ou 3 mL de produit coloré était administré *via* un site d'injection à un débit variant de 3,2 à 22,3 mL/h ou sous l'influence d'une solution d'hydratation perfusée par gravité à un débit variant de 10 à 100 mL/h (figure 27).



**Figure 27.** Représentation schématique du modèle *in vitro* d'écoulement laminaire évalué par Hutton et Thornberry [Hutton P, Thornberry EA. Factors affecting delivery of drug through extension tubing. Br J Anaesth. 1986;58(10):1141-8].

Lorsque la perfusion du fluide s'écoulait normalement dans la tubulure entre le site d'injection et le patient, il a été confirmé que l'écoulement du fluide était laminaire avec un profil de vitesse de type parabolique. Cependant, à l'entrée de n'importe quel tube (extrémité d'une chambre compte-gouttes, par exemple), le profil de vitesse est plus ou moins d'aspect "carré" initialement, ne prenant un aspect parabolique qu'à partir d'une certaine distance parcourue par le fluide (figure 28). Ces différents aspects proviennent des forces de friction exercées sur les parois du tube et entre les couches de fluide.



**Figure 28.** Représentation du profil dynamique de type parabolique obtenu dans un tube [Hutton P, Thornberry EA. Factors affecting delivery of drug through extension tubing. Br J Anaesth. 1986;58(10):1141-8].

A partir de ce modèle expérimental, l'administration du produit coloré *via* un site d'injection à distance du patient a permis de développer une progression du fluide au sein de la tubulure avec un profil parabolique, réduisant l'envoi d'un bolus au patient. La méthode alternative consistant à rincer la tubulure par une solution saline à un fort débit (2 mL/sec) *via* le même site d'injection produisait un écoulement non laminaire mais turbulent plus efficace pour accélérer la dose administrée au patient. Cependant, Leff et Roberts [Leff RD 1987] recommandent de privilégier les tubulures ayant des sites d'injection à volume réduit pour limiter le volume de solution saline nécessaire au rinçage, en particulier en pédiatrie et en néonatalogie. Weatherstone et Leff [Weatherstone KB 1992] énoncent que les sites d'injections en T ou en Y avec un volume interne relativement important (de 0,05 à 2 mL) peuvent retenir des quantités conséquentes de produit s'il n'y a pas de rinçage effectué après la perfusion. Roberts [Roberts RJ 1981] a révélé que le fait de remplacer ou de jeter une tubulure avec un volume interne important pouvait entraîner une perte non négligeable pour le patient d'une dose de médicament stagnant dans la tubulure. Ainsi, le fait d'utiliser des tubulures de faible diamètre limite le délai d'administration du produit à la sortie du montage [Arwood LL 1984] mais aussi le volume total de produit accumulé dans ces tubulures [Gauger LJ 1986].

Eling et Brissie [Eling RF 1974] ont montré que la densité du produit pouvait influencer sa mise à disposition, notamment dans le cas de faibles débits. En effet, des médicaments tels

que la gentamicine à 10 mg/mL ou l'aminophylline à 25 mg/mL ont une densité plus élevée que le soluté d'hydratation utilisé (glucose 5 %), entraînant une accumulation de produit le long des parois de la tubulure. Couplée à un faible débit et un écoulement laminaire du fluide, le délai d'administration du médicament est alors impacté.

Geater *et al.* [Geater RE 1985] ont évalué *in vitro* différents types de prolongateurs (mono- et bi-lumières) pour PS. Ils ont évalué l'impact du débit de perfusion (5 et 25 mL/h), de la densité du produit perfusé (pénicilline G potassique à 250 000 UI/mL et aminophylline à 25 mg/mL), de la position (horizontale ou verticale) du prolongateur et du volume d'un bolus de glucose 5 % (0,2-0,6 mL) sur le délai et la quantité de produit délivré. L'administration d'un bolus d'un volume égal au volume interne du prolongateur évalué permettait de délivrer 98 % de la dose médicamenteuse attendue. La position du prolongateur et la densité du médicament perfusé n'impactaient pas sur la quantité de produit délivré. Le prolongateur devait être rincé après utilisation pour réduire le volume de produit retenu par le dispositif. Le rapport entre le volume de rinçage et le volume mort du prolongateur pour délivrer 95 % de la dose de produit attendue à la sortie du prolongateur était compris entre 1,3 et 2.

#### II.D.6.b La compliance

La compliance d'une tubulure correspond à sa capacité à s'étirer ou se contracter sous l'effet d'une pression appliquée. Bien que le volume d'une tubulure soit relativement faible (2-3 mL) par rapport au volume d'une seringue, les deux études menées par Weiss *et al.* [Weiss M 2000c, Weiss M et Bänziguer O 2000] ont montré que la compliance des tubulures de perfusion avait un impact sur les performances des PS, en particulier sur les variations de débit. Dans leur première étude, Weiss. *et al.* [Weiss M 2000c] ont étudié l'impact de trois tubulures de perfusion connectées à des seringues de 50 et 10 mL sur le temps de déclenchement de l'alarme d'occlusion (temps d'occlusion) et sur le volume de bolus délivré à la levée de l'occlusion. Le temps moyen de déclenchement de l'alarme différait significativement entre les trois tubulures testées. Combinées à des seringues de 50 mL, les temps d'occlusion pour les trois tubulures étaient de  $20,5 \pm 0,46$ ,  $24,8 \pm 0,36$  et  $26,2 \pm 0,19$

minutes, respectivement. Pour des seringues de 10 mL, ces temps étaient de  $2,6 \pm 0,08$ ,  $5,6 \pm 0,28$  et  $6,9 \pm 0,35$  minutes. La compliance de la tubulure semble donc avoir un impact sur le temps de déclenchement de l'alarme d'occlusion et sur le volume de bolus libéré à la levée de l'occlusion, notamment en utilisant des PS de faible compliance. Dans leur seconde étude, Weiss. *et al.* [Weiss M et Bänziguer O 2000] ont testé cinq tubulures de différentes compliances à trois débits de perfusion (0,5, 1,0 et 1,5 mL/h) afin de déterminer si la compliance de la tubulure a un impact sur la délivrance irrégulière d'un médicament durant le déplacement vertical du PS. Après avoir atteint les conditions d'équilibre, une boucle sur la tubulure est réalisée à 70 cm en dessous du PS. La création de cette boucle a entraîné un temps sans débit de  $5,1 \pm 1,5$  secondes pour une tubulure de faible compliance jusqu'à  $44,0 \pm 6,8$  secondes pour celle ayant la plus forte compliance au débit de 0,5 mL/h. La programmation de débits plus élevés a réduit significativement le délai de non délivrance du produit. L'impact de la compliance de la tubulure a été également étudiée après un abaissement du PS de 50 cm. Le délai de non délivrance du produit était alors de  $295,8 \pm 20,7$  secondes pour une tubulure de faible compliance jusqu'à  $463,3 \pm 24,0$  secondes pour celle ayant la plus forte compliance. La compliance de la tubulure contribue ainsi à la délivrance irrégulière du produit lors de déplacements verticaux des PS. Des tubulures de faible compliance (en PE par exemple) sont recommandées lorsque des médicaments vasoactifs de courte durée d'action sont perfusés à de faibles débits. De ces deux études, Weiss *et al.* ont conclu que la compliance de la tubulure a un impact important sur le délai de mise en occlusion des PS et sur les variations de débit engendrées par des déplacements verticaux des PS du fait d'une pressurisation du système de perfusion par modification de la hauteur du dispositif. Cette compliance doit être prise en compte dans le calcul du débit réel.



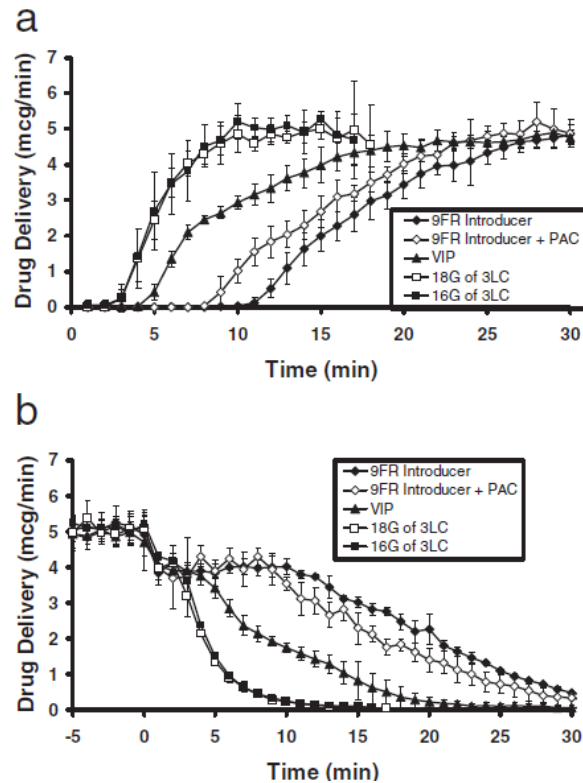
## II.D.7 Cathéters

Le cathéter constitue l'un des facteurs limitant le débit arrivant au patient. Pour évaluer son impact, il est nécessaire d'en préciser le type (périphérique, central ou central avec insertion périphérique) et la situation expérimentale évaluée (situation de débit maximal ou non).

### II.D.7.a Situations de débit non maximal

De nombreuses études évoquent le large choix de cathéters utilisables pour la thérapie IV des nouveau-nés [Statter MB 1992, Möller JC 1995, Stovroff M 1998, Hermansen MC 2005, Stocker M 2006, Ramasethu J 2008]. Le choix va dépendre en outre de la durée prévue du traitement et de la nature des médicaments à administrer (osmolalité, pH, substance irritante, etc.).

Plusieurs études ont évalué l'impact des caractéristiques du cathéter sur les variations de débit. Dans l'étude de Angle *et al.* [Angle JF 1997], seize différents types de cathéters centraux à insertion périphérique (du terme anglo-saxon *Peripheral Inserted Central Cathéter* ou PICC) ont été évalués à des débits compris entre 25 et 270 mL/h. La conclusion de cette étude était que le matériau constitutif des PICC (PUR ou silicone) influençait les variations de débit, une conclusion similaire à celle de l'étude de Salis *et al.* [Salis AI 2004]. Celle de Lovich *et al.* [Lovich MA 2007] a révélé une différence significative dans la délivrance d'un produit coloré (bleu de méthylène) entre différents types de cathéters veineux centraux (CVC). Les auteurs concluent que le volume interne du cathéter associé au débit de la solution d'hydratation ont un impact sur la vitesse de mise à disposition des thérapies IV (figure 29).



**Figure 29.** Evolution de la quantité de médicament administrée au cours du temps à l'aide de cathéters veineux centraux de différents volumes internes : a) au démarrage de la perfusion et b) à l'arrêt de la perfusion. Le débit du médicament perfusé ( $Q_d$ ) est égal à 3 mL/h et celui du fluide porteur ( $Q_c$ ) à 10 mL/h [Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM, Peterfreund RA. Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. Crit Care Med. 2007;35(12):2792-8].

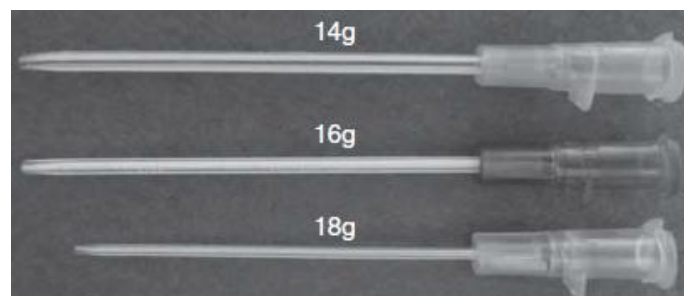
De même, Bartels *et al.* [Bartels K 2009] ont montré que le volume interne du CVC avait un impact sur la quantité de produit délivré au patient, notamment dans le cas de faibles débits. Dans cette étude, les chercheurs ont évalué l'administration d'un produit coloré *via* un cathéter central pédiatrique double lumière en perfusant en Y du bleu de méthylène pour simuler l'administration d'un médicament à un débit de 0,5 mL/h couplé à la perfusion d'une solution saline pour un débit total de 2 et 12 mL/h. Le délai pour atteindre la moitié de la dose cible était de  $23,5 \pm 2,1$  minutes pour le débit à 2 mL/h et  $15,7 \pm 2,9$  minutes pour celui à 12 mL/h. Les auteurs ont conclu que le débit total des fluides et le volume interne du système de perfusion avaient un impact sur le temps nécessaire pour atteindre le débit cible du produit perfusé. En effet, le délai pour atteindre l'état d'équilibre est réduit si le débit d'hydratation est élevé mais il entraîne dans ce cas l'apport d'importants volumes liquidiens,

potentiellement préjudiciable pour le patient. Oualha *et al.* [Oualha M 2014] ont également montré comment le volume interne du CVC associé à un faible débit avait un impact sur la dose de noradrénaline délivrée à l'enfant, le délai entre le début de la perfusion et l'administration effective du médicament pouvant être long.

Les CVC multilumières permettent l'administration simultanée de plusieurs médicaments à la sortie desquels les médicaments se retrouvent en contact avec la solution d'hydratation. Ces cathéters sont caractérisés par leur résistance au débit et leur volume interne. La dose délivrée à la sortie de ces cathéters en tenant compte de ces paramètres a été évaluée *in vitro* dans les études décrites précédemment.

#### II.D.7.b Situations de débit maximal

Les caractéristiques hydrodynamiques de plusieurs montages ont été évalués *in vitro* de manière à connaître la résistance de chaque composant dans le cas d'une perfusion par gravité (50 et 100 mmHg) ou hautement pressurisée (plus de 200 mmHg) avec un cathéter de 18 ou 14 G à l'extrémité [Elad D 1994]. Il en ressort que le cathéter représente l'élément limitant majoritaire du débit maximal au niveau du montage, apportant 70 à 80 % de la résistance totale (figure 30).



**Figure 30.** Cathéters périphériques de différentes tailles (exprimées en gauge) [Peterfreund RA, Philip JH. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(8):1095-108].

La caractérisation de l'écoulement au travers du cathéter dans des circonstances de débit maximal a fait l'objet de nombreux travaux *in vitro*. Philip et Philip [Philip BK 1986] ont mis en évidence une relation non linéaire entre la pression (P) et le débit (Q) exercés au niveau du

cathéter. McPherson [McPherson D 2014] précise que l'absence de relation linéaire entre P et Q indique que le fluide ne s'écoule pas de façon laminaire mais l'écoulement ne serait pas non plus complètement turbulent. Il se comporterait plutôt d'une manière intermédiaire dans le cathéter. McPherson [McPherson D 2009] a également déterminé le caractère du fluide (laminaire ou turbulent) au sein du cathéter lors de l'administration de produits de différentes viscosités (eau, solution de Hartmann et Géloufusine). Il a montré que le produit perfusé avait un impact sur le débit obtenu. De la même façon que dans l'étude précédente, il a mis en évidence une relation non linéaire entre le débit et la pression et le fait que l'écoulement du fluide dans le modèle développé était à la fois laminaire et turbulent.

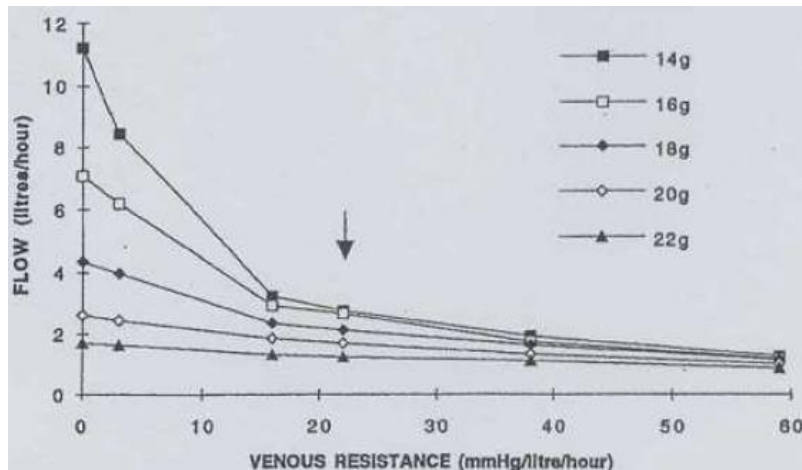
Ainsi, les études menées *in vitro* font la supposition que le débit au travers du cathéter a un comportement à la fois laminaire et turbulent. Par ailleurs, une situation de turbulence créée du fait de la présence d'une certaine rugosité au niveau des parois internes du cathéter engendrerait potentiellement une augmentation de la résistance à l'écoulement du fluide.

Les autres moyens décrits dans la littérature et validés de manière *in vitro* pour améliorer le débit au niveau du cathéter sont :

- Augmenter dans une certaine mesure la pressurisation du système de perfusion (perfusion par gravité de poches de sang ou de solutions cristalloïdes, compression manuelle de la chambre compte-gouttes, etc.) [Mateer JR 1985, Landow L 1990, White SJ 1991, Elad D 1994, Stoneham 1995].
- Optimiser le système de perfusion (développement du "rapid infusion system" [Rothen HU 1992, Barcelona SL 2003] ou encore perfusion par le système du "piston pump" [Smart CM 2014, Maddock A 2014, McPherson D 2014, Smart C 2014] par exemple).
- Augmenter le diamètre interne des tubulures tout en tenant compte de leur volume interne [Millikan JS 1984, Mateer JR 1985, Iserson KV 1985, Iserson KV 1986, Dutky PA 1989, Noirod MT 1990, Landow L 1990].

- Augmenter la température du fluide entraînant une réduction de sa viscosité notamment pour la perfusion de sang [Knight RJ 1968, Dutky PA 1989, Philip BK 1990].
- Utiliser préférentiellement des cathéters en PUR (dilatation du plastique au contact du sang) [Jones BR 1992].
- Vérifier l'absence de caillot au niveau du cathéter (réduction du débit de perfusion dans le cas contraire) [Gundersen J 1972].
- Réduire la longueur des cathéters [Jayanthi NV 2006] ou celle de l'introducteur [Dutky PA 1989].
- Augmenter le diamètre des cathéters tout en tenant compte du volume interne des dispositifs [Hodge D 1985, Iserson KV 1986, Philip BK 1986, Rosen KR 1986, Jones BR 1992, Elad D 1994, Stoneham 1995].

Par ailleurs, de nombreuses études menées *in vitro* considèrent que la compliance de la veine entraîne une vasodilatation, réduisant la résistance veineuse. La résistance (hydraulique) est le rapport entre la différence de pression entre les extrémités d'une portion de tuyau et le débit du liquide qui le traverse. La veine constitue souvent le principal obstacle au débit pour un système de perfusion défini. La résistance totale est la somme des résistances induites par la veine et le cathéter [Philip JH 1989]. Cependant, même avec un cathéter de diamètre important, il n'est pas toujours facile d'obtenir le débit attendu [Dutky PA 1989]. Différentes combinaisons cathéter/veine ont été évaluées *in vitro* dans des conditions de résistance *in vivo* [Goodie DB 1994]. Goodie et Philip ont ainsi mis en évidence que la résistance totale pour les petits cathéters insérés dans des veines de petit calibre (résistance veineuse de l'ordre de 59 mmHg/L/h) est toujours plus importante que lors de l'utilisation de gros cathéters insérés dans des veines de gros calibre (résistance veineuse pratiquement nulle) mais cette différence devient de moins en moins marquée au fur et à mesure que la résistance veineuse augmente (figure 31).



**Figure 31.** Relation entre la résistance veineuse et le débit mesuré en fonction de la taille du cathéter. La flèche représente la résistance moyenne veineuse rencontrée dans la population générale au niveau d'une veine périphérique de l'avant-bras [Goodie DB, Philip JH. An analysis of the effect of venous resistance on the performance of gravity-fed intravenous infusion systems. J Clin Monit. 1994;10(4):222-8].

Par ailleurs, la perfusion simultanée de deux produits par deux voies d'accès de petit calibre a montré une efficacité supérieure en termes de débit par rapport à un seul cathéter de gros calibre inséré dans une veine de résistance moyenne. Cependant, cette étude ne tient pas compte du caractère collapsable de la veine lorsque la pression générée devient trop importante [Yaniv S 2000].

## II.D.8 Montage de perfusion

### II.D.8.a Perfusions multiples

Dans la pratique, les cliniciens élaborent une ligne de perfusion principale délivrant une solution d'hydratation au patient. Parmi les solutions les plus fréquemment utilisées, on trouve le sérum salé (ou solution saline) isotonique à 0,9 %, la solution de Ringer lactate et le glucose à 5 %. Une seconde perfusion rejoint la principale au point de jonction entre la voie principale et la secondaire. Cette seconde perfusion consiste le plus souvent en l'administration continue ou discontinue d'un médicament. La liste des médicaments administrés *via* une perfusion secondaire est large et inclut tous les médicaments administrables en IV tels que les catécholamines, antibiotiques, agents anesthésiques IV,

chimiothérapies, insuline et autres hormones, la plupart des anti-arythmiques, vasoconstricteurs, vasodilatateurs, agents inotropes, anticoagulants, etc.

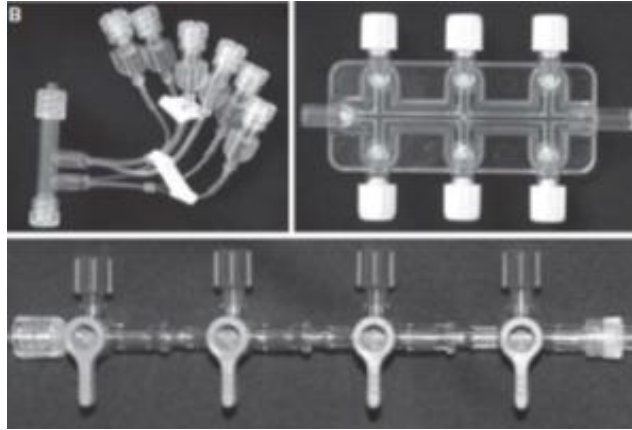
#### II.D.8.b Conception

Les dispositifs médicaux de perfusion sont conçus avec un ou plusieurs accès permettant la perfusion simultanée de plusieurs médicaments. Un premier type de point d'entrée au niveau de la voie de perfusion principale est un site d'accès en Y permettant la perfusion simultanée continue ou intermittente d'une autre substance (figure 32).



**Figure 32.** Dispositif comportant un port d'entrée latéral au niveau de son tube principal pour la connexion d'une perfusion secondaire à la principale voie de perfusion [Peterfreund RA, Philip JH. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(8):1095-108].

Une rampe de perfusion présente plusieurs points d'entrée. Il s'agit d'un dispositif ajouté à la ligne de perfusion principale, comportant deux à six points d'entrée pour la perfusion simultanée de plusieurs médicaments. De nombreuses conceptions de rampe existent actuellement (figure 33).



**Figure 33.** Exemples de rampes disponibles sur le marché. Les rampes sont caractérisées par un volume interne relativement important qui augmente avec le nombre de ports. Celle en haut à gauche de l'image est cependant caractérisée par le faible volume interne de chacune de ses voies d'accès [Peterfreund RA, Philip JH. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(8):1095-108].

Un nouveau dispositif multilumières vient d'être récemment mis sur le marché, caractérisé par un faible volume interne et l'absence d'espace commun entre les médicaments, limitant ainsi les interactions médicamenteuses (figure 34).



**Figure 34.** Edelvaiss Multiline-8 de Doran International, Toussieu-Lyon, France. Dispositif d'administration 8 voies à valves unidirectionnelles pour l'administration IV jusqu'à 8 principes actifs simultanés et sans mélange. 1 voie haut débit signalée par l'icône HF (High Flow). Longueur tube multivoies en PVC DINCH (sans phtalates, sans DEHP) = 150 cm. Volume interne : 7 voies à 0,9 mL, 1 voie HF à 2,9 mL. Utilisable pendant 7 jours. Existe en version 3 et 5 voies.



Le montage de perfusion peut également comporter des filtres en ligne pour éliminer l'air et réduire le risque d'infection mais aussi des valves (anti-siphon ou/et anti-retour), notamment dans le cas de montages pour PCA.

Décaudin *et al.* [Décaudin B 2009] ont étudié l'impact des caractéristiques de dispositifs de perfusion multi-accès (volume interne et VAR) sur la quantité de médicament délivrée dans un contexte de multiperfusion (figure 35).

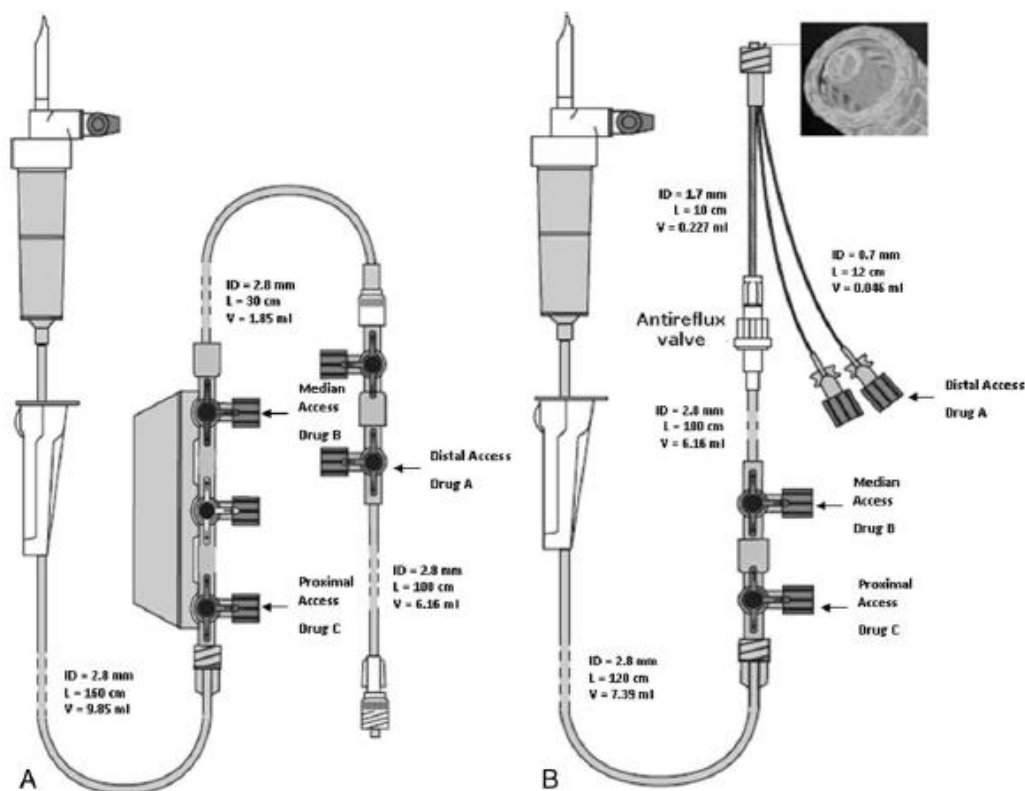


Figure 1. A, M2 infusion set; ID = inner diameter; L = length; V = dead volume. B, M5 infusion set; ID: inner-diameter, L: length, V: dead volume.

**Figure 35.** Les deux montages de perfusion évalués par Décaudin *et al.* qui diffèrent en termes de longueur, volume interne et présence ou non d'une valve anti-retour [Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D, Simon N, Secq A, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1147-55].

Les dispositifs de perfusion avec un faible volume interne ont présenté une plus grande efficacité en termes de débit massique de médicament lors de changements de débit (53,0 %  $\pm$  15,4 % avec un volume interne égal à 0,046 mL, 5 minutes après le début de la perfusion) que les autres dispositifs de perfusion caractérisés par un volume interne plus

élevé ( $5,6 \% \pm 8,2 \%$  avec un volume interne égal à 6,16 mL), quels que soient les changements de débit effectués (augmentation ou diminution). Même dans le cas de volumes internes importants, la présence d'une VAR a augmenté de manière significative le plateau du débit massique (de 92,4 % à 99,3 % du plateau théorique en présence et en l'absence de la VAR, respectivement). Les auteurs concluent donc que la multiperfusion induit des perturbations dans l'administration du médicament. Ces perturbations (temps de latence, reflux et bolus) peuvent être limitées en utilisant préférentiellement des dispositifs de faible volume interne commun aux médicaments perfusés simultanément et comportant une VAR.

Lorsque l'accès vasculaire est limité comme en néonatalogie, les cliniciens ont recours à des dispositifs multilumières connectés à un seul cathéter dans le cas de perfusions multiples. Levi *et al.* [Levi DS 2010] ont comparé *in vitro* l'efficacité d'une rampe de robinets à un nouveau dispositif multilumières pour évaluer leur impact respectif sur des perfusions de faibles débits chez des nouveau-nés. Les chercheurs ont connecté deux pompes à une rampe de six robinets programmées pour la première à un débit de 0,1 mL/h et la seconde à 8 mL/h. Un colorant rouge a permis de quantifier les quantités délivrées au patient. Les recueils ont été réalisés sur une période de 90 minutes et analysés par spectrophotométrie. Parallèlement, ils ont testé un dispositif multilumières à la place de la rampe. Le débit de perfusion a ensuite été augmenté de 0,1 à 0,2 mL/h. Le délai nécessaire pour doubler la quantité administrée du colorant était alors de 32 minutes, tandis que, pour le nouveau dispositif, ce délai était inférieur à 8 minutes. Les auteurs ont conclu que lorsqu'une rampe de robinets est utilisée pour délivrer des perfusions à de faibles débits, un délai est nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du débit attendu. Un dispositif plus adapté à la perfusion chez le nouveau-né (caractérisé notamment par un faible volume interne) permet de réduire sensiblement ce délai.

L'ajout d'un dispositif de perfusion au niveau du montage n'a pas seulement un impact sur le débit de part son volume interne et de sa compliance mais peut également de part des

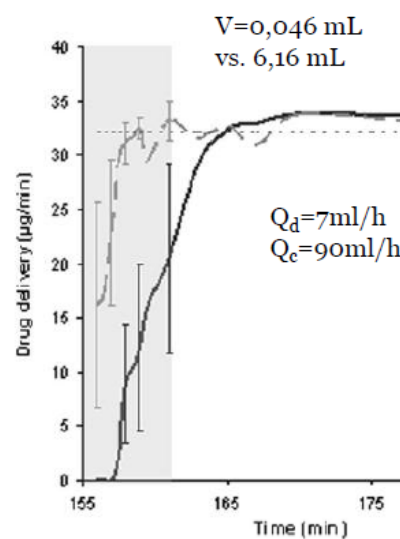
problèmes de reflux et de mélange des produits causés par sa présence. Quatre études [Lovich M 2005, Lovich M 2006, Bartels K 2009, Ma H 2011] ont révélé ces problèmes. Dans deux de ces études [Lovich M 2005, Lovich M 2006], des modèles mathématiques ont été développés pour estimer le délai nécessaire pour atteindre un état d'équilibre lors de la perfusion d'un médicament au cours de changements de débit de la solution d'hydratation ou du médicament lui-même. Ces études révèlent que le débit de perfusion d'un médicament est conditionné par celui de l'hydratation. Par exemple, il a été montré que le temps nécessaire pour atteindre un nouvel état d'équilibre après un changement de débit du médicament perfusé ou de l'hydratation était plus long dans le cas de solutions médicamenteuses concentrées, de volumes internes élevés et de faibles débits d'hydratation. Les variations de débit pour un médicament administré à un débit de 0,5 mL/h et associé à une solution d'hydratation perfusée à 1,5 ou 11,5 mL/h ont été évaluées [Bartels K 2009]. Les auteurs ont montré que le temps pour atteindre la moitié de la dose cible était beaucoup plus long lorsque le débit total est faible ( $23,5 \pm 2,5$  minutes), comparé à un fort débit ( $15,7 \pm 2,9$  minutes). Le délai pour arrêter la perfusion du médicament après l'arrêt du PS était sensiblement plus court lorsque le débit d'hydratation était élevé ( $3,0 \pm 0,5$  minutes) comparé à un faible débit ( $11,6 \pm 0,8$  minutes). Récemment, les effets du propofol et du remifentanil en pédiatrie ont été calculés lors de changements de débit, de la concentration médicamenteuse, du volume interne du dispositif de perfusion et du poids du patient [Ma H 2011]. Il a été montré que la quantité de médicament délivrée lors d'un bolus non souhaité pouvait dépasser 100 % de la dose de charge couramment utilisée. De plus, il a été conclu que le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre dépendait de la taille du patient, du débit des fluides et du type de mélange du médicament entrant dans le fluide principal.

De ces études, nous pouvons en conclure que les caractéristiques du dispositif de perfusion composant le montage est un facteur essentiel. Cependant, la perfusion simultanée de plusieurs médicaments, les changements de débit et les bolus en amont ont également un impact considérable sur les volumes délivrés au patient.

### II.D.8.c Volume interne

Pour atteindre la circulation sanguine, le médicament perfusé doit parcourir la distance le séparant de sa voie d'accès au niveau du montage de perfusion à l'extrémité distale du cathéter. Le volume total de cette distance est appelé volume interne (ou encore volume résiduel ou volume mort).

Le volume interne et le débit de la solution d'hydratation jouent un rôle déterminant dans la vitesse à laquelle un médicament perfusé va atteindre la circulation sanguine. Si le volume interne est faible, le médicament perfusé gagnera rapidement la circulation sanguine. En revanche, lorsque le volume interne est plus important, le médicament perfusé parcourra ce volume de façon beaucoup plus lente, occasionnant dans le même temps un retard dans ses effets thérapeutiques attendus (figure 36) [Décaudin B 2009].



**Figure 36.** Evolution de la quantité de médicament délivré à un débit de 7 mL/h. La perfusion du médicament est démarrée à T0+155 min. La zone sombre illustre la période durant laquelle la quantité de médicament délivré diffère significativement entre les deux montages évalués. Le temps pour atteindre le plateau d'équilibre du débit massique du médicament perfusé est plus long avec le montage de volume interne le plus conséquent. La différence de réponse au moment du démarrage de la perfusion tient également au volume interne ( $V = 0,046$  vs.  $6,16$  mL) et à la configuration de l'accès distal de chaque montage [Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D, Simon N, Secq A, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1147-55].

Cependant, l'impact du volume interne sur le délai d'administration du médicament perfusé dépend également du débit de la solution d'hydratation. Dans ce cas, on considère le volume interne commun au médicament et à l'hydratation. Si le débit de l'hydratation est faible par rapport au volume interne, le délai d'administration du médicament sera important. En revanche, si ce débit est plus élevé par rapport au volume interne, ce délai sera alors réduit. Le débit total des fluides est égal à la somme du débit du produit introduit secondairement à partir d'une voie d'accès latéral et du débit de la solution d'hydratation s'écoulant sur la voie principale [Lovich MA 2005].

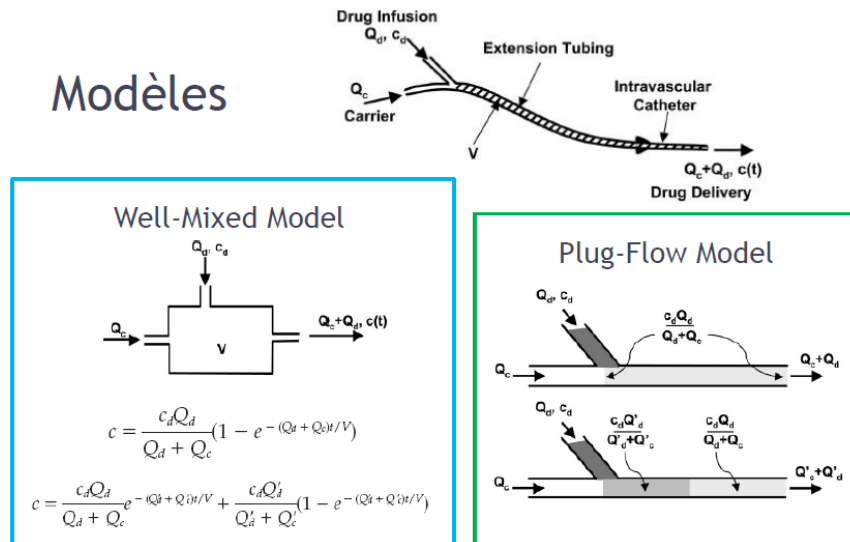
#### II.D.8.d Délai d'administration du médicament

Une relation mathématique simple fondée sur le volume interne et le débit total des fluides administrés (la solution médicamenteuse et l'hydratation) permet d'estimer le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique du médicament perfusé. Cette relation mathématique est valable si l'hydratation et la solution médicamenteuse se mélangent immédiatement et parfaitement à leur point de rencontre et si le fluide se déplace sous forme d'un flux linéaire continu après le point de rencontre, déplaçant ainsi le volume interne par portion de liquide. Il s'agit alors du modèle dit "en écoulement de piston" ou *Plug-Flow model* décrit par Lovich *et al.* [Lovich MA 2005]. D'après ce modèle, le temps de latence pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique attendu est égal au volume interne du système divisé par le débit total des fluides soit :

$$\text{Temps de latence} = \text{volume interne} / (\text{débit du médicament} + \text{débit de l'hydratation})$$

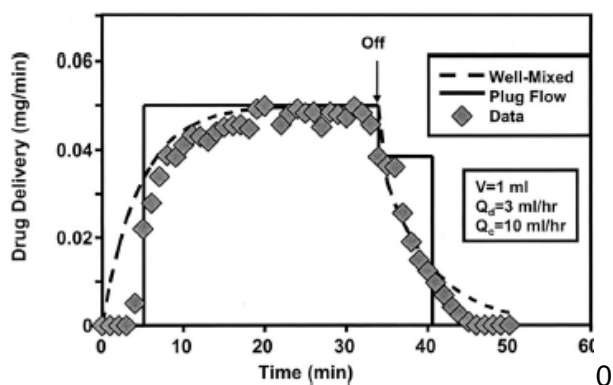
Cette relation mathématique estime le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre de l'ensemble des fluides perfusés. Il s'agit d'une constante de temps correspondant au temps nécessaire pour évacuer complètement le volume interne du système. Ces données expérimentales peuvent être mieux estimées par un autre modèle décrit par Lovich *et al.* [Lovich MA 2005] dit "bien mélangé" ou *Well-Mixed model* dans lequel la concentration du médicament perfusé tout au long du volume interne est uniforme (figure 37).

## Modèles



**Figure 37.** Modélisation des variations du débit massique d'un médicament co-perfusé avec une solution d'hydratation selon deux approches : le modèle "Plug-Flow" repose sur l'hypothèse d'un mélange instantané du médicament et de la solution d'hydratation à leur point de rencontre et le médicament ainsi dilué se déplace ensuite sous la forme d'une colonne de liquide dans la tubulure, d'où le terme "plug". Le modèle "Well-Mixed" repose sur l'hypothèse d'une concentration uniforme du médicament perfusé tout le long de la tubulure, dilué dans le fluide porteur. Sur le montage ci-dessus, les termes  $V$  = volume interne de la tubulure ;  $Q_c$  = débit de la solution d'hydratation ;  $Q_d$  = débit du médicament perfusé ;  $C_d$  = concentration de la solution médicamenteuse et  $Q_c + Q_d$  représente le débit final de la solution médicamenteuse perfusée dans le cathéter selon la constante de temps  $c(t)$  [Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1048-55].

Dans ce modèle, les changements de débit du médicament ou de la solution d'hydratation ont un impact immédiat sur le débit massique de sortie mais entraînent un délai pour atteindre l'état d'équilibre (3-4 fois supérieur à celui estimé par le précédent modèle) (figure 38).



**Figure 38.** Profils d'administration d'un médicament après son début de perfusion et 35 minutes après avoir atteint l'état d'équilibre en termes de débit. Volume interne du système  $V = 1$  mL, débit du médicament  $Q_d = 3$  mL/h, débit de solution d'hydratation  $Q_c = 10$  mL/h, concentration de la solution médicamenteuse = 1 mg/mL. Le médicament administré est recueilli jusqu'à ce que l'état d'équilibre soit atteint. La perfusion du médicament est ensuite stoppée, seule celle de la solution d'hydratation est maintenue. Les données expérimentales et les profils d'administration du médicament pour les deux modèles développés par Lovich *et al.* sont représentés [Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1048-55].

L'appréciation de la relation entre le volume interne et le débit du médicament est essentielle pour comprendre la pharmacocinétique du produit perfusé et ce d'autant plus lorsque les débits du médicament et de l'hydratation sont très faibles. La programmation de tels débits et l'hypothèse d'une telle relation minimisent la quantité de médicament délivrée au patient dont l'état clinique peut le rendre intolérant à l'administration d'une quantité excessive de liquides (insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale, pression intracrânienne élevée et œdème pulmonaire). Les nouveau-nés et les enfants sont particulièrement vulnérables à une surcharge liquidienne [Kim DW 1999, Schmidt N 2010]. Dans ce genre de situation, les cliniciens préfèrent souvent traiter par des solutions médicamenteuses hautement concentrées mais administrées à de faibles débits (faibles  $Q_D$ ) et diluées dans des solutions d'hydratation de faibles débits (faibles  $Q_C$ ). L'idéal serait qu'ils privilégient des systèmes de perfusion ayant un faible volume interne.

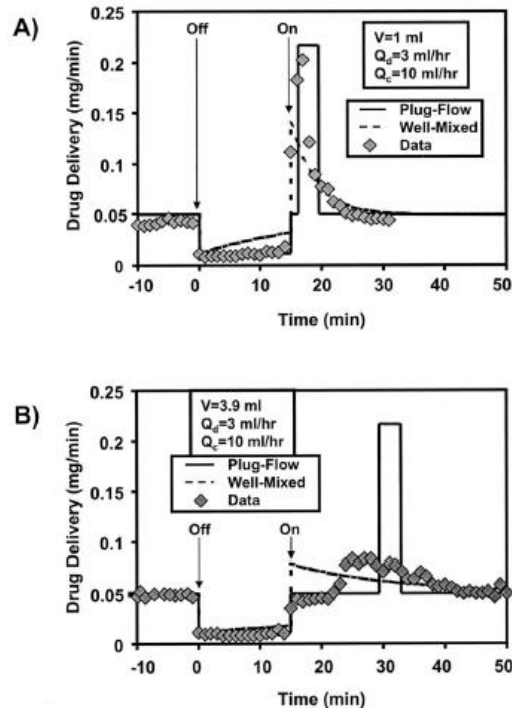
Bartel *et al.* et Levi *et al.* [Bartels K 2009, Levi DS 2010] ont élaboré différents montages de perfusion pour modéliser l'administration des médicaments chez les nouveau-nés et les

enfants. Les auteurs ont montré que ces patients sont particulièrement affectés par le ratio volume interne par débit de perfusion lorsqu'un médicament est administré à un faible débit. En effet, en pédiatrie, les fluides (médicament plus solution d'hydratation) sont perfusés à de faibles débits, alors que le volume interne du montage de perfusion est bien souvent identique à celui d'un montage utilisé chez l'adulte. Plus inquiétant encore est le délai pour atteindre l'état d'équilibre de la dose attendue qui était particulièrement long dans les conditions étudiées par Bartels *et al.* [Bartels K 2009] (supérieur à 30 minutes). D'autres études ont rapporté des résultats similaires dans le cas de faibles débits [Neal D 2009] mais aussi pour des débits plus élevés [Lannoy D 2010], suggérant que la notion d'un temps de latence s'appliquerait, quelque soit le débit de perfusion programmé.

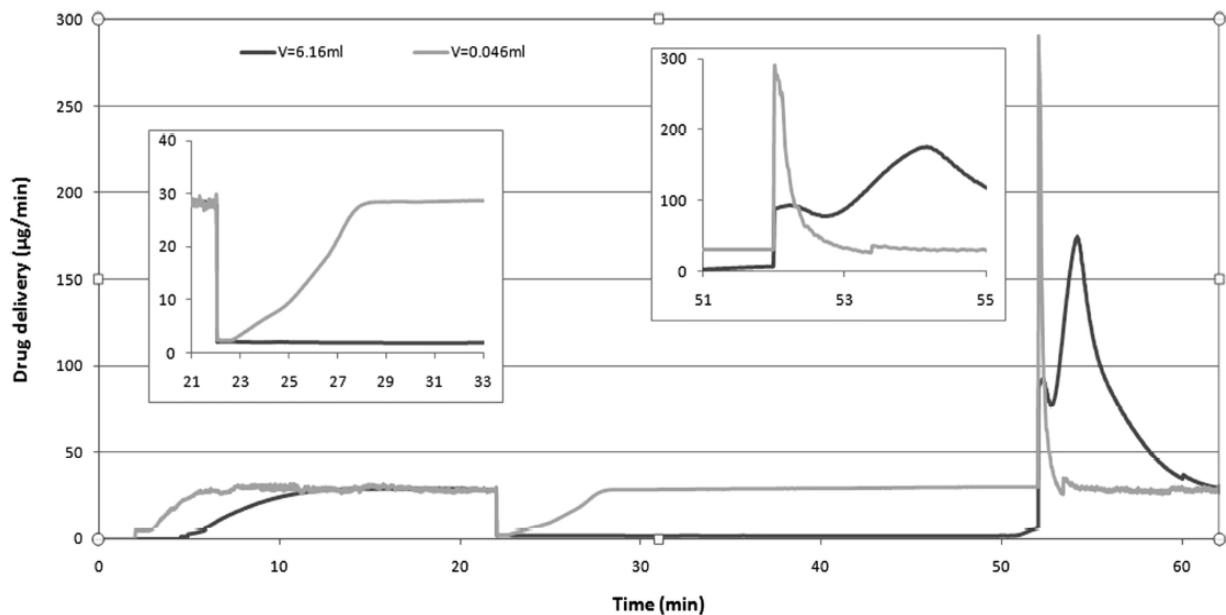
#### II.D.8.e Risque de délivrance d'un bolus médicamenteux non souhaité

Le volume interne d'un montage de perfusion peut servir de réservoir de médicament qui peut potentiellement être délivré sous forme d'un bolus non souhaité. L'administration d'un tel bolus peut se produire dans deux conditions [Lovich MA 2005, Lannoy D 2012, Foinard A 2013]. En cas d'arrêt de l'hydratation, le médicament va progressivement se reconcentrer dans l'espace interne commun de la ligne de perfusion. Si cet arrêt est suffisamment long, le volume interne de l'espace commun va être constitué entièrement de la solution médicamenteuse à sa concentration initiale. Cette quantité de médicament est alors disponible pour générer un bolus à la reprise de l'hydratation. La quantité maximale de produit contenue dans le bolus est égale au volume interne multiplié par la concentration initiale de la solution médicamenteuse dans l'élément de stockage (seringue ou poche). La reprise de l'hydratation va entraîner l'envoi du bolus vers le patient (figure 39 et 40).





**Figure 39.** Données expérimentales et profils d'administration d'un médicament pour les deux modèles développés par Lovich *et al.* après son début de perfusion et l'arrêt temporaire de la solution d'hydratation pendant 15 minutes (temps zéro) puis sa reprise à son débit initial selon le volume interne du système de perfusion : A)  $V = 1$  mL et B)  $V = 3,9$  mL. Quelque soit le modèle, l'administration du médicament est réduite pendant l'arrêt de la solution d'hydratation, puis elle est suivie d'un bolus médicamenteux décalé à sa reprise [Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1048-55].



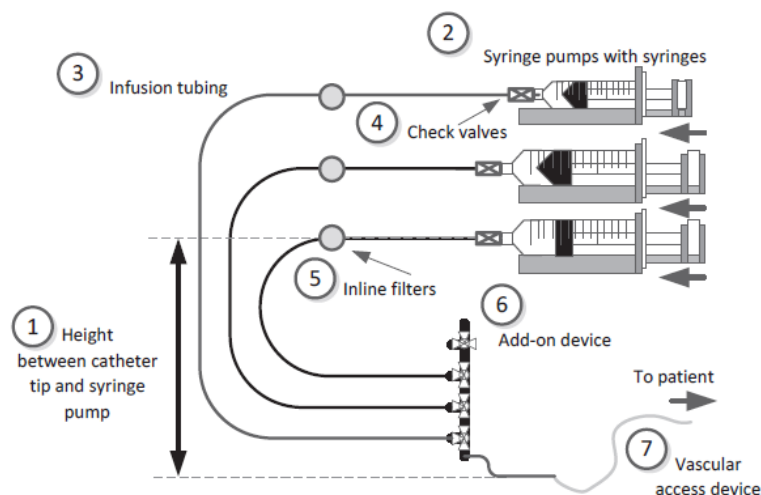
**Figure 40.** Variations du débit de la solution d'hydratation sur le débit massique du médicament perfusé. Le très faible volume interne du dispositif de perfusion a un impact significatif car il réduit considérablement les variations du débit massique observées lors d'un arrêt-reprise de l'hydratation [Lannoy D, Decaudin B, Simon N, Barthelemy C, Debaene B, Odou P. The impact on drug mass flow rate of interrupting and resuming carrier fluid flow: an in vitro study on a very low dead-space volume infusion set. *Anesth Analg.* 2012;114(2):328-32].

Les effets cliniques d'un bolus concentré de médicament pour le patient ont été étudiés *in vitro* [Lovich MA 2005, Lannoy D 2012, Foinard A 2013]. Il est important de noter que, lorsque deux médicaments sont perfusés à travers une même lumière à l'aide d'une solution d'hydratation, chaque débit de médicament s'ajoute au débit de la solution d'hydratation [Tsao AC 2013]. Le démarrage ou l'arrêt de la perfusion de l'un de ces médicaments va altérer la perfusion de l'autre. Ce genre de situation devient encore plus complexe dans le cas de trois perfusions voire plus, formant un seul et même fluide s'écoulant au travers du montage.

La perfusion d'un médicament est également sujet à des fluctuations dues à des "poussées" en amont par les pompes ou à l'administration de bolus provenant d'autres médicaments ou de l'hydratation elle-même. La quantité de médicament contenue dans le volume interne peut être déplacée vers le patient par ces événements se produisant en amont. Maury *et al.* [Maury E 2012] ont ainsi étudié la co-perfusion de l'insuline avec d'autres médicaments à

travers deux différents systèmes de perfusion (rampe de robinets et dispositif multi-accès). Ils ont mis en évidence l'administration non souhaitée de quantités importantes d'insuline liées à la co-perfusion du produit et au volume interne du système. Ce phénomène était responsable d'hypoglycémies chez les patients. Une augmentation brutale du débit de l'hydratation a le même effet, déplaçant vers le patient la quantité de médicament contenue dans le volume interne. Il est intéressant de noter que les effets du volume interne sont comparables aux résultats obtenus lorsque la hauteur du PS est modifiée [Neff TA 2001b]. En effet, un abaissement de la hauteur du dispositif entraîne une accumulation du médicament dans le réservoir formé par la tubulure. Lorsque la hauteur initiale est rétablie, le contenu de ce réservoir est délivré au patient sous forme d'un bolus.

En pratique, il faut limiter le volume interne commun aux médicaments administrés simultanément, d'assurer un débit constant pour la solution d'hydratation et d'utiliser de préférence des pompes avec des fluctuations minimales pour réduire potentiellement l'incidence des évènements indésirables liés à la perfusion IV des médicaments (figure 41).



**Figure 41.** Représentation schématique d'un montage de perfusion multiple avec numérotation des facteurs susceptibles d'induire des variations de débit des solutions perfusées évoqués ci-dessus [van der Eijk AC, van Rens RM, Dankelman J, Smit BJ. A literature review on flow-rate variability in neonatal IV therapy. Paediatr Anaesth. 2013;23(1):9-21].

#### II.D.8.f Arrêt différé de l'administration du médicament

Le réservoir médicamenteux constitué par le volume interne du montage de perfusion peut être responsable de l'administration prolongée d'un médicament malgré l'arrêt de sa perfusion en cas d'administration simultanée d'une solution d'hydratation. Le temps nécessaire à l'arrêt de la perfusion a été ainsi mis en évidence par des modèles *in vitro* à la fois dans le cas de perfusions adultes et pédiatriques [Lovich MA 2007, Bartels K 2009]. Le délai nécessaire pour éliminer la quantité de médicament contenu dans le volume interne est fonction du débit et de la taille du volume interne [Foinard A 2014]. Le temps d'arrêt de la perfusion d'un médicament a des conséquences cliniques (lors du sevrage des catécholamines, par exemple) et ce d'autant plus lorsque ce temps d'arrêt est combiné aux temps de démarrage d'autres perfusions. L'accès vasculaire étant souvent limité, il est nécessaire de raccorder des médicaments incompatibles ou d'effets thérapeutiques opposés au fluide d'hydratation circulant sur la voie principale *via* un système multi-accès [Foinard A 2013]. Pour répondre aux besoins des cliniciens, généralement, une première pompe perfusant un médicament peut être arrêtée pendant qu'une seconde pompe perfusant un autre médicament est démarrée. Pour les deux perfusions, la combinaison du temps d'arrêt de la première perfusion au temps de démarrage de la seconde est complexe et potentiellement délétères pour le patient, la réponse clinique apparaissant seulement lorsqu'un nouvel état d'équilibre est atteint. Par ailleurs, avec le démarrage de la seconde perfusion, un bolus du premier médicament dont la perfusion vient de cesser risque d'être délivré à partir du réservoir médicamenteux formé par le volume interne du système. Ce phénomène est un autre exemple d'interaction médicamenteuse potentielle entre plusieurs médicaments perfusés simultanément.

Les mesures pour réduire les temps de démarrage et d'arrêt des perfusions, les interactions médicamenteuses et l'impact de bolus résultent de compromis cliniques. Les temps de démarrage et d'arrêt peuvent être réduits en augmentant le débit de la solution d'hydratation (cf. équation du temps de latence). Cependant, l'augmentation du débit d'hydratation peut

avoir des effets délétères pour le patient si les volumes délivrés ne sont pas tolérés d'un point de vue clinique, particulièrement en pédiatrie et néonatalogie. Les interactions entre médicaments perfusés simultanément peuvent être évitées en délivrant de manière séparée les médicaments par des dispositifs multilumières (cathéters multilumières). Cependant, dans les domaines de la pédiatrie et néonatalogie, les cathéters multilumières disponibles sont souvent limités à une ou deux lumières réduisant ainsi la perfusion individuelle des médicaments. Si un accès supplémentaire est disponible, les perfusions qui ne nécessitent pas de voie centrale pourront être administrées *via* une voie périphérique. Une voie périphérique peut également être utilisée pour l'administration de bolus médicamenteux si nécessaire. Le fait de rincer les tubulures entre deux administrations permet de prévenir toute interaction médicamenteuse. De plus, Bapteste *et al.* ont mis en évidence que l'absence de protocole de rinçage serait responsable de près d'un cinquième de non délivrance des produits perfusés à un patient [Bapteste L 2008]. Enfin, une récente approche consiste à utiliser des dispositifs multilumières de faible volume interne connectés directement au cathéter tels que le dispositif Edelvaiss Multiline-8 dont la conception en fleur a pour but de limiter les interactions entre les médicaments perfusés simultanément [Foinard A 2013].

## II.E Discussion-conclusion

Ce travail montre que l'administration de médicaments par voie IV est soumise à un certain nombre de facteurs critiques tels que le mécanisme de perfusion (par gravité ou par pression), les propriétés du produit perfusé (viscosité, interactions avec la tubulure), le volume de produit délivré (dans une poche ou une seringue), le dispositif de perfusion multilumières utilisé (points d'entrée des médicaments au niveau du fluide principal, interactions entre les médicaments), le volume interne (réservoir médicamenteux, délai pour la mise à disposition du produit), le débit total des fluides perfusés, les déplacements verticaux de la pompe par rapport au patient alité, la compliance interne du montage de perfusion et la présence ou l'absence de valves et/ou filtres au niveau du montage sont responsables de fluctuations de débit, ayant une incidence sur les volumes délivrés et donc des conséquences cliniques potentiellement graves pour les patients.

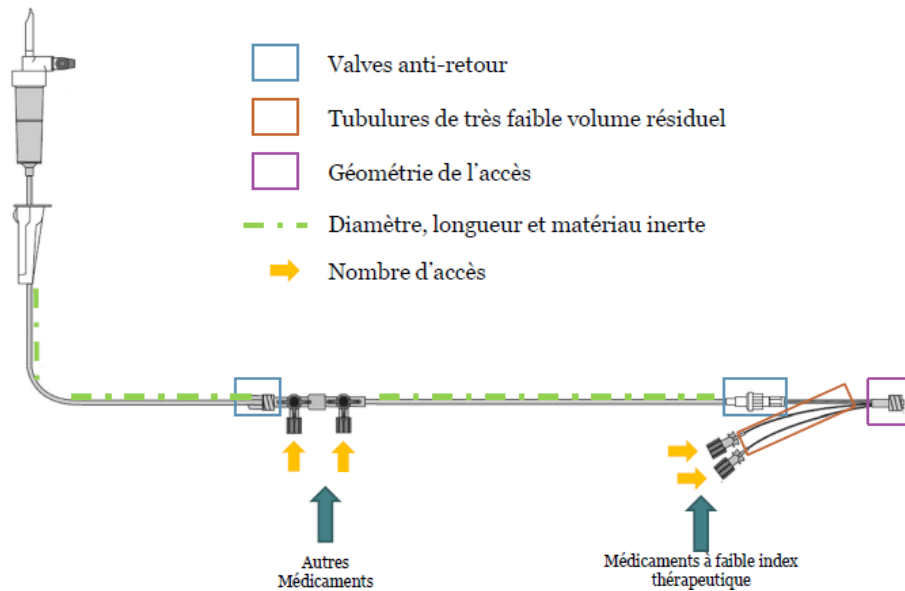
La perfusion d'un médicament peut être affectée par un ou plusieurs de ces facteurs. La sécurité et l'efficacité des perfusions IV dépend de la connaissance de ces facteurs par les cliniciens pour les anticiper lors de la conception d'un montage de perfusion. Les variations de débit lors de perfusions à faibles débits sont un problème récurrent, en particulier en pédiatrie et en néonatalogie. Cependant, l'impact de ces facteurs varie considérablement d'une étude à l'autre. Cette variation est due aux différences retrouvées dans la méthodologie et le matériel utilisé, reflétant ainsi l'hétérogénéité des situations cliniques auxquelles sont confrontés les cliniciens dans leur pratique courante. Il serait intéressant de connaître la pertinence clinique de ces facteurs jusqu'à présent évalués de manière *in vitro*, à travers des travaux relativement anciens. Peu d'études ont tenté de faire le lien entre eux et souvent les résultats étaient discordants. Malgré ces différences, nous pouvons conclure que, plus la compliance interne du montage de perfusion est faible et le débit élevé, plus le temps de démarrage, le temps pour atteindre l'état d'équilibre, le temps de déclenchement de l'alarme d'occlusion et le temps sans débit (après un abaissement vertical de la pompe) sont réduits. Par ailleurs, il a été démontré que le volume total des bolus et des aspirations

n'avait pas de lien direct avec le débit programmé mais dépendait seulement du degré de déplacement vertical de la pompe par rapport au patient et de la compliance du montage de perfusion. La plupart des études relatant l'impact de ces facteurs sur les volumes délivrés concernaient les PS mais les résultats obtenus sont également applicables aux pompes volumétriques.

La compliance d'un montage de perfusion dépend de son volume interne, de sa conception et des éléments qui le composent. Bien que des seringues de petits volumes soient recommandées en termes de réduction de la compliance, il est nécessaire de trouver un équilibre entre les seringues de petits volumes et la fréquence de changement de ces seringues. La définition de cet équilibre est indispensable car, malgré toutes les précautions prises, les changements de seringue sont toujours associés à une augmentation du risque infectieux. Concernant les éléments composant le montage de perfusion, nous pouvons conclure que la présence de valves est nécessaire pour prévenir tout risque de reflux et/ou siphonage des fluides perfusés. Par ailleurs, les fortes résistances de certaines valves améliorent les variations de débit. Les cliniciens doivent être vigilants sur les différences entre valves et doivent choisir le modèle le plus adapté à leurs besoins. Par ailleurs, l'ajout de dispositifs supplémentaires sur le montage peut significativement retarder le délai d'administration de certains produits perfusés. Si cet ajout est nécessaire, il est donc préférable de privilégier des dispositifs de faibles volumes internes. Cependant, la connaissance des caractéristiques des dispositifs de perfusion pour optimiser l'administration simultanée de plusieurs médicaments est encore limitée.

Pour prévenir les effets potentiellement graves des variations de débit chez les patients, les cliniciens doivent être sensibilisés à la dynamique des fluides au sein d'un montage de perfusion et prendre certaines mesures pour limiter ces variations de débit lors de thérapies IV : utiliser des systèmes actifs de perfusion (pompes, PS) assurant un débit de perfusion relativement constant, réduire le volume interne des espaces communs entre les médicaments perfusés simultanément, privilégier le rinçage des lignes, injecter au plus près

du patient pour réduire les interactions médicamenteuses, éviter d'utiliser des débits trop faibles (inférieurs à 1 mL/h), excepté en néonatalogie du fait du risque de surcharge volémique chez les nouveau-nés (figure 42).



**Figure 42.** Représentation schématique d'un montage de perfusion complexe dit "optimisé" avec mention des facteurs critiques sur lesquels travailler pour réduire les variations du débit massique d'un médicament perfusé [Décaudin B. Facteurs essentiels influençant le débit massique des agents administrés par voie IV. Avril 2013].



# PARTIE EXPERIMENTALE

## PARTIE EXPERIMENTALE

### III Prévention des variations intempestives de débit massique médicamenteux

#### III.A Evaluation de la capacité d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières à prévenir les variations intempestives de débit massique dans un contexte de multiperfusion et lors d'un arrêt/reprise de l'hydratation : étude *in vitro* utilisant un nouveau dispositif de perfusion multilumières à très faible volume interne

##### III.A.1 Introduction

La multiperfusion, définie comme l'administration simultanée de plusieurs médicaments injectables, peut se faire par une voie veineuse unique. La conception du dispositif de perfusion a alors un impact significatif sur l'administration du médicament [Décaudin B 2009, Lannoy D 2010]. Un faible volume interne et la présence d'une VAR améliorent la précision de l'administration de chacun des produits perfusés en sortie de tubulure lors de perfusions multiples. Dans une précédente étude, nous avons montré des perturbations du débit massique du produit lorsqu'un nouveau produit est introduit sur la ligne de perfusion principale et que ces perturbations du débit sont liées aux caractéristiques du dispositif de perfusion [Décaudin B 2009]. L'arrêt puis la reprise du fluide d'hydratation peut également entraîner des perturbations potentiellement dangereuses des quantités médicamenteuses délivrées au patient [Lannoy D 2012, Lovich MA 2005]. Ainsi, lorsque l'hydratation est interrompue, une diminution brutale de la quantité médicamenteuse délivrée est observée puis la reprise de l'hydratation engendre la délivrance d'un bolus médicamenteux non voulue. L'utilisation d'un dispositif de perfusion caractérisé par un faible volume interne permet de minimiser ces perturbations de la cinétique de délivrance du médicament perfusé [Lannoy D 2012].

La commercialisation d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, Toussieu-Lyon, France) destiné à réduire les incompatibilités

médicamenteuses lors de perfusions multiples offre l'opportunité d'être évalué dans cette problématique. Reprenant la méthodologie de nos précédents travaux [Décaudin B 2009, Lannoy D 2010, Lannoy D 2012], cette nouvelle étude a pour objectif de déterminer *in vitro* si l'utilisation d'un nouveau dispositif multilumières avec un faible volume interne encore inférieur à ceux des dispositifs de perfusion précédemment évalués peut réduire voire prévenir les perturbations de cinétique de délivrance des produits perfusés lors de perfusions multiples ou lorsque la perfusion du solvant d'hydratation est brutalement arrêtée puis reprise.

### III.A.2 Matériels et méthodes

#### III.A.2.a Médicaments et dispositifs de perfusion

Différents médicaments ont été perfusés simultanément :

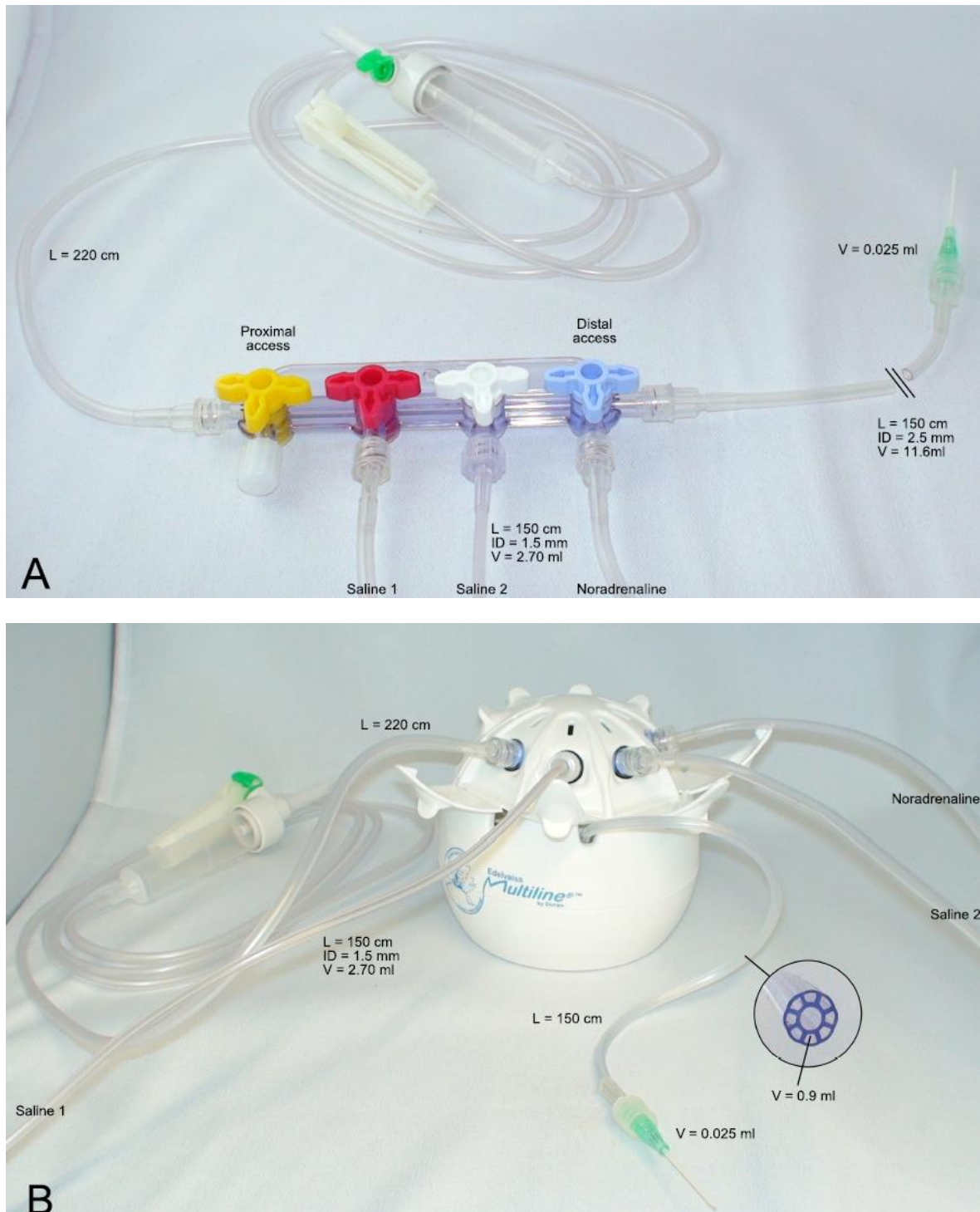
- Une seringue de 50 mL remplie avec du tartrate de noradrénaline (noradrénaline, 2 mg/mL, Aguetant, Lyon, France) diluée dans une solution saline isotonique (NaCl 0,9 %, Freeflex, Fresenius Kabi, Sèvres, France) pour une concentration finale du produit dans la seringue préparée de 194 et 160 µg/mL dans le cas de la perfusion multiple et lors de l'arrêt et de la reprise de l'hydratation, respectivement. Les concentrations ont été choisies afin d'être dans la plage d'absorbance UV.
- Deux seringues de 50 mL remplies seulement avec de la solution saline (simulant les autres médicaments perfusés simultanément).
- Une poche de solution saline utilisée comme solvant d'hydratation.

De nouvelles seringues étaient préparées pour chaque nouvelle expérience. Les seringues contenant la solution saline et la noradrénaline (NA) étaient perfusées en utilisant une station de perfusion (Orchestra, Fresenius Vial, Brezins, France) consistant en une base (Base Intensive), trois pousse-seringues (modules DPS) et une pompe volumétrique destinée à perfuser la solution d'hydratation (module MVP). Au cours de cette étude, les performances

de deux dispositifs de perfusion, qui différaient en termes de conception et de volume interne (V), ont été comparées (figure 43):

- 1) Un dispositif de perfusion dit "standard" monolumière consistant en une rampe de quatre robinets et un prolongateur de 150 cm (réf. RPB4315, Cair LGL, Civrieux d'Azergues, France) ( $V = 11,6$  mL).
- 2) Un dispositif de perfusion multilumières (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, Toussieu-Lyon, France) consistant en un système à huit accès connectés à neuf lumières distinctes regroupées en un seul tube (longueur  $L = 150$  cm). Plus précisément, sept accès sont réservés à la perfusion de médicaments dont chacun est connecté à une lumière périphérique ( $V = 0,9$  mL). Le huitième accès dit l'accès "haut débit" signalé par l'icône HF (*High Flow*) est réservé à la perfusion du solvant d'hydratation. Cet accès est connecté lui-même à deux lumières (une périphérique et une centrale) pour un volume interne total de 2,9 mL.

Un cathéter en PUR de calibre 18 G (réf. 1885, Neo Deltaven, Delta Med, Viadana Mantova, Italie) ( $V = 0,025$  mL) a été ajouté systématiquement à l'extrémité distale de chaque système de perfusion.



**Figure 43.** Représentation schématique des deux dispositifs de perfusion évalués. A. Dispositif de perfusion dit "standard" monolumière consistant en une rampe de quatre robinets et un prolongateur de 150 cm (réf. RPB4315, Cair LGL, Civrieux d'Azergues, France). B. Dispositif de perfusion multilumières (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, Toussieu-Lyon, France) consistant en un système à huit accès connectés à neuf lumières distinctes regroupées en un seul tube de 150 cm. L : longueur ; ID : diamètre interne ; V : volume interne [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Sep;32(9)].

### III.A.2.b Méthode analytique

Le cathéter était relié à la cuve en quartz de trajet optique égal à 10 mm (Suprasil, Hellma Analytics, Müllheim, Allemagne) placée dans un spectrophotomètre UV (modèle UV-2550, Shimadzu, Marne-la-Vallée, France) ( $V = 0,390$  mL) pour mesurer en continu la concentration de NA à la longueur d'onde de 279 nm. La méthode d'analyse par spectrophotométrie UV a été validée en utilisant sept solutions d'étalonnage de concentrations comprises entre 6,25 et 200  $\mu\text{g/mL}$ , préparées par la même personne et l'essai étant répété six fois [Décaudin B 2009, Lannoy D 2012]. Le débit total (débit d'hydratation et débits des PSE associés) a été vérifié à l'aide d'une balance de précision (Mettler-Toledo, série XP 504, Mettler-Toledo SAS, Viroflay, France). Les valeurs de concentration ont été enregistrées toutes les 60 secondes. Cinq essais ont été effectués pour chaque dispositif de perfusion pour chaque protocole de perfusion. La température ambiante était maintenue entre 18 et 22 °C.

### III.A.2.c Paramètres d'interprétation

Pour comparer les deux systèmes, deux paramètres ont été étudiés : la mise à disposition du médicament (ou débit massique) et l'efficacité de changement de débit (*Flow Change Efficiency* ou FCE, exprimé en pourcentage).

La vitesse d'administration du médicament ou débit massique (exprimé en  $\mu\text{g/min}$ ) est définie comme la quantité de médicament administrée au patient, en sortie de cathéter, par unité de temps. Ce paramètre est déterminé à partir de la concentration du médicament mesurée dans les échantillons collectés à la sortie du cathéter. Il est calculé comme le produit de la concentration du médicament en sortie (en  $\mu\text{g/mL}$ ) et du débit total (débit de la solution d'hydratation plus débits des produits perfusés, en mL/min).

Afin d'évaluer l'évolution de la quantité de médicament administrée au patient après le début de la perfusion ou après tout changement de débit, le FCE est utilisé pour comparer les deux dispositifs évalués. Ce paramètre illustre la capacité du dispositif de perfusion à délivrer la quantité attendue de médicament au patient. Il est obtenu en divisant l'aire sous la courbe du

débit massique expérimental en fonction du temps par l'aire sous la courbe du débit massique attendu en fonction du temps. Il a été calculé après le début de la perfusion de NA pour les deux protocoles, puis après chaque changement de débit pour le premier protocole et après l'arrêt et la reprise de l'hydratation pour le second protocole.

#### III.A.2.d Protocoles expérimentaux

Le premier protocole expérimental a été conçu afin de comparer l'impact de deux dispositifs de perfusion sur le débit massique et sur le FCE au cours de la perfusion simultanée de plusieurs produits. L'essai a été effectué de manière à quantifier d'éventuelles différences en termes de débit massique entre les deux dispositifs lors du changement de débit de NA tandis que les débits des autres produits et de l'hydratation restaient constants au cours du temps. Nous avons reproduits les conditions d'une perfusion multiple en perfusant simultanément deux seringues de solution saline et une de NA diluée dans du sérum salé isotonique (NaCl 0,9 %). Le débit du fluide d'hydratation était fixé à 90 mL/h et le débit des deux seringues de solution saline à 7 mL/h tout au long de l'expérience. Après le démarrage des perfusions de l'hydratation (90 mL/h) et des deux solutions salines (7 mL/h), la perfusion de NA a commencé à un débit de 7 mL/h à T<sub>0</sub>+60 minutes. A T<sub>0</sub>+90 minutes, le débit de NA est augmenté à 14 mL/h, puis à T<sub>0</sub>+120 minutes, il revient à 7 mL/h. Les valeurs de FCE ont été déterminées en moyenne (écart-type) sur une période de 10 minutes après le démarrage de la perfusion de NA et sur une période de 5 minutes après chaque changement de débit du produit.

Le second protocole expérimental a été conçu afin de comparer l'impact de deux dispositifs de perfusion sur le débit massique et sur le FCE après l'arrêt et la reprise de l'hydratation. Comme précédemment, nous avons reproduit une perfusion multiple en perfusant en même temps deux seringues remplies de solution saline et une remplie de NA diluée dans du sérum salé isotonique. Les deux seringues de solution saline et celle de NA ont été perfusées à un débit de 7 mL/h tout au long de l'expérience. La perfusion de la solution d'hydratation a été arrêtée après 20 minutes de perfusion de NA et reprise 30 minutes après

son arrêt. La NA a été perfusée en continu à 7 mL/h après le démarrage des perfusions de la solution d'hydratation et des deux solutions salines. Les valeurs de FCE ont été calculées sur une période de 5 minutes après le début de la perfusion de NA et sur des périodes de 10 minutes après l'arrêt et le redémarrage de l'hydratation.

### III.A.2.e Analyse statistique

Les valeurs de FCE pour les deux dispositifs de perfusion ont été comparées sur chaque intervalle de temps défini précédemment. Le logiciel XLSTAT (version 2012.2.01, Addinsoft, Paris, France) a été utilisé pour l'analyse des données. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les valeurs de FCE avec l'hypothèse nulle qu'il n'y avait pas de différence en termes de valeurs de FCE entre les deux dispositifs évalués. Les résultats des valeurs de FCE ont été exprimés en valeurs moyennes (écart-type). Le niveau de significativité a été établi à 0,05.

### III.A.3 Résultats

Pour le premier protocole, l'analyse des valeurs de FCE a montré l'absence de différence significative entre les deux dispositifs de perfusion sur la période de 10 minutes après le démarrage de la perfusion de NA (dispositif standard vs. Edelvaiss Multiline-8 : 13,8 % vs. 6,6 % avec  $p = 0,151$ ) (tableau 9).

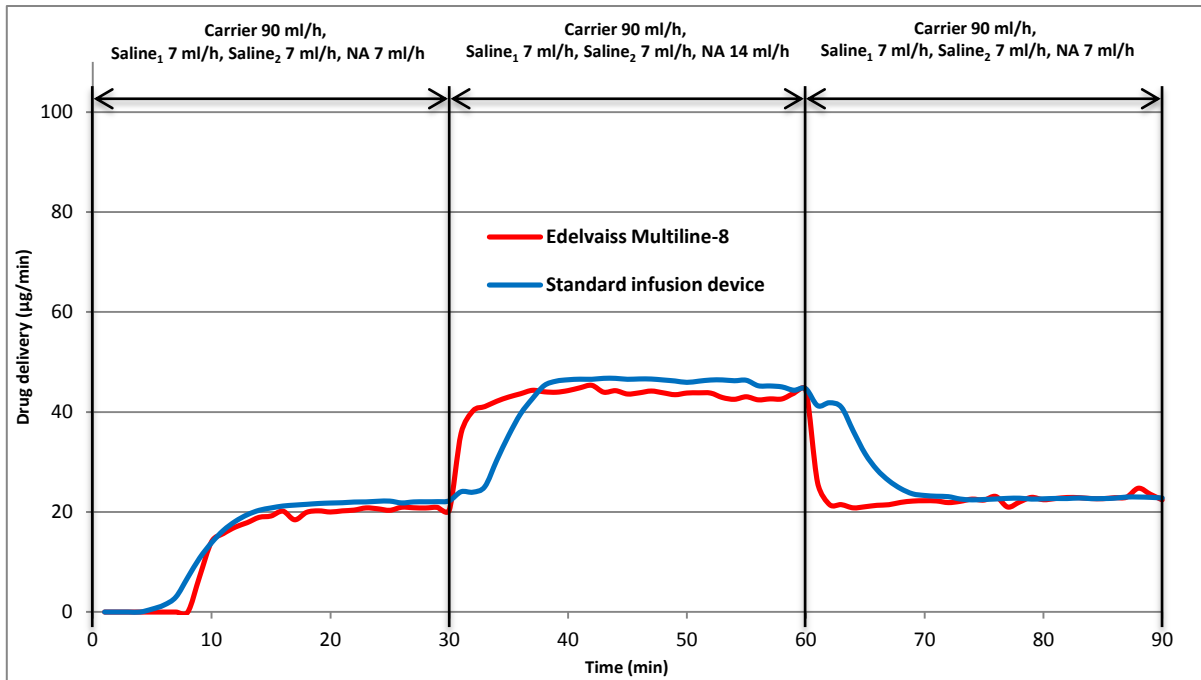


Intervalle de temps pour calcul du FCE	Dispositif Standard	Edelvaiss Multiline-8	Valeur de p
FCE au cours de la période de 10 min après le démarrage de la perfusion de NA à 7 mL/h	13,8 % (9,6 %)	6,6 % (4,4 %)	0,151
FCE au cours de la période de 5 min après l'augmentation du débit de la NA à 14 mL/h	58,4 % (5,3 %)	84,3 % (5,2 %)*	0,008
FCE au cours de la période de 5 min après la diminution du débit de la NA à 7 mL/h	175,3 % (8,9 %)	108,2 % (4,4 %)*	0,008

\* Différence significative entre le dispositif standard (V = 11,6 mL) et l'Edelvaiss Multiline-8 (V = 0,9 mL) (test de Mann-Whitney ; p < 0,05)

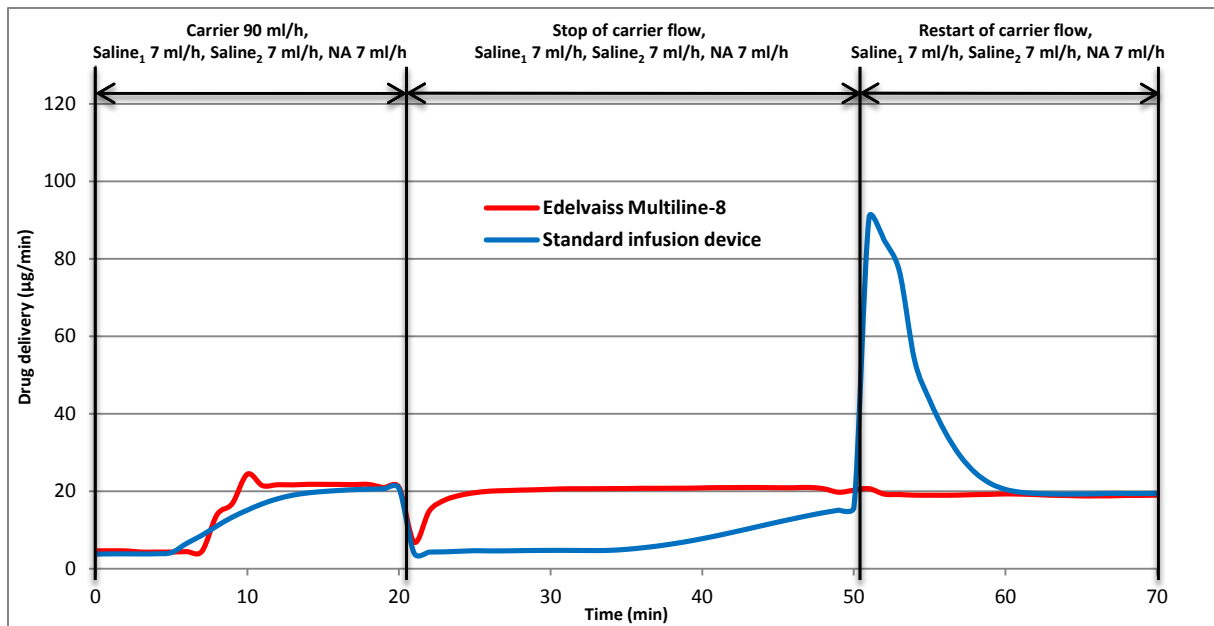
**Tableau 9.** Efficacité de changement de débit (FCE) de la noradrénaline (NA) en fonction du dispositif de perfusion au cours de la perfusion multiple pour le premier protocole expérimental. Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (écart-type).

Cependant, les variations du débit massique de NA étaient quatre fois plus rapide avec l'Edelvaiss Multiline-8 lorsque le débit de perfusion du produit augmentait ou diminuait (figure 44), se traduisant par une valeur moyenne de FCE plus élevée par rapport celle du dispositif standard après une augmentation du débit massique de NA (dispositif standard vs. Edelvaiss Multiline-8 : 58,4 % vs. 84,3 % avec p = 0,008) et une valeur moyenne plus faible après une diminution (dispositif standard vs. Edelvaiss Multiline-8 : 175,3 % vs. 108,2 % avec p = 0,008).



**Figure 44.** Impact du dispositif de perfusion sur la cinétique de délivrance de la noradrénaline (NA) au cours de la perfusion multiple pour le premier protocole expérimental [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Sep;32(9)].

Pour le second protocole, l'arrêt puis la reprise de l'hydratation a affecté la mise à disposition de la NA (exprimée en µg/min) (figure 45). En effet, deux phénomènes majeurs ont été observés : une chute de débit massique après l'arrêt de l'hydratation puis une augmentation soudaine mais temporaire de débit massique sous forme d'un bolus à la reprise de l'hydratation. Ces deux phénomènes ont été réduits en amplitude et en durée en par l'utilisation du Edelvaiss Multiline-8 caractérisé par un très faible volume interne.



**Figure 45.** Impact du dispositif de perfusion sur la cinétique de délivrance de la noradrénaline (NA) dans le cadre de l'arrêt et de la reprise de l'hydratation pour le second protocole expérimental [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Sep;32(9)].

Les valeurs moyennes de FCE étaient significativement différentes entre les deux dispositifs durant la période de 10 minutes suivant l'arrêt de l'hydratation (dispositif standard vs. Edelvaiss Multiline-8 : 21,2 % vs. 98,4 % ;  $p = 0,008$ ) de même durant la période de 10 minutes suivant la reprise de l'hydratation (dispositif standard vs. Edelvaiss Multiline-8 : 253,5 % vs. 102,6 % ;  $p = 0,008$ ) (tableau 10).

Intervalle de temps pour calcul du FCE	Dispositif Standard	Edelvaiss Multiline-8	Valeur de p
FCE au cours de la période de 5 min après le démarrage de la perfusion de NA	20,7 % (12,0 %)	23,8 % (4,0 %)	0,690
FCE au cours de la période de 10 min après l'arrêt de l'hydratation	21,2 % (2,3 %)	98,4 % (11,5 %)*	0,008
FCE au cours de la période de 10 min après le redémarrage de l'hydratation	253,5 % (13,7 %)	102,6 % (9,8 %)*	0,008

\* Différence significative entre le dispositif standard (V = 11,6 mL) et l'Edelvaiss Multiline-8 (V = 0,9 mL) (test de Mann-Whitney ; p < 0,05)

**Tableau 10.** Efficience de changement de débit (FCE) de la noradrénaline (NA) en fonction du dispositif de perfusion au cours de l'arrêt et de la reprise de l'hydratation pour le second protocole expérimental. Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (écart-type).

### III.A.4 Discussion

Cette étude est la première à évaluer l'impact d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières à très faible volume interne (Edelvaiss Multiline-8) sur les variations de débit massique au cours d'une perfusion multiple et lors de l'arrêt puis la reprise du débit d'hydratation. Dans un autre travail (cf. Partie II), nous avons montré que l'Edelvaiss Multiline-8 offrait une nouvelle voie dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses sous certaines conditions [Foinard A 2013]. Les résultats obtenus lors de cette étude sont en accord avec ceux de nos précédents travaux [Décaudin B 2009, Lannoy D 2010, Lannoy D 2012] et avec les deux modèles proposés par Lovich *et al.* [Lovich MA 2005] pour expliquer les perturbations survenant à l'arrêt et à la reprise de l'hydratation. Pour mémoire, leur modèle "en écoulement de piston" ou *plug flow model* révèle que les flux de médicament et de solvant se mélangent instantanément et parfaitement à leur point de rencontre tandis que leur modèle "bien mélangé" ou *well mixed model* montre que la concentration du médicament reste constante tout au long du volume interne du dispositif au sein duquel il est perfusé. Leurs modèles prédisent des sur- et sous-dosages médicamenteux transitoires résultant de manipulations sur la ligne de perfusion : lorsque

l'hydratation est interrompue, une chute brutale de l'administration de médicament survient immédiatement, tandis que le volume interne du dispositif se remplit progressivement avec le produit concentré [Lovich MA 2006]. De plus, ces modèles peuvent également prédire le temps de restauration de la cinétique de délivrance de médicament à un état stationnaire qui est proportionnel au volume interne et inversement proportionnel au débit total des liquides perfusés. Théoriquement, il peut être estimé selon les deux modèles de Lovich *et al.* [Lovich MA 2005] comme étant une constante de temps égale à  $V/(Q_d + Q_c)$  avec  $Q_d$  le débit volumique du médicament et  $Q_c$  le débit volumique du solvant. Pour les deux protocoles expérimentaux, nous avons obtenu un retour à l'état d'équilibre dont le délai dépendait de l'importance du volume interne du système et des débits de perfusion des produits. La principale différence à retenir pour l'analyse des données est le point de rencontre entre le médicament et le solvant d'hydratation. Pour l'Edelvaiss Multiline-8, le médicament et le solvant vont se rencontrer à l'entrée du cathéter.

Dans nos conditions expérimentales, après le démarrage de la perfusion de NA, le temps pour atteindre le débit massique attendu est quasiment similaire entre les deux dispositifs. Durant cette période, avec l'Edelvaiss Multiline-8, la constante de temps est égale à la somme de deux ratios : le volume interne d'une lumière du dispositif par le débit du médicament et le volume interne du cathéter par le débit total (soit  $0,9/7 + 0,025/111 = 7,7$  min). Avec le dispositif de perfusion standard, la constante de temps est égale au ratio : volume interne total (dispositif de perfusion standard + cathéter) par le débit total ( $11,625/111 = 6,3$  min) [Lovich MA 2007]. Les délais théoriques sont donc très proches.

Lorsque le débit de la NA augmente ou diminue, la constante de temps pour l'Edelvaiss Multiline-8 est égale au ratio : volume interne du cathéter par le débit total. Par conséquent, elle est théoriquement 400 fois plus faible pour l'Edelvaiss Multiline-8 comparé au dispositif de perfusion standard.

Cependant, pour l'Edelvaiss Multiline-8, les délais expérimentaux semblent plus importants que ceux attendus. Cette différence peut provenir de nos conditions expérimentales. En effet, le volume de la ligne expérimentale et notamment le volume du cathéter et celui de la cuve en quartz doivent être pris en compte car ils peuvent avoir impacté sur nos résultats, ajoutant un volume interne supplémentaire au système (0,415 mL).

L'autre critère à prendre en compte concerne les perturbations de débit massique de médicament après chaque changement de débit et à l'arrêt puis la reprise de l'hydratation. Lorsque l'hydratation cesse, le débit massique du médicament chute instantanément et revient à son état d'équilibre après un délai de plus de 30 minutes avec le dispositif de perfusion standard. Le fait d'utiliser l'Edelvaiss Multiline-8 à la place du dispositif de perfusion standard va réduire considérablement les perturbations de débit massique décrites précédemment. A la reprise de l'hydratation, un bolus de médicament stocké dans le volume interne du système est administré. Comme précédemment, l'Edelvaiss Multiline-8 réduit considérablement le volume de ce bolus non souhaité. Avec ce dispositif, aucune variation dans la quantité médicamenteuse délivrée n'a été observée dans nos conditions expérimentales (enregistrement des données toutes les 60 secondes) mais un bolus médicamenteux transitoire (de durée inférieure à 1 min) aurait pu être observé à la reprise de l'hydratation.

Cette étude présente cependant des limites. Nos résultats peuvent ainsi être conditionnés par la longueur et le diamètre du prolongateur du dispositif de perfusion standard. Pour notre étude, ce dernier est très long (150 cm) pour être comparable au tube du Edelvaiss Multiline-8 [Lovich MA 2005, Lovich MA 2006]. Nos résultats peuvent également être influencés par le débit total des fluides perfusés (le débit du solvant d'hydratation plus les débits des médicaments perfusés) [Lannoy D 2012, Lovich MA 2005]. Ils doivent donc être étayés en évaluant d'autres débits de solvant d'hydratation, d'autres protocoles de perfusion multiple avec plusieurs médicaments et d'autres types de cathéter [Lovich MA 2007]. Ces données *in vitro* doivent également être vérifiés cliniquement car ils ont mis en évidence des sur- ou

sous-dosages médicamenteux transitoires, pouvant avoir des conséquences cliniques graves, en particulier dans les services de soins intensifs ou lors de l'emploi de médicaments vitaux.

Cette étude souligne l'importance du volume interne du dispositif de perfusion utilisé sur le débit massique de médicament. Les autres paramètres à prendre en compte sont la compliance de la ligne de perfusion et la hauteur des pousse-seringues [Kern H 2001, Weiss M 2000], le temps de démarrage des pousse-seringues [Neff T 2001, Schmidt N 2010, Neff SB 2007] et les éléments composant la ligne de perfusion tels qu'un filtre en ligne ou une valve anti-reflux [Brotschi B 2012, Hall JM 2005].

Pour conclure, l'utilisation d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières caractérisé par un très faible volume interne (Edelvaiss Multiline-8) permet de réduire significativement les perturbations de débit massique induites par une perfusion multiple ou par un arrêt puis une reprise de l'hydratation et d'atteindre le plateau d'équilibre du débit massique souhaité plus rapidement par rapport d'autres dispositifs de perfusion ayant d'importants volumes internes.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale : Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(9):107-12.

Il a également fait l'objet de deux communications affichées :

1) Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The Impact on Drug Mass Flow Rate of Interrupting and Resuming Carrier Fluid Flow: An In Vitro Study on a Multi-Lumen Infusion Device. *Euroanaesthesia* 2012, Paris, France ;

2) Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The impact on drug mass flow rate during multi-infusion therapy: an in vitro study on a new multi-lumen infusion device. *Euroanaesthesia* 2013, Barcelone, Espagne.

### III.B Impact de la conception du montage de perfusion sur la précision des doses de morphine administrées en analgésie contrôlée par le patient : étude expérimentale menée *in vitro*

#### III.B.1 Introduction

De nombreuses erreurs médicamenteuses sont associées à la technique d'analgésie contrôlée par le patient ou PCA (du terme anglo-saxon *Patient-controlled analgesia*), résultant de facteurs humains ou de matériel défectueux [Meissner B 2009, Schein JR 2009]. Les risques remettant en cause la sécurité de l'équipement sont des dysfonctionnements de la pompe dus à des courts-circuits [Doyle DJ 2001], des problèmes d'interface utilisateur de la pompe [Chan S 1998], une fissure de la cassette du médicament [Grey TC 1988] ou encore liés l'environnement d'utilisation (magnétique ou hyperbare) [Sanchez-Guijo 1999, Leeson-Payne CG 1996]. Cependant, une autre source de défaillance de l'équipement peut provenir tout simplement d'un montage de perfusion inapproprié. L'ajout d'une valve anti-retour est indispensable pour éviter tout risque de perfusion rétrograde d'analgésiques conduite par gravité sur la voie secondaire en cas d'obstruction sur la ligne (par exemple cathéter bouché), prévenant ainsi tout risque de surdosage sous forme d'un bolus ou d'interaction médicamenteuse à la levée de l'occlusion.

Une situation de perfusion multiple est à prendre en compte avec l'utilisation en fin de ligne d'un cathéter mono- ou multivoies [Murphy RS 2010]. Un montage de PCA perfuse généralement une solution cristalloïde de type solution saline isotonique (NaCl 0,9 %) sur sa voie principale conditionnant la vitesse de délivrance des médicaments perfusés [Lovich MA 2005].

Dans nos précédents travaux [Décaudin B 2009, Lannoy D 2010, Lannoy D 2012, Foinard A 2013], nous avons mis en évidence que le faible volume interne du système de perfusion améliorerait significativement la précision des doses médicamenteuses administrées. Cependant, la relation entre les caractéristiques du montage de perfusion, le débit du solvant



d'hydratation et la durée de la période réfractaire lors d'une administration par PCA n'a pas encore été étudiée.

Le but de cette étude est d'évaluer *in vitro* l'impact de la conception du montage de perfusion sur la précision des doses de morphine délivrées lors de la perfusion simultanée d'une solution d'hydratation à différents débits et selon la période réfractaire.

### III.B.2 Matériels et méthodes

#### III.B.2.a Pompe à perfusion volumétrique de type PCA

Nous avons utilisé la pompe à perfusion volumétrique de type PCA Rythmic Plus (Micrel Medical Devices, Systèmes Médicaux Diffusion, Fleury-sur-Orne, France). Cette pompe ambulatoire s'utilise avec des poches de contenance égale à 160 mL, se positionnant dans l'espace réservé à l'intérieur du dispositif. Tout au long de notre étude, nous avons utilisé une seule pompe à l'état neuf calibrée par le fabricant pour délivrer des bolus à un débit de 100 mL/h.

#### III.B.2.b Médicaments

Les poches étaient remplies chacune avec 50 mL de solution de chlorhydrate de morphine (Cooper, Melun, France) diluée dans une solution saline (NaCl 0,9 % Viaflo 500 mL, Baxter, Maurepas, France) pour obtenir une concentration finale du produit à 200 µg/mL compatible avec notre méthode de dosage au spectrophotomètre UV. Le solvant d'hydratation était du sérum salé isotonique. Une pompe volumétrique a été utilisée pour perfuser la solution d'hydratation (Module MVP, station de perfusion Orchestra, Fresenius Vial, Brezins, France) pilotée par une base (Base Intensive, station de perfusion Orchestra, Fresenius Vial).

#### III.B.2.c Montages de perfusion

Deux montages de perfusion différant dans leur conception et leur volume interne ont été évalués (figure 46) : 1) un montage standard et 2) un montage en Y à faible volume interne.

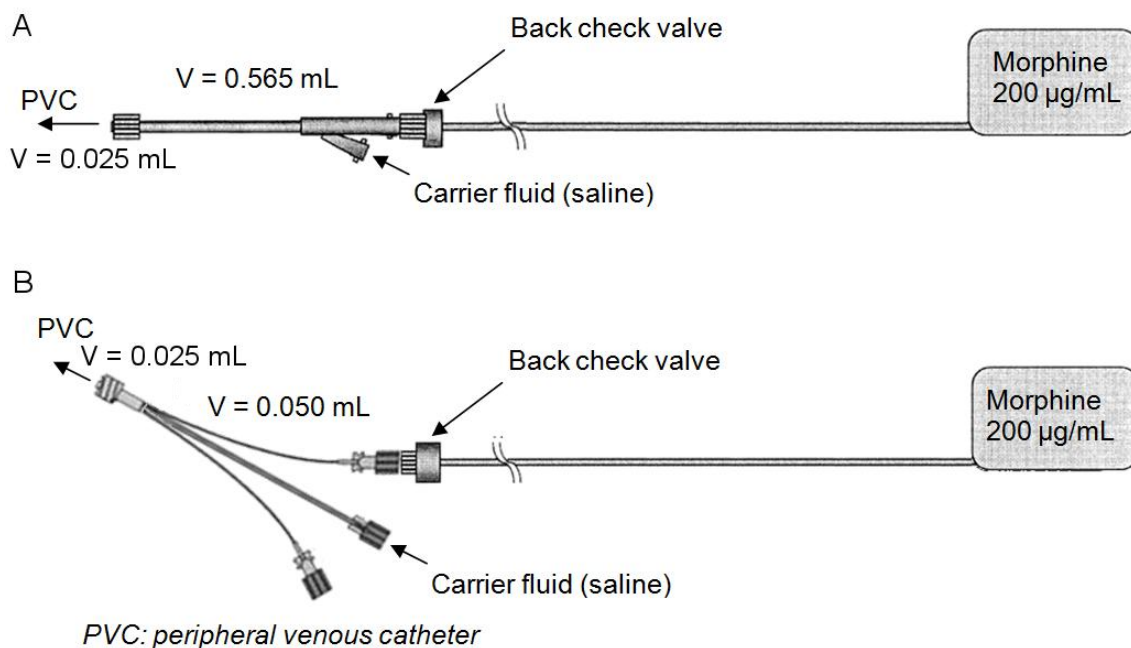
Le montage standard consiste en une poche réservoir de 160 mL remplie avec 50 mL d'une solution de chlorhydrate de morphine et un prolongateur de 150 cm comportant une

connexion en Y pour la perfusion de l'hydratation (partie en Y  $V = 0,565$  mL) et une VAR (Y Full set, réf. KM1.EE.150.6, Micrel Medical Devices, Systèmes Médicaux Diffusion, Fleury-sur-Orne, France).

Le montage en Y à faible volume interne consiste en une poche réservoir de 160 mL remplie avec 50 mL d'une solution de chlorhydrate de morphine et un prolongateur de 150 cm sans connexion en Y. Un nouveau dispositif de perfusion à trois lumières (Edelvaiss-CW3+, Doran International, Toussieu-Lyon, France) a été ajouté à l'extrémité distale du prolongateur. Il est formé d'un tube central pour la perfusion de l'hydratation ( $V = 1,300$  mL) et deux petits tubes flexibles à très faible volume interne (petit tube  $V = 0,050$  mL) dont l'un est réservé pour la perfusion de la solution de morphine tandis que le second n'a pas été utilisé dans le cadre de notre étude.

Un cathéter périphérique de 18 G (réf. 5064, Optiva<sup>®</sup>, Smiths Medical, Lancashire, Royaume-Uni) ( $V = 0,025$  mL) a été ajouté à l'extrémité distale de chaque montage. Par conséquent, le volume du point de rencontre de la solution d'hydratation et de la solution de morphine correspond au volume après la partie en Y et au volume du cathéter et est égal à 0,590 mL ( $0,565 + 0,025$  mL) pour le montage standard. Il correspond au volume seul du cathéter et est donc égal à 0,025 mL pour le montage en Y à faible volume interne.

La ligne de perfusion principale était purgée avec la solution morphinique, puis par la solution d'hydratation à partir de la connexion en Y avant le démarrage de chaque essai.



**Figure 46.** Représentation schématique des deux montages de perfusion testés. A. Montage standard : une poche réservoir de 160 mL remplie avec 50 mL d'une solution de morphine et un prolongateur de 150 cm avec une connexion en Y pour la perfusion de l'hydratation ( $V = 0,565$  mL) et une VAR. B. Montage en Y à faible volume interne : une poche réservoir de 160 mL remplie avec 50 mL d'une solution de morphine, un prolongateur de 150 cm sans connexion en Y et un nouveau dispositif de perfusion à trois lumières comportant un tube central pour la perfusion de l'hydratation ( $V = 1,300$  mL) et deux tubes flexibles à très faible volume interne ( $V = 0,050$  mL) dont l'un est réservé pour la perfusion de la morphine (le second non utilisé) [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. Impact of infusion set characteristics on the accuracy of patient-controlled morphine administration: a controlled in-vitro study. *Anaesthesia*. 2014;69(2):131-6].

### III.B.2.d Protocole expérimental

Notre protocole expérimental avait pour but de déterminer l'impact du dispositif à trois lumières sur la précision des doses de morphine délivrées par la pompe PCA par rapport à une ligne PCA standard. Les paramètres de programmation de la pompe PCA dans le cadre de notre étude étaient les suivants : bolus de 1 mL sur une durée de 36 secondes avec la pompe utilisée (débit programmé à 100 mL/h), période réfractaire de 5 puis 10 minutes (se traduisant par l'envoi de cinq et trois bolus sur une période de 30 minutes, respectivement) et un débit d'hydratation à 10 puis 50 mL/h. Le premier bolus était envoyé à  $T_0+60$  secondes. La durée totale d'un essai était de 30 minutes. Cinq essais ont été effectués consécutivement pour chaque montage et chaque condition expérimentale.

### III.B.2.e Méthode analytique

La concentration de morphine à la sortie du cathéter était déterminée par une méthode d'analyse reposant sur la spectrophotométrie UV (longueur d'onde  $\lambda = 285$  nm) à l'aide d'un spectrophotomètre UV (modèle UV-2550, Shimadzu, Marne La Vallée, France). La sortie du cathéter était reliée à une cuve en quartz de trajet optique 10 mm de très faible volume interne ( $V = 0,080$  mL) (réf. 178.710-QS, Suprasil, Hellma Analytics, Müllheim, Allemagne) par le tube d'entrée de la cuve à flux continu ( $V = 0,137$  mL) pour mesurer en continu la concentration de morphine. Toutes les données ont été collectées par le logiciel UVProbe version 2.31 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japon). La méthode d'analyse par spectrophotométrie UV a été validée en utilisant six solutions de concentration comprise entre 25 et 400  $\mu\text{g/mL}$ , mesurées chacune six fois. Les limites de détection et de quantification étaient de 4,67 et 9,34  $\mu\text{g/mL}$ , respectivement. Les valeurs de concentration et de débit ont été enregistrées toutes les secondes sur une période de 30 minutes.

### III.B.2.f Paramètres

Le principal paramètre étudié était le débit massique du médicament. Le débit massique (exprimé en  $\mu\text{g/min}$ ) est défini comme la quantité de médicament délivrée au patient par unité de temps. Ce paramètre est déterminé à partir de la concentration du médicament mesurée dans les échantillons collectés à la sortie du cathéter. Il est calculé comme le produit de la concentration du médicament en sortie et du débit total (débit de la solution d'hydratation plus débit de la pompe lors de la perfusion de bolus).

Les doses moyennes de morphine lors des bolus ont été calculées à partir de l'aire sous la courbe du débit massique expérimental en fonction du temps et comparée à celle attendue en fonction du temps (200  $\mu\text{g/mL}$ ) ( $n = 5$  par condition expérimentale pour chaque montage). Les doses moyennes de morphine durant les périodes réfractaires ont également été déterminées.

### III.B.2.g Analyse statistique

Les valeurs d'aire sous la courbe (*area under curve* ou AUC) durant les bolus et périodes réfractaires ont été comparées pour les deux montages de perfusion. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les valeurs d'AUC avec l'hypothèse nulle qu'il n'y avait pas de différence entre les deux montages évalués. Chaque test a été effectué avec le logiciel XLSTAT version 2012.2.01 (Addinsoft, Paris, France). Le niveau de significativité a été établi à 0,05.

### III.B.3 Résultats

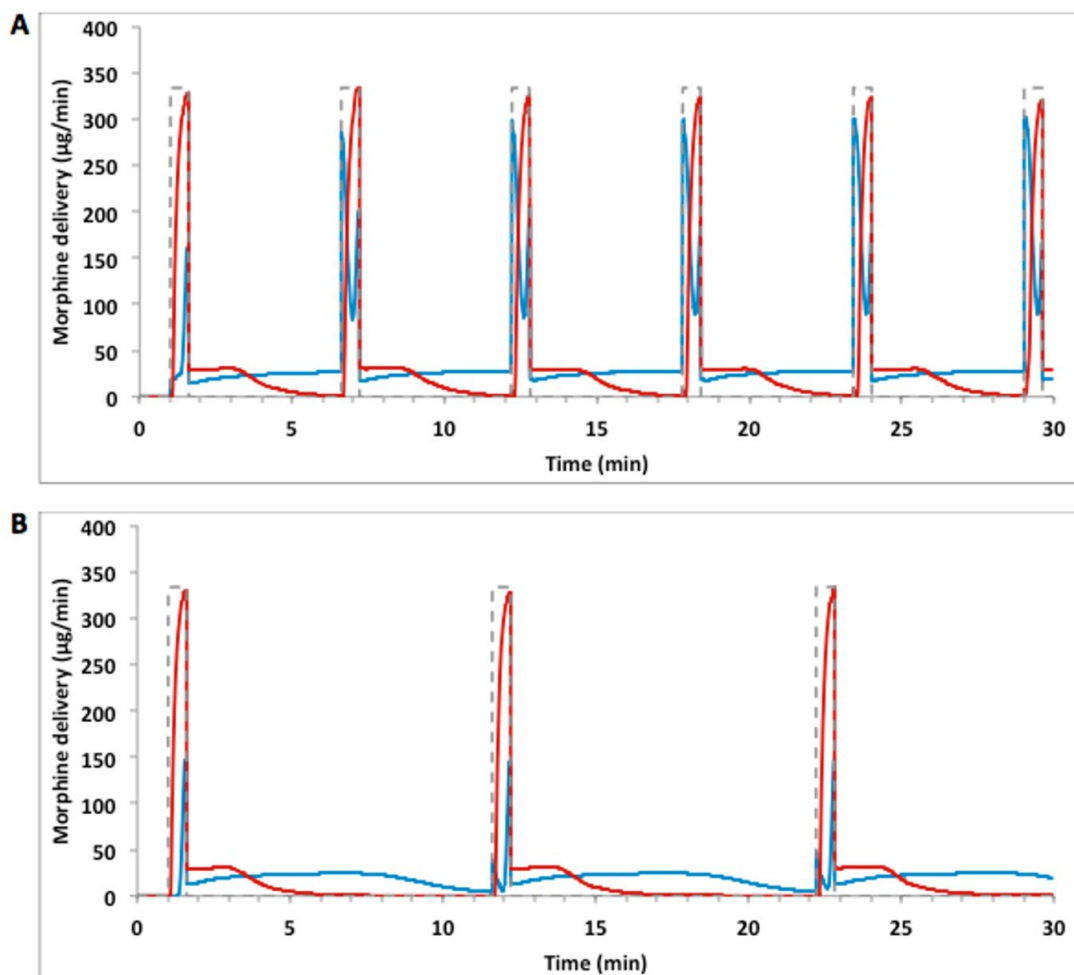
Le tableau 11 montre que les valeurs d'AUC quantifiant les doses de morphine délivrées sont significativement différentes entre les deux montages durant les bolus et périodes réfractaires, quelle que soit la condition expérimentale. Les doses moyennes de morphine durant les bolus sont 1,3 à 6 fois plus élevées environ avec le montage en Y à faible volume interne pour un débit d'hydratation à 10 mL/h et une période réfractaire de 5 et 10 minutes, respectivement.

Débit du solvant d'hydratation	Période réfractaire	Bolus ou période réfractaire	Montage standard (µg)	Montage en Y à faible volume interne	
				(µg)	Valeur de p
10 mL/h	5 min	Bolus	86,94 (31,92)	117,13 (10,42)	<0,001
		Période réfractaire	122,36 (4,12)	79,50 (0,95)	<0,001
	10 min	Bolus	20,51 (2,52)	123,87 (3,57)	<0,001
		Période réfractaire	184,82 (1,32)	80,52 (2,91)	<0,001
50 mL/h	5 min	Bolus	36,12 (8,42)	135,47 (7,30)	<0,001
		Période réfractaire	152,42 (1,85)	62,91 (3,08)	<0,001
	10 min	Bolus	37,36 (3,14)	143,30 (3,20)	<0,001
		Période réfractaire	152,18 (0,15)	57,71 (2,32)	<0,001

**Tableau 11.** Valeurs des aires sous la courbe expérimentales pour les bolus et périodes réfractaires selon le montage de perfusion et la condition expérimentale considérés. Les doses de morphine délivrées sont calculées à partir des aires sous la courbe du débit massique expérimental durant les bolus et périodes réfractaires. Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (écart-type).

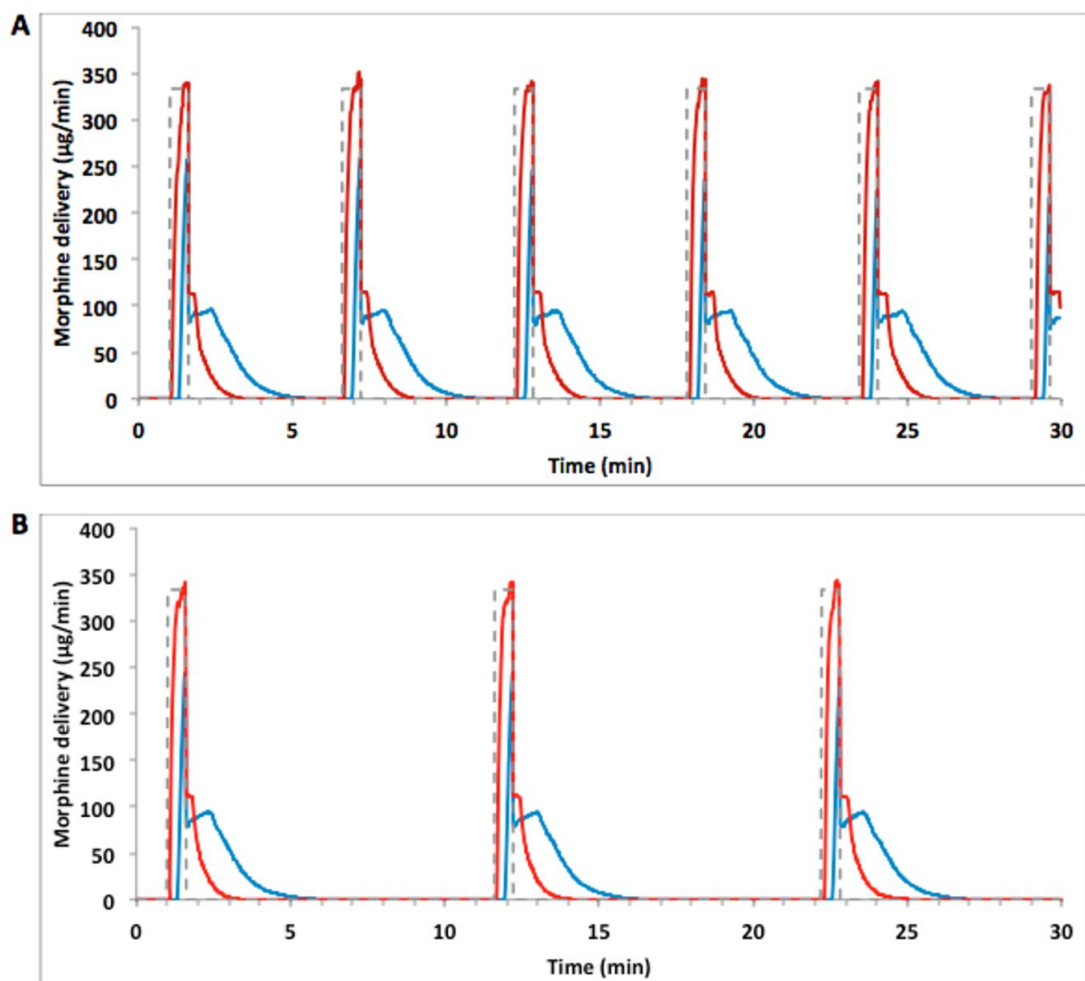
La figure 47 montre les courbes de débit massique de morphine en fonction du montage de perfusion pour un débit d'hydratation à 10 mL/h et une période réfractaire fixée à 5 et 10 minutes. Pour le montage en Y à faible volume interne, la délivrance d'un bolus est suivie d'un retour rapide au niveau basal après un délai de 6 minutes. Le montage standard est

responsable de la délivrance d'un bolus sous forme de deux pics pour une période réfractaire de 5 minutes. Le premier pic correspond à la fraction du précédent bolus de solution de morphine qui est progressivement diluée par l'hydratation après la connexion en Y, alors que le second pic correspond à la fraction du bolus même de la solution de morphine non diluée. Ce bolus apparaît sous forme d'un pic réduit de moitié pour une période réfractaire de 10 minutes. De plus, pour une période réfractaire de 5 minutes, la quantité de morphine délivrée n'atteint jamais le niveau zéro alors que pour une période réfractaire de 10 minutes, la quantité de morphine délivrée atteint le niveau zéro juste avant l'envoi du prochain bolus.



**Figure 47.** Impact du montage standard (courbe bleue) et du montage en Y à faible volume interne (courbe rouge) sur le débit massique de morphine par rapport aux valeurs attendues (courbe en pointillés) pour un débit d'hydratation à 10 mL/h. A. Avec une période réfractaire de 5 minutes. B. Avec une période réfractaire de 10 minutes [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. Impact of infusion set characteristics on the accuracy of patient-controlled morphine administration: a controlled in-vitro study. *Anaesthesia*. 2014;69(2):131-6].

La figure 48 montre les courbes de débit massique de morphine pour les deux montages de perfusion pour un débit d'hydratation à 50 mL/h et une période réfractaire à 5 et 10 minutes. Avec le montage en Y à faible volume interne, le bolus délivre la quantité attendue avec un retour au niveau basal après un délai de 2 minutes. Pour le montage standard, le bolus se présente sous forme d'un pic réduit de moitié par rapport à la quantité attendue avec un retour au niveau basal plus lent après un délai de 4 minutes.



**Figure 48.** Impact du montage standard (courbe bleue) et du montage en Y à faible volume interne (courbe rouge) sur le débit massique de morphine par rapport aux valeurs attendues (courbe en pointillés) pour un débit d'hydratation à 50 mL/h. A. Avec une période réfractaire de 5 minutes. B. Avec une période réfractaire de 10 minutes [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. Impact of infusion set characteristics on the accuracy of patient-controlled morphine administration: a controlled in-vitro study. *Anaesthesia*. 2014;69(2):131-6].



### III.B.4 Discussion

Cette étude est la première à évaluer l'impact d'un montage en Y à faible volume interne sur la précision des doses de morphine délivrées par une pompe PCA. Elle met en évidence que la précision de la dose de morphine s'améliore durant les bolus et que l'administration de morphine est réduite durant les périodes réfractaires avec le montage en Y à faible volume interne. Par ailleurs, un volume interne plus élevé a un impact sur le temps nécessaire pour atteindre la concentration souhaitée. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans nos précédentes études sur l'impact des caractéristiques du montage de perfusion sur les quantités médicamenteuses délivrées [Lovich MA 2005, Décaudin B 2009, Lannoy D 2010]. Ces précédents travaux ont ainsi montré l'impact du débit de l'hydratation et du volume interne sur la cinétique de délivrance du médicament perfusé. Plusieurs paramètres (conception du montage de perfusion, débit de l'hydratation et période réfractaire) influencent les doses de morphine délivrées lors de bolus. De ce fait, notre étude a évalué un faible et un fort débit d'hydratation (10 et 50 mL/h) associés à deux durées pour la période réfractaire (5 et 10 minutes). Cependant, le volume interne et la conception du montage de perfusion semblent être les facteurs ayant le plus d'impact sur les doses délivrées. La solution d'hydratation est responsable d'une diminution de la concentration de morphine après la connexion en Y et de la perfusion de morphine durant les périodes réfractaires. Par conséquent, la concentration de morphine diminue lors des bolus et la quantité de morphine délivrée lors des périodes réfractaires augmente lorsque le débit d'hydratation et la durée de la période réfractaire augmentent. L'impact de cette diminution de la concentration de morphine sur la précision de la dose de produit délivrée lors d'un bolus augmente proportionnellement avec le volume interne après la connexion en Y (volume interne de la partie restante du prolongateur après la partie en Y plus volume interne du cathéter). Ces volumes correspondent à 0,590 mL pour le montage standard et 0,025 mL pour le montage en Y à faible volume interne, représentant 59 % et 2,5 % du volume du bolus (1 mL), respectivement. Ce volume est plus élevé dans nos conditions expérimentales du fait de l'ajout d'un volume interne supplémentaire avec le tube d'entrée de la cuve à flux continu du

spectrophotomètre UV. Ces résultats sont conformes à ceux de Lovich *et al.* [Lovich MA 2005] qui ont décrit l'administration du médicament perfusé simultanément à une solution d'hydratation. Pour le premier bolus, la purge initiale de la ligne de perfusion par le fluide d'hydratation mais aussi son débit ont un impact sur la hauteur du premier pic pour le montage standard. Ce travail nous permet de conclure qu'un montage de perfusion en Y avec un faible volume interne est à présent recommandé pour une administration par PCA associé à la perfusion d'une solution d'hydratation à un débit de 50 mL/h et une période réfractaire de 5 minutes pour améliorer la précision de la dose de morphine délivrée en PCA. Pour un débit d'hydratation à 10 mL/h et une période réfractaire de 5 minutes, les doses de médicament administrées par PCA ressemblent plus à une perfusion continue de produit dans le temps plutôt qu'à une succession de bolus, quel que soit le montage de perfusion utilisé.

Cependant, notre étude présente des limites. Le prolongateur a été purgé avec la solution concentrée de morphine puis avec le solvant d'hydratation à partir de la connexion en Y. Il serait intéressant à présent d'évaluer l'impact sur les doses de morphine délivrées en purgeant la ligne de perfusion avec seulement la solution concentrée de morphine, en particulier pour le premier bolus au démarrage de la perfusion de l'hydratation. De plus, ces résultats doivent être complétés par la perfusion de morphine associée à la perfusion simultanée d'autres médicaments. Cliniquement, comme la dose de médicament est significativement réduite au moment du pic douloureux, le patient pourrait ne pas être soulagé efficacement malgré l'administration répétée de bolus d'analgésiques. Une étude clinique doit être menée pour confirmer ces résultats obtenus *in vitro*.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale : Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. Impact of infusion set characteristics on the accuracy of patient-controlled morphine administration: a controlled in-vitro study. *Anaesthesia*. 2014;69(2):131-6.

Il a également fait l'objet d'une communication affichée : Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. Impact of infusion set design on the accuracy of morphine patient-controlled administration: an in vitro study. American Society of Anaesthesiologists 2013, San Francisco, EU ;

et de deux communications orales :

1) Atelier "Les dispositifs de perfusion au service du patient". Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. Est-on certain d'administrer ce que l'on prescrit ? L'exemple de l'ACP morphine. XXèmes Journées Lilloises d'Anesthésie et de Réanimation 2013, Lille, France ;

2) Session "Améliorons nos soins courants !". Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P. Impact de la conception du montage de perfusion sur la précision des doses de morphine délivrées en analgésie contrôlée par le patient. 42ème Congrès International de la Société de Réanimation de Langue Française 2014, Paris, France.

## IV Prévention des incompatibilités médicamenteuses

### IV.A Evaluation de la capacité d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières à prévenir les incompatibilités médicamenteuses : étude expérimentale *in vitro*

#### IV.A.1 Introduction

L'incompatibilité médicamenteuse est un problème récurrent, particulièrement chez les patients des services de soins intensifs [Kanji S 2010, Kalikstad B 2010, Chiu MF 1997]. Les patients y reçoivent plusieurs médicaments simultanément sur un nombre limité de voies d'accès veineuses. La question de la compatibilité entre ces traitements se pose donc fréquemment. L'incompatibilité médicamenteuse peut être une réaction physique visible (précipité, changement de coloration, dégagement gazeux) ou non visible (particules non visibles, adsorption, variations de pH) et/ou chimique (hydrolyse, oxydo-réduction). L'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'un syndrome inflammatoire [McNearney T 2003, Reedy JS 1999, Lehr HA 1992, Puntis JW 1992, Jack T 2012]. Ce phénomène a été mis en évidence dans plusieurs études observationnelles menées dans des services de soins intensifs [Gikic M 2000, Fahimi F 2008, Taxis K 2004, Tissot E 1999, Wirtz V 2003]. Des différences de méthodologie dans ces études ont conduit à un taux de survenue des incompatibilités physico-chimiques variant très fortement (de 0,2 à 25 % des associations de médicaments utilisées sur une même voie).

Prévenir les incompatibilités médicamenteuses est donc un enjeu majeur pour garantir la sécurité et l'efficacité des thérapies IV. Pourtant, ce phénomène est bien souvent méconnu ou insuffisamment pris en compte par le personnel soignant. Bien qu'il existe des bases de données (Stabilis), des livres [Trissel LA 2011] et de nombreux travaux sur ce sujet [De Giorgi I 2010, Smith WD 2009, Eckle VS 2013] contenant des informations sur la compatibilité de solutions pour perfusions dans la même poche ou seringue, ou encore

administrées en Y, il s'agit bien souvent de recueils de tests effectués *in vitro*, qui rendent compte de la réaction engendrée par le mélange de deux médicaments seulement et à des concentrations bien précises. Les résultats trouvés dans la littérature ne sont donc valables que dans les conditions d'expérience bien spécifiques, qui ne correspondent pas toujours à la pratique clinique. L'information trouvée doit donc être interprétée avec prudence avant d'être appliquée à la situation réelle. D'une manière générale, il ne faut pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant un pH très différent (risque de précipitation). Par ailleurs, il existe des moyens pour prévenir les incompatibilités physico-chimiques, en particulier l'utilisation de cathéters multilumières. Cependant, cette solution a des limites : un risque infectieux plus élevé (vs. les cathéters monolumières) et une augmentation de la résistance à l'écoulement du fluide [Bouza E 2010, Zürcher M 2004, Dezfoulian C 2003, Templeton A 2008]. De plus, le nombre de lumière étant souvent plus faible que le nombre de médicaments perfusés, il est nécessaire de recourir à l'utilisation de rampes multiaccès. La commercialisation récente d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, Toussieu-Lyon, France) pourrait être un moyen efficace de prévenir ces incompatibilités.

Le but de notre étude est d'évaluer *in vitro* l'impact de ce nouveau dispositif multilumières relié à un cathéter monolumière sur la survenue d'une incompatibilité physico-chimique bien connue entre deux médicaments injectables.

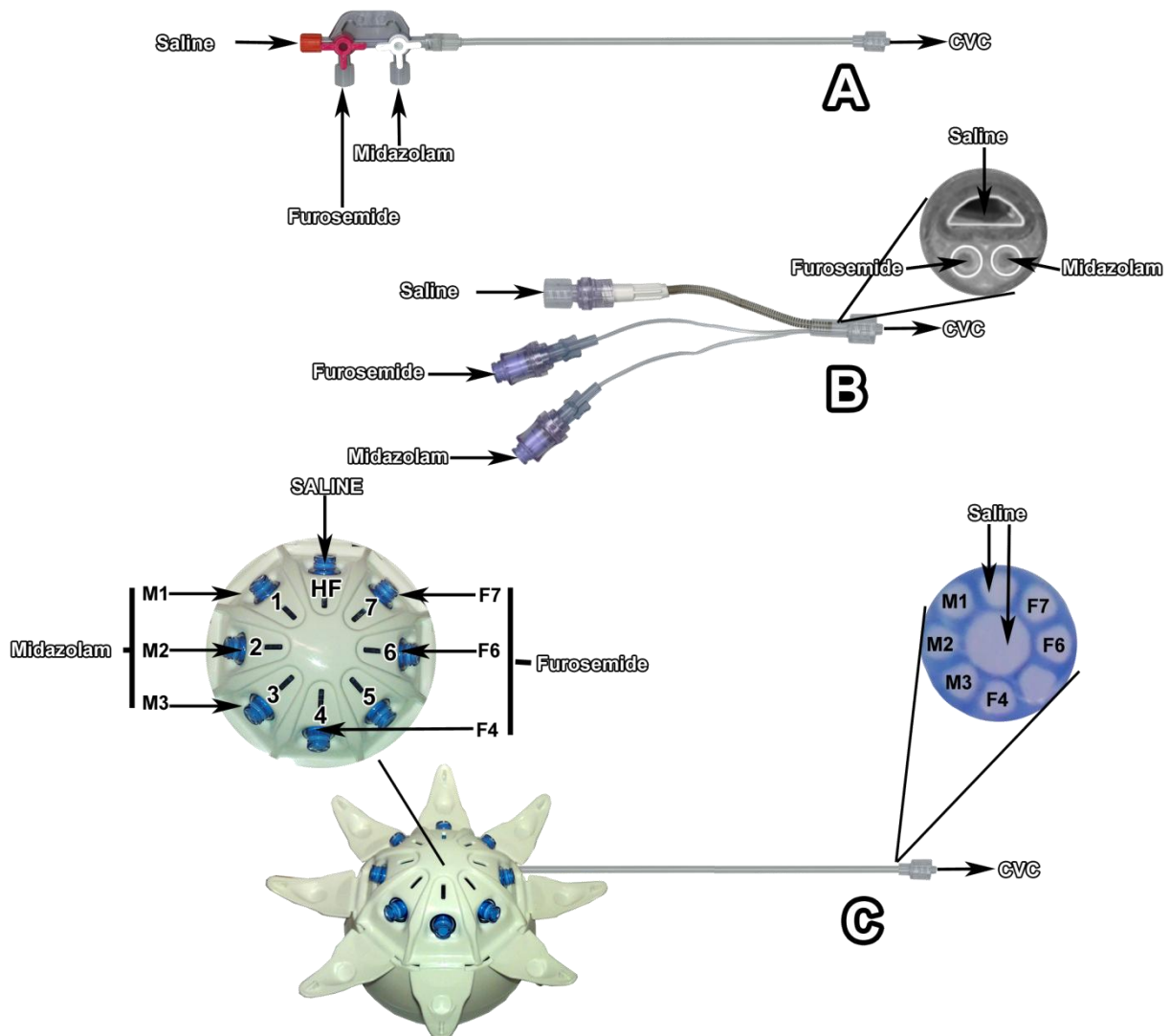
#### IV.A.2 Matériels et méthodes

Une association de deux médicaments réputés incompatibles dans la littérature [Trissel LA 2011, De Giorgi I 2010, Kanji S 2010, Chiu MF 1997] a été utilisée tout au long de notre étude. L'incompatibilité physico-chimique entre le furosémide et le midazolam résulte d'une réaction acide-base. Le fait de mélanger une solution de furosémide alcaline à une solution de midazolam acide diminue suffisamment le pH de la solution du mélange pour entraîner la précipitation immédiate du furosémide avec la formation d'un précipité blanc laiteux. Une solution de furosémide (furosémide 10 mg/mL, Renaudin, Ixassou, France), une solution de

midazolam (midazolam 5 mg/mL, Mylan, Saint-Priest, France) et une solution saline isotonique (NaCl 0,9 % 500 mL, Freeflex, Fresenius Kabi, Sèvres, France) ont été perfusées simultanément au travers de trois dispositifs de perfusion qui différaient dans leur conception et leur volume interne (figure 49) :

- 1) Un dispositif de perfusion standard à une seule lumière constitué d'une rampe de deux robinets et d'un prolongateur de 100 cm ( $V = 7,1$  mL) (réf. RPB2310; Cair LGL, Civrieux d'Azergues, France).
- 2) Un dispositif de perfusion triple lumières (VSET+M; Doran International, Toussieu-Lyon, France) consistant en un tube central avec une VAR pour la perfusion de la solution saline et de deux tubes flexibles de faible volume interne ( $V = 0,046$  mL) réservés à la perfusion des solutions de furosémide et de midazolam, respectivement.
- 3) Un autre dispositif de perfusion multilumières (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, Toussieu-Lyon, France) consistant en un système à huit accès connectés à neuf lumières séparées en un seul tube ( $L = 150$  cm). Plus précisément, sept accès sont réservés à la perfusion de médicaments et chacun est connecté à une lumière périphérique ( $V = 0,9$  mL). Le huitième accès dit l'accès "haut débit" signalé par l'icône HF (*High Flow*) est réservé à la perfusion de la solution d'hydratation. Cet accès est connecté lui-même à deux lumières (une périphérique et une centrale) pour un volume interne total de 2,9 mL. Les fluides administrés au travers des huit lumières se mélangent instantanément à la sortie du tube. La formation du précipité peut varier en fonction de la répartition des fluides sur les accès du dispositif. Par conséquent, trois combinaisons d'accès différents ont été utilisées au cours de nos expériences, se distinguant par la distance séparant le furosémide du midazolam avec l'accès HF dédié à la perfusion de la solution saline :
  - 1) accès médicamenteux les plus proches de l'accès HF : furosémide en accès 7 et midazolam en accès 1 (F7/M1),
  - 2) à une distance intermédiaire de l'accès HF :

furosémide en accès 6 et midazolam en accès 2 (F6/M2) et 3) les plus éloignés de l'accès HF tout en étant proches l'un de l'autre : furosémide en accès 4 et midazolam en accès 3 (F4/M3).



**Figure 49.** Représentation schématique des dispositifs de perfusion utilisés par la perfusion simultanée du furosémide, du midazolam et de la solution saline. A. Dispositif de perfusion standard (rampe de deux robinets avec un prolongateur de 100 cm). B. Dispositif de perfusion à trois lumières (VSET+M, Doran International, Toussieu-Lyon, France). C. Dispositif de perfusion à neuf lumières (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, Toussieu-Lyon, France). Les trois combinaisons d'accès testées ont été représentées sur la figure. CVC : cathéter veineux central ; HF : haut débit (*High Flow*) ; F : furosémide ; M : midazolam [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. *Anesth Analg.* 2013;116(1):101-6].

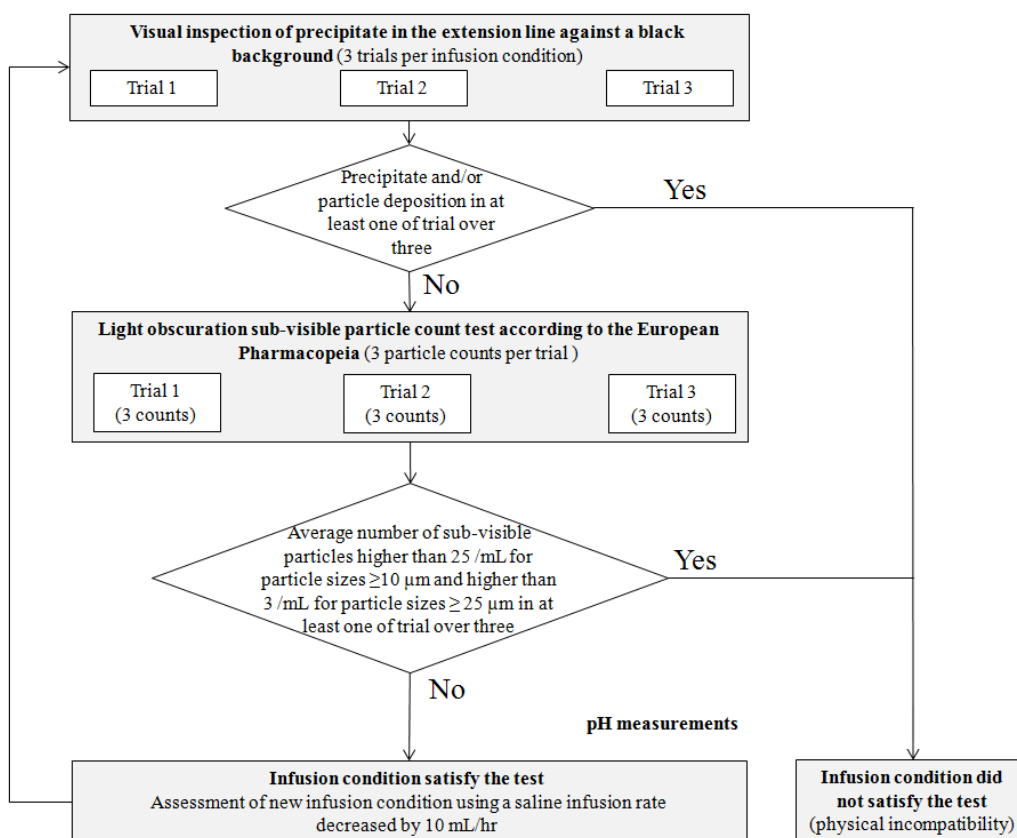
Trois seringues de 50 mL étaient préparées avant chaque essai : une première remplie avec la solution de furosémide diluée dans le sérum salé isotonique (NaCl 0,9 %) à une concentration de 10, 5 ou 2,5 mg/mL, une deuxième avec la solution de midazolam diluée dans le sérum salé à une concentration de 1 mg/mL et une troisième avec seulement du sérum salé (solution saline). Un petit prolongateur transparent de diamètre 1 mm et de longueur 25 cm mimant un cathéter veineux central (CVC) a été ajouté à l'extrémité distale de chaque dispositif. L'ensemble des tests a été réalisé à température ambiante entre 18 et 22 °C.

L'incompatibilité physique a été évaluée grâce à deux méthodes : 1) l'inspection visuelle du précipité au niveau de la ligne de perfusion sur fond noir et 2) le comptage des particules non visibles par blocage de la lumière en accord avec l'essai de la Pharmacopée Européenne (PE) [European Pharmacopoeia Commission 2012]. L'inspection visuelle a été réalisée par un pharmacien entraîné à ce genre d'exercice. Des mesures de pH ont été effectuées sur les solutions médicamenteuses contenues dans les seringues et sur les échantillons recueillis en fin de ligne à l'aide d'un pH-mètre (modèle PHM201, MeterLab, Radiometer Analytical, Villeurbanne, France). La condition de perfusion évaluée satisfaisait le test de l'inspection visuelle si elle n'engendrait ni précipité sous forme d'une fumée blanche ni dépôt de particules visibles au niveau du prolongateur terminal mimant le CVC. Dans ce cas, un comptage des particules non visibles était effectué sur un échantillon de 25 mL recueilli à la fin du prolongateur terminal à l'aide d'un compteur de particules à extinction de lumière (modèle APSS-2000, PMT, Dourdan, France). Les tests avec cet appareil ont été réalisés en respectant les conditions (les précautions générales, le mode opératoire et l'évaluation) décrites dans la monographie 2.9.19 de la PE concernant la contamination particulaire non visible des préparations injectables et préparations pour perfusion. Au niveau du compteur de particules, l'échantillon de 25 mL était analysé par portion successive de 5 mL. Les résultats obtenus avec la première portion n'étaient pas retenus. Le nombre moyen de particules dans l'échantillon était déterminé à partir des trois portions suivantes. La



condition de perfusion était conforme au test de comptage des particules non visibles si le nombre moyen de particules présentes dans l'échantillon examiné n'excédait pas 25/mL pour une taille de particules supérieure ou égale à 10  $\mu\text{m}$  et 3/mL pour une taille de particules supérieure ou égale à 25  $\mu\text{m}$ .

Le midazolam a été perfusé à un débit de 2 mL/h pour obtenir une vitesse de délivrance du médicament de 2 mg/h. Le débit de perfusion du furosémide a été réglé de telle manière à obtenir une vitesse de délivrance du produit de 20 mg/h, quelle que soit la concentration de la solution préparée (soit 2, 4 et 8 mL/h pour les concentrations 10, 5 et 2,5 mg/mL, respectivement). Le débit de la solution saline a été fixé initialement à 100 mL/h. Un travail préliminaire mené en interne avait montré que l'ordre de perfusion des produits n'avait pas d'impact sur la survenue ou non de l'incompatibilité. La perfusion de la solution saline et celle du furosémide étaient démarrées en premier, suivie de celle du midazolam après un délai de trois minutes. L'essai de l'inspection visuelle était réalisé en premier quinze minutes après le démarrage des perfusions et l'échantillon collecté en fin de ligne pour le comptage des particules non visibles était recueilli cinq minutes après le démarrage de la perfusion du midazolam. Chaque condition de perfusion a été répétée trois fois par le même opérateur avec une nouvelle ligne de perfusion à chaque fois. Une inspection visuelle était réalisée par test. Si aucun précipité n'était observé pour les trois tests successifs, trois comptages particuliers étaient alors réalisés par test. Si aucun précipité et aucun dépôt de particules n'étaient observés durant l'inspection visuelle et si le nombre moyen de particules était dans les normes établies par la PE, un nouveau test était programmé en abaissant le débit précédent de la solution saline de 10 mL/h jusqu'à ce que l'incompatibilité médicamenteuse soit détectée par l'un ou les deux essais (figure 50). La plus faible valeur de débit de la solution saline qui satisfaisait aux deux essais pour les trois tests effectués était reportée pour chaque dispositif et chaque condition expérimentale.



**Figure 50.** Evaluation de la compatibilité physique entre le furosémide et le midazolam réputés pourtant incompatibles entre eux. L'évaluation de la compatibilité physique entre ces deux médicaments a été réalisée grâce à deux méthodes décrites dans la Pharmacopée Européenne : l'inspection visuelle d'un précipité sur fond noir à la sortie du dispositif de perfusion et le comptage des particules non visibles. S'il n'y a ni précipité ni dépôt de particules visibles pour les trois tests lors de l'inspection visuelle et que le nombre moyen de particules est inférieur aux limites de la Pharmacopée Européenne pour les trois tests, une nouvelle condition expérimentale avec un nouveau dispositif est évaluée en utilisant un débit de solution saline abaissé de 10 mL/h par rapport au débit précédent et ce jusqu'à ce que l'incompatibilité physique soit détectée [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. *Anesth Analg.* 2013;116(1):101-6].

#### IV.A.3 Résultats

Les résultats sont reportés dans le tableau 12. Les valeurs initiales de pH des solutions préparées sont 3,47 pour le midazolam à la concentration de 1 mg/mL et 8,36, 8,62 et 8,77 pour le furosémide aux concentrations de 2,5, 5 et 10 mg/mL, respectivement. La solution saline a un pH de 5,62. Pour chaque concentration de furosémide, la plus petite valeur de débit de solution saline empêchant la formation du précipité diffère selon le dispositif de

perfusion. Les valeurs de pH du mélange à la sortie de la ligne associées aux valeurs de plus petit débit de solution saline sont relativement proches, quel que soit le dispositif de perfusion et la combinaison d'accès dans le cas du Multiline utilisés. Le dispositif standard a révélé la formation d'un précipité visible même au débit initial le plus élevé de la solution saline (100 mL/h) et quelle soit la concentration de la solution de furosémide (10, 5 ou 2,5 mg/mL). Le VSET+M n'a pas révélé ni la formation d'un précipité visible ni le dépôt de particules et le nombre moyen de particules non visibles ne dépassait pas les limites de la Pharmacopée Européenne mais seulement pour les solutions de furosémide aux concentrations de 5 et 2,5 mg/mL associées à un débit de solution saline à 100 et 50 mL/h, respectivement. Lorsque les combinaisons d'accès F7/M1 et F6/M2 (combinaisons d'accès les plus proches de l'accès de la solution saline) ont été utilisés pour la perfusion des solutions de furosémide et midazolam, le Multiline a satisfait les deux essais (inspection visuelle et comptage particulaire) quelle soit la concentration de la solution de furosémide. L'utilisation des combinaisons d'accès F7/M1 et F6/M2 permet de réduire considérablement le débit de la solution saline prévenant la formation du précipité (jusqu'à 50, 30 et 20 mL/h pour les concentrations de furosémide à 10, 5 et 2,5 mg/mL, respectivement). Cependant, les résultats pour la dernière combinaison F4/M3 (combinaison d'accès la plus éloignée de l'accès de la solution saline et dont les accès sont très proches) ne sont pas satisfaisants (formation du précipité) malgré un débit de solution saline à 100 mL/h pour les concentrations de furosémide à 10 et 5 mg/mL. Par contre, un tel débit prévient la formation du précipité pour la concentration de furosémide de 2,5 mg/mL. Pour chaque combinaison d'accès du Multiline évaluée, le débit de solution saline satisfaisant les deux essais diffère selon la concentration de la solution de furosémide préparée. Dans tous les cas, lorsque la condition de perfusion satisfait l'essai de l'inspection visuelle, le nombre moyen de particules non visibles était dans les normes définies par la PE.

Concentration du furosémide (mg/mL)	Dispositif de perfusion	Plus petite valeur de débit de solution saline satisfaisant l'inspection visuelle et le comptage particulière (mL/h)	pH (médiane [min ; max]) du mélange à la sortie du dispositif en relation avec la plus petite valeur de débit de solution saline
10,0	Standard	Précipité à 100 mL/h	5,95 [5,68 ; 6,07]
	VSET+M	Précipité à 100 mL/h	5,61 [5,56 ; 5,70]
	Multiline F7/M1 <sup>a</sup>	50	5,48 [5,41 ; 5,71]
	Multiline F6/M2 <sup>a</sup>	60	5,60 [5,49 ; 5,72]
	Multiline F4/M3 <sup>a</sup>	Précipité à 100 mL/h	5,69 [5,51 ; 5,72]
5,0	Standard	Précipité à 100 mL/h	5,92 [5,75 ; 6,02]
	VSET+M	100	5,87 [5,83 ; 5,91]
	Multiline F7/M1 <sup>a</sup>	30	5,41 [5,52 ; 5,35]
	Multiline F6/M2 <sup>a</sup>	30	5,53 [5,47 ; 5,59]
	Multiline F4/M3 <sup>a</sup>	Précipité à 100 mL/h	5,63 [5,54 ; 5,69]
2,5	Standard	Précipité à 100 mL/h	5,77 [5,65 ; 5,89]
	VSET+M	50	5,56 [5,51 ; 5,73]
	Multiline F7/M1 <sup>a</sup>	20	5,37 [5,32 ; 5,83]
	Multiline F6/M2 <sup>a</sup>	20	5,52 [5,49 ; 5,57]
	Multiline F4/M3 <sup>a</sup>	100	5,56 [5,44 ; 5,72]

<sup>a</sup>F7/M1, F6/M2 et F4/M3 : combinaisons d'accès pour la perfusion du furosémide/midazolam évaluées en utilisant le Multiline. La combinaison F7/M1 correspond à la combinaison du furosémide en accès 7 et du midazolam en accès 1, accès les plus proches de celui de la solution saline. La combinaison F6/M2 correspond à la combinaison du furosémide en accès 6 et du midazolam en accès 2, accès à une distance intermédiaire de celui de la solution saline. La combinaison F4/M3 correspond à la combinaison du furosémide en accès 4 et du midazolam en accès 3, accès les plus éloignés de celui de la solution saline et les plus proches entre eux.

**Tableau 12.** Les plus petites valeurs de débit de solution saline (exprimées en mL/h) prévenant l'incompatibilité physique et les valeurs de pH du mélange furosémide/midazolam à la sortie du dispositif de perfusion selon la concentration du furosémide et le dispositif de perfusion considéré.

#### IV.A.4 Discussion

Le but de notre étude était d'évaluer la capacité de dispositifs de perfusion multilumières à prévenir une incompatibilité physico-chimique entre deux médicaments réputés incompatibles (furosémide/midazolam). Nos résultats ont montré que trois facteurs avaient un impact sur la compatibilité physique entre les produits : la concentration du médicament, le débit d'hydratation et la conception du dispositif de perfusion.

Pour le dispositif de perfusion standard (rampe de deux robinets et prolongateur), un précipité était mis en évidence, quelle que soit la concentration du furosémide. Dans des conditions de perfusion spécifiques, l'utilisation de dispositifs de perfusion multilumières ne révélait aucune incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam. Ils étaient même capables de la prévenir : le dispositif à trois lumières (VSET+M) seulement pour la solution de furosémide ayant la plus faible concentration (2,5 mg/mL) et le dispositif à neuf lumières (Multiline) pour la solution de furosémide aux trois concentrations testées (10, 5 et 2,5 mg/mL), bien que ces résultats ont été obtenus avec deux combinaisons d'accès évalués (F7/M1 et F6/M2) alors que la troisième et dernière combinaison (F4/M3) uniquement pour la solution de furosémide à 2,5 mg/mL associée à un débit de solution saline à 100 mL/h.

Notre méthode d'inspection visuelle permettait de détecter la présence ou l'absence de particules visibles selon la condition de perfusion testée. L'incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam est clairement identifiable par tout professionnel de santé même non entraîné à ce type de détection. Les concentrations des médicaments utilisées dans cette étude sont celles retrouvées dans la pratique clinique en perfusion IV continue. La concentration du furosémide variait de 10 à 2,5 mg/mL, alors que celle du midazolam restait constante à 1 mg/mL. Même si aucun précipité n'était visuellement observé, le comptage particulaire pouvait détecter d'éventuelles particules non visibles. Or, tous les échantillons de solution recueillis à la sortie des dispositifs sans particules visibles étaient conformes aux limites de contamination particulaire non visible décrites par la PE. Dans nos conditions

expérimentales, l'absence de particules visibles semble donc prédictive du faible taux de contamination particulaire des échantillons recueillis à la sortie du CVC.

L'incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam étant pH-dépendante, l'impact de la concentration de la solution de furosémide était attendu. En effet, la dilution du furosémide dans le sérum salé engendre une solution alcaline. Le fait de mélanger la solution de furosémide avec une solution acide telle que celle du midazolam diminue le pH du mélange suffisamment pour entraîner la précipitation du furosémide.

Notre principale hypothèse est que les conditions de mélange des fluides diffèrent selon le dispositif de perfusion et selon les accès dans le cas du Multiline, modifiant le temps de contact entre les deux médicaments et la solution saline. Dans le cas de la rampe de robinets avec son prolongateur, le furosémide et le midazolam entrent immédiatement en contact et donc occasionnent la formation d'un précipité du fait qu'ils n'ont pas suffisamment de temps pour être dilués par la solution d'hydratation qui coule en continu sur la voie principale. Dans le cas de dispositifs multilumières, les produits sont séparés jusqu'à ce qu'ils atteignent l'entrée du cathéter. La disposition des lumières influence les conditions du mélange des fluides à la sortie du dispositif entraînant leur dilution par l'hydratation avant qu'ils ne soient en contact. Dans le cas du Multiline, la disposition des lumières est telle que lorsque les deux lumières réservées à la solution saline (une centrale et une périphérique) sont disposées entre les lumières réservées aux médicaments, elles peuvent prévenir le contact entre les solutions concentrées de médicaments jusqu'à leur dilution finale à la sortie du tube par la solution saline. Par conséquent, les conditions sous lesquelles les produits se retrouvent mélangés au niveau du CVC doivent être prises en considération du fait que leur impact semble plus important que celui de la valeur du pH du mélange en sortie de ligne qui reste relativement identique, quel que soit le dispositif et la combinaison d'accès du Multiline. Cette dernière remarque n'est valable que pour les deux combinaisons d'accès situés de chaque côté de l'accès périphérique de l'hydratation et non pour celle où les accès des médicaments sont éloignés de celui de l'hydratation qui joue alors un rôle mineur sur la

séparation des fluides avant leur mise en contact et leur dilution au niveau du cathéter. De plus, ce résultat a été obtenu avec un débit de solution saline acceptable en clinique (100 mL/h), ne dépassant pas 1 200 mL par jour pour le patient.

Cependant, il y existe plusieurs limites à cette étude. Notre travail d'évaluation s'est limité à la combinaison de deux médicaments responsables d'une incompatibilité physique pH-dépendante. Les résultats obtenus peuvent varier avec d'autres combinaisons de médicaments. La concentration du midazolam n'a pas été changée durant toute l'étude pour maintenir un niveau d'acidité élevé. Nos résultats doivent donc être complétés en testant d'autres combinaisons médicamenteuses. Le nombre de trois tests par condition est en accord avec ce qui est décrit dans la PE. Cependant, ce nombre n'est pas suffisant pour une analyse statistique des résultats obtenus, notamment lorsque chaque test entraîne le même résultat. L'inspection visuelle pourrait être plus une méthode qui gagnerait en validité si elle était réalisée par un opérateur ne connaissant pas le dispositif évalué, ni le débit de la solution saline appliqué ni la concentration en furosémide utilisée. De plus, nous avons étudié seulement trois combinaisons d'accès du Multiline. Notre hypothèse sur les conditions de mélange des fluides selon la disposition des lumières doit être confirmée en testant d'autres combinaisons sur le dispositif associées à d'autres débits de solution saline.

L'application clinique directe de cette étude reste limitée car dans nos conditions expérimentales, les perfusions ont été faites *via* un cathéter monolumière. Or, la plupart des patients en services de soins intensifs, recevant simultanément plusieurs solutions médicamenteuses en continu, potentiellement incompatibles, auront probablement un CVC multilumières. Les études sur l'administration de médicaments incompatibles *via* un cathéter multilumières ont montré que les lumières distinctes du cathéter réduisaient le phénomène d'incompatibilité physique entre les médicaments [Collins JL 1991, Reyes G 1999, Jaimovich DG 1990]. Cependant, du fait que le nombre de lumières est bien souvent inférieur au nombre de médicaments à perfuser, le risque d'incompatibilité médicamenteuse est encore présent. Par ailleurs, il semblerait que l'utilisation de cathéters multilumières augmente le

risque infectieux [Bouza E 2010, Zürcher M 2004, Dezfulian C 2003, Templeton A 2008]. Par conséquent, le recours à des dispositifs de perfusion multilumières ouvre une nouvelle voie dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses. De part sa conception, le Multiline est capable de prévenir l'incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam mais il convient de tenir compte de la combinaison d'accès utilisée associée à un débit d'hydratation efficace. Nos résultats obtenus selon des conditions expérimentales bien spécifiques doivent à présent être confirmés par d'autres études in vitro reproduisant des situations courantes dans la pratique clinique (changement de seringues, arrêt et reprise de l'hydratation, changement de débit du médicament) et évaluant d'autres combinaisons médicamenteuses de deux produits voire plus pour valider l'utilisation des dispositifs multilumières comme moyen de prévention efficace des incompatibilités médicamenteuses en clinique.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale : Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. *Anesth Analg.* 2013;116(1):101-6.

Il a également fait l'objet d'une communication affichée : Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of multi-lumen infusion devices on the occurrence of known drug physical incompatibility: a controlled in vitro study. *American Society of Anaesthesiologists* 2012, Washington, EU.



## IV.B Quantification de la perte de médicament lors d'une incompatibilité médicamenteuse : étude *in vitro* avec l'exemple de l'incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam

### IV.B.1 Introduction

L'incompatibilité physico-chimique entre médicaments injectés peut remettre en cause la sécurité et l'efficacité des thérapeutiques IV, en particulier dans les services de réanimation et de soins intensifs [Gikic M 2000, Chiu MF 1997, Kanji S 2010]. En effet, les patients y reçoivent de nombreux médicaments simultanément mais à travers un nombre limité de voies d'accès veineux. Plusieurs thérapeutiques IV sont administrées au patient *via* le même cathéter, augmentant ainsi le risque d'incompatibilité physico-chimique entre les produits perfusés.

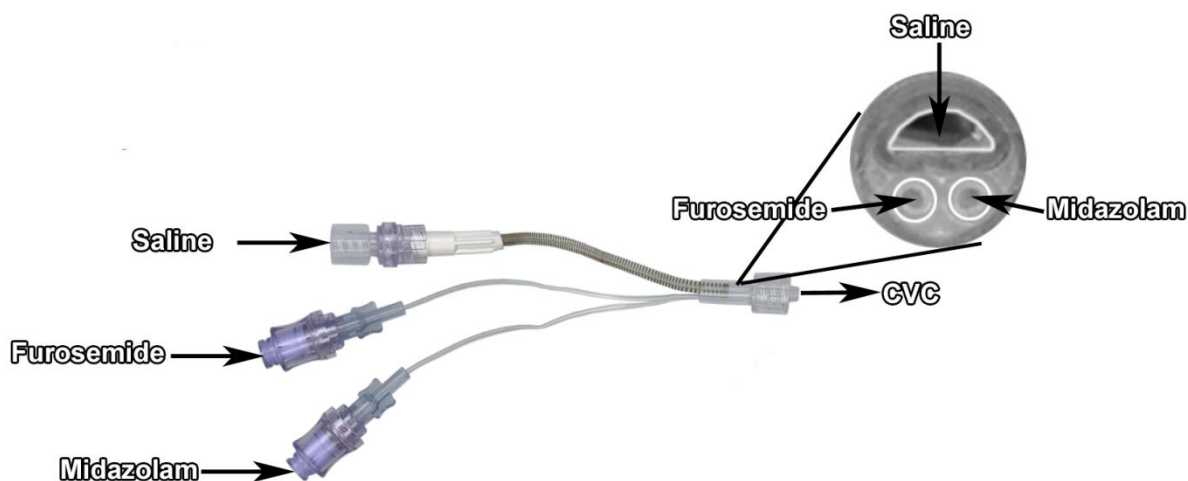
L'incompatibilité physique entre médicaments peut être une réaction visible (précipité, changement de coloration, dégagement gazeux) ou non visible (particules non visibles, adsorption, variations de pH). L'incompatibilité chimique entre produits (hydrolyse, oxydo-réduction) peut avoir de graves conséquences, notamment une perte d'efficacité du médicament injecté du fait d'une réduction de son administration voire une dégradation du PA et/ou la formation de dérivés secondaires toxiques. Les incompatibilités physico-chimiques entre les médicaments injectés ont été mises en évidence dans plusieurs études observationnelles menées dans des services de soins intensifs [Fahimi F 2008, Taxis K 2004, Tissot E 1999, Wirtz V 2003]. L'utilisation de cathéters multilumières est un moyen de prévenir le contact entre médicaments incompatibles mais le nombre de lumières de ces dispositifs est bien souvent inférieur au nombre de produits perfusés. L'ajout d'un filtre sur la ligne de perfusion peut prévenir l'injection de particules au patient. Cependant, ces dispositifs ne sont pas capables de prévenir la diminution des quantités de médicaments administrées résultant de leur incompatibilité entre eux.

Le but de ce travail est d'évaluer et de quantifier *in vitro* l'impact d'une incompatibilité physique entre médicaments sur la quantité de médicament délivrée au patient, en sortie de cathéter.

#### IV.B.2 Matériels et méthodes

Nous avons choisi d'étudier l'incompatibilité physico-chimique entre le furosémide et le midazolam du fait de leur administration fréquente en clinique. Leur incompatibilité est due à une réaction acide-base. A volume équivalent, la solution de leur mélange se traduit par la formation immédiate d'un précipité visible d'aspect blanc laiteux [Trissel LA 2011]. L'incompatibilité furosémide/midazolam étant pH-dépendante, l'impact de la concentration du furosémide est prévisible. Une solution de furosémide à la concentration de 10 mg/ml est une solution alcaline (pH = 8,77). Son mélange avec une solution acide (par exemple une solution de midazolam à 5 mg/mL dont le pH est égal à 3,47) va entraîner une diminution suffisante du pH pour entraîner la précipitation du furosémide [Newton DV 2009]. Les concentrations de furosémide et midazolam ont été déterminées de façon concomitante dans l'échantillon recueilli en sortie de cathéter par spectrophotométrie dans l'UV et analyse des données spectrales par la régression linéaire partielle (couramment appelée par le terme anglo-saxon *Partial Least Square regression* ou régression PLS) [Décaudin B 2009]. Cette technique permet d'analyser l'échantillon sans étape préalable de séparation et ne nécessite qu'un spectrophotomètre UV relié à un logiciel de modélisation de la régression.

Une solution de furosémide (furosémide 10 mg/mL, Renaudin, Ixassou, France), une solution de midazolam (midazolam 5 mg/mL, Mylan, Saint-Priest, France) et une solution saline isotonique (NaCl 0,9 % 500 mL, Freeflex, Fresenius Kabi, Sèvres, France) ont été perfusées simultanément par l'intermédiaire d'un dispositif de perfusion triple lumières (VSET+M; Doran International, Toussieu-Lyon, France) consistant en un tube central avec une VAR pour la perfusion de la solution saline et de deux tubes flexibles de faible volume interne ( $V = 0,046$  mL) réservés à la perfusion des solutions de furosémide et de midazolam, respectivement (figure 51).



**Figure 51.** Représentation schématique du dispositif de perfusion à trois lumières (VSET+M, Doran International, Toussieu-Lyon, France) utilisé par la perfusion simultanée du furosémide, du midazolam et de la solution saline [Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):28].

Un petit prolongateur de diamètre 1 mm et de longueur 25 cm simulant un cathéter veineux central (CVC) a été ajouté à l'extrémité distale du dispositif. Un filtre de porosité 1,2 µm (filtre Pall Lipipor TNA, Pall, Saint-Germain-en-Laye, France) a été ajouté ou non sur la ligne de perfusion. Trois seringues de 50 mL étaient préparées pour chaque test : une première remplie avec la solution de furosémide diluée dans le sérum salé isotonique (NaCl 0,9 %) à une concentration de 10 ou 2,5 mg/mL, une deuxième avec la solution de midazolam diluée dans le sérum salé à une concentration de 1 mg/mL et une troisième avec du sérum salé (solution saline) uniquement. La concentration de chaque solution médicamenteuse préparée était vérifiée préalablement par méthode spectrophotométrique UV avant sa perfusion.

Dans un précédent travail mené en interne [Foinard A 2013], nous avons défini deux conditions de perfusion conduisant ou non à la formation de particules visibles. Le choix des concentrations des solutions médicamenteuses a été déterminé en accord avec la pratique clinique et en l'absence de filtre en ligne :

- 1) Une solution de furosémide à 10 mg/mL perfusée à un débit de 2 mL/h, une solution de midazolam à 1 mg/mL perfusée à 2 mL/h et une solution saline perfusée à 100 mL/h (condition expérimentale conduisant à la formation de particules visibles).
- 2) Une solution de furosémide à 2,5 mg/mL perfusée à un débit de 8 mL/h, une solution de midazolam à 1 mg/mL perfusée à 2 mL/h et une solution saline perfusée à 50 mL/h (condition expérimentale ne conduisant pas à la formation de particules visibles).

La perfusion des solutions était préalablement précédée d'une inspection visuelle et, en l'absence de particules visibles, un échantillon de 25 mL du mélange était recueilli en fin de ligne. Un comptage des particules non visibles était effectué sur cet échantillon à l'aide d'un compteur de particules (modèle APSS-2000, PMT, Dourdan, France). Les tests ont été réalisés dans les conditions décrites dans la monographie 2.9.19 de la PE concernant la contamination particulaire non visible des préparations injectables et préparations pour perfusion [European Pharmacopoeia Commission 2012]. La condition de perfusion était conforme à l'essai de comptage des particules non visibles pour de larges volumes (supérieurs à 100 mL) si le nombre moyen de particules présentes dans l'échantillon examiné n'excédait pas 25/mL pour une taille de particules supérieure ou égale à 10 µm et 3/mL pour une taille de particules supérieure ou égale à 25 µm. Chaque condition de perfusion était soumise au contrôle par inspection visuelle sur un panel de trois tests successifs. Trois comptages particulaires par échantillon étaient réalisés pour la seule condition ne conduisant pas à la formation de particules visibles. Tous les tests ont été effectués à température ambiante (entre 18 et 22 °C).

Notre étude comporte deux parties. Dans la première partie, nous avons revalidé les deux conditions de perfusion définies dans notre précédent travail en suivant la même méthode [Foinard A 2013]. Dans la seconde partie, pour chaque condition de perfusion évaluée, nous avons déterminé les débits massiques du furosémide et du midazolam, en présence ou en l'absence d'un filtre en ligne. Le débit massique d'un médicament (exprimé en mg/h) est

défini comme la quantité de médicament délivrée au patient par unité de temps. Ce paramètre est déterminé à partir de la concentration du médicament mesurée dans les échantillons collectés à la sortie du cathéter. Cinq tests ont été réalisés par condition de perfusion. La concentration de chaque médicament dans l'échantillon recueilli en sortie de cathéter a été calculée par une méthode spectrophotométrique UV à l'aide d'un spectrophotomètre UV (modèle UV-2550, Shimadzu, Marne La Vallée, France) couplée à une analyse des données spectrales obtenues par régression PLS. Toutes les données provenant du spectrophotomètre UV ont été collectées par le logiciel UVProbe version 2.31 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japon). La régression PLS basée sur les spectres UV des mélanges furosémide/midazolam a été utilisée pour déterminer simultanément les concentrations des produits à la sortie du cathéter. La régression PLS couplée à la spectrophotométrie UV constitue une méthode analytique simple, rapide, sensible et robuste pour la quantification de plusieurs composés contenus dans un même échantillon. Ce mode de régression utilise l'ensemble du spectre améliorant ainsi la précision et la qualité prédictive du modèle établi dans lequel chaque valeur d'absorbance pour chaque longueur d'onde est pondérée par un coefficient de régression spécifique à chaque produit. Sur le plan théorique, la régression PLS construit des modèles de régression fondés sur la décomposition de variables en rapport avec deux blocs, matrices X et Y qui contiennent respectivement les variables explicatives,  $x$  et les variables dépendantes,  $y$  [Thomas EV 1990]. Appliquée à la spectrophotométrie UV, les variables  $x$  correspondent aux données issues des spectres et  $y$  aux données issues des concentrations. Pour notre étude, elle a nécessité un appareillage simple : le spectrophotomètre UV couplé au logiciel XLSTAT version 2011.2.01 (Addinsoft, Paris, France) avec module de régression PLS. L'élaboration du modèle constitue une phase cruciale pour de meilleures performances de prédiction. La zone spectrale UV la plus informative à l'élaboration du modèle se situait sur une plage de 220 à 320 nm. La moyenne de recouvrement (exprimée en pourcentage) était de 100,14 % pour le furosémide et 101,25 % pour le midazolam. Les limites de détection des produits au sein des mélanges étaient de 0,19  $\mu\text{g/mL}$  pour le furosémide et 0,36  $\mu\text{g/mL}$  pour le

midazolam. Les limites de quantification étaient de 0,57 µg/mL pour le furosémide et 1,10 µg/mL pour le midazolam. Le débit massique (exprimé en mg/h) a été calculé comme le produit de la concentration du médicament et du débit total (débit de la solution saline plus débit des produits perfusés). Le ratio débit massique observé sur débit massique théorique pour chaque produit (exprimé en pourcentage) a été déterminé par condition de perfusion. Des mesures de pH ont été effectuées sur les échantillons recueillis en fin de ligne à l'aide d'un pH-mètre (modèle PHM201, MeterLab, Radiometer Analytical, Villeurbanne, France). Les résultats ont été exprimés en valeurs moyennes ( $\pm$  écart-type) de valeur de pH.

Le test de Student a été utilisé pour comparer les débits massiques observés et les théoriques mais aussi les données obtenues avec et sans filtre après avoir vérifié par le test de Shapiro-Wilk que les données observées étaient distribuées selon une loi normale. Les résultats ont été exprimés en valeurs moyennes ( $\pm$  écart-type) de débit massique. Le niveau de significativité a été fixé à 0,05.

#### IV.B.3 Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau 13. Pour la condition de perfusion n'entraînant pas la formation de particules visibles, le nombre moyen de particules non visibles était inférieur aux limites définie par la PE selon la taille des particules (18,6 pour une taille de particules supérieure ou égale à 10 µm et 0,4 pour une taille de particules supérieure ou égale à 25 µm).

Par ailleurs, pour les deux médicaments, les débits massiques observés variaient peu avec ou sans filtre en ligne. Dans le cas du midazolam, les débits massiques observés étaient similaires aux valeurs théoriques (ratios proches de 100 %) quelle que soit la condition de perfusion. Dans le cas du furosémide, les débits massiques observés étaient significativement différents des valeurs théoriques, quelle soit la condition de perfusion. La plus petite valeur de débit massique du furosémide a été retrouvée pour la condition de perfusion conduisant à la formation de particules visibles où une perte de 14 % a été

observée par rapport aux valeurs théoriques (ratios égales à 86 % avec ou sans filtre en ligne). Même en l'absence de particules visibles, une perte de furosémide approximativement de 7 à 10 % par rapport aux valeurs théoriques a été observée (ratios égaux à 90 et 93 % avec et sans filtre en ligne, respectivement). Pour les deux conditions de perfusion, l'ajout d'un filtre en ligne n'a pas eu d'impact sur les débits massiques observés des deux médicaments.

	Condition de perfusion ne conduisant pas à la formation de particules visibles		Condition de perfusion conduisant à la formation de particules visibles	
<b>Furosémide</b>				
Concentration dans la seringue (mg/mL)	2.5		10	
Débit (mL/h)	8		2	
Débit massique théorique (mg/h)	20		20	
<b>Midazolam</b>				
Concentration dans la seringue (mg/mL)	1		1	
Débit (mL/h)	2		2	
Débit massique théorique (mg/h)	2		2	
Débit de la solution saline (mL/h)	50		100	
Valeur du pH de la solution du mélange à la sortie du dispositif de perfusion	5,60 (± 0,11)		5,62 (± 0,07)	
<b>Particules</b>				
Visibles	Non		Oui	
Non visibles (en accord avec les limites définies par la Pharmacopée européenne)	Inférieur		Non applicable	
Nombre moyen de particules de taille ≥ 10 µm	18,6			
Nombre moyen de particules de taille ≥ 25 µm	0,4			
<b>Furosémide</b>	<b>Avec filtre</b>	<b>Sans filtre</b>	<b>Avec filtre</b>	<b>Sans filtre</b>
Débit massique observé (mg/h)	18,10 (± 0,77)*	18,64 (± 0,28)*	17,18 (± 0,70)**	17,12 (± 0,63)***
Ratio Observé/Théorique (%)	90 (± 4)	93 (± 1)	86 (± 4)	86 (± 3)
<b>Midazolam</b>	<b>Avec filtre</b>	<b>Sans filtre</b>	<b>Avec filtre</b>	<b>Sans filtre</b>
Débit massique observé (mg/h)	1,91 (± 0,26)	1,92 (± 0,24)	2,08 (± 0,26)	1,98 (± 0,30)
Ratio Observé/Théorique (%)	95 (± 13)	96 (± 12)	104 (± 13)	99 (± 15)

\* Différence significative entre les valeurs de débit massique observées et la valeur théorique (test de Student ; p = 0,005)

\*\* Différence significative entre les valeurs de débit massique observées et la valeur théorique (test de Student ; p = 0,001)

\*\*\* Différence significative entre les valeurs de débit massique observées et la valeur théorique (test de Student ; p < 0,001)

**Tableau 13.** Détermination des débits massiques du furosémide et du midazolam pour les deux conditions de perfusion évaluées (n = 5 tests par condition de perfusion) en présence ou en l'absence d'un filtre en ligne. Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes ± écart-type des débits massiques et des valeurs de pH. Les ratios débit massique observé/débit massique théorique (exprimés en pourcentage) ont été déterminés pour chaque médicament par condition de perfusion.



#### IV.B.4 Discussion

Notre étude met en évidence la réduction des débits massiques en cas d'incompatibilité physique entre deux médicaments. La prévention des incompatibilités constitue un enjeu majeur pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits injectés. Lorsqu'il existe un risque accru d'incompatibilité entre les médicaments injectés, l'utilisation d'un filtre en ligne protège le patient de l'administration de particules à effets délétères. En effet, l'injection de particules chez un patient peut avoir de graves conséquences comme l'obstruction du cathéter, la perte d'efficacité du médicament, la formation de dérivés toxiques ou encore la survenue d'embolies. Cependant, un filtre en ligne ne prévient pas la perte de médicament résultant de la formation d'un précipité. Dans notre étude, la précipitation du furosémide responsable de la formation de particules visibles et/ou non visibles entraîne une perte du médicament estimée entre 10 et 15 % pour le patient. Ce phénomène n'est pas dû à une interaction avec le filtre car des résultats similaires ont été observés avec ou sans filtre. Le furosémide est davantage concerné par son incompatibilité avec le midazolam, le pH du mélange étant acide (tableau 5). Or, le furosémide dans sa forme acide est peu soluble en solution aqueuse [Rowbotham PC 1976]. Une substance soluble dans l'eau doit être sous sa forme ionisée, ce qui n'est pas le cas ici avec le furosémide [Newton DW 2009]. L'impact des conditions du mélange (concentration et débit des médicaments) sur la formation des particules doit être également pris en considération, les valeurs de pH des mélanges étant similaires. Cette réduction de la quantité médicamenteuse délivrée a un impact clinique limité dans le cas du furosémide. Cependant, nos résultats soulèvent la question pour d'autres mélanges de médicaments acides (amiodarone, ciprofloxacine, dobutamine, midazolam, noradrénaline) et alcalins (aciclovir, furosémide, phénytoïne) conduisant à des incompatibilités physiques. La principale conséquence pour le patient est l'échec des thérapeutiques IV particulièrement grave dans le cas de médicaments à faible marge thérapeutique.

Notre étude présente quelques limites. Notre méthodologie s'est limitée à l'évaluation d'une combinaison de deux médicaments induisant une incompatibilité pH-dépendante. Or, nos

résultats peuvent changer avec d'autres combinaisons de médicaments. Ils doivent donc être confirmés par l'évaluation d'autres associations de plus de deux médicaments, ayant une grande différence de pH parmi ceux utilisés fréquemment dans les services de réanimation et de soins intensifs.

Au final, l'incompatibilité physique entre deux médicaments peut conduire à une réduction significative des quantités de produit délivrées au patient, même en l'absence de particules visibles. Les soignants doivent donc être attentifs aux conditions de perfusion de plusieurs médicaments administrés simultanément, l'absence de précipitation n'étant pas forcément synonyme de l'absence de réaction physique entre les produits perfusés.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale : Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):28.

Il a également fait l'objet d'une communication affichée : Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. European Society of Clinical Pharmacy 2012, Barcelone, Espagne.

# CONCLUSION

## V Conclusion

Parmi les données de la littérature concernant les paramètres influençant le débit massique des solutions médicamenteuses perfusées au patient par voie IV, la plupart des études retenues évoquent la place prépondérante des dispositifs médicaux. Cependant, peu d'études cliniques récentes évaluent comme critère principal les paramètres liés au débit. Il s'agit bien souvent de données *in vitro* relativement anciennes. Or, certains de ces paramètres comme le volume interne et/ou les temps de démarrage sont déterminants pour garantir la bonne efficacité des thérapeutiques IV. Par ailleurs, les études évaluant le débit massique de produits en sortie de tubulure sont rares et effectuées dans des conditions opératoires bien définies. Les travaux présentés dans ce mémoire sont contributifs dans la mesure où ils évaluent en dynamique le débit massique d'un voire plusieurs produits administrés simultanément à travers un dispositif multilumières en sortie de cathéter. Ils ont permis d'évaluer l'impact de ces dispositifs multilumières dans la prévention des variations non souhaitées de débit massique et des incompatibilités médicamenteuses, favorisées dans les deux cas par un contexte de multiperfusion.

La première partie de nos travaux a montré l'intérêt de ces dispositifs innovants dans la prévention des variations intempestives de débit massique médicamenteux à travers l'évaluation de dispositifs médicaux de perfusion à très faible volume mort dans cette problématique. Le premier travail a montré *in vitro* la capacité d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières à très faible volume interne (Edelvaiss Multiline-8) à prévenir les variations intempestives de débit massique dans un contexte de multiperfusion et lors d'un arrêt/reprise de l'hydratation, par rapport à un dispositif de perfusion "standard" monolumière (rampe de robinets et prolongateur). L'utilisation du Edelvaiss Multiline-8 a ainsi permis de réduire significativement les perturbations de débit massique induites par une perfusion multiple et par l'arrêt puis la reprise de l'hydratation mais aussi d'atteindre le plateau d'équilibre du débit massique souhaité plus rapidement par rapport à d'autres dispositifs de perfusion, ayant un volume interne plus élevé.

Le second travail a montré *in vitro* l'impact de la conception du montage de perfusion sur la précision des doses de morphine administrées en analgésie contrôlée par le patient ou PCA (*Patient-controlled analgesia*). Cette étude est la première à évaluer l'impact d'un montage en Y à faible volume interne sur la précision des doses de morphine administrées par une pompe PCA. Elle a mis en évidence que la précision de la dose de morphine s'améliore durant les bolus et que la délivrance de morphine est réduite durant les périodes réfractaires avec le montage en Y à faible volume interne. Par ailleurs, un volume interne plus élevé a un impact sur le temps nécessaire pour atteindre la concentration souhaitée. Ce travail a donc permis de conclure qu'un montage de perfusion en Y avec un faible volume interne est à présent recommandé pour une administration par PCA associée à la perfusion d'une solution d'hydratation à un débit de 50 mL/h et une période réfractaire de 5 minutes pour améliorer la précision de la dose de morphine délivrée en PCA.

Sur la base de ces données, il est possible d'affirmer que l'utilisation de dispositifs médicaux de perfusion avec des volumes internes élevés influence grandement le débit massique. En revanche, l'utilisation de dispositifs à très faible volume interne minimise les conséquences cliniques.

La seconde partie de nos travaux a permis de conclure sur l'intérêt d'une nouvelle voie dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses, utilisant des dispositifs médicaux multilumières. Le premier travail mené dans cette thématique a ainsi montré *in vitro* la capacité d'un nouveau dispositif de perfusion multilumières à prévenir les incompatibilités médicamenteuses au travers de l'étude de l'incompatibilité physico-chimique entre deux médicaments réputés incompatibles (furosémide/midazolam). Nos résultats ont montré que trois facteurs impactent sur la compatibilité physique entre les produits : la concentration du médicament, le débit d'hydratation et la conception du dispositif de perfusion. Pour le dispositif de perfusion standard (rampe de deux robinets et prolongateur), la précipitation se produit, quelle que soit la concentration du furosémide. Dans des conditions de perfusion spécifiques, l'utilisation de dispositifs de perfusion multilumières ne révèle aucune

incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam. Ils sont même capables de la prévenir. Notre principale hypothèse est que les conditions de mélange des fluides diffèrent selon le dispositif de perfusion, modifiant le temps de contact entre les deux médicaments et la solution saline. Dans le cas de la rampe de robinets avec son prolongateur, le furosémide et le midazolam entrent immédiatement en contact et donc précipitent du fait qu'ils n'ont pas suffisamment de temps pour être dilués par l'hydratation qui coule en continu sur la voie principale. Dans le cas de dispositifs multilumières, les produits sont séparés jusqu'à ce qu'ils atteignent l'entrée du cathéter. La disposition des lumières influence les conditions de mélange des médicaments à la sortie du dispositif de perfusion, entraînant leur dilution par l'hydratation avant qu'ils ne soient en contact.

Le second travail a permis de quantifier la perte de médicament lors d'une incompatibilité médicamenteuse avec l'exemple de l'incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam. Notre étude a révélé que l'incompatibilité physique entre deux médicaments peut conduire à une réduction significative des quantités de produit délivrées au patient, même en l'absence de particules visibles. En effet, la formation d'un précipité de furosémide responsable de la formation de particules visibles et/ou non visibles a entraîné une perte de médicament estimée entre 10 et 15 % en présence de midazolam. La prévention des incompatibilités constitue un enjeu majeur pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits injectés. Les soignants doivent être attentifs aux conditions de perfusion de médicaments co-perfusés et ayant une grande différence de pH, l'absence de précipité n'étant pas forcément synonyme de l'absence de réaction physique entre les produits perfusés.

Les résultats de l'ensemble de ces études menées *in vitro* doivent être validés *in vivo* en milieu clinique afin de déterminer les éventuelles conséquences du choix du dispositif sur l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques IV administrées au patient. Pour chaque étude, il sera nécessaire de définir préalablement le paramètre clinique le plus pertinent pour définir un protocole d'évaluation en pratique clinique.

Actuellement, nos travaux de recherche sont consacrés entièrement à la néonatalogie où les variations de débit massique sont fréquentes et la survenue d'incompatibilités médicamenteuses courantes de part le nombre très limité de voies d'accès veineux. Ces phénomènes remettent en cause l'efficacité thérapeutique des traitements administrés et sont donc particulièrement graves dans cette population de patients vulnérables et instables sur le plan clinique. Le but de nos travaux dans ce domaine est d'optimiser la préparation et l'administration des médicaments injectables pour garantir l'efficacité des thérapeutiques IV chez les nouveau-nés.

## REFERENCES



## VI Références

- Angle JF, Matsumoto AH, Skalak TC, et al. Flow characteristics of peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8(4):569-77.
- Argaud L, Cour M, Martin O, et al. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. *Crit Care* 2007;11(6):R133.
- Arino M, Barrington JP, Morrison AL, et al. Management of the changeover of inotrope infusions in children. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20(5):275-80.
- Arwood LL, Cordero L Jr, Visconti JA. Effect of intravenous tubing lumen diameter on drug delivery. *Dev Pharmacol Ther* 1984;7(4):259-62.
- Baaske DM, Amann AH, Wagenknecht DM, et al. Nitroglycerin compatibility with intravenous fluid filters, containers, and administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1980;37(2):201-5.
- Ball PA. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6(3):319-25.
- Bapteste L, Mohammedi I, Allaouchiche B. Nearly one fifth of active products are not infused to patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(6):514.
- Barcelona SL, Vilich F, Coté CJ. A comparison of flow rates and warming capabilities of the Level 1 and Rapid Infusion System with various-size intravenous catheters. *Anesth Analg* 2003;97(2):358-63.
- Barranco Ruiz F, Sánchez Alarcón MA, Lesmes Serrano A, et al. Loss of intravenous nitroglycerin administered with polyvinyl chloride infusion systems. *Med Clin (Barc)* 1991 2;96(4):129-31.
- Bartels K, Moss DR, Peterfreund RA. An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. *Anesth Analg* 2009;109(4):1156-61.

- Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, et al. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(19):1834-40.
- Bethune K, Allwood M, Grainger C, et al; British Pharmaceutical Nutrition Group Working Party. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition* 2001;17(5):403-8.
- Boehne M, Jack T, Köditz H, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr* 2013;13:21.
- Bouza E, Guembe M, Muñoz P. Selection of the vascular catheter: can it minimise the risk of infection? *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 Suppl 2:S22-5.
- Brotschi B, Grass B, Weiss M, et al. In-line filter included into the syringe infusion pump assembly reduces flow irregularities. *Intensive Care Med* 2012;38(3):518-22.
- Butler DL, Munson JM, DeLuca PP. Effect of inline filtration on the potency of low-dose drugs. *Am J Hosp Pharm* 1980;37(7):935-41.
- Cant AJ, Lenney W, Kirkham N. Plastic material from a syringe causing fatal bowel necrosis in a neonate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6627):968-9.
- Capes DF, Dunster KR, Sunderland VB, et al. Fluctuations in syringe-pump infusions: association with blood pressure variations in infants. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(15):1646-53.
- Caruba T, Havard L, Gillaizeau F, et al. Evaluation of flow rate regulators for intravenous infusion. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(11):936-42.
- Cayot-Constantin S, Constantin JM, Perez JP, et al. Assessment of the usefulness to use a software supervising continuous infusion rates of drugs administered with pumps in ICU and estimation of the frequency of rate of administration errors. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29(3):204-8.

- Cazalaà JB, Fougère S, Barrier G. Electric infusion devices. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13(3):350-9.
- Cazalaà JB, Fougère S, Barrier G. Electric infusion devices: criteria of choice and comparative analysis of 45 models available in France. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994a;13(3):336-49.
- Chan S, Chen PP, Chui PT, et al. Unintentional bolus with Graseby 9300 pump. *Anaesth and Intensive Care* 1998;26(1):117.
- Chiu MF, Schwartz ML. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(1):64-5.
- Clarke EW, Jamison JP, Quartey-Papafio JB. Impairment of flow in routine gravity-fed intravenous infusions to surgical patients. *Clin Sci (Lond)* 1979;57(6):515-20.
- Collins JL, Lutz RJ. In vitro study of simultaneous infusion of incompatible drugs in multilumen catheters. *Heart Lung* 1991;20(3):271-7.
- Cour M, Hernu R, Bénét T, et al. Benefits of smart pumps for automated changeovers of vasoactive drug infusion pumps: a quasi-experimental study. *Br J Anaesth* 2013;111(5):818-24.
- Corbineau E. Indications et utilisation des valves de perfusion uni et bidirectionnelles. *JNHH - XIIème Journée Nantaise d'Hygiène Hospitalière*. Novembre 2012.
- Crass RE, Vance JR. In vivo accuracy of gravity-flow i.v. infusion systems. *Am J Hosp Pharm* 1985;42(2):328-31.
- Davey C, Stather-Dunn T. Very small air bubbles (10-70  $\mu$ L) cause clinically significant variability in syringe pump fluid delivery. *J Med Eng Technol* 2005;29(3):130-6.
- Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D, et al. Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth Analg* 2009;109(4):1147-55.

- De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, et al. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci* 2010;32(4):520-9.
- Demoruelle JL, Harrison WL, Flora RE. Flow rate maintenance and output of intravenous fluid administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1975;32(2):177-85.
- Dezfulian C, Lavelle J, Nallamotheu BK, et al. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2003;31(9):2385-90.
- Djian C, Nicolas C, Janoly-Dumenil A, et al. Régulateur de débit : mise en évidence du mésusage par une enquête de pratiques et propositions d'actions correctives. *Pharm Clin* 2008;27(2):65-72.
- Donald AI, Chinthamunedi MP, Spearritt D. Effect of changes in syringe driver height on flow: a small quantitative study. *Crit Care Resusc* 2007 Jun;9(2):143-7.
- Dönmez A, Araz C, Kayhan Z. Syringe pumps take too long to give occlusion alarm. *Paediatr Anaesth* 2005;15(4):293-6.
- Doyle DJ, Vicente KJ. Patient-controlled analgesia. *CMAJ*. 2001;164(5): 620-1.
- Dutky PA, Stevens SL, Maull KI. Factors affecting rapid fluid resuscitation with large-bore introducer catheters. *J Trauma* 1989;29(6):856-60.
- Eckle VS, Grasshoff C. Precipitation of piritramide and cefazolin. Study of the dependence on concentration and pH. *Anaesthesist* 2013;62(11):898-901.
- Elad D, Zaretsky U, Heller O. Hydrodynamic evaluation of intravenous infusion systems. *Ann Emerg Med* 1994;23(3):457-63.
- Elannaz A, Chaumeron A, Viel E, et al. Morphine overdose due to cumulative errors leading to ACP pump dysfunction. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(11):1073-5.
- Eling RF, Brissie EO. Intravenous infusion of drugs by a retrograde technique. *Am J Hosp Pharm* 1974;31(8):740-2.

- European Pharmacopoeia Commission. Particulate contamination: sub-visible particles. Chapter 2.9.19. In: European Pharmacopoeia. 7th Edition (7.5). Edited by Council of Europe. Strasbourg; 2012:3559-62.
- Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, et al. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care* 2008;21(2):110-6.
- Ferenchak P, Collins JJ Jr, Morgan A. Drop size and rate in parenteral infusion. *Surgery* 1971;70(5):674-7.
- Flack FC, Whyte TD. Behaviour of standard gravity-fed administration sets used for intravenous infusion. *Br Med J* 1974;3(5928):439-43.
- Flack FC, Whyte TD. Variations of drop size in disposable administration sets used for intravenous infusion. *J Clin Pathol* 1975;28(6):510-2.
- Fleur F, Faure P, Monnier C, et al. Non-reusable regulators of perfusion. *Agressologie* 1988;29(12):841-7.
- Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, et al. Impact of infusion set characteristics on the accuracy of patient-controlled morphine administration: a controlled in-vitro study. *Anaesthesia* 2014;69(2):131-6.
- Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, et al. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(9):e107-12.
- Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, et al. The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. *Anesth Analg* 2013;116(1):101-6.
- Foster J, Richards R, Showell M. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005248.

- Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, et al. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics* 1998;102(6):1401-6.
- Furberg H, Jensen AK, Salbu B. Effect of pretreatment with 0.9% sodium chloride or insulin solutions on the delivery of insulin from an infusion system. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(9):2209-13.
- Gauger LJ, Cary JD. The theory and practice of retrograde infusion: influence of tube diameter on drug delivery. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(7-8):616-22.
- Geater RE, Leff RD, Roberts RJ. Factors affecting drug delivery from a syringe-pump infusion set. *Am J Hosp Pharm* 1985;42(11):2510-3.
- Georgin D, Natan J, Szymczak H. Perfusion : état de l'art, contrôle qualité. Projet Master Management des Technologies en Santé (MTS), Université de Technologie de Compiègne, 2004-2005. Disponible sur : <http://www.utc.fr/~farges/>
- 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(3):88-91.
- Goldberg PA, Kedves A, Walter K, et al. "Waste not, want not": determining the optimal priming volume for intravenous insulin infusions. *Diabetes Technol Ther* 2006;8(5):598-601.
- Goodie DB, Philip JH. An analysis of the effect of venous resistance on the performance of gravity-fed intravenous infusion systems. *J Clin Monit* 1994;10(4):222-8.
- Grey TC, Sweeney ES. Patient-Controlled Analgesia. *Journal of the American Medical Association* 1988;259:2240.
- Gundersen J. Pitfalls in drip-infusion technique. A new device for automatic control of infusion rate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1972;16(2):117-22.

- Hall JM, Roberts FL. An investigation into the reduction in flow rate of intravenous fluid by antireflux valves. *Anaesthesia* 2005;60(8):797-800.
- Haute Autorité de Santé. Evaluation des dispositifs médicaux pour la perfusion à domicile. Septembre 2010.
- Health Equipment Information. Evaluation of infusion pumps and controllers. Eight report. HEI, 193:1989.
- Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2005;32(1):141-56.
- Hertzell C, Sousa VD. The use of smart pumps for preventing medication errors. *J Infus Nurs* 2009;32(5):257-67.
- Hewson M, Nawadra V, Oliver J, et al. Insulin infusions in the neonatal unit: delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health* 2000;36(3):216-20.
- Hodge D 3rd, Fleisher G. Pediatric catheter flow rates. *Am J Emerg Med* 1985;3(5):403-7.
- Hook I. Administration sets for intravenous fluids used in the Republic of Ireland. *International Journal of Pharmaceutics* 1978;1(2):105-120.
- Höpner JH, Schulte A, Thiessen J, et al. Preparation of a compatibility chart for intravenous drug therapy in neonatal and pediatric intensive care units. *Klin Padiatr* 2007;219(1):37-43.
- Hoskin PJ, White IG, Hanks GW. Syringe drivers. *Anaesthesia*. 1988;43(8):708.
- Hurlbut JC, Thompson S, Reed MD, et al. Influence of infusion pumps on the pharmacologic response to nitroprusside. *Crit Care Med* 1991;19(1):98-101.
- Hutton P, Thornberry EA. Factors affecting delivery of drug through extension tubing. *Br J Anaesth* 1986;58(10):1141-8.
- Igarashi H, Obata Y, Nakajima Y, et al. Syringe pump displacement alters line internal pressure and flow. *Can J Anaesth* 2005;52(7):685-91.
- Ingles D. Kinking of medical tubes. *Med Device Technol* 2004;15(4):12-3.

- Insel J, Weissman C, Kemper M, et al. Cardiovascular changes during transport of critically ill and postoperative patients. *Crit Care Med* 1986;14(6):539-42.
- Iserson KV, Criss E. Combined effect of catheter and tubing size on fluid flow. *Am J Emerg Med* 1986;4(3):238-40.
- Iserson KV, Reeter AK, Criss E. Comparison of flow rates for standard and large-bore blood tubing. *West J Med* 1985;143(2):183-5.
- Jackson C, Fong M. Siphoning from a syringe pump: a cause of sudden overdose. *Anaesth Intensive Care* 1983;11(3):244-5.
- Jack T, Boehne M, Brent BE, 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(6):1008-16.
- Jaimovich DG, Rose WW. In vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs via a double-lumen peripheral catheter. *Crit Care Med* 1990;18(10):1164-6.
- Jayanthi NV, Dabke HV. The effect of IV cannula length on the rate of infusion. *Injury* 2006;37(1):41-5.
- Jones BR, Scheller MS. Flow increases with an enlarging intravenous catheter. *J Clin Anesth* 1992;4(2):120-2.
- Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen TW. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child* 2010;95(9):745-8.
- Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, et al. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. *J Pharm Biomed Anal* 2005;37(2):259-64.
- Kanji S, Lam J, Goddard RD, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother* 2013;47(5):637-43.



- Kanji S, Lam J, Johanson C, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38(9):1890-8.
- Kanke M, Eubanks JL, DeLuca PP. Binding of selected drugs to a "treated" inline filter. *Am J Hosp Pharm* 1983;40(8):1323-8.
- Kern H, Kuring A, Redlich U, et al. Downward movement of syringe pumps reduces syringe output. *Br J Anaesth* 2001;86(6):828-31.
- Kim DW, Steward DJ. The effect of syringe size on the performance of an infusion pump. *Paediatr Anaesth* 1999;9(4):335-7.
- Kitrenos JG, Jones M, McLeod DC. Comparison of selected intravenous infusion pumps and rate regulators. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1978;35(3):304-10.
- Klem SA, Farrington JM, Leff RD. Influence of infusion pump operation and flow rate on hemodynamic stability during epinephrine infusion. *Crit Care Med* 1993;21(8):1213-7.
- Kluger MT, Owen H. Antireflux valves in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1990;45(12):1057-61.
- Knight RJ. Flow-rates through disposable intravenous cannulae. *Lancet* 1968;2(7569):665-7.
- Knowles JB, Cusson G, Smith M, et al. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13(2):209-13.
- Koren G, Rajchgot P, Harding E, et al. Evaluating a filter device used for intermittent intravenous drug delivery to newborn infants. *Am J Hosp Pharm* 1985;42(1):106-8.
- Krauskopf KH, Rauscher J, Brandt L. Disturbance of continuous, pump administration of cardiovascular drugs by hydrostatic pressure. *Anaesthesist* 1996;45(5):449-52.

- Kubajak CA, Leff RD, Roberts RJ. Influence of physical characteristics of intravenous systems on drug delivery. *Dev Pharmacol Ther* 1988;11(4):189-95.
- La Cour D. Drop size in disposable sets for intravenous infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1965;9(3):145-54.
- Landow L, Shahnarian A. Efficacy of large-bore intravenous fluid administration sets designed for rapid volume resuscitation. *Crit Care Med* 1990;18(5):540-3.
- Lannoy D, Décaudin B, Dewulf S, et al. Infusion set characteristics such as antireflux valve and dead-space volume affect drug delivery: an experimental study designed to enhance infusion sets. *Anesth Analg* 2010;111(6):1427-31.
- Lannoy D, Décaudin B, Simon N, et al. The impact on drug mass flow rate of interrupting and resuming carrier fluid flow: an in vitro study on a very low dead-space volume infusion set. *Anesth Analg* 2012;114(2):328-32.
- Lannoy D. Optimisation de la qualité et de l'efficacité des dispositifs médicaux de perfusion simple et complexe. Thèse de doctorat, Université du Droit et de la Santé (Lille), Ecole Doctorale Biologie Santé (Lille), 2010.
- Lee MG. Sorption of four drugs to polyvinyl chloride and polybutadiene intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(8):1945-50.
- Leeson-Payne CG, Towell T. Magnetic mayhem. *Anaesthesia* 1996;51(11):1081-2.
- Leff RD. Features of i.v. devices and equipment that affect i.v. drug delivery. *Am J Hosp Pharm* 1987;44(11):2530-3.
- Leff RD, Roberts RJ. Problems in drug therapy for pediatric patients. *Am J Hosp Pharm* 1987;44(4):865-70.
- Leff RD, Stull JC. Accuracy, continuity, and pattern of flow from five macrorate infusion pumps. *Am J Hosp Pharm* 1988;45(2):361-5.
- Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, et al. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 15;165(4):514-20.

- Levi DS, Peterson N, Shah SD, et al. Connecting multiple low-flow intravenous infusions in the newborn: problems and possible solutions. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(2):275-81.
- Libert N, Dumenil AS, de Rudnicki S, et al. Intérêt des perfusions encadrées par logiciel : évaluation en utilisation comme boîte noire. Poster. SFAR 2013.
- Liu D, Keijzers G. Do SmartSite antireflux valves limit the flow rate of 0.9% normal saline through intravenous cannulas? *Eur J Emerg Med* 2013;20(2):123-5.
- Lönnqvist PA, Löfqvist B. Design flaw can convert commercially available continuous syringe pumps to intermittent bolus injectors. *Intensive Care Med* 1997;23(9):998-1001.
- Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg* 2005;100(4):1048-55.
- Lovich MA, Kinnealley ME, Sims NM, et al. The delivery of drugs to patients by continuous intravenous infusion: modeling predicts potential dose fluctuations depending on flow rates and infusion system dead volume. *Anesth Analg* 2006;102(4):1147-53.
- Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM, et al. Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. *Crit Care Med* 2007;35(12):2792-8.
- Maddock A, Li L. Re-inventing the piston pump. *Anaesthesia* 2014;69(4):387.
- Ma H, Lovich MA, Peterfreund RA. Quantitative analysis of continuous intravenous infusions in pediatric anesthesia: safety implications of dead volume, flow rates, and fluid delivery. *Paediatr Anaesth* 2011;21(1):78-86.
- Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Fernández-Llamazares CM, et al. Developing a drug library for smart pumps in a pediatric intensive care unit. *Artif Intell Med* 2012;54(3):155-61.

- Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo AC, López-Herce J, et al. Impact of implementing smart infusion pumps in a pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(21):1897-906.
- Mateer JR, Thompson BM, Tucker J, et al. Effects of high infusion pressure and large-bore tubing on intravenous flow rates. *Am J Emerg Med* 1985;3(3):187-9.
- Maury E, Vitry P, Galbois A, et al. Continuous insulin administration via complex central venous catheter infusion tubing is another risk factor for blood glucose imbalance. A retrospective study. *Ann Intensive Care* 2012 Jun 14;2(1):16.
- Mavoungou P, Gottot S. La perfusion intraveineuse. Juin 2003. Disponible sur <http://devsante.org/base-documentaire/actes-techniques/la-perfusion-intraveineuse>. Consulté le 06 janvier 2014.
- McCarroll C, McAtamney D, Taylor R. Alteration in flow delivery with antisiphon devices. *Anaesthesia* 2000;55:355-357.
- McCollom RA, Lange B, Bryson SM, et al. Polyvinylchloride containers do not influence the hemodynamic response to intravenous nitroglycerin. *Can J Hosp Pharm* 1993;46(4):165-70.
- McNearney T, Bajaj C, Boyars M, et al. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci* 2003;48(7):1352-4.
- McPherson D. Is flow really laminar in a piston pump infusion? *Anaesthesia* 2014;69(4):387-8.
- McPherson D, Adekanye O, Wilkes AR, et al. Fluid flow through intravenous cannulae in a clinical model. *Anesth Analg* 2009;108(4):1198-202.
- Meissner B, Hicks RW, Sikirica V, et al. The Rate and Costs Attributable to Intravenous Patient-Controlled Analgesia Errors. *Hospital Pharmacy* 2009;44:312-24.
- Merrick IM, Merrick TE. Comparison of drop sizes of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1980;37(10):1346-50.

- Miller DR. Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. *Canadian Journal of Anesthesia* 1994;41(7):639-51.
- Millikan JS, Cain TL, Hansbrough J. Rapid volume replacement for hypovolemic shock: a comparison of techniques and equipment. *J Trauma* 1984;24(5):428-31.
- Murdoch LJ, Cameron VL. Smart infusion technology: a minimum safety standard for intensive care? *Br J Nurs* 2008;17(10):630-6.
- Murphy RS, Wilcox SJ. High risk infusions--accuracy compromised by changes in patient venous pressure. *J Med Eng Technol* 2009;33(6):470-4.
- Murphy RS, Wilcox SJ. The link between intravenous multiple pump flow errors and infusion system mechanical compliance. *Anesth Analg* 2010;110:1297-302.
- Möller JC, Reiss I, Schaible T. Vascular access in neonates and infants--indications, routes, techniques and devices, complications. *Intensive Care World* 1995;12(2):48-53.
- Moorhatch P, Chiou WL. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. I. Sorption studies on 17 drugs. *Am J Hosp Pharm* 1974;31(1):72-8.
- Moss DR, Bartels K, Peterfreund GL, et al. An in vitro analysis of central venous drug delivery by continuous infusion: the effect of manifold design and port selection. *Anesth Analg* 2009;109(5):1524-9.
- Moynihan B. Polymer suppliers and medical plastics: problems and opportunities. *Med Device Technol* 1997;8(8):14-7.
- Nazeravich DR, Otten NH. Effect of inline filtration on delivery of gentamicin at a slow infusion rate. *Am J Hosp Pharm* 1983;40(11):1961-4.
- Neal D, Lin JA. The effect of syringe size on reliability and safety of low-flow infusions. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(5):592-6.
- Neff TA, Fischer JE, Schulz G, et al. Infusion pump performance with vertical displacement: effect of syringe pump and assembly type. *Intensive Care Med* 2001b;27(1):287-91.

- Neff T, Fischer J, Fehr S, et al. Start-up delays of infusion syringe pumps. *Paediatr Anaesth* 2001a;11(5):561-5.
- Neff SB, Neff TA, Gerber S, et al. Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24(7):602-8.
- Newall F, Ranson K, Robertson J. Use of in-line filters in pediatric intravenous therapy. *J Intraven Nurs* 1998;21(3):166-70.
- Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(4):348-57.
- Niël-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ. Should in-line filters be used in peripheral intravenous catheters to prevent infusion-related phlebitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2010;110(6):1624-9.
- No authors listed. Syringe infusion pumps with dose error reduction systems. *Health Devices* 2008;37(2):33-51.
- Noirot MT, Freysz M, Letourneau B, et al. Technical constraints in rapid vascular fluid replacement. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9(5):433-42.
- Onajin-Obembe BO. Gravimetric intravenous anaesthesia: a practical solution. *West Afr J Med* 2008;27(4):271-2.
- Oualha M, Capelo M, Spreux-Varoquaux O, et al. Delay and stability of central venous administration of norepinephrine in children: a bench study. *Eur J Pediatr* 2014;173(1):69-73.
- Owen-Falkenberg AP, Moller J, Owen-Falkenberg T. Micro-drop size and intravenous administration of sedative-anaesthetic solutions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28(5):576-7.
- Peterfreund RA, Philip JH. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. *Expert Opin Drug Deliv* 2013;10(8):1095-108.

- Philip JH. Model for the physics and physiology of fluid administration. *J Clin Monit* 1989;5(2):123-34.
- Philip BK, Philip JH. Characterization of flow in intravenous catheters. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33(5):529-31.
- Philip BK, Philip JH. Characterization of flow in intravenous infusion systems. *IEEE Trans Biomed Eng* 1983;30(11):702-7.
- Philip BK, Philip JH. Prediction of flow capability in intravenous infusion systems: implications for fluid resuscitation. *J Clin Monit* 1990;6(2):113-7.
- Pierce ET, Kumar V, Zheng H, Peterfreund RA. Medication and volume delivery by gravity-driven micro-drip intravenous infusion: potential variations during "wide-open" flow. *Anesth Analg* 2013;116(3):614-8.
- Pinget Y. Evaluation de la qualité des sets de perfusion. Université de Genève, 2005: 1-167
- Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, et al. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child* 1992;67(12):1475-7.
- Ramasethu J. Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2008;35(1):199-222.
- Rapp RP, Rapp DA, Bivins BA, et al. Comparative accuracy of five intravenous-fluid controllers. *Am J Hosp Pharm* 1984;41(12):2634-41.
- Reddick AD, Ronald J, Morrison WG. Intravenous fluid resuscitation: was Poiseuille right? *Emerg Med J* 2011;28(3):201-2.
- Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. 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* 1999;115(3):892-5.
- Reyes G, Mander GS, Husayni TS, et al. In-vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs in a central venous catheter with a decreased port to port distance. *Crit Care* 1999;3(1):51-53.

- Richards J, Gould K, Bain HH, et al. Failure of gentamicin when injected through 0.2 micron filter. *Lancet* 1988;2(8623):1309-10.
- Roberts MS, Cossum PA, Galbraith AJ, et al. The availability of nitroglycerin from parenteral solutions. *J Pharm Pharmacol* 1980;32(4):237-44.
- Roberts RJ. Intravenous administration of medication in pediatric patients: problems and solutions. *Pediatr Clin North Am* 1981;28(1):23-34.
- Rooke GA, Bowdle A. Syringe pumps for infusion of vasoactive drugs : mechanical idiosyncrasies and recommended operating procedures. *Anesth Analg* 1994;78(1):150-6.
- Rosen KR, Rosen DA. Comparative flow rates for small bore peripheral intravenous catheters. *Pediatr Emerg Care* 1986;2(3):153-6.
- Rothen HU, Lauber R, Mosimann M. An evaluation of the Rapid Infusion System. *Anaesthesia* 1992;47(7):597-600.
- Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, et al. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33(3):533-40.
- Rouleau A, Roos S, Mazraani M, et al. Bulles et bas débit : un cas de matériovigilance. Octobre 2012. Disponible sur <http://www.euro-pharmat.com/documents/135posterlille.pdf>. Consulté le 21 mars 2014.
- Rowbotham PC, Stanford JB, Sugden JK: Some aspects of the photochemical degradation of furosemide. *Pharm Acta Helv* 1976;51(10):304-7.
- Rusmin S, Welton S, DeLuca P, et al. Effect of inline filtration on the potency of drugs administered intravenously. *Am J Hosp Pharm* 1977;34(10):1071-4.
- Salis AI, Eclavea A, Johnson MS, et al. Maximal flow rates possible during power injection through currently available PICCs: an in vitro study. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(3):275-81.
- Sánchez-Guijo JJ, Benavente MA, Crespo A. Failure of a patient-controlled analgesia pump in a hyperbaric environment. *Anesthesiology* 1999;91(5):1540-2.



- Satoh Y, Isohata E, Iwata S, et al. Effects of inline filtration on delivery of gentamicin at various flow rates. *Keio J Med* 1992;41(1):16-20.
- Scanlon M. The role of "smart" infusion pumps in patient safety. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(6):1257-67.
- Schad RF, Jennings RH. Overinfusions of streptokinase. *Am J Hosp Pharm* 1982;39(11):1850.
- Schein JR, Hicks RW, Nelson WW, et al. Patient-controlled analgesia-related medication errors in the postoperative period: causes and prevention. *Drug Saf* 2009;32(7):549-59.
- Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998;20(4):178-82.
- Schmidt N, Saez C, Seri I, Maturana A. Impact of syringe size on the performance of infusion pumps at low flow rates. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(2):282-6.
- Schulz G, Fischer J, Neff T, et al. The effect of air within the infusion syringe on drug delivery of syringe pump infusion systems. *Anaesthetist* 2000;49(12):1018-23.
- Scott S, Erenberg A, Klem SA. A comparison of infusion pump performance characteristics. *Int Pharm J* 1991;5:162-4.
- Seres DS. Insulin adsorption to parenteral infusion systems: case report and review of the literature. *Nutr Clin Pract* 1990;5(3):111-7.
- Shah TM. Maximising tubing functionality, Part I: Proper selection of resins. *Med Device Technol* 2003;14(8):14-8.
- Shah TM. Maximising tubing functionality, Part II: Processing guidelines. *Med Device Technol* 2003a;14(9):29-31.
- Sherry E, Auty B. Controlled infusion devices: applications in anaesthetic practice. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9(4):273-85.

- Shibata H, Aibiki M, Shirakawa Y, et al. Dopamine infused continuously at high concentration with a low flow rate affects arterial blood pressure fluctuation waves. *Crit Care Med* 1993;21(5):801-4.
- Simon N, Décaudin B, Lannoy D, et al. Mathematical and physical model of gravity-fed infusion outflow: application to soft-bag-packed solutions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2011;36(4):197-203.
- Simon N, Décaudin B, Lannoy D, et al. Impact of infusion method on amikacin serum levels in humans. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23(4):324-6.
- Sims NM, Kinnealley ME, Hampton R, et al. Drug infusion pumps in anaesthesia, critical care, and pain management. In : Sandberg WS, Urman RD, Ehrenfeld JM, editors. *The MGH textbook of anesthesia equipment*. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2010. p. 236-46.
- Smart C. A reply. *Anaesthesia* 2014;69(4):388-9.
- Smart CM, Primrose CW, Peters AL, et al. The properties of an improvised piston pump for the rapid delivery of intravenous fluids. *Anaesthesia* 2014;69(2):111-7.
- Smith JC, Davies MC, Melia CD, et al. Uptake of drugs by catheters: the influence of the drug molecule on sorption by polyurethane catheters. *Biomaterials* 1996;17(15):1469-72.
- Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, et al. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(15):1369-75.
- Southern DA, Read MS. Overdosage of opiate from patient controlled analgesia devices. *BMJ* 1994;309(6960):1002.
- Statter MB. Peripheral and central venous access. *Semin Pediatr Surg* 1992;1(3):181-7.
- Stocker M, Berger TM. Arterial and central venous catheters in neonates and infants. *Anaesthesist* 2006;55(8):873-82.

- Stoneham MD. An evaluation of methods of increasing the flow rate of i.v. fluid administration. *Br J Anaesth* 1995;75(3):361-5.
- Stovroff M, Teague WG. Intravenous access in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1998;45(6):1373-93.
- Stull JC, Erenberg A, Leff RD. Flow rate variability from electronic infusion devices. *Crit Care Med* 1988;16(9):888-91.
- Stull JC, Schneider PJ, Erenberg A, et al. Decreased flow accuracy from volumetric infusion pumps. *Crit Care Med* 1989;17(9):926-8.
- Syroid N, Liu D, Albert R, et al. Graphical user interface simplifies infusion pump programming and enhances the ability to detect pump-related faults. *Anesth Analg* 2012;115(5):1087-97.
- Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59(11):815-7.
- Templeton A, Schlegel M, Fleisch F, et al. Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. *Infection* 2008;36(4):322-7.
- Thomas EV, Haaland DM. Comparison of multivariate calibration methods for quantitative spectral analysis. *Analytical Chemistry* 1990;62(10):1091-9.
- Timmerman A, Riphagen B, Klaessens J et al. Confirmation of uncontrolled flow dynamics in clinical simulated multi-infusion setups using absorption spectral photometry. In: Raghavachari R, Liang R, eds. *Design and Quality for Biochemical Technologies* Iii. Bellingham: Spie-Int Soc Optical Engineering, 2010:75560U-1-75560U-9.
- Tissot E, Cornette C, Demoly P, et al. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25(4):353-9.
- Treleano A, Wolz G, Brandsch R, et al. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm* 2009;369(1-2):30-7.

- Trim JC, Roe J. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: the double pumping or piggyback technique-part one. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20(3):153-60.
- Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 15th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2011.
- Tsao AC, Lovich MA, Parker MJ, et al. Delivery interaction between co-infused medications: an in vitro modeling study of microinfusion. *Paediatr Anaesth* 2013;23(1):33-9.
- Upton RN, Mather LE, Runciman WB. The influence of drug sorption on pharmacokinetic studies of chlormethiazole and lignocaine. *J Pharm Pharmacol* 1987;39(6):485-7.
- van der Eijk AC, van Rens RM, Dankelman J, et al. A literature review on flow-rate variability in neonatal IV therapy. *Paediatr Anaesth* 2013;23(1):9-21.
- van Lingen RA, Baerts W, Marquering AC, et al. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 2004;93(5):658-62.
- Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, et al. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system". *Anaesthesist* 2003;52(5):409-12.
- Wagenknecht DM, Baaske DM, Alam AS, et al. Stability of nitroglycerin solutions in polyolefin and glass containers. *Am J Hosp Pharm* 1984;41(9):1807-11.
- Weatherstone KB, Leff RD. Intravenous drug delivery considerations for newborn infants. *Semin Perinatol* 1992;16(1):41-6.
- Weiss M, Bänziger O, Neff T, et al. Influence of infusion line compliance on drug delivery rate during acute line loop formation. *Intensive Care Med* 2000;26(6):776-9.
- Weiss M, Fischer J, Neff T, et al. Do antisiphon valves reduce flow irregularities during vertical displacement of infusion pump systems? *Anaesth Intensive Care* 2000b;28(6):680-3.

- Weiss M, Fischer J, Neff T, et al. The effects of syringe plunger design on drug delivery during vertical displacement of syringe pumps. *Anaesthesia* 2000a;55(11):1094-8.
- Weiss M, Hug MI, Neff T, et al. Syringe size and flow rate affect drug delivery from syringe pumps. *Can J Anaesth* 2000;47(10):1031-5.
- Weiss M, Neff T, Gerber A, et al. Impact of infusion line compliance on syringe pump performance. *Paediatr Anaesth* 2000c;10(6):595-9.
- White SJ, Hamilton WA, Veronesi JF. A comparison of field techniques used to pressure-infuse intravenous fluids. *Prehosp Disaster Med* 1991;6(4):429-34.
- Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci* 2003;25(3):104-11.
- Woo L. Optimising medical elastomer performance. *Med Device Technol* 2004;15(3):12-6.
- Wright BM. Variation of intravenous infusion rates. *Br Med J* 1975;12;2(5962):69.
- Yaniv S, Halpern P, Aladgem D, et al. In vitro model of intravenous fluid administration: analysis of vein resistance to rapid fluid delivery. *Med Eng Phys* 2000;22(6):395-404.
- Yliruusi JK, Uotila JA, Kristoffersson ER. Effect of flow rate and type of i.v. container on adsorption of diazepam to i.v. administration systems. *Am J Hosp Pharm* 1986a;43(11):2795-9.
- Yliruusi JK, Uotila JA, Kristoffersson ER. Effect of tubing length on adsorption of diazepam to polyvinyl chloride administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1986b;43(11):2789-94.
- Young JB, Pratt CM, Farmer JA, et al. Specialized delivery systems for intravenous nitroglycerin. Are they necessary? *Am J Med* 1984;76(6A):27-37.

- Zahid N, Taylor KM, Gill H, et al. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(3):e11-3.
- Zeller FP, Anders RJ. Compatibility of intravenous drugs in a coronary intensive care unit. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(5):349-52.
- Zürcher M, Tramèr MR, Walder B. Colonization and bloodstream infection with single- versus multi-lumen central venous catheters: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99(1):177-82.

## **Titre de la thèse : Prévention des événements indésirables médicamenteux associés à la perfusion en anesthésie-réanimation : évaluation de l'impact de dispositifs médicaux de perfusion innovants**

**Résumé** : La perfusion intraveineuse (IV) est un acte de soins courant dans les services cliniques mais non dépourvu de risque. De nombreux paramètres influencent la vitesse d'administration (ou débit massique) des médicaments perfusés, en particulier les dispositifs médicaux employés pour l'administration d'un ou plusieurs produits. De part leurs caractéristiques, ces dispositifs peuvent générer des fluctuations plus ou moins importantes du débit massique du produit au cours de sa perfusion.

La première partie de ce travail est une analyse de la littérature concernant l'impact des dispositifs médicaux sur le débit massique des médicaments délivrés par voie IV. Une revue systématique de la littérature sur cette thématique a retrouvé des études essentiellement *in vitro* portant sur tout facteur susceptible de modifier le débit ou la concentration du médicament administré.

La première partie de nos travaux expérimentaux est consacrée à la prévention des variations intempestives du débit massique de la solution médicamenteuse perfusée au patient par voie IV. Le premier travail a montré *in vitro* la capacité d'un nouveau dispositif de perfusion multilumière à très faible volume interne (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, France) à prévenir les variations intempestives de débit massique dans un contexte de multiperfusion et lors d'un arrêt/reprise de l'hydratation. Le second travail a démontré *in vitro* l'impact de la conception du montage de perfusion sur la précision des doses de morphine administrées en analgésie contrôlée par le patient. L'utilisation d'un montage en Y à faible volume interne améliore significativement la précision de la dose de morphine délivrée lors des bolus et réduit la délivrance de morphine lors des périodes réfractaires. Ainsi, l'utilisation de dispositifs médicaux de perfusion à faible volume interne limite les variations de débit massique et par conséquent leur impact clinique.

La seconde partie de nos travaux est axée sur la prévention des incompatibilités médicamenteuses lorsque plusieurs traitements sont administrés simultanément. Le premier travail mené dans cette thématique a montré *in vitro* la capacité de dispositifs de perfusion multilumière à prévenir la survenue d'une incompatibilité physico-chimique entre deux médicaments réputés incompatibles (furosémide/midazolam). Nos résultats indiquent que trois facteurs ont un impact sur la compatibilité physique entre les produits : la concentration du médicament, le débit d'hydratation et la conception du dispositif de perfusion. Notre principale hypothèse est que les conditions de mélange des fluides diffèrent selon le dispositif de perfusion, modifiant le temps de contact entre les deux médicaments et la solution saline. Le second travail consiste en une quantification *in vitro* de la perte de médicament lors d'une incompatibilité médicamenteuse avec l'exemple de l'incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam. Notre étude a révélé que l'incompatibilité physique entre deux médicaments peut conduire à une réduction significative des quantités de produit délivrées au patient, même en l'absence de particules visibles. En effet, la précipitation du furosémide responsable de la formation de particules visibles et/ou non visibles a entraîné une perte du médicament estimée entre 10 et 15 %, en présence de midazolam. La prévention des incompatibilités constitue un enjeu majeur pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits injectés.

Les résultats de l'ensemble de nos études menées *in vitro* doivent être validés dans un contexte clinique afin de déterminer les conséquences du choix du dispositif sur l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques IV administrées au patient.

**Mots-clés** : perfusion intraveineuse, débit massique médicamenteux, dispositifs médicaux, volume interne, incompatibilité médicamenteuse

**Title of thesis: Prevention of adverse drug effects associated with intravenous infusion in anesthesia and intensive care: assessment of the impact of innovative infusion devices**

Summary: Intravenous (IV) infusion is a common medical act in clinical wards, although not without risk. Many factors affect drug delivery rate (or drug mass flow rate), especially medical devices used to administer one or more drugs. By their very features, these devices may generate more or less significant variations in drug mass flow rate during infusion.

The first part of this work consisted in analysing published literature dealing with the impact of medical devices on drug mass flow rate when delivered intravenously. This systematic review revealed mainly in vitro studies on all factors likely to alter the flow rate or concentration of the drug infused.

The first stage of our experimental work is dedicated to preventing hazardous disturbances in the mass flow rate of the drug solution infused intravenously to the patient. It showed in vitro the ability of a new multi-lumen infusion access device with a very low internal volume (Edelvaiss Multiline-8, Doran International, France) to prevent such disturbances in drug delivery in the context of multi-infusion therapy and when interrupting and resuming carrier fluid flow. The second stage demonstrated in vitro the impact of infusion set characteristics on the accuracy of morphine doses in patient-controlled analgesia. The use of a low dead space volume Y-set significantly improved the accuracy of the morphine dose delivered during bolus and reduced morphine infusion during lockout intervals. Thus, the use of infusion devices with a very low internal volume minimises variations in drug mass flow rate and consequently, clinical impact.

The second part of our work focused on the prevention of drug incompatibilities when several treatments are administered simultaneously. The first task accomplished on this topic showed in vitro the ability of multi-lumen infusion access devices to prevent the occurrence of physicochemical incompatibility between two drugs known to be incompatible (furosemide/midazolam). Our results indicate that three factors impact on physical compatibility between drugs: drug concentration, carrier flow rate and the design of the infusion device. Our main hypothesis is that fluid dynamics differ according to infusion devices which modify contact time between the two drugs and saline. The second task was an in vitro quantification of drug loss in the case of drug incompatibility using the example of furosemide and midazolam. Our study revealed that physical incompatibility between two drugs can lead to a significant reduction in drug delivery to the patient, even in the absence of visible particles. Indeed, furosemide precipitation resulting in the formation of visible and/or sub-visible particles led to a drug loss to the patient estimated at between 10% and 15% when midazolam was present. Preventing incompatibilities is a major challenge to ensure the safety and effectiveness of injectable drugs.

The results of the whole of our in vitro studies must be validated in a clinical setting to determine the extent to which the choice of device affects the efficiency and safety of IV therapeutics administered to the patient.

Keywords: intravenous infusion, drug mass flow rate, infusion devices, dead volume, drug incompatibility