



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'exposition du patient adulte aux particules issues des incompatibilités entre médicaments injectables utilisés en anesthésie et réanimation

Abdelmalik Benlabeled

► **To cite this version:**

Abdelmalik Benlabeled. Évaluation de l'exposition du patient adulte aux particules issues des incompatibilités entre médicaments injectables utilisés en anesthésie et réanimation. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2018. Français. NNT : 2018LILUS028 . tel-02077702

**HAL Id: tel-02077702**

**<https://theses.hal.science/tel-02077702>**

Submitted on 23 Mar 2019

**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 de Lille**  
**École Doctorale Biologie – Santé de Lille**

**THESE**

**Pour l'obtention du grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE**

**Discipline : Sciences du médicament et des autres produits de santé**

**Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2018**

**Par**

**MALIK BENLABED**

**Évaluation de l'exposition du patient adulte aux particules  
issues des incompatibilités entre médicaments injectables  
utilisés en anesthésie et réanimation**

**Membres du Jury**

**Directeurs de Thèse** Professeur Gilles Lebuffe *Université de Lille, CHU de Lille*  
Professeur Bertrand Décaudin *Université de Lille, CHU de Lille*

**Rapporteurs** Professeur Valérie Sautou *Université Clermont Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand*  
Docteur Sophie Liabeuf *Université de Picardie Jules Verne, CHU d'Amiens*

**Examineurs** Professeur Jean-Daniel Hecq *UC Louvain Namur*  
Docteur Christine Barthélémy *Université de Lille*



**Université de Lille**  
**École Doctorale Biologie – Santé de Lille**

**THESE**

**Pour l'obtention du grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE**

**Discipline : Sciences du médicament et des autres produits de santé**

**Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2018**

**Par**

**MALIK BENLABED**

**Évaluation de l'exposition du patient adulte aux particules  
issues des incompatibilités entre médicaments injectables  
utilisés en anesthésie et réanimation**

**Membres du Jury**

**Directeurs de Thèse** Professeur Gilles Lebuffe *Université de Lille, CHU de Lille*  
Professeur Bertrand Décaudin *Université de Lille, CHU de Lille*

**Rapporteurs** Professeur Valérie Sautou *Université Clermont Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand*  
Docteur Sophie Liabeuf *Université de Picardie Jules Verne, CHU d'Amiens*

**Examineurs** Professeur Jean-Daniel Hecq *UC Louvain Namur*  
Docteur Christine Barthélémy *Université de Lille*

# **PUBLICATIONS ET TRAVAUX**

Ce travail a été réalisé au sein de l'EA7365 Groupe de Recherches sur les formes Injectables et les Technologies Associées, dirigée par le Professeur Pascal Odou.

## **Publications en relation avec le sujet de la thèse**

---

Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. **Benlabeled M**, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, Odou P, Lebuffe G, Décaudin B. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018. S2352-5568(17)30268-0. doi: 10.1016/j.accpm.2018.04.003

Analysis of particulate exposure during continuous drug infusion in critically ill adult patients: an *in vitro* study. **Benlabeled M**, Martin Mena A, Gaudy R, Perez M, Genay S, Hecq JD, Odou P, Lebuffe G, Décaudin B. *Intensive Care Medicine Experimental* 2018. 6(1) : 38. doi: 10.1186/s40635-018-0205-2

## **Communications orales en relation avec le sujet de la thèse**

---

Evaluation of drug incompatibilities in ICU: development of an original method. **Benlabeled M**, Perez M, Gaudy R, Décaudin B, Lebuffe G. 38<sup>th</sup> International Symposium on Intensive care and Emergency Medicine. 20-23 mars 2018, Bruxelles.

Drug incompatibilities: a new challenge for the intensivist. **Benlabeled M**, Perez M, Gaudy R, Décaudin B, Lebuffe G. 38<sup>th</sup> International Symposium on Intensive care and Emergency Medicine. 20-23 mars 2018, Bruxelles.

Incompatibilités médicamenteuses en réanimation : un nouveau défi pour le Réanimateur. **Benlabeled M**. Congrès de la Société Algérienne d'Anesthésie, Soins intensifs et d'Urgences. 16 – 17 décembre 2016, Alger.

Evaluation of drug incompatibilities during simultaneous drugs infusion in adult Intensive Care Unit: development of an original method. **Benlabeled M**, Perez M, Gaudy R, Odou P, Décaudin B, Lebuffe G. Journée André Verbert, septembre 2017, Lille.

# **AVANT PROPOS**

Ce travail de doctorat s'inscrit dans un projet de recherche destiné à évaluer la charge particulaire issue des incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse de patients admis en réanimation pour un état de choc septique ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le corollaire est de faire le lien avec la survenue de certaines complications (syndrome inflammatoire et dysfonction d'organe) susceptibles de menacer le pronostic vital. En effet, la dysfonction microcirculatoire caractéristique de ces patients pourrait être majorée par la contamination particulaire aboutissant ainsi à une aggravation de l'hypo-perfusion tissulaire et à la survenue du syndrome de défaillance multi viscérale.

La première partie de ce travail a consisté en une analyse de la littérature portant sur les incompatibilités médicamenteuses et leurs principales conséquences cliniques sous forme d'une revue systématique. Un des messages essentiels est l'intérêt grandissant de la filtration en ligne comme moyen de prévention de la contamination particulaire bien mis en évidence par certains essais contrôlés randomisés en particulier pédiatriques.

La seconde partie de ce travail était de mener, dans une première phase, une étude d'observation clinique au lit du malade des dispositifs de perfusion intraveineux habituellement utilisés et des médicaments le plus souvent administrés à ces patients de réanimation du CHU de Lille. La deuxième phase consistait à reproduire *in vitro*, au laboratoire, le montage de perfusion utilisé en clinique avec les différentes solutions médicamenteuses dans le but de quantifier la charge particulaire à laquelle sont exposés les patients. Le comptage particulaire a été réalisé de manière dynamique grâce à un analyseur de particule connecté au montage de perfusion.

Ce travail nous a permis finalement d'évaluer le risque particulaire pour ces patients si fragiles et de proposer si possible une stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses.

# **REMERCIEMENTS**

*A Monsieur le Pr Gilles Lebuffe pour ses conseils judicieux, sa rigueur scientifique et son amabilité. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon plus profond respect*

*A Monsieur le Pr Bertrand Décaudin pour sa disponibilité, ses précieux conseils, son écoute et son amabilité. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon plus profond respect*

*A Madame le Pr Valérie Sautou pour le temps qu'elle consacrera à l'analyse de ce travail. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon plus profond respect*

*A Madame le Docteur Sophie Liabeuf pour le temps qu'elle consacrera à l'analyse de ce travail. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon plus profond respect.*

*A Monsieur le Pr Jean-Daniel Hecq pour l'examen de ce travail de recherche. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon plus profond respect*

*A Madame le Dr Christine Barthélémy pour l'examen de ce travail de recherche. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon plus profond respect*

*A Monsieur le Pr Pascal Odou pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je lui exprime toute ma reconnaissance et mon plus profond respect*



# **DEDICACES**

*A ma Fille Samia que j'aime le plus au monde et qui suit la même voie que son papa et que son grand-père paternel*

*A mes parents qui sont dans mes pensées chaque jour*

*A Monsieur le Pr Jean Louis Vincent .je lui exprime mon plus profond respect et mes sentiments d'amitié.*

*A toute l'équipe du laboratoire du Pr Pascal Odou. je leur exprime mes remerciements les plus sincères.*

# **Table des matières**

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>LA MICROCIRCULATION AU CŒUR DE TOUS LES DANGERS</b>	<b>11</b>
2.1	Particules et microcirculation	12
2.2	Microcirculation au cours du choc septique	12
2.3	Microcirculation au cours du SDRA	17
2.4	Microcirculation et sédation en soins intensifs	21
<b>3</b>	<b>INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES</b>	<b>23</b>
3.1	Définition	23
3.2	Mécanismes des incompatibilités médicamenteuses	23
3.2.1	Incompatibilités physiques	24
3.2.2	Incompatibilités chimiques.	25
3.2.3	Facteurs influençant les incompatibilités médicamenteuses	26
3.3	Incompatibilités médicamenteuses et contamination particulaire.	26
3.3.1	Les particules issues de la solution et de ses composants	27
3.3.2	Les particules issues des procédés de fabrication	27
3.3.3	Particules issues des matériaux pour le conditionnement et l'administration	27
3.3.4	Particules issues des dispositifs de perfusion	28
3.3.5	Les voies de contamination	28
3.4	Aspects physiopathologiques de la contamination particulaire	29
3.4.1	Action sur l'inflammation et le système immunitaire	29
3.4.2	Action sur la fonction respiratoire	30
3.4.3	Action sur la microcirculation	32
3.4.4	Action sur la fonction rénale	33
3.4.5	Action sur le système cardiovasculaire	34
3.5	Évaluation de la contamination particulaire	35
3.5.1	Le risque particulaire	35
3.5.2	Analyse par le système de comptage dynamique Qicpic®	39
3.6	Conséquences cliniques des incompatibilités médicamenteuses	41
3.6.1	Incompatibilités médicamenteuses et complications respiratoires	41
3.6.1.1	Complexation ceftriaxone – calcium	41
3.6.1.2	Nutrition parentérale totale et complications pulmonaires	42
3.6.1.3	Nutrition parentérale totale et SDRA	44
3.6.1.4	Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale.	46
3.6.1.5	Incompatibilités médicamenteuses et transfusion sanguine en néonatalogie	51
3.6.2	Incompatibilités médicamenteuses et filtration en ligne	51
3.6.2.1	Incompatibilités médicamenteuses et Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique	51
3.6.2.2	Incompatibilités médicamenteuses et dysfonctions d'organe	56
3.6.2.3	Incompatibilités médicamenteuses et phlébites	60
3.6.3	Incompatibilités médicamenteuses et perte d'efficacité thérapeutique	61

<b>3.7</b>	<b>Prévention des incompatibilités médicamenteuses</b>	<b>62</b>
3.7.1	Outils de décision	63
3.7.2	Identification des médicaments à risque par un code couleur	64
3.7.3	Cathéters et dispositifs de perfusion multi-lumières	64
3.7.3.1	Cathéter multi-lumières	65
3.7.3.2	Dispositifs de perfusion multi-lumière ou (prolongateurs multivoies)	66
3.7.3.2.1	Prolongateurs courts à faible volume résiduel	66
3.7.3.2.2	Prolongateur long à faible volume résiduel	67
3.7.4	Filtration en ligne	70
3.7.4.1	Filtration et particules	70
3.7.4.2	Filtration et infection	71
3.7.4.3	Aspects pratiques de la filtration en ligne	72
3.7.4.3.1	Caractéristiques des filtres	73
3.7.4.3.2	Nutrition parentérale et filtration	74
<b>4</b>	<b>PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU TRAVAIL DE THÈSE</b>	<b>76</b>
4.1	Objectif de la thèse	76
4.2	Étapes du travail	76
4.3	Revue systématique de la littérature portant sur les conséquences cliniques des incompatibilités médicamenteuses	77
4.3.1	Introduction	77
4.3.2	Méthode	78
4.3.3	Résultats	79
4.3.4	Discussion	88
4.3.5	Conclusion	92
<b>5</b>	<b>TRAVAIL EXPÉRIMENTAL</b>	<b>93</b>
5.1	Introduction	93
5.2	Matériel et Méthodes	94
5.3	Résultats	99
5.4	Discussion	101
5.5	Conclusion	104
<b>6</b>	<b>DISCUSSION GENERALE</b>	<b>105</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>108</b>

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1 : Principe de fonctionnement du Qicpic. ....	40
Figure 2 : Représentation Schématique du dispositif de perfusion à trois lumières utilisé pour la perfusion du furosémide, du midazolam et de la solution saline. D' après Foinard et al. ....	62
Figure 3: Exemple de prolongateur court Edelvaiss-CW3 (Doran International muni d'une valve anti-retour et de deux valves bidirectionnelles.....	66
Figure 4: Dispositif de perfusion multi-lumières Edelvaiss-Multiline® (Doran International) .....	68
Figure 5 : Sélection des articles de la Review selon les Critères PRISMA. ....	80
Figure 6 : Représentation du protocole de perfusion IV utilisé en réanimation. ....	95
Figure 7 : Profil de libération particulaire au cours du temps. ....	100
Figure 8 : Distribution cumulée des particules. ....	101

## **TABLE DES PHOTOS**

Photo 1 : Système d'analyse particulaire Qicpic®. ....	39
Photo 2 : Présentation des embouts luer-lock situés au niveau du système d'analyse particulaire Qicpic®.....	40
Photo 3 : Vue d'ensemble des différents équipements .....	98

## **TABLEAUX**

Tableau 1 : Cas rapportés.....	83
Tableau 2 : Essais randomisés contrôlés et Filtration.....	86
Tableau 3 : Essais randomisés contrôlés : Principaux résultats .....	87
Tableau 4 : Concentration et séquence des médicaments.....	96
Tableau 5 : pH moyen des solutions médicamenteuses à concentration finale. ....	99

# **LISTES DES ABREVIATIONS**

**AECC..... American European Consensus Conference**

**CVC ..... Cathéter veineux central**

**DIA..... Dynamic Instrument Analyser**

**DM ..... Dispositifs médicaux**

**ESICM..... European Society of Intensive Care Medicine**

**HUG..... Hôpitaux Universitaires de Genève**

**LBA ..... Lavage broncho alvéolaire**

**N A..... Noradrénaline**

**NIRS ..... Near Infrared Spectroscopy**

**NP..... Nutrition Parentérale**

**OPS ..... Orthogonal Spectral Polarization**

**SDRA..... Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue**

**SIRS ..... Systemic Inflammatory Response Syndrome**

**SOFA..... Sequential Organ Failure Assessment**

**StO2 ..... Saturation tissulaire en oxygène**

**TOV ..... Test d'occlusion vasculaire**

**TPN..... Total Parenteral Nutrition**

**VILI ..... Ventilation Induced Lung Injury**

## **1 INTRODUCTION**

En soins intensifs, les patients nécessitent l'administration intraveineuse de différents médicaments au travers d'un cathéter veineux central multi lumière mais le nombre de médicaments injectés excède souvent le nombre de lignes veineuses disponibles.

Ainsi, l'administration simultanée de médicaments et ou de mélanges de nutrition parentérale facilite la survenue d'incompatibilités médicamenteuses (1) et particulièrement en néonatalogie (2).

Les mécanismes des incompatibilités médicamenteuses bien décrits par Newton (3) sont des réactions physiques, généralement visibles sous la forme d'un précipité ou chimiques souvent invisibles, aboutissant parfois à une diminution de l'effet thérapeutique. Ces incompatibilités engendrent la formation de particules susceptibles d'activer la réponse inflammatoire avec des conséquences délétères sur certains organes et pouvant ainsi aggraver une pathologie existante.

Chez le patient de réanimation ou de soins intensifs où la réaction inflammatoire est particulièrement marquée, la stimulation de la réponse immunitaire par la contamination particulaire pourrait aggraver la situation clinique avec le risque de survenue d'un syndrome de défaillance multi viscérale et son pronostic péjoratif. Le mécanisme de la défaillance d'organe induite par la contamination particulaire pourrait être liée à l'obstruction mécanique du réseau microcirculatoire, l'activation plaquettaire et granulocytaire à l'origine de micro-thrombus occlusifs et/ou de corps granulomateux (4).

L'objectif de ce travail de recherche est de déterminer la charge particulaire perfusée chez des patients adultes hospitalisés en réanimation pour un choc septique et ou SDRA, d'appréhender les éventuelles conséquences cliniques et de proposer une stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses au travers d'une approche de modélisation *in vitro*.

## **2 LA MICROCIRCULATION AU CŒUR DE TOUS LES DANGERS**

Cette étude s'est focalisée essentiellement sur les patients atteints d'un choc septique ou/et d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). En effet, ces patients sont particulièrement fragiles car ils présentent des troubles de la microcirculation à l'origine de l'hypoperfusion tissulaire et donc du risque défaillance multiviscérale, bien décrits par Ince (5).

L'impact de la charge particulaire sur la microcirculation nécessite de connaître les altérations microcirculatoires présentes chez ces patients atteints soit de choc septique soit de SDRA.

Ainsi il sera abordé dans un premier temps l'effet de la contamination particulaire sur la microcirculation ainsi que la physiopathologie des anomalies microcirculatoires des patients atteints de sepsis (6) ou de SDRA permettant de mieux appréhender le risque particulaire au cours de ces situations.

En soins intensifs, l'hémodynamique systémique ne peut être dissociée de la perfusion microcirculatoire. Favory R. rappelle que la microcirculation comprend l'ensemble des vaisseaux de diamètre inférieur à 150 $\mu$ m (7). La partie proximale artériolaire est subdivisée à chaque embranchement par des artérioles d'ordre croissant du premier ordre d'environ 120 $\mu$ m au quatrième ordre d'environ 10 $\mu$ m. Le réseau capillaire fait suite au réseau artériolaire avec un diamètre variant de 3 à 7 $\mu$ m environ. Enfin, le réseau veinulaire qui est de façon grossière le miroir du réseau artériolaire dont la taille apparaît 20% supérieure par rapport aux artérioles de même ordre d'embranchement. La microcirculation représente la surface d'échange la plus importante du corps et a comme fonction essentielle d'assurer un apport en oxygène et en nutriment en adéquation avec la demande métabolique cellulaire.

## 2.1 Particules et microcirculation

Lehr et al. ont montré sur un modèle animal en mesurant la densité capillaire fonctionnelle que l'administration de particules issues d'un antibiotique générique aggravait la microcirculation du muscle strié de hamster préalablement soumis à une ischémie expérimentale et non celle du muscle des animaux non exposés (8).

Cette observation suggère que les pathologies à risque d'atteinte microcirculatoire comme le sepsis sévère ou le SDRA pourraient s'aggraver sous l'influence d'une contamination particulaire provenant d'incompatibilités médicamenteuses.

On comprend ainsi l'intérêt, dans notre étude, de sélectionner ces patients particulièrement sensibles à la contamination particulaire et présentant des spécificités physiopathologiques.

## 2.2 Microcirculation au cours du choc septique

Le choc septique était défini comme un sepsis sévère associé à une hypotension artérielle (9) et caractérisé par des troubles de la microcirculation bien mis en évidence par l'équipe Bruxelloise de soins intensifs de l'hôpital Erasme.

Depuis la conférence de consensus Sepsis-3 en 2016, la définition du sepsis et du choc septique a été revue (10). Aussi, les entités SIRS et sepsis grave ne sont plus identifiées. L'accent est mis sur la dysfonction d'organe. Les auteurs ont émis les recommandations suivantes : « le sepsis devrait être défini comme un dysfonctionnement des organes mettant la vie en danger, causé par une dérégulation de la réponse de l'hôte à une infection ».

D'un point de vue clinique, le dysfonctionnement organique peut être évalué par une « augmentation du score séquentiel de dysfonction d'organe » ou score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessement*) de 2 points ou plus, associée à une mortalité intra hospitalière de plus de 10% ».



Le choc septique doit, lui, être défini comme « un sous-groupe du sepsis dans lequel des anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques particulièrement profondes sont associées à un risque plus élevé de mortalité qu'un sepsis seul ».

Les patients atteints de choc septique (11) peuvent être cliniquement identifiés par « l'utilisation nécessaire d'un vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne de 65 mmHg ou plus et un taux de lactate sérique supérieur à 2 mmol/L en l'absence d'hypovolémie ». Un nouveau score simplifié, le quick SOFA (qSOFA) a vu le jour et permet d'identifier parmi les patients infectés, hospitalisés hors réanimation ceux dont le pronostic serait le plus défavorable. Ce score clinique, utilisable au chevet du patient comprend trois variables : une fréquence respiratoire de 22 cycles par minute ou plus, une altération du statut mental et une pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg. Ainsi un qSOFA à au moins 2 est associé à une mortalité de près de 25% alors qu'un qSOFA inférieur à 2 est associé à un taux de décès de 3%.

Les auteurs concluaient que les mises à jour de ces définitions et de leurs critères cliniques devraient offrir une plus grande cohérence aux études épidémiologiques et aux essais cliniques facilitant la reconnaissance précoce et la gestion plus rapide des patients atteints de sepsis.

L'étude de la microcirculation a posé au début quelques difficultés. Ainsi les techniques de laser Doppler et de pléthysmographie utilisées n'ont pas permis de déceler les troubles de la distribution du flux microcirculatoire (12), et ont laissé la place à de nouvelles techniques de vidéomicroscopie.

Différents modèles expérimentaux ont pu montrer une altération de la microcirculation dans le sepsis. L'administration d'endotoxine tout comme la péritonite expérimentale induit une diminution de la densité de perfusion capillaire. Sur un modèle d'Hamster, Hoffman et al. (13) ont ainsi mis en évidence une augmentation du nombre de vaisseaux non perfusés et une hétérogénéité de la distribution spatiale et temporelle de la perfusion capillaire en situation septique.

En effet, les capillaires bien perfusés côtoieront des capillaires non perfusés ; de plus, certains capillaires perfusés cesseront transitoirement d'être perfusés et vice versa. Ces altérations sont décrites dans de nombreux modèles animaux et sont bien mises en évidence au niveau cutané, musculaire, des couches séreuses et muqueuses de l'intestin, et au niveau des sinusoides hépatiques. Ainsi chez le chien, Drazenovic et al (14) ont constaté une diminution de la densité capillaire de l'intestin grêle après administration d'endotoxine. Nakajima et al.(15) ont observé chez des souris recevant de l'endotoxine, une réduction significative de la perfusion de la muqueuse intestinale caractérisée par une diminution de la vélocité globulaire, du flux sanguin villositaire et du nombre de villosités perfusées. De façon intéressante, il était également montré que pour un même niveau d'hypotension, les troubles de la perfusion de la muqueuse intestinale étaient nettement plus importants au cours de l'hypotension induite par l'endotoxine que pour celle induite par l'hémorragie.

De nombreuses causes et mécanismes pourraient expliquer ces altérations.

La sécrétion de substances au cours du sepsis, comme le TNF ou l'endothéline, pourrait être à l'origine d'une vasoconstriction des petits vaisseaux.

La formation de microthrombi, au cours du sepsis, serait à l'origine d'une obstruction transitoire des micro-vaisseaux.

L'altération au cours du sepsis de la déformabilité des globules rouges (16) et des leucocytes participent à l'obstruction en favorisant leur adhésion aux cellules endothéliales.

Seules les techniques de vidéomicroscopie intravitale permettent de visualiser la microcirculation avec une bonne fiabilité. La capillaroscopie unguéale permet d'évaluer la microcirculation humaine mais la sensibilité du lit vasculaire aux changements de température ou à l'effet des agents vasopresseurs rend cette technique peu fiable.

Une nouvelle technique miniaturisée de vidéomicroscopie intra vitale par polarisation spectrale orthogonale (OPS) (17) permet de visualiser la microcirculation de tissus comportant un épithélium de faible épaisseur comme la muqueuse sublinguale ou digestive. Basées sur cette technique, de nouvelles améliorations ont permis de

développer des approches encore plus fiables telles que sidestream dark field imaging (18). Cette technique utilise une source de lumière polarisée dont l'absorption par l'hémoglobine et la réflexion par les autres tissus permet la construction d'une image contrastée et une visualisation directe, en continu, de la circulation capillaire. Grâce à ce système, les anomalies fines de la microcirculation peuvent être évaluées de manière dynamique et, pour l'instant, semi-quantitative. Ces anomalies sont enregistrées sur une vidéo-micro-caméra par l'intermédiaire d'un appareil de petite taille conçu pour une utilisation au lit du malade.

De Backer et al. (19) ont décrit, grâce à la polarisation spectrale orthogonale, une altération importante de la microcirculation sublinguale chez des patients en sepsis sévère et choc septique.

Dans cette étude de la microcirculation sublinguale avec l'OPS, l'équipe de De Backer ont inclus 10 patients volontaires sains, 16 patients avant chirurgie cardiaque, 10 patients non septiques de soins intensifs et 50 patients en choc septique.

Il n'y avait pas de différence significative de densité capillaire entre les volontaires sains, les patients avant chirurgie cardiaque et les patients non septiques.

Comparés aux volontaires sains, les patients septiques avaient une diminution de densité capillaire ainsi qu'une diminution de la proportion de capillaires perfusés. Une augmentation combinée du nombre de capillaires non perfusés et du nombre de capillaires perfusés de manière intermittente chez les patients septiques expliquait la diminution de la proportion de capillaires perfusés.

Les auteurs ont étudié l'effet des altérations hémodynamiques systémiques et des traitements vasopresseurs sur les perturbations de la microcirculation du choc septique.

Chez 96 patients en sepsis sévère et choc septique, De Backer et al (20) ont étudié par régression multiple les liens potentiels entre les troubles microcirculatoires et les paramètres hémodynamiques invasifs et les doses d'agents catécholaminergiques.

Aucune relation significative n'a pu être retrouvée avec la pression artérielle et les doses d'agents vasopresseurs. Les mêmes auteurs ont étudié le lien entre les altérations microcirculatoires et l'évolution du patient.

Sakr et al. (21) ont suivi avec l'OPS, les altérations microcirculatoires chez 49 patients en choc septique. 20 patients décédèrent dont 7 d'un choc irréversible et 13 dans un tableau de défaillance multiviscérale après résolution du choc. A l'installation du choc, les survivants et les non-survivants avaient une densité capillaire similaire et un pourcentage de capillaires perfusés identique. Cependant la perfusion capillaire s'améliorait au fil du temps uniquement chez les survivants. De plus les modifications de la perfusion microcirculatoire des deux premiers jours prédisaient mieux le pronostic du patient que la lactatémie ou les variables hémodynamiques pendant la même période de temps. In fine, en dépit d'un profil hémodynamique similaire, les patients décédant après résolution du choc, en défaillance multiviscérale avaient un pourcentage plus bas de capillaires perfusés que les survivants. Ces observations supportent le concept que les altérations microcirculatoires sont en effet associées à la dysfonction d'organe et que leur persistance est signe de mauvais pronostic.

Les conséquences de ces altérations microcirculatoires sont importantes.

L'hétérogénéité de perfusion liée à la coexistence de capillaires bien ou mal perfusés est probablement responsable des altérations d'extraction de l'oxygène observées au cours du sepsis (22–24).

Ces troubles de l'oxygénation tissulaire peuvent générer des zones d'hypoxie (25) alors que les altérations de la perfusion capillaire aggravent le processus de dette tissulaire en oxygène.

Le déficit d'extraction tissulaire en oxygène au cours du sepsis peut être expliqué non seulement par la dysfonction microcirculatoire (shunt microcirculatoire) mais également par une dysfonction mitochondriale définissant ainsi le syndrome de défaillance microcirculatoire et mitochondriale. La théorie de la cytopathie hypoxique énoncée par Fink (26) en 1997 met en évidence le défaut d'utilisation de l'oxygène par la mitochondrie, et non une diminution de la délivrance en oxygène. Un des arguments chez l'homme en faveur de cette cytopathie est que si l'optimisation

précoce et agressive de la saturation veineuse en oxygène améliore le pronostic des patients en choc septique, cette approche est inefficace et même délétère à une phase tardive du sepsis (27). Le maintien de la délivrance en oxygène est donc essentiel à la phase précoce du sepsis alors qu'en phase tardive sa maximalisation devient péjorative chez des patients dont la  $PO_2$  est normale ou augmentée, en particulier au niveau du muscle squelettique.

Si la dysfonction microcirculatoire est à l'origine du développement de la défaillance multiviscérale au cours du sepsis, la microcirculation devrait être une cible thérapeutique essentielle. La réanimation liquidienne précoce, adéquate et un support cardiovasculaire sont connus pour améliorer le pronostic du choc septique probablement en améliorant le flux microcirculatoire et la perfusion tissulaire. Les nouvelles techniques de visualisation de la microcirculation ont apporté quelques réponses à de nombreuses questions autour des mécanismes de la dysfonction microcirculatoire et de ses liens avec la dysfonction d'organe.

### **2.3 Microcirculation au cours du SDRA**

Le SDRA reste une pathologie grave qui engage le pronostic vital. Après une première définition proposée lors de la conférence de consensus américano-européenne en 1994, l'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) a convoqué, en 2011, un groupe d'experts internationaux à Berlin afin d'élaborer une version améliorée de cette définition.

Cela a conduit à l'actuelle définition, dite "définition de Berlin" du SDRA (28).

Le SDRA est caractérisé, comme le soulignent Jabaudon et al (29) dans une revue récente, comme une atteinte pulmonaire aiguë et diffuse qui répond aux critères suivants :

- 1) apparition dans les 7 jours après un facteur déclenchant clinique de nouveaux symptômes respiratoires ou l'aggravation de symptômes respiratoires préexistants ;
- 2) présence d'opacités pulmonaires, bilatérales, radiographiques non complètement expliquées par un épanchement, une atélectasie lobaire/pulmonaire ou des nodules ;
- 3) tableau d'insuffisance respiratoire non complètement expliqué par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne ;
- 4) présence d'une hypoxémie, telle que définie par un seuil spécifique du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mesuré avec un niveau de pression télé expiratoire positive (PEEP) d'au moins 5 cmH<sub>2</sub>O, et permettant de définir trois classes de gravité :
  - SDRA léger ( $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ ),
  - SDRA modéré ( $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ ),
  - SDRA sévère ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ ).

En outre, la gravité du SDRA peut être masquée par l'application de niveaux élevés de PEEP qui peuvent affecter de façon importante le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Récemment, il a été démontré que l'évaluation de la sévérité du SDRA à un niveau de PEEP modéré et standardisé (c'est à dire 5 cmH<sub>2</sub>O) permet une meilleure évaluation du niveau de recrutement alvéolaire et du niveau d'œdème pulmonaire.

L'augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire est la principale caractéristique physiopathologique du SDRA. En effet, les lésions de l'endothélium capillaire et de l'épithélium alvéolaire sont associées à une accumulation dans l'alvéole de liquide riche en protéines. Ces lésions entraînent la libération de cytokines et des dommages alvéolaires diffus. Des lésions des pneumocytes de type I sont à l'origine d'une entrée de liquide dans l'alvéole et d'une diminution de la clairance liquidienne alvéolaire. Les lésions des pneumocytes de type II ont pour conséquence une réduction de la production de surfactant à l'origine d'une diminution de la compliance pulmonaire.

La physiopathologie du SDRA est classiquement décrite selon trois phases qui se succèdent dans le temps : une phase exsudative ou inflammatoire, une phase fibro-proliférative, et une phase de résolution *ad integrum*. La phase fibro-proliférative du SDRA peut évoluer soit vers la réparation totale du parenchyme pulmonaire soit vers la fibrose dont le diagnostic est suspecté entre le septième et dixième jour sur un SDRA non résolutif, une dépendance à la ventilation assistée, une compliance abaissée et une élévation du pro collagène III alvéolaire.

La stratégie de ventilation protectrice a permis d'améliorer l'oxygénation artérielle tout en minimisant le risque de barotraumatisme lié à l'instauration d'une ventilation mécanique (ventilation induced lung injury : VILI). Le monitoring de la pression de plateau et de la pression motrice (30), marqueur de sévérité et indice pronostic, est indispensable pour minimiser le risque de complications barotraumatiques et réduire la mortalité. La pression motrice ou « Driving Pressure » est la fluctuation de pression alvéolaire induite par le volume courant représentant un déterminant essentiel du risque de VILI. Elle est égale à la différence Pression de plateau – PEP totale. Une analyse à posteriori de données individuelles chez plus de 3000 patients suggère qu'une pression motrice dépassant un seuil de 14cmH<sub>2</sub>O est associée à une augmentation de la mortalité. (30)

La réduction du volume pulmonaire aéré permet de concevoir le poumon du patient atteint de SDRA comme un petit poumon faiblement aéré ou « poumon de bébé » (baby lung), notion introduite pour la première fois par Gattinoni (31), et toujours d'actualité. On comprend aisément que le risque de VILI est d'autant plus élevé que le volume pulmonaire aéré est réduit.

Le SDRA comme le sepsis sont associés à une dysfonction de l'endothélium vasculaire, composante essentielle de la dysfonction microcirculatoire.

La réactivité micro-vasculaire est évaluée de façon non invasive en utilisant la spectroscopie de proche infrarouge (NIRS) et un test d'occlusion vasculaire (TOV).

La spectroscopie est une technique optique non invasive fondée sur la transparence des tissus biologiques à la lumière où HbO<sub>2</sub> et Hb ont une absorption distincte. La NIRS permet la lecture de HbO<sub>2</sub> et Hb dans le spectre de l'infrarouge. L'objectif du

monitorage par la NIRS est de mesurer les niveaux d'oxygénation tissulaire périphérique, c'est à dire la saturation tissulaire en oxygène ( $StO_2$ ) et de quantifier la dysfonction de la microcirculation. Cette quantification de la dysfonction microcirculatoire au cours du sepsis ne se base pas sur une simple mesure de  $StO_2$  mais doit mesurer les variations de  $StO_2$  au niveau de l'éminence thénar au cours d'un test d'occlusion vasculaire (TOV). Ainsi la technique, dans le test d'occlusion artérielle, consiste à gonfler un brassard huméral au-dessus de la pression artérielle systolique et donc à interrompre le flux artériel. La conséquence est une diminution progressive de l'oxygène disponible pour les tissus enregistrés par la NIRS.

Une réponse hyperhémique (hyperhémie réactive) s'ensuit au relâchement du brassard entraînant rapidement une augmentation de la  $StO_2$ . Les variables dynamiques calculées sont le taux de désaturation de la  $StO_2$  durant la phase ischémique et le taux de resaturation de la  $StO_2$  lors de la phase initiale de reperfusion (exprimés en %/seconde). Le taux de désaturation apprécie la consommation d' $O_2$  musculaire ( $MvO_2$ ). Le taux de resaturation permet de quantifier l'intensité de l'hyperémie réactive durant la phase de reperfusion.

Creteur et al. (32) ont mis en évidence une pente de décroissance de  $StO_2$  plus faible chez les patients septiques par rapport aux volontaires sains. Cette pente de décroissance plus faible serait expliquée par une moindre consommation tissulaire en oxygène. De même, la pente de remontée ou de resaturation était plus faible chez les patients septiques par rapport aux volontaires sains et aux contrôles non septiques. Cette altération de la réaction d'hyperhémie réactive bien mise en évidence au cours du sepsis (32,33) n'avait pas encore été observée au cours du SDRA.

Orbegozo Cortés et al.(34) ont évalué la réactivité micro-vasculaire avec la NIRS et un test d'occlusion vasculaire chez 32 patients en SDRA 24h après l'admission aux soins intensifs. Les patients en SDRA avaient des  $StO_2$  plus basses et des pentes ascendantes de resaturation plus basses que les volontaires sains. Les valeurs étaient plus basses chez les patients qui allaient décéder lorsque comparées aux survivants. De même, la pente de resaturation était d'autant plus basse que l'hypoxémie était sévère.



Ainsi chez les patients SDRA, il y a une altération précoce et marquée de la réactivité micro-vasculaire reliée directement à la sévérité de la maladie.

Ces résultats suggèrent que la dysfonction endothéliale est présente dès les premiers stades du SDRA et est corrélée avec sa sévérité. Ce concept va bien avec les concentrations élevées des diverses molécules inflammatoires observées chez les patients SDRA. En particulier, les constatations autoptiques ont révélé une phase initiale pro inflammatoire et exsudative. Récemment, Moussa et al (35) ont montré que les patients SDRA en sepsis ont révélé un lien entre gravité de la pathologie et un taux élevé de cellules endothéliales circulantes. Orfanos et al (36) ont démontré que la gravité du SDRA est associée à une diminution de la fonction *in vivo* de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène (ACE) liée à l'endothélium du capillaire pulmonaire et reconnu comme un marqueur indirect de lésion endothéliale. Cette étude suggère que les patients SDRA présentent une altération de la réactivité microvasculaire périphérique qui augmente le risque de décès et de durée prolongée de la ventilation mécanique.

Outre ce travail, la seule étude publiée sur les altérations microcirculatoires de patients SDRA a été rapportée par l'équipe d'Orbegozo Cortes (37) sur une petite série de patients présentant une atteinte respiratoire due au virus A(H1N1). Ces patients avaient, en vidéomicroscopie sublinguale, une densité capillaire diminuée avec une réduction du nombre de capillaires perfusés et de l'index de flux microcirculatoire. De même la réponse hyperhémique post occlusive était diminuée avec une pente de resaturation basse.

## **2.4 Microcirculation et sédation en soins intensifs**

La sédation est largement utilisée chez le patient de réanimation pour limiter le barotraumatisme pulmonaire de la ventilation mécanique et diminuer les besoins en

oxygène. Cependant, les effets microcirculatoires de la sédation ont été peu évalués. Un des moyens d'étude de la microcirculation est le laser doppler dont le principe repose sur le fait que l'émission de lumière par le laser se traduit par un faisceau cohérent monochromatique d'une longueur d'onde connue. Lorsque le faisceau incident rencontre une structure immobile, sa direction est modifiée mais pas sa longueur d'onde. En revanche, lorsqu'il rencontre une hématie mobile, il est réfléchi avec une modification de longueur d'onde proportionnelle à la vitesse de l'hématie heurtée. Lamblin et al. ont étudié, avec le laser doppler, les effets de l'administration de midazolam et de l'association midazolam-sufentanil sur la microcirculation cutanée chez 10 patients non septiques, ventilés pour une insuffisance respiratoire aiguë (38). Cette étude prospective observationnelle a montré que la sédation avec le midazolam seul ou l'association midazolam-sufentanil diminue le tonus vasomoteur et la réactivité micro vasculaire à l'ischémie. Le midazolam augmente le débit sanguin cutané en lien avec l'effet vasodilatateur direct des benzodiazépines. Le sufentanil diminue aussi les résistances vasculaires périphériques par un effet vasorelaxant indépendant de l'endothélium en agissant directement au niveau du muscle lisse et en bloquant les récepteurs alpha (39). La réponse hyperhémique à l'ischémie est diminuée aussi bien avec le midazolam seul qu'avec l'association midazolam-sufentanil. Ceci pose la question du rôle aggravant de la sédation dans l'altération de la perfusion tissulaire, en particulier chez un patient en choc septique.

Chez les patients septiques ou en SDRA, les altérations de la microcirculation conditionnent leur pronostic. La charge particulière issue des incompatibilités médicamenteuses pourrait contribuer à majorer l'hypo perfusion tissulaire et donc à aggraver les dysfonctions d'organe (8).

Ces incompatibilités médicamenteuses sont la source essentielle de la contamination particulière. Le chapitre suivant définira l'incompatibilité médicamenteuse et abordera leur mécanisme, les conséquences physiopathologiques ainsi que les moyens de prévention.

### **3 INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES**

#### **3.1 Définition**

La Haute autorité de santé définit les incompatibilités médicamenteuses comme des réactions chimiques ou physico-chimiques reproductibles entre un ou plusieurs composants de médicaments mis en contact à l'occasion d'une administration par la même voie veineuse.

L'incompatibilité médicamenteuse doit être différenciée de l'interaction médicamenteuse qui se définit par une modification de la pharmacodynamie et ou de la pharmacocinétique d'un médicament résultant de l'administration concomitante d'un autre médicament.

Les incompatibilités physico-chimiques se produisent le plus souvent entre deux médicaments mais aussi peuvent survenir entre un médicament et un solvant, un adjuvant (conservateur, tampon, stabilisateur...), un récipient ou un dispositif médical.

#### **3.2 Mécanismes des incompatibilités médicamenteuses**

Les incompatibilités peuvent être de deux types selon Kanji et al. (40) :

**Physiques** (visibles) : il peut s'agir de la formation d'un précipité, de l'apparition d'une coalescence ou d'une coloration, d'un dégagement gazeux etc. La plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base. (41)

**Chimiques** (visibles ou invisibles) : telles que les réactions d'oxydo-réductions, de changement de pH, de photoréactions, d'hydrolyse etc. Ce type d'incompatibilité peut entraîner la dégradation d'un produit caractérisée par une inactivation d'un

principe actif ou la formation d'un composé toxique. Ces changements peuvent être visibles ou non.

### 3.2.1 Incompatibilités physiques

**Réactions acide-base** : il s'agit de la précipitation de la forme acide ou basique (ion) d'un sel, consécutive à un changement de pH. Exemple : furosémide + midazolam (furosémide sodique : pH=9/ midazolam pH=4).

**Solubilité** : lorsqu'on dépasse la solubilité d'une substance dans un solvant donné, on parle de sursaturation ; une solution sursaturée peut précipiter à tout moment. Chaque substance a une solubilité spécifique pour chaque solvant donné (Exemple : Mannitol 10% solution non saturée stable, le Mannitol 20% : solution saturée avec risque de précipitation si  $T < 15^{\circ}\text{C}$ ), Cette solubilité dépend du pH, de la concentration, de la température et de la présence de co-solvants permettant d'augmenter la solubilité d'un principe actif.

**Dégagement gazeux** : il se produit lorsque des médicaments contenant des groupes carbonyles sont en contact avec des médicaments acides, libérant du  $\text{CO}_2$ . Par exemple, lorsque le bicarbonate de sodium (pH 7-8,5) est en contact avec un médicament acide. Amiodarone, amphotéricine B, dopamine, norépinephrine, midazolam, phosphate, sels de calcium, sels de magnésium, sont incompatibles avec le bicarbonate.

**Rupture d'émulsion** : une émulsion composée de 2 liquides non miscibles, peut être influencée dans sa stabilité par certains facteurs, comme un changement de pH, de concentration ou la présence d'électrolytes, et aboutir à une séparation irréversible des 2 phases, par exemple, l'administration simultanée par la même voie du Propofol (en émulsion) et un sel de calcium, provoque une rupture de l'émulsion.

**Complexation** : formation de chélates ou complexes insolubles (exemples : ceftriaxone + sels de calcium ou de magnésium, tétracycline + sels de calcium, aluminium, fer, magnésium...)

### 3.2.2 Incompatibilités chimiques.

Ces incompatibilités chimiques visibles ou invisibles peuvent entraîner la dégradation d'un médicament aboutissant à l'inactivation du principe actif ou générer des produits de dégradation potentiellement toxiques pour le patient (41).

**Modification de pH** : Le pH est un facteur très important dans la stabilité des substances. En effet, de nombreuses substances sont instables à des pH basiques (au-dessus de 7) ou acides (au-dessous de 7)

L'ajout d'une substance à caractère acide ou basique dans une solution peut provoquer un changement de son pH et entraîner la dégradation du produit.

**Réactions d'oxydo-réduction** : Ce sont des réactions d'échanges d'électrons entre deux molécules aboutissant à une modification de la charge et à un changement des propriétés physico-chimiques. Par exemple, l'adrénaline est sensible à l'oxydation.

**Photoréactions** : la lumière peut favoriser des réactions d'oxydation ou d'hydrolyse de certaines substances. La vitesse de dégradation dépend de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition. Par exemple, pour l'isoprénaline, il faut utiliser une tubulure opaque ; pour la nifédipine, une seringue noire et une tubulure noire ou un flacon noir sont fournis par le fabricant et pour le nitroprussiate, il faut également utiliser une seringue et une tubulure opaques.

**Hydrolyse** : il s'agit d'une attaque par l'eau des liaisons chimiques fragiles, entraînant une décomposition et une inactivation du produit.

### 3.2.3 Facteurs influençant les incompatibilités médicamenteuses

**La concentration** : En général, il y a une certaine stabilité des médicaments en solution diluée. Plus la solution est concentrée, plus l'équilibre d'une réaction chimique potentielle avec un autre médicament sera en faveur de la formation de produits de cette réaction (42).

**Le temps de contact** : plus le temps de contact est long, plus le risque de réaction d'incompatibilité médicamenteuse augmente. Ces réactions peuvent être soit immédiates (telle la formation d'un complexe insoluble de phosphate de calcium), d'autres plus lentes et peuvent nécessiter plusieurs heures avec une formation de particules en 8h (association midazolam 5mg/ml avec ciprofloxacine 2mg/ml).

**Le pH** : le pH est un paramètre essentiel pour l'administration des différentes solutions médicamenteuses. On doit éviter de perfuser simultanément des solutions acides et basiques en raison du risque de survenue d'une réaction de type acide-base.

**Le solvant** : le médicament injectable est préparé et/ou dilué dans un solvant compatible. Cependant, certains médicaments sont incompatibles avec tel ou tel solvant (pour des raisons de pH notamment). Ainsi la caspofungine ou le furosémide sont compatibles avec le NaCl 0.9% mais pas avec le G5% entraînant ainsi une cristallisation.

### 3.3 Incompatibilités médicamenteuses et contamination particulière.

Les incompatibilités médicamenteuses entre deux ou plusieurs médicaments vont générer la formation de particules.(43) Selon la Pharmacopée européenne, les particules sont définies comme des substances étrangères, non dissoutes et mobiles, autres que des bulles de gaz, involontairement introduites dans les préparations injectables. Outre les incompatibilités médicamenteuses, il est

indispensable de rappeler qu'il existe d'autres sources principales de contamination particulaire :

### **3.3.1 Les particules issues de la solution et de ses composants**

Les substances actives des préparations parentérales et quelquefois, même les excipients utilisés peuvent être source de particules (44). En effet, une dissolution incomplète peut créer des particules de même qu'une réaction de précipitation.

### **3.3.2 Les particules issues des procédés de fabrication**

Le flux et la qualité de l'air utilisés lors de la production et du remplissage des flacons ainsi que les filtres, le personnel, l'habillement du personnel et les procédures de nettoyage peuvent être également sources de particules.

Ces éléments ont un impact significatif sur le taux de particules présentes dans les préparations parentérales. C'est pourquoi pour minimiser la contamination particulaire lors du procédé de remplissage, des enceintes à atmosphère contrôlée, telles que des flux laminaires sont généralement utilisées.

### **3.3.3 Particules issues des matériaux pour le conditionnement et l'administration**

Les préparations parentérales sont généralement conditionnées dans des matériaux qui sont du verre ou du plastique et du caoutchouc pour les fermetures (bouchon).

De ces trois substances peuvent être issues de nombreuses particules ; par ailleurs des débris divers se trouvant sur les surfaces internes et externes des flacons

peuvent être également source de particules, si ces derniers ne sont pas nettoyés de manière adéquate avant le remplissage.

### **3.3.4 Particules issues des dispositifs de perfusion**

L'existence de particules présentes dans les dispositifs de perfusion peuvent être un inconvénient pour la santé des patients (44).

Le relargage des particules de dispositifs médicaux (DM) peut en clinique exposer les patients à un risque de contamination particulaire de leur perfusion.

**Pavanetto et al.** (45) ont analysé le degré de contamination particulaire de différentes tubulures pour perfusion et hémodialyse.

L'injection d'eau préalablement filtrée dans les tubulures a été réalisée ainsi que l'examen de la contamination particulaire à différents temps de prélèvement.

Ceci a montré que l'impact des particules issues des dispositifs médicaux sur la contamination particulaire des solutions perfusées était négligeable.

### **3.3.5 Les voies de contamination**

Il est également intéressant d'observer comment les particules arrivent à contaminer les préparations. Ces observations ont permis d'identifier un mécanisme de contamination directe. Chaque débris pouvant se trouver sur la surface des flacons, soit un fragment de caoutchouc ou de verre, un filament de textile issu des vêtements de l'opérateur qui peut pénétrer à l'intérieur de la préparation est considéré comme une contamination directe.

En outre, les particules qui s'introduisent à l'intérieur de ces préparations, lors de l'ouverture de flacons ou d'ampoules au moment de l'utilisation, sont également considérées comme une contamination directe.



### **3.4 Aspects physiopathologiques de la contamination particulaire**

Les particules issues des incompatibilités médicamenteuses, introduites dans le système circulatoire ont des effets sur le système immunitaire, sur le système respiratoire, la microcirculation et la fonction rénale.

#### **3.4.1 Action sur l'inflammation et le système immunitaire**

Dorris et al. (46), en 1970, ont étudié sur un modèle canin le potentiel inflammatoire de particules injectables.

Ils administrèrent des solutions concentrées de particules de céfalotine à 2 groupes de chiens : un groupe contrôle sans filtre et un groupe expérimental avec filtre.

Ils observèrent une réaction inflammatoire au niveau de l'endothélium veineux quand l'administration de céfalotine ou de ses résidus était administrée par voie intraveineuse.

Deux types de réactions furent observés : soit une réaction peu grave faite d'une congestion veineuse et d'une hémorragie péri veineuse, soit une réaction sévère consistant en une thrombose ou une nécrose veineuse.

Ils conclurent, d'une part, que les 2 facteurs de cette phlébite étaient la charge particulaire et la durée de la perfusion et, d'autre part, que la filtration diminuait l'incidence et la sévérité de l'inflammation veineuse.

Des études antérieures ont suggéré que les particules activaient le système immunitaire et donc favoriseraient le développement du syndrome de réponse inflammatoire systémique. Ce dernier est un facteur de risque indiscutable de défaillance multi viscérale et de décès en réanimation.

Le mécanisme physiopathologique des particules à l'origine de la dysfonction d'organe repose sur une obstruction mécanique des capillaires, une activation des

plaquettes et des polynucléaires neutrophiles induisant la formation de micro thrombus occlusifs et de granulomes à corps étrangers.

Ce mécanisme physiopathologique est bien illustré par Brook et al. (47) qui montre l'effet des particules inhalées sur l'inflammation et le système cardiovasculaire (48), très proche de celui des particules issues des incompatibilités médicamenteuses.

Thomas Jack et al. (49), dans un travail examinant la composition chimique des particules de micro-filtres d'une population pédiatrique de soins intensifs ont étudié, *in vitro*, les effets inflammatoires et cytotoxiques de cette contamination particulaire sur des cellules endothéliales humaines et des macrophages murins.

Des particules de verre étaient utilisées pour mimer la silicone, constituant essentiel des particules des micro-filtres. Les cellules endothéliales humaines et les macrophages étaient exposés à différentes concentrations de particules et le taux des cytokines était dosé pour évaluer la réponse immunitaire. Les taux d'interleukine -1beta, interleukine-6, interleukine -8, et TNF alpha étaient diminués.

Contrairement à Schultz et al. (50) qui ont objectivé une activation de la réponse inflammatoire, ces résultats nous montrent que les particules peuvent moduler la sécrétion de cytokines et aboutir à une paralysie du système immunitaire comme cela peut se voir dans le sepsis.

### **3.4.2 Action sur la fonction respiratoire**

Différentes substances se retrouvant dans des solutions injectables (morceaux de caoutchouc, particules chimiques, fibres de cellulose) ont été mises en évidence par Garvan et al. (51) ainsi que leurs potentiels effets nocifs sur le poumon.(52)

L'examen anatomopathologique des poumons de lapins ou des poumons d'humains ayant reçu des thérapies intraveineuses juste avant leur décès, permettait d'observer des granulomes capillaires ou artériels, consistant en une prolifération d'histiocytes et contenant un ou plusieurs corps étrangers.

De plus, une pneumonie fibreuse focale, dont les lésions renfermaient des cristaux et de la cellulose, était observée chez les patients ayant reçu de grandes quantités de liquide. Différents travaux expérimentaux antérieurs allaient dans le même sens.

Von Glahn et al. (53) avaient administré par voie IV des fibres de coton à des lapins et avaient observé la formation de granulomes pulmonaires autour de fibres logées dans la microcirculation pulmonaire. De même, Wartmann et al. (54) avaient également obtenu des granulomes pulmonaires chez des lapins par l'injection intraveineuse de fibres à partir de papier filtre. Ces expériences concernaient des animaux sains et n'avaient eu aucun effet délétère.

En 1956 déjà, Niden et Aviado (55) avaient montré chez le chien que l'injection de particules de verre provoquait une dysfonction cardio-pulmonaire avec HTAP. Les résistances vasculaires pulmonaires étaient augmentées en raison de l'obstacle mécanique dû aux embolies et d'une vasoconstriction de tout le lit vasculaire pulmonaire.

En 1989, Walpot et al. (4) ont montré que les particules de plus de 0,8  $\mu\text{m}$  de diamètre étaient détectées dans différents tissus et en particulier au niveau de la microcirculation pulmonaire générant la formation de thrombi, de lésions de l'endothélium vasculaire et de granulomes et pouvant être à l'origine d'une insuffisance respiratoire.

Les particules se distribuent en fonction de leur taille : 10-12  $\mu\text{m}$  dans les capillaires pulmonaires, 3-6  $\mu\text{m}$  dans les nodules lymphatiques du foie et de la rate et 1  $\mu\text{m}$  dans le foie. Il est bon de rappeler qu'une particule doit mesurer au moins 40-50  $\mu\text{m}$  pour être visible à l'œil nu.

Puntis et al. (56) confirma en post mortem l'existence de granulomes pulmonaires chez deux enfants qui avaient reçu une alimentation parentérale. Ces granulomes étaient localisés dans tout le système artériel pulmonaire et caractérisés par une fibrose intinale et des cellules géantes à corps étrangers qui contenaient parfois des particules de verre et des fibres de coton visible sous lumière polarisée.

L'auteur souligna le rôle essentiel des particules aux alentours de 37000 de 2 à 100µm de taille dont 80% provenaient de l'émulsion lipidique, dans la formation de ces granulomes pulmonaires.

### **3.4.3 Action sur la microcirculation**

Des études animales, en particulier chez le lapin ont montré que les particules pourraient altérer la microcirculation(57). Un blocage mécanique des capillaires par des particules de diamètre supérieur à ceux-ci, la formation de microthrombi liés à l'activation des plaquettes et neutrophiles et un effet indirect sur la vasomotricité seraient les mécanismes présumés.

Lehr et al. (8) ont étudié l'effet de l'administration de particules sur la microcirculation du hamster. L'injection IV de particules contenues dans trois préparations de cefotaxime 1g a permis d'étudier la densité capillaire fonctionnelle du muscle strié au moyen de microscopie à fluorescence intra cavitaire.

Trois solutions de cefotaxime A, B et C étaient préparées et se différençaient les unes des autres par leur nombre de particules, la solution A correspondant à la solution originelle et les solutions B et C à des génériques.

L'injection des particules, quelle que soit la préparation, n'affecta pas la perfusion capillaire du muscle strié normal. Par contre, l'injection de particules de deux préparations génériques réduisait de façon significative la perfusion capillaire du tissu musculaire qui avait été préalablement soumis à une ischémie de 4h et à 2h de reperfusion. L'analyse histologique permit de visualiser des particules biréfringentes oblitérant les capillaires du muscle strié. La diminution de la perfusion capillaire due aux particules était dépendante de l'extension des lésions musculaires induites par l'ischémie reperfusion avec plus de capillaires perdus dans les zones musculaires les plus atteintes. Ceci suggère que la contamination particulaire ne menace pas le tissu musculaire intact mais peut sévèrement compromettre la perfusion tissulaire chez des patients avec atteinte microcirculatoire des organes vitaux comme on peut le voir

dans le sepsis, le polytraumatisme et la chirurgie majeure. Nous observons donc que les particules agissent sur la microcirculation périphérique à condition que celle-ci soit préalablement altérée. Les particules obstruent également les capillaires pulmonaires à condition que leur diamètre soit supérieur à celui des capillaires, pouvant aboutir à une hypertension artérielle pulmonaire si le degré d'obstruction est important.

#### **3.4.4 Action sur la fonction rénale**

Arima et al. (58) ont étudié l'effet de l'administration IV de particules et en particulier de billes de polystyrène de 3 et 6 $\mu$  de diamètre sur un modèle de souris.

Ces auteurs ont étudié particulièrement l'effet de ces particules sur la mortalité et la dysfonction rénale de souris ayant reçu du LPS IV.

Les souris étaient divisées en 4 groupes :

- un groupe recevant des billes de polystyrène,
- un groupe recevant du LPS,
- un groupe recevant des billes de polystyrène 30 mn après l'injection de LPS
- et un dernier groupe recevant des billes de polystyrène 30 mn après l'administration de sérum physiologique.

Une étude de survie, des examens histologiques, sanguins et urinaires étaient réalisés.

Le taux de survie du groupe ayant reçu l'injection de LPS et de billes de polystyrène était significativement plus bas que celui des 3 autres groupes. L'examen histologique montrait que les lésions glomérulaires étaient plus importantes dans le groupe LPS et polystyrène que dans les autres groupes. L'administration de billes de polystyrène précédée de l'injection de LPS entraînait une diminution de la filtration glomérulaire et donc une insuffisance rénale. Les réactions inflammatoires induites

par le LPS n'étaient pas significativement différentes avec ou sans billes de polystyrène. Néanmoins, les lésions glomérulaires dues seulement aux billes de polystyrène étaient minimales. Par contre, une fois le glomérule lésé par le LPS, les billes de polystyrène passaient à travers la barrière de filtration et aggravaient l'atteinte rénale et menaient à l'insuffisance rénale.

### **3.4.5 Action sur le système cardiovasculaire**

Les solutions cristalloïdes, utilisées en chirurgie cardiaque pour la protection myocardique, contiennent des particules (2 à 20 $\mu$ m) qui peuvent causer une vasoconstriction coronaire et, par conséquent, une mauvaise distribution de la solution cardioplégique (59).

Robinson et al. (60), sur un modèle de cœur isolé de rat, ont évalué l'administration intraartérielle d'une solution cardioplégique non filtrée sur le risque de dommages myocardiques.

Le nombre de particules de cette solution cardioplégique était conforme aux normes de la Pharmacopée Américaine.

La perfusion intracoronaire de cette solution à 20 degrés et à pression constante entraîna une diminution du débit coronaire approximativement de 75% sur une période de 20 minutes. L'utilisation d'un filtre de 0,8 $\mu$ m permit de prévenir la réduction du débit coronaire. Dans des études rapportant l'utilisation de solutions cardioplégiques toutes les 30 minutes, les cœurs ayant reçu une solution filtrée, récupéraient environ 90% de leur capacité fonctionnelle pré ischémique après 3h d'arrêt ischémique hypothermique contrairement aux cœurs qui reçurent une solution non filtrée conforme cependant aux normes de la pharmacopée Américaine (60).

L'auteur suggère une révision du taux de particules permis par la pharmacopée américaine et l'utilisation d'un filtre de 0,8µm pour l'administration intracoronaire de solutions cardioplégiques.

Hearse et al. (59) confirmèrent, dans le même modèle expérimental, que les solutions cardioplégiques non filtrées induisaient une vasoconstriction coronaire dont la dysfonction endothéliale était un des principaux mécanismes.

Munsch et al. (61) , dans un modèle canin et une étude clinique, ne constatèrent pas une vasoconstriction coronaire nette induite par les particules d'une solution cardioplégique et ainsi ne justifiaient pas l'utilisation d'un filtre de 0,8µm. Cependant, les solutions cardioplégiques utilisées dans les travaux de Hearse et Robinson, contenaient un taux de particules significativement plus élevé dont la taille se situait entre 2 et 10 µm. Leurs résultats suggéraient que le seuil critique de taille des particules induisant des effets délétères, se situait entre 8 et 10µm. Par ailleurs, l'étude de Munsch, ne réfute pas les observations des études précédentes, en raison du nombre significativement plus bas de particules de leur solution cardioplégique.

### **3.5 Évaluation de la contamination particulaire**

#### **3.5.1 Le risque particulaire**

Selon Langille et al.,(62) les effets cliniques observés suite à l'administration accidentelle de particules dépendent de plusieurs facteurs :

- Le nombre et la nature des particules
- L'âge du patient

Nous le verrons dans le chapitre consacré aux conséquences cliniques des incompatibilités médicamenteuses, plusieurs cas fatals d'embolies pulmonaires ont été rapportés et le jeune âge des patients semble être un facteur majorant ce risque

thromboembolique. En effet, le développement post natal des alvéoles et de la vascularisation pulmonaire n'est pas achevé et le nombre de capillaires est inférieur à celui de l'adulte. Ainsi, bien que le diamètre de ces vaisseaux soit sensiblement égal à ceux de l'adulte, une faible charge particulaire administrée chez des nouveaux nés aura un impact clinique plus important que chez l'adulte.

#### → **Classification, taille, détection et comptage des particules**

Les particules peuvent être classées selon plusieurs critères, leur origine ou morphologie :

- la forme arrondie, ou allongée comme une fibre,
- la surface peut être régulière ou rugueuse,
- la couleur peut varier selon la luminosité,
- leur nature chimique et leur viabilité également peuvent entrer en compte,
- la taille et le diamètre, dont la détermination peut présenter des difficultés.

De manière générale, l'unité de mesure des particules est le micron,  $10^{-6}$  mètre.

1  $\mu\text{m}$  constitue la frontière entre les particules fines ( $< 1 \mu\text{m}$ ) et les autres.

Dans la norme ISO 8871-3 (2004), les particules sont classées selon leur taille :  $\geq 2\mu\text{m}$ ,  $\geq 5\mu\text{m}$ ,  $\geq 10\mu\text{m}$ ,  $\geq 25\mu\text{m}$ ,  $\geq 50\mu\text{m}$ ,  $\geq 100\mu\text{m}$ .

La Pharmacopée européenne cite deux classes de particules :

- les particules visibles,
- les particules non-visibles dont la taille peut être  $\geq 10 \mu\text{m}$ ,  $\geq 25 \mu\text{m}$ .

#### → **Forme et taille des particules**

Ces deux facteurs peuvent avoir un impact sur le dépôt des particules au sein de l'organisme et sur les conséquences cliniques qui en découlent.



Dans les conditions réelles de contamination, la majorité des particules se présente sous forme de fibres loin du modèle de l'utilisation de particules sphériques.

Kanke et al. (63) ont administré des particules sphériques radio marquées de différentes tailles chez le chien et a montré qu'il existait un lien entre la taille des particules et leur distribution. Ainsi, les particules de grande taille ( $> 7 \mu\text{m}$ ) se déposaient dans les poumons tandis que les plus petites (entre 3 et 5  $\mu\text{m}$ ) se retrouvaient préférentiellement dans le foie et la rate.

Ilium et al. (64), dans une étude *in vivo*, ont confirmé, au niveau systémique, les effets de la taille, la nature et la forme des particules sur leur clairance sanguine ainsi que leur diffusion au sein des organes.

Deux catégories de particules ont été employées dans ce travail : des billes de polystyrène avec un diamètre compris entre 1,27  $\mu\text{m}$  et 15,8  $\mu\text{m}$  et deux fractions de billes de cellulose modifiée de 5 $\mu\text{m}$  et 30 $\mu\text{m}$ .

Au total, 106 particules ont été injectées chez les lapines par la veine marginale de l'oreille. La scintigraphie, aussi bien en mode dynamique qu'en mode statique a évalué la distribution particulaire. Ainsi, la distribution particulaire dans les différents compartiments de l'organisme se faisait en fonction de la taille mais également de la forme des particules. Les particules sphériques de polystyrène et de petite taille étaient individualisées au niveau du foie. Par contre, les mêmes particules mais de grande taille se retrouvaient au niveau des capillaires pulmonaires

Les particules fibreuses de petite taille, se déposent principalement au niveau des poumons mais aussi dans d'autres organes tels que les reins et le foie

Les auteurs constataient que le décès des animaux par obstruction des vaisseaux pulmonaires survenait après administration de particules fibreuses de grande taille (30 $\mu\text{m}$ ) ce qui n'était pas le cas avec les particules sphériques de même taille.

#### → **Détection des particules**

Perez, dans son travail de thèse, nous rappelle que la détection des particules issues des incompatibilités médicamenteuses est facile pour les particules visibles à l'œil

nu, c'est à dire de l'ordre de 50µm (65). Par contre, pour les particules invisibles c'est à dire inférieures à 50µm, la détection et le comptage particulaire font appel à une méthode par blocage de la lumière (méthode 1) préconisée par la Pharmacopée européenne) ou à la microscopie optique (méthode 2) préconisée par la Pharmacopée européenne).

Le comptage des particules non visibles par blocage de la lumière repose sur le principe de l'interception d'un rayon lumineux, ce qui permet de déterminer automatiquement la taille des particules et le nombre de celles-ci par taille.

L'analyse tient compte de deux catégories d'échantillons : les préparations parentérales conditionnées en récipients de grand volume ( $V > 100$  ml) et les préparations parentérales conditionnées en récipients de petit volume ( $V < 100$  ml) pour lesquels les seuils de contamination particulaire diffèrent.

Le comptage particulaire repose sur le calcul du nombre moyen de particules détectées dont les tailles sont supérieures ou égales à 10 µm et 25 µm.

La méthode 2, est fondée sur le dénombrement par microscopie des particules retenues sur une membrane filtrante de porosité inférieure ou égale à 10 µm.

Au sein du laboratoire, l'auteur nous indique que le comptage des particules non visibles selon la Pharmacopée Européenne s'effectue à l'aide du compteur de particules par exemple le compteur APSS-2000® (PMT, France) (65).

Le système se compose d'un échantillonneur par seringue, d'un spectromètre à opacité de lumière Liquilaz® E20P et d'un logiciel d'exploitation Sampler Sight-Pharma®.

Le compteur APSS-2000 permet une mesure des particules comprises entre 2 µm et 125 µm. Il s'agit toutefois d'une méthode de comptage statique et n'est donc pas adaptée pour le comptage dynamique des particules au cours de la perfusion.

### **3.5.2 Analyse par le système de comptage dynamique Qicpic®**

Pour identifier les particules issues des incompatibilités médicamenteuses au cours de la perfusion IV, Perez et al.(66) ont été parmi les premiers à utiliser l'analyse dynamique des images (DIA) qui est un avantage car les particules peuvent être analysées au cours de leur mouvement dans les fluides. Les auteurs nous rappellent les principes de cette nouvelle méthode d'analyse particulaire.

En effet, un nouvel instrument basé sur la DIA, le Qicpic® (photo 1), a été développé par la société Sympathec GmbH (Clausthal – Zellerfeld) et permet la capture d'images de particules en mouvement durant la perfusion.



**Photo 1 : Système d'analyse particulaire Qicpic®.**

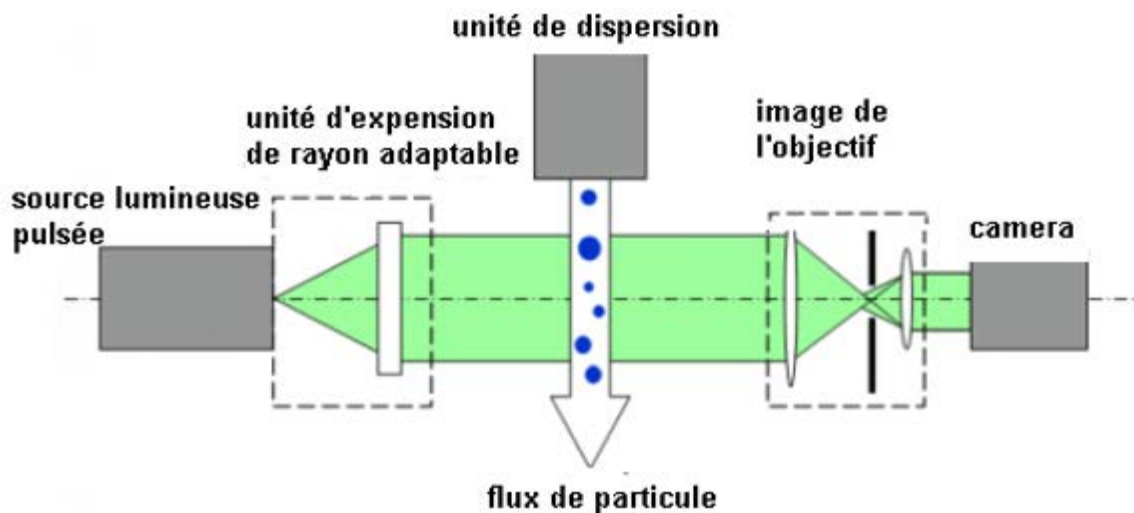
L'analyse des particules en mouvement au cours de la perfusion de médicaments est rendue possible grâce à la présence de connectiques luer-lock, ce qui permet une connexion directe au montage de perfusion (photo 2).



**Photo 2 : Présentation des embouts luer-lock situés au niveau du système d'analyse particulaire Qicpic®**

La mesure granulométrique est effectuée par l'analyse de la tâche de diffraction du faisceau laser incident ayant interagi avec un ensemble de particules.

En effet, les particules présentes sur le trajet du faisceau de rayons laser diffractent les rayons lumineux en fonction du diamètre de ces particules, ce qui, après traitement mathématique, donne un diamètre moyen et la distribution granulométrique (figure 1).



**Figure 1 : Principe de fonctionnement du Qicpic.**

Les tailles particulières déterminées par l'appareil peuvent varier de 1µm à 30mm.

L'analyse granulométrique est caractérisée selon 3 paramètres :

- le diamètre de Féret, qui est la valeur moyenne de la distance entre deux tangentes au contour projeté tracées parallèlement à une direction donnée ;
- la longueur de fibre (LEFI) utilisée notamment pour les particules non sphériques ;
- la distribution particulière décrite selon le rapport volume/ masse.

### **3.6 Conséquences cliniques des incompatibilités médicamenteuses**

Avant d'aborder les conséquences cliniques sous la forme d'une revue systématique de la littérature (partie 4 de cette thèse), il nous a paru pertinent d'effectuer un panorama des principaux éléments retrouvés et d'aborder certaines spécificités en relation avec la nutrition parentérale

#### **3.6.1 Incompatibilités médicamenteuses et complications respiratoires**

Les complications respiratoires des incompatibilités médicamenteuses ont été mises en évidence dans différents cas rapportés et parmi ceux-ci l'interaction ceftriaxone – calcium représente l'exemple type d'incompatibilité médicamenteuse

##### ***3.6.1.1 Complexation ceftriaxone – calcium***

En 2007, Bradley et al. (67) ont rapporté, à partir de la Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System data base, le décès de sept nouveau-nés par arrêt

cardiaque ayant reçu l'administration concomitante intraveineuse de ceftriaxone et de calcium. Les conclusions de l'autopsie de 4 enfants firent état de la présence de cristaux ou de précipités blanchâtres au niveau du lit vasculaire pulmonaire et des poumons. Ceci a amené la FDA à déconseiller chez les nouveau-nés, et particulièrement hyperbilirubinémiques, l'utilisation de ceftriaxone en association avec des solutions contenant du calcium et de l'administrer si nécessaire dans un délai de 48h après la dernière injection de calcium (68).

Un faible volume sanguin (80ml/kg), une demi-vie de la ceftriaxone trois à quatre fois plus élevée chez le nouveau-né que chez l'adulte, une nécessité d'apports constants de gluconate de calcium chez le prématuré, représentent, selon l'agence française de sécurité sanitaire, des facteurs de risque importants.

En pratique clinique, l'agence française de sécurité sanitaire contre-indique la ceftriaxone chez le prématuré jusqu'à l'âge corrigé de 41 SA ainsi que chez le nouveau-né à terme si celui-ci est hyperbilirubinémique ou nécessite des apports de calcium.

### **3.6.1.2 Nutrition parentérale totale et complications pulmonaires**

#### **1. Chez l'adulte**

Knowles et al. (69) décrivent le premier cas d'une patiente sous nutrition parentérale à domicile pour une maladie de Crohn et qui développa, au bout de 2 semaines, une pneumonie interstitielle granulomateuse diffuse secondaire à des dépôts de phosphate de calcium.

Le diagnostic positif fut confirmé par la biopsie pulmonaire qui montra des macrophages contenant des cristaux et une réaction granulomateuse à cellules géantes.

Les concentrations de calcium et de phosphore de la solution nutritive n'étaient pas élevées et n'expliquaient donc pas l'apparition de cristaux de phosphate de calcium.

L'augmentation du temps de stockage du soluté, l'élévation de la température et du pH et une concentration importante de magnésium étaient, selon l'auteur, les facteurs qui contribuaient à la cristallisation de la solution de nutrition.

Hill et al. rapportèrent la survenue d'arrêts cardiorespiratoires chez deux patientes préalablement en bonne santé recevant par voie veineuse périphérique une alimentation parentérale (70).

L'autopsie révéla une matière amorphe contenant du calcium obstruant les capillaires pulmonaires de chaque patiente.

On isola du soluté d'alimentation parentérale totale un précipité non visible contenant du calcium, du phosphore et une matière organique. La perfusion de ce soluté de nutrition à des porcs aboutit au décès des animaux en 4h.

Reedy et al. rapportèrent un patient avec une histoire complexe de transplantation du grêle sous nutrition parentérale et qui présenta, 2 mois après son intervention, un syndrome clinique fait de fièvre, frissons, dyspnée et d'oppression thoracique ainsi que la présence de nodules pulmonaires au scanner thoracique (71).

Finalement, la biopsie pulmonaire permettra de faire le diagnostic en montrant des cristaux de phosphate de calcium dans les vaisseaux pulmonaires. Ce patient décéda brutalement 2 mois après sa sortie.

L'auteur nous rappelle, à cette occasion, les facteurs qui affectent la solubilité du phosphate de calcium du soluté de nutrition et donc la formation de précipités :

- des concentrations élevées de phosphore et de calcium,
- une élévation du pH de la solution,
- une diminution de la concentration en acides aminés,
- une élévation de la température ambiante,
- une augmentation de la durée de stockage,

- un débit de perfusion lent,
- l'utilisation de chlorure de calcium,
- une concentration de magnésium élevée.

Terry Mc Nearney et al., en 2003, rapportèrent le cas d'une patiente de 26 ans sous nutrition parentérale pour une maladie de Crohn sévère et qui présenta, 2 semaines après l'institution de cette nutrition, une hyperthermie, une dyspnée, une toux sèche, une hypoxémie et au scanner thoracique, des nodules pulmonaires bilatéraux(72).

L'absence de réponse au traitement médical incita à réaliser une biopsie pulmonaire à thorax ouvert qui montrera l'occlusion des vaisseaux pulmonaires par des cristaux que l'on retrouve également au niveau des alvéoles pulmonaires. Ces cristaux étaient composés essentiellement de calcium, de potassium et de carbone.

La survenue de thromboses suivant la précipitation intravasculaire semble liée à des lésions de l'endothélium par des cristaux de grande taille. Ces cristaux lèsent également la média et aboutissent à une rupture de la paroi vasculaire.

Le pronostic fut favorable car la patiente survécut grâce à l'apport de la biopsie pulmonaire qui permit de diagnostiquer cette complication rare de l'alimentation parentérale.

De même, en 2006, Felton T.W. et al. (73) observèrent une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire menaçante associée à une défaillance ventriculaire droite chez un patient de 43 ans ayant reçu une supplémentation de phosphore et de calcium ; une thérapeutique par NO et ECMO fut salvatrice.

Dans le cadre de notre travail de recherche qui inclut entre autres des patients atteints de SDRA, la nutrition parentérale totale pourrait interférer avec la fonction pulmonaire.

### **3.6.1.3 Nutrition parentérale totale et SDRA**

La nutrition parentérale totale n'est pas dépourvue d'effets secondaires.



Parmi ceux-ci, l'interférence des lipides parentéraux avec la fonction pulmonaire a été signalée chez les patients atteints d'anomalies du rapport ventilation/perfusion. Les mécanismes qui les sous-tendent sont connus et font intervenir une modification de la production des écosanoides vasoconstricteurs et des écosanoides vasodilatateurs artériels pulmonaires sous l'effet de la perfusion lipidique.

Lekka et al (74) évaluèrent l'effet d'une nutrition parentérale contenant des triglycérides à chaîne moyenne et longue sur la fonction respiratoire.

Ils étudièrent 13 patients SDRA dont 8 recevaient des lipides et 5 du placebo et également 6 patients sans SDRA qui reçurent des lipides. Un lavage alvéolaire était réalisé 1h avant et après administration de lipides ou de placebo. Chez les patients SDRA, l'administration de lipides détériora l'oxygénation. Le lavage alvéolaire de ces patients était caractérisé par une augmentation du taux de protéines totales, des concentrations de phospholipides, du facteur d'activation plaquettaire (PAF) et des polynucléaires neutrophiles. Il n'y eut aucune modification dans le lavage alvéolaire du groupe contrôle et du groupe de patients SDRA ayant reçu le placebo.

Ce travail nous montre que l'administration de lipides, en particulier les triglycérides à chaîne moyenne et longues altèrent la fonction pulmonaire. Les cellules inflammatoires probablement activées par les lipides libèrent la phospholipase A2 et le PAF aggravant la formation d'œdème, l'inflammation et les altérations du surfactant.

## **2. Chez l'enfant**

Puntis et al. furent parmi les premiers auteurs à rapporter le décès d'un enfant de 1 an, d'hypertension artérielle pulmonaire et de vascularite pulmonaire granulomateuse à la suite d'une nutrition parentérale prolongée (56).

Une consultation des données autoptiques de 41 enfants nourris par voie parentérale montra que deux seulement présentaient un granulome artériel pulmonaire alors qu'aucun des 32 enfants (contrôle) qui décédèrent du syndrome de la mort subite du

nourrisson ne présentait cela. Dans certains granulomes pulmonaires, on pouvait trouver à l'intérieur des cellules géantes du matériel étranger et particulièrement des morceaux de verre et des fibres de coton bien visibles à la lumière polarisée.

L'auteur nous rappelle que ces particules impliquées dans la pathogénie de ces lésions étaient évaluées à environ 5 millions entre 2 et 5µm dans le mélange de nutrition qu'aurait reçu cet enfant.

Bowen et al. ont également rapporté le décès d'un nouveau-né secondaire à une HTAP gravissime évaluée par le cathétérisme droit, et attribué à des corps étrangers qui s'avèreront être des particules de titane, de silicone et de talc à l'analyse microscopique (75).

#### ***3.6.1.4 Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale.***

Les données en matière de compatibilité des mélanges effectués en néonatalogie sont malheureusement peu importantes.

Dans une étude réalisée en réanimation pédiatrique sur 19 patients, plus de 2 médicaments étaient administrés en parallèle chez 69% des patients hospitalisés, 3.4% de ces associations étant incompatibles et 10.3% non évaluées dans la littérature (76)

Plus récemment, en néonatalogie, seulement 4% des mélanges de médicaments administrés de manière concomitante étaient compatibles. Dans 74% des cas, les mélanges étaient incompatibles ou non documentés (77).

En néonatalogie, l'administration de solutions peu diluées à haute concentration dans un contexte nécessaire de restriction hydrique et l'augmentation du temps de contact entre les solutions lors de l'utilisation par exemple de prolongateurs entre les lignes de perfusion ou lors de faibles débits représentent deux grands facteurs de risque pour la survenue d'incompatibilités en Y.

Les mélanges de nutrition parentérale (NP) sont des mélanges complexes et labiles de macro (protéines, glucose, lipides) et micronutriments (électrolytes, vitamines). Séguier et al. nous rappellent certaines définitions et les différents modes d'administration des médicaments (78).

On parle de NP binaire en l'absence de lipides et de NP ternaire lorsque la poche contient les trois macronutriments dans le mélange.

En France, la nutrition parentérale est essentiellement réalisée avec des mélanges ternaires (lipides, glucides, acides aminés) comprenant aussi des ions, des oligoéléments, voire des vitamines. De nombreux médicaments sont utilisés concomitamment.

L'administration peut avoir lieu en dehors du contenant du mélange nutritif selon plusieurs modalités :

- en injection intraveineuse directe (IVD), le principe actif plus ou moins concentré est alors en solution, plus rarement en émulsion ; le temps de contact avec le mélange nutritif est assez court (de quelques secondes à quelques minutes) ;
- en administration continue en « Y » par l'intermédiaire d'une pompe électrique, le produit est dilué dans une seringue de 20 à 60 ml ou une poche de 100 à 250 ml.

Le temps de contact médicament-émulsion nutritive varie de quelques minutes à plusieurs heures, le débit est régulier ; l'utilisation d'une pompe type patient control analgesia (PCA) pourra faire varier le débit du médicament.

- En administration discontinue en « Y » par l'intermédiaire d'une « mini perfusion », le produit est alors dilué dans 50 à 250 ml.

Le temps de contact médicament-émulsion est plus court (de quelques minutes à 1 heure), le débit est plutôt irrégulier.

Le médicament peut être injecté dans le mélange lui-même, qu'il soit binaire ou ternaire.

Le temps de contact médicament-émulsion est alors de plusieurs heures (supérieur à 24 heures le plus souvent).

.

Bouchoud et al. ont également étudié la compatibilité entre la nutrition parentérale totale et 25 médicaments couramment administrés chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte (79).

Le mélange 1:1 NP et médicament a été réalisé et une étude des paramètres de stabilité a été faite au moment du mélange T0, après 1h (T1) et après 4h (T4), en duplicate et à température ambiante.

On a pu montrer ainsi que l'albumine à 20% et le tropisetron (ondansetron) présentait des signes d'incompatibilité avec l'émulsion lipidique. L'apparition d'un précipité témoignait d'une d'incompatibilité du 5-fluorouracile (5FU) avec la NP. Une coloration de la solution binaire apparaissait dès la première heure avec l'ésoméprazole et le pantoprazole.

Des incompatibilités physicochimiques peuvent se produire quand les médicaments sont administrés sur la même voie que les mélanges de NP.

Les mécanismes des réactions entre NP et médicaments ont été bien étudiés par la société française de nutrition artificielle et certains aspects méritent d'être abordés. Les incompatibilités physiques peuvent aboutir à l'apparition de précipités et notamment à la formation de phosphate de calcium peu soluble et bien étudiée dans la littérature depuis plus de 30 ans. Le remplacement des sels de calcium et de phosphate anorganique par des sels organiques (80) a permis de réduire de façon significative ce risque de précipitation. Dans les NP ternaires, les réactions d'incompatibilité peuvent aboutir à la dénaturation de l'émulsion lipidique avec l'apparition d'un crémage ou à une rupture de l'émulsion. L'albumine est ainsi incompatible avec les NP ternaires entraînant une rupture de l'émulsion observée dans les 10 minutes suivant le mélange des deux composés. Néanmoins, aucune réaction n'est observée avec une NP binaire Ainsi la perfusion d'albumine en Y de la NP binaire est possible en l'absence d'autre voie disponible.

Les incompatibilités chimiques, généralement invisibles, au cours de la NP auront pour conséquence une altération de certains nutriments (vitamines, éléments traces) et donc des propriétés nutritionnelles du mélange de NP. Des réactions d'oxydoréduction entre les éléments traces et certains acides aminés peuvent

conduire à la formation de complexes insolubles. De même, des cas de coloration noire de filtres en ligne ont été rapportés suite à une réaction entre la cystéine et le cuivre contenu dans des mélanges binaires.

Foinard et al. ont ainsi, dans une étude in vitro, montré l'interaction entre la cystéine et le cuivre d'un mélange binaire administré en néonatalogie aboutissant ainsi à un noircissement des filtres lié à la précipitation de ces deux éléments et a rappelé les conséquences cliniques éventuelles (81).

Ainsi, cette incompatibilité diminue la disponibilité de la cystéine du mélange de NP. Cet acide aminé est essentiel chez le prématuré dont la synthèse est inexistante en l'absence d'une enzyme, la cystathionase. Cet acide aminé a également un rôle fondamental dans la synthèse protéique et la croissance de l'enfant. De plus, la cystéine est un des substrats de la synthèse de glutathion dont l'effet antioxydant est indiscutable. Or on sait que le stress oxydatif est impliqué dans la pathogénie de la dysplasie broncho-pulmonaire et la leuco malacie périventriculaire. De même, la diminution du taux de cuivre secondaire à la précipitation de cystéine et de cuivre a été impliquée dans la survenue d'une anémie, d'une thrombopénie, d'une leucopénie et d'apnées chez l'enfant prématuré.

Indépendamment d'une réaction d'incompatibilité, on a pu montrer que la charge particulaire des NP administrées en néonatalogie était particulièrement élevée et pouvait conduire à la survenue de granulomes de l'artère pulmonaire. Les particules variaient en taille de 5µm à > 100µm et étaient d'origine très diverse (verre, silicone, calcium, phosphate, sodium, potassium, aluminium). La réduction de la charge particulaire par la mise en place de filtres en ligne est ainsi préconisée par la Société Européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) (82).

La nutrition parentérale peut présenter un élargissement des gouttelettes lipidiques dû à la déstabilisation de l'émulsion et générer des précipités de phosphate de calcium résultant de problèmes de compatibilité.

De nombreux facteurs influencent la précipitation du calcium et du phosphore :

- Le risque de précipitation est accru en présence de concentrations élevées de ces éléments, de la faible teneur en acides aminés et de pH acide.

- L'origine du calcium et du phosphore joue également un rôle déterminant. Leurs origines organiques sont plus compatibles que leurs origines inorganiques.

Il existe de nombreuses études sur la précipitation du calcium et du phosphore inorganique telles que celles de Wong et al. (83) ou de Mackay et al. (84) mais peu d'études lorsqu'il s'agit d'une origine organique comme celle d'Anderson et al. (85).

Une étude a été réalisée par Pall Corporation afin d'examiner si des précipités surviennent dans les mélanges de nutrition parentérale couramment utilisées en milieu hospitalier. Plusieurs solutions de nutrition parentérale pédiatriques non lipidique ont été constituées et entreposées à température ambiante pendant 20 heures et 4 heures à une température de 35°C afin de simuler un environnement de couveuse en néonatalogie. Au terme de la durée de stockage, les solutions de nutrition parentérale ont été passées au travers de filtres de 0,2µm lesquels ont été observés au microscope électronique à balayage. De nombreuses particules ont ainsi pu être identifiées et un plus grand nombre a été observé à des concentrations plus élevées de calcium et de phosphore. En outre, une diminution du nombre de particules a été observée lorsque la concentration d'acides aminés augmentait.

On sait que le risque de précipitation du phosphate de calcium ( $\text{CaPO}_4$ ) restreint les concentrations possibles dans les nutriments parentéraux (NP) et donc, les apports aux nouveau-nés de calcium et de phosphates. Bouchoud et al. ont quantifié le bénéfice de l'utilisation de sels organiques de Ca et  $\text{PO}_4$  par rapport aux sels inorganiques en termes de risque de précipitation (80). Des courbes de précipitation du phosphate de calcium dans des mélanges de NP favorables à la précipitation ont été établies avec des sels inorganiques et organiques. L'utilisation de sels de calcium et de phosphate organique a permis de s'affranchir du risque de précipitation du phosphate de calcium jusqu' à des concentrations de 50mmol/L même dans des conditions favorisant l'instabilité.

Ainsi, l'utilisation de sels organiques de calcium et de phosphate permet d'augmenter le seuil de prescription d'un facteur 10 et donc de suivre les recommandations européennes pour les apports en calcium et phosphate chez le nouveau-né prématuré.

### **3.6.1.5 Incompatibilités médicamenteuses et transfusion sanguine en néonatalogie**

Les recommandations incitent à ne pas perfuser des solutions d'électrolytes ou colloïdes en Y avec une transfusion de culots globulaires et ce, en raison d'un risque d'hémolyse.

Stark et al. ont réalisé une étude in vitro simulant la pratique transfusionnelle en néonatalogie (86). Huit culots globulaires étaient perfusés à 5 et 10 ml/h simultanément avec une solution glucosée 5%, 10% et une solution d'acides aminés. L'hémoglobine libre, témoin de l'hémolyse était mesuré par spectrophotométrie. Il n'y avait pas finalement d'hémolyse des culots globulaires quel que soit le débit ou le type de solution co-administrée. Les auteurs n'ont nullement observé d'agglutination macroscopique ou microscopique quelle que soit la solution co-perfusée et concluent que la co-administration de culots globulaires et de solutés, fréquente en néonatalogie n'augmente pas le taux d'hémoglobine libre au-delà du seuil de sécurité accepté.

## **3.6.2 Incompatibilités médicamenteuses et filtration en ligne**

### **3.6.2.1 Incompatibilités médicamenteuses et Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique**

Les incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse, via la contamination particulière des liquides perfusés, sont susceptibles d'entraîner le développement du SIRS. L'effet des particules sur l'inflammation et l'immunité nécessite qu'on comprenne bien la définition et la physiopathologie du syndrome de réponse inflammatoire systémique.

### a) *Définition du SIRS*

La réaction inflammatoire constitue la réponse initiale de l'organisme en cas d'agression microbienne ou de dégâts tissulaires. Quand elle reste limitée à l'organe lésé, la réaction inflammatoire est bénéfique car elle participe au contrôle de la source infectieuse et concourt au processus de cicatrisation. Dans certains cas, la réaction inflammatoire peut se généraliser à l'ensemble de l'organisme et donne lieu au syndrome de réponse inflammatoire systémique. Le relargage massif de cytokines pro-inflammatoires et l'activation dérégulée des cellules de l'immunité au cours du SIRS peuvent donner lieu à des dégâts tissulaires et à une activation non contrôlée de la coagulation aboutissant au syndrome de défaillance multi viscérale. La synthèse massive de cytokines anti-inflammatoires (comme l'IL-10) est également observée et tente de contrôler la réponse inflammatoire systémique. Mais loin de résoudre le problème, cette réponse anti-inflammatoire peut persister et donner lieu à une « immuno-paralysie » responsable d'une susceptibilité accrue aux infections.

Le SRIS complique principalement les infections bactériennes, mais peut survenir dans des situations à l'origine de dégâts tissulaires importants, comme chez le grand brûlé, le polytraumatisé, en cas de pancréatite aiguë, de choc hémorragique, après un arrêt cardiaque ou une chirurgie majeure.

En 1992, l'American College of Chest Physicians (ACCP) et la Society of Critical care Médecine- (SCCM)(9) ont introduit les définitions du SIRS, du sepsis, du sepsis sévère, du choc septique et du syndrome de défaillance multiviscérale.

Le SIRS a été défini comme une réponse clinique à une agression non spécifique infectieuse ou non infectieuse.

Plusieurs critères, dont au moins deux, sont nécessaires pour définir le SIRS :

- une température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C,
- une fréquence supérieure à 90/mn,



- une fréquence respiratoire supérieure à 20/mn ou une Paco2 inférieure à 32 mm Hg,
- un taux de leucocytes supérieur à 12000 ou inférieur à 4000 ou > 10% de cellules immatures.

Jusqu' en 2016, ces critères de SIRS associés à une infection définissaient le sepsis mais depuis, des nouvelles définitions du sepsis ont été validées, réfutant ainsi la notion de SIRS

#### *b) Nouvelles définitions du sepsis*

Ces nouvelles définitions ont été introduites dans le sous-chapitre microcirculation et sepsis mais certains points nécessitent d'être rappelés et précisés. Les conclusions de la conférence de consensus de 2016 Sepsis-3 ont conduit à l'abandon des notions de SIRS et de sepsis grave.

Deux niveaux de gravité sont identifiés au-delà de l'infection bénigne à savoir le sepsis et le choc septique. Le sepsis est désormais défini comme une infection qui entraîne une réaction disproportionnée ou dérégulée de l'hôte aboutissant à une ou plusieurs dysfonctions d'organe. Le choc septique est défini comme un sepsis dont la réaction disproportionnée de l'hôte va entraîner des dysfonctions circulatoires et métaboliques profondes malgré un remplissage vasculaire. Selon les experts, les critères du SIRS n'apparaissaient pas assez performants pour détecter une infection car un certain nombre de patients présentent des critères de SIRS sans infection sous-jacente (87). Kaukonen et al.(87) ont également observé que le SIRS était absent pour 12% des infections avec dysfonctions d'organe.

Ces nouvelles définitions du sepsis, validées par 31 sociétés savantes, ont permis de stratifier les patients selon le risque de décès. Chez les patients de réanimation, Besen et al. (88) en utilisant ces nouveaux critères, ont identifié trois syndromes avec trois pronostics différents. Les patients porteurs d'une infection sans sepsis

présentaient un taux de mortalité autour de 7%, ceux avec un sepsis un taux de mortalité à 25% et ceux avec un choc septique, un taux de mortalité de 46%.

### c) *Physiopathologie du SIRS*

Le SIRS et ses conséquences délétères résultent de l'interaction de plusieurs phénomènes : une activation de la réaction inflammatoire ; des modifications de l'hémostase et de la perméabilité vasculaire ; enfin, l'installation d'un stress oxydatif.

La réaction inflammatoire est initiée par la mise en jeu de la réponse immunitaire innée qui constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les agressions. Contrairement à la réponse adaptative, elle se met en place immédiatement et ne nécessite pas d'exposition antigénique préalable pour être pleinement efficace. L'activation de cette réponse a lieu lorsque des récepteurs présents à la surface des polynucléaires et des macrophages, les *pattern recognition receptors*, reconnaissent spécifiquement des motifs moléculaires constitutifs des agents pathogènes ou des produits de la dégradation tissulaire. Les récepteurs de type TLR (*toll like receptor*) représentent chez l'homme la principale famille de récepteurs de l'immunité innée. Plusieurs TLR ont été identifiés à la surface des cellules immunitaires et possèdent chacun une spécificité de ligand. Les mieux décrits sont le TLR-9 qui se lie spécifiquement à l'ADN bactérien, le TLR-4 qui a une affinité pour le lipopolysaccharide (LPS) présent dans la paroi des bacilles gram négatifs et le TLR-2 qui reconnaît plus spécifiquement certains constituants des Cocci gram positifs. Les TLR sont également capables de reconnaître des motifs moléculaires libérés en cas de lésions tissulaires. L'interaction des TLR avec leurs ligands aboutit à l'activation de voies de signalisation intracellulaires dont la description précise dépasse le cadre de cette mise au point. Ces voies de signalisation conduisent à l'activation de facteurs transcriptionnels dont le chef de file est le nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Après activation, le NF- $\kappa$ B cytosolique migre dans le noyau et va moduler l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire comme les gènes de cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6...), de la NO synthase inducible, des molécules d'adhésion, des facteurs de coagulation et des protéases cellulaires.

#### *d) Filtration et SIRS*

L'incidence et le risque de développement du SIRS ont été étudiés par différents auteurs au cours des perfusions intraveineuses chez des patients de soins intensifs.

Thomas Jack et al. ont réalisé une étude prospective randomisée contrôlée évaluant les effets de la filtration des solutés intraveineux sur l'incidence des complications chez des enfants admis en soins intensifs pédiatriques. 807 patients furent randomisés (89):

- 406 dans le groupe contrôle,
- 401 dans le groupe filtration.

Le premier objectif était la réduction du taux de complications incluant la survenue du SIRS, du sepsis, de la défaillance d'organe et de la thrombose.

Le deuxième objectif était la réduction du séjour en soins intensifs et du séjour hospitalier.

L'analyse des résultats démontra une diminution significative du taux total de complications dans le groupe filtre, soit 30.9% versus 40.9% dans le groupe contrôle.

L'incidence du SIRS était plus basse dans le groupe filtre versus le groupe contrôle, soit 22.4% vs 30.3%. De plus, la durée de séjour et celle de la ventilation mécanique étaient réduites significativement.

Ce travail nous montre clairement que la filtration en ligne est efficace dans la prévention du SIRS en soins intensifs.

Chez l'enfant, le SIRS est caractérisé, comme chez l'adulte, par la présence de deux au moins des quatre critères suivants :

- hyperthermie ou hypothermie,
- tachycardie,

- tachypnée ou bradypnée,
- hyperleucocytose ou leucopénie.

Ainsi, la survenue du SIRS prédispose au sepsis et à la défaillance d'organe et représente un des facteurs du pronostic.

### **3.6.2.2 Incompatibilités médicamenteuses et dysfonctions d'organe**

Nous savons que les particules issues des incompatibilités médicamenteuses induisent une thrombogénèse, altèrent la microcirculation, modulent la réponse immunitaire et donc peuvent être à l'origine de la survenue du SIRS et de dysfonctions d'organe.

Ainsi il a été constaté, dans le travail précédent, que la filtration en ligne réduisait l'incidence de toutes les complications et du SIRS.

Martin Boehne et al. (90) évaluèrent l'influence de la filtration en ligne sur la fonction de différents organes et donc voulaient démontrer indirectement l'effet physiopathologique des particules.

Dans un essai monocentrique, prospectif, randomisé contrôlé, un total de 807 enfants de soins intensifs était inclus avec 406 dans le groupe contrôle et 401 dans le groupe filtre. Les taux d'incidence et l'intervalle de confiance de 95% des dysfonctions d'organe définies par International Pediatric Sepsis Consensus Conférence 2005 étaient comparés entre les deux groupes. L'incidence des dysfonctions respiratoire, rénale et hématologique était diminuée dans le groupe filtration. Par contre, il n'y avait aucune différence d'incidence entre les 2 groupes, des dysfonctions cardiovasculaire, hépatique ou neurologique.

Michael Sasse et al. (91) étudia l'effet de la filtration en ligne sur les complications majeures dans un sous-groupe d'enfants cardiaques de soins intensifs.

Ces patients admis dans une unité tertiaire de soins intensifs pédiatriques étaient randomisés en deux groupes : un groupe contrôle et un groupe filtre.

Les différences de risque et les intervalles de confiance de 95% de plusieurs complications telles que le SIRS, le sepsis, les dysfonctions d'organe et la mortalité étaient comparés entre les deux groupes selon la méthode Wald. 305 patients cardiaques dont la majorité en post opératoire de chirurgie cardiaque, étaient finalement analysés. Le risque de SIRS, de dysfonction rénale et hématologique était diminué de façon significative dans le groupe filtre et il n'y avait aucune différence de risque sur l'incidence de sepsis ou d'autre défaillance d'organe ni de différence de mortalité entre les deux groupes. Les différences de résultats entre les deux groupes pourraient être attribuées à une éventuelle altération de la microcirculation par la contamination particulaire dans le groupe contrôle.

Ces résultats sont contredits par l'étude chez l'adulte d'Ilse Gradwohl-Matis et al. (92). Ces auteurs, dans un essai prospectif randomisé contrôlé, ont évalué l'influence de la filtration en ligne sur l'activation immunitaire systémique chez 504 patients de réanimation adulte. Ceux-ci étaient tous porteurs d'un cathéter central multi lumière et avaient une durée de séjour en réanimation supérieure à 24h. Les patients de plus de 18 ans étaient randomisés en 2 groupes : un groupe filtre et un groupe contrôle. Les filtres étaient placés sur toutes les voies du cathéter.

Le premier objectif de cette étude était le nombre de jours de soins intensifs avec SIRS. Les objectifs secondaires étaient l'incidence du SIRS, les critères de SIRS, la durée de ventilation mécanique, l'incidence d'Acute Lung Injury, le taux de CRP maximum, le taux maximal de leucocytes, l'incidence de nouvelles infections à candida ou d'infections associées au cathéter central, l'incidence de nouvelles complications thromboemboliques, les besoins d'insuline et la présence d'hypo ou d'hyperglycémie. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence entre le groupe contrôle et le groupe filtre concernant les objectifs de cette étude.

En effet, les auteurs n'ont pu confirmer l'hypothèse selon laquelle la filtration en ligne diminuerait le nombre de jours de soins intensifs avec SIRS chez des patients adultes. De plus, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant les autres marqueurs de l'activation du système immunitaire, la fréquence du SDRA, la

durée de la ventilation mécanique, la durée de séjour en soins intensifs et la mortalité en soins intensifs.

Il était intéressant de constater que les résultats ne changeaient pas quand on incluait seulement des patients avec une durée de séjour en soins intensifs supérieure à 7 jours. De plus, le nombre maximal de leucocytes et le taux maximal de CRP étaient identiques dans les deux groupes.

Un des points faibles de cette étude est qu'elle a été conduite dans un seul centre et incluait une population de patients de soins intensifs mixtes, médicaux et chirurgicaux. Selon l'auteur, les résultats auraient été peut-être différents si l'étude avait été multicentrique et avait sélectionné les patients de soins intensifs.

La filtration en ligne a fait aussi l'objet de travaux chez le nouveau-né. Ainsi, RA van Lingen et al. (93) avait pour objectif principal d'évaluer l'amélioration du pronostic de nouveau-nés en diminuant le taux de complications majeures associées à la perfusion de liquides grâce à la filtration en ligne. Le second objectif était d'évaluer l'impact économique du changement quotidien des lignes veineuses.

Cette étude prospective, randomisée contrôlée comportait 88 nouveau-nés dont la majorité était des prématurés > 26 semaines et < 37 semaines. Les enfants porteurs de malformation congénitale et les prématurés < 26 semaines étaient exclus. Ces patients nécessitant un cathéter central ou ombilical étaient admis pour détresse respiratoire, asphyxie néonatale et pneumonie.

Ils étaient randomisés en 2 groupes : un groupe filtre et un groupe contrôle et recevaient dès le premier jour de vie les liquides intraveineux. Les lignes de perfusion étaient changées tous les jours pour le groupe contrôle et tous les 4 jours pour le groupe filtre (filtre inclus).

Les complications majeures telles que les thromboses, le sepsis documenté (hémocultures positives) ou non, l'entérocolite aigue nécrosante survenaient moins fréquemment dans le groupe filtre que dans le groupe contrôle.

Van den Hoogen et al. (94), dans une étude randomisée contrôlée, avait comme objectif d'évaluer l'incidence du sepsis nosocomial néonatal, le temps de nursing et le coût financier. 442 nourrissons nécessitant un cathéter central étaient inclus.

228 patients étaient randomisés dans le groupe filtre et 214 dans le groupe contrôle.

Les lignes de perfusion étaient changées toutes les 24h dans le groupe contrôle et toutes les 96h dans le groupe filtre.

Les caractéristiques cliniques n'étaient pas différentes entre les 2 groupes : âge gestationnel, poids de naissance, sexe, score d'Apgar, le nombre d'enfants sous ventilation assistée, le nombre de jours de ventilation ou la mortalité. L'incidence du sepsis n'était pas différente entre les 2 groupes même si celui-ci était exprimé en sepsis par 1000 jours de cathéter. De plus, le nombre de jours de cathéters jusqu'à la survenue du sepsis était identique dans les 2 groupes (10 jours dans le groupe contrôle et 11 jours dans le groupe filtre).

Cependant, l'utilisation d'un filtre tous les 4 jours permettait une réduction du coût et une épargne de temps pour d'autres soins infirmiers, résultat précédemment observé par Bennion et Martin en 1991. (Étude non publiée)

Malgré les résultats négatifs de cette étude et contraires au travail de Van Lingen, l'auteur ne réfute pas l'utilisation du filtre dans les unités de soins intensifs néonataux.

Forster et al. (95), dans une méta-analyse incluant 4 études dont les 2 études précédentes, avec un nombre total de 704 nouveau-nés, a évalué l'effet de la filtration en ligne sur la morbidité et la mortalité des nouveau-nés. L'objectif principal de ce travail était donc la mortalité et la septicémie documentée. Les objectifs secondaires étaient : la phlébite localisée, la durée de perméabilité du cathéter, le nombre de cathéters insérés, la suspicion clinique de septicémie non prouvée, un thrombus au niveau du site d'insertion, un thrombus systémique, une entérocolite nécrosante suspectée ou confirmée, la leuco malacie péri ventriculaire, la durée de séjour hospitalier et le coût financier. Il en résulta l'absence de différence statistique entre le groupe filtre et le groupe contrôle, aussi bien pour l'objectif principal que pour les objectifs secondaires.

### **3.6.2.3 Incompatibilités médicamenteuses et phlébites**

Les phlébites dues aux perfusions sont des complications qui surviennent chez environ 50% des patients perfusés et d'autant plus que la durée de perfusion est prolongée.

Falchuk et al. (96), en 1985, dans une étude prospective en double aveugle de 541 patients, observa l'effet d'un filtre sur l'incidence des phlébites liées aux perfusions veineuses périphériques. 277 patients étaient perfusés et équipés d'un filtre 0,22µm IVEX-HP et 264 patients sans filtre. Chaque perfusion était évaluée quotidiennement durant maximum 3 jours. Le résultat est que l'incidence des phlébites le premier, deuxième et troisième jour de l'étude était respectivement de 14,3, 31,1 et 27% pour le groupe sans filtre et de 6,8, 9,7 et 11,3% pour le groupe avec filtre ( $p < 0.001$ ). Ainsi l'incidence était réduite d'environ deux tiers chez les patients recevant les perfusions à travers les filtres IVEX-HP.

Allcutt et al., (97) dans une étude prospective randomisée, ont affirmé que la filtration en ligne retardait la survenue de la phlébite liée aux perfusions et était plus efficace chez les patients recevant des antibiotiques, à l'origine d'une contamination particulière.

Niel-Weilse et al. ,(98) en 2010, ont effectué une métaanalyse et évalué l'effet de la filtration en ligne sur l'incidence des phlébites post perfusion chez des patients hospitalisés. 11 essais randomisés contrôlés étaient inclus dans cette analyse. Le résultat était que la filtration en ligne réduisait de 34% le risque relatif de phlébite. Une hétérogénéité statistique inexplicée incita les auteurs à conclure finalement que la filtration ne pouvait être recommandée en routine en raison d'un bénéfice incertain.



### 3.6.3 Incompatibilités médicamenteuses et perte d'efficacité thérapeutique

La perte d'efficacité thérapeutique d'un médicament du fait d'une réduction de son administration voire une dégradation du principe actif et /ou la formation de dérivés secondaires toxiques est une des conséquences des incompatibilités chimiques médicamenteuses (hydrolyse, oxydoréduction). Plusieurs études observationnelles menées dans des services de soins intensifs ont mis en évidence ces incompatibilités physicochimiques pouvant être à l'origine d'obstructions des cathéters centraux. Même si le cathéter multi-lumières est un bon moyen de prévenir le contact entre médicaments incompatibles, le nombre de lumières étant bien souvent inférieur au nombre de produits injectés, il ne permet pas de prévenir la diminution du nombre de médicaments administrés et incompatibles.

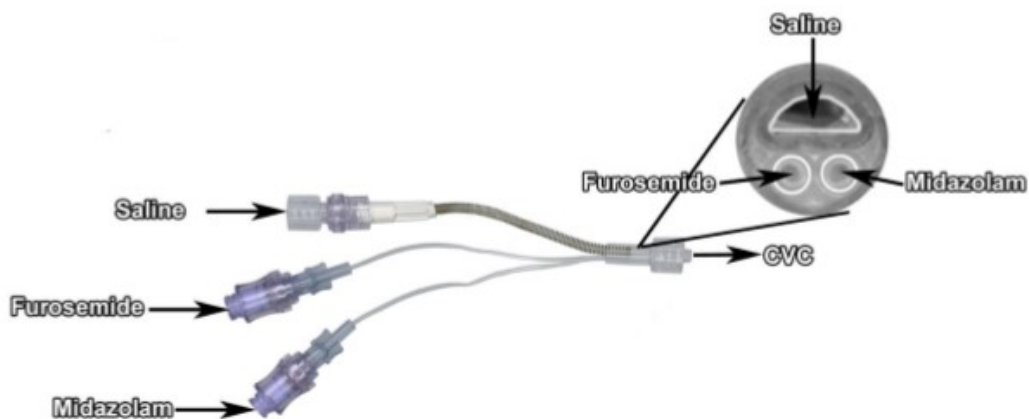
Foinard et al. (99) ont quantifié la perte de médicament lors d'une incompatibilité médicamenteuse en étudiant *in vitro* l'incompatibilité entre le furosémide et le midazolam.

Le but de ce travail était donc d'évaluer *in vitro* l'impact de cette incompatibilité médicamenteuse sur la quantité de médicament délivrée au patient en sortie de cathéter.(100)

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 PLS. Cette technique permet d'analyser l'échantillon par spectrophotométrie UV sans étape de séparation préalable des 2 médicaments. Le paramètre étudié était le débit massique d'un médicament défini comme la quantité de médicament délivrée au patient par unité de temps.

Une solution de furosémide (furosémide 10 mg/ml, Renaudin, Itxassou, France), une solution de midazolam (midazolam 5 mg/ml, Mylan, Saint-Priest, France) et une solution saline isotonique (Na Cl 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 ;

Figure 2) 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.



**Figure 2 : Représentation Schématique du dispositif de perfusion à trois lumières utilisé pour la perfusion du furosémide, du midazolam et de la solution saline. D' après Foinard et al.**

Cette étude met en évidence une réduction des débits massiques de ces deux médicaments en particulier du furosémide, La précipitation du furosémide, issue de l'incompatibilité, responsable de particules visibles ou non visibles entraîne une perte du médicament estimée entre 10 et 15 % pour le patient. Cependant, ces résultats soulèvent la question pour d'autres mélanges de médicaments acides (amiodarone, ciprofloxacine, dobutamine, midazolam, noradrénaline) et alcalins (acyclovir, furosémide, phénytoïne) conduisant à des incompatibilités physiques. L'échec des thérapeutiques IV dans le cas de médicaments à faible marge thérapeutique comme la noradrénaline utilisée dans le choc infectieux, est la principale conséquence pour le patient.

### **3.7 Prévention des incompatibilités médicamenteuses**

Outre la filtration en ligne, la prévention des incompatibilités médicamenteuses repose sur la connaissance des médicaments incompatibles fournie par des bases de données telles que Thériaque® ou Trissel ou Stabilis®.

### **3.7.1 Outils de décision**

Nous pouvons constater malheureusement l'absence de recommandations internationales de la prise en charge des incompatibilités médicamenteuses.

Néanmoins, nous avons à notre disposition, des ouvrages de référence (par exemple le Trissel's Handbooks et certaines bases de données. Ainsi les sites Stabilis® et Thériaque® ainsi que des documents mis en ligne par les Hôpitaux Universitaires de Genève permettent d'obtenir des informations pertinentes sur les incompatibilités médicamenteuses.

Dans le travail de De Giorgi et al. (101), huit outils de décisions dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses ont été évalués. Pour cela, les auteurs ont étudié quatre critères afin de les comparer via un score global (précision, complétude, exhaustivité et applicabilité des outils) après sélection de 40 combinaisons de médicaments incompatibles. La base de données Thériaque® obtient le meilleur score global et permet la détection des incompatibilités médicamenteuses avec une spécificité et une sensibilité supérieures à 93%. Excellent outil décisionnel dans la détermination de cas d'incompatibilités, l'inclusion de ce support dans un logiciel de prescription informatique augmenterait son applicabilité selon les auteurs. La nouvelle version internet de la base de données Stabilis® semble avoir une meilleure spécificité en termes de réponse que les précédentes.

Selon les auteurs, les tables de données disponibles sur Internet sont des outils simples, effectifs et robustes. Cependant, l'élaboration de ces outils à partir de tests *in vitro*, objectivant la réaction entre 2 médicaments uniquement et à des

concentrations précises, ne reflète pas toujours les conditions utilisées en clinique. Aussi, l'interprétation de ces informations doit être prudente.

Le personnel soignant doit être sensibilisé et formé(102) au problème des incompatibilités médicamenteuses (103) afin de pouvoir utiliser ces outils de décision en toute sécurité.

### **3.7.2 Identification des médicaments à risque par un code couleur**

On sait que le risque de précipitation et donc d'incompatibilité est important lorsqu'on administre des médicaments de pH différents en solution sur une même voie veineuse. Ainsi, en Suisse, un système de code couleur (104) basé sur le pH des médicaments a été utilisé à l'hôpital de Schaffhouse pendant cinq ans. Les médicaments étaient classés selon 4 groupes :

- Rouge pour les médicaments à caractère acide en solution ;
- Jaune pour les médicaments dont le pH est neutre en solution ;
- Bleu pour les médicaments à caractère alcalin en solution ;
- Blanc pour les médicaments non classés.

L'équipe médicale, a ainsi recommandé de ne pas administrer simultanément sur une même voie veineuse les médicaments classés dans les couleurs rouge et bleu.

La mise en place dans cette mesure a diminué significativement l'administration simultanée de médicaments incompatibles, passant ainsi de 15% à 2%.

### **3.7.3 Cathéters et dispositifs de perfusion multi-lumières**

### 3.7.3.1 Cathéter multi-lumières

L'intérêt de l'utilisation de cathéters multi-lumières dans la prévention des incompatibilités physico-chimiques a été souligné dans deux études, à partir d'un modèle *in vivo*.

Jaimovich et al. (105) a perfusé simultanément chez des porcins domestiques, deux médicaments incompatibles : une solution de phénytoïne et une nutrition parentérale totale (NPT), au travers d'un cathéter périphérique bi-lumières. La nutrition parentérale était perfusée sur la lumière distale. La phénytoïne était administrée en bolus et en perfusion continue

Des prélèvements ont été effectués au niveau des 2 sites après bolus de phénytoïne puis à des temps réguliers 1, 5 et 15 minutes durant l'administration continue de phénytoïne. *In fine*, cette étude ne révéla aucun précipité et le nombre et la taille des particules, au comptage particulière était acceptable sur le plan clinique.

L'étude de Reyes et al. (106), reposant sur la même méthodologie que la précédente, consistait à insérer un cathéter veineux central (CVC) triple lumière au niveau de la veine fémorale de porcins. Comme pour la précédente étude, les auteurs confirmaient que l'administration *in vivo* de deux solutions incompatibles, phénytoïne et nutrition parentérale totale sur un modèle de porc, pouvaient être perfusées simultanément via un CVC trilumières sans générer de précipité ou de particules visibles.

Riemann et al., dans une étude clinique, souligna l'intérêt et l'avantage d'un cathéter 4 lumières (107,108) sur le cathéter tri lumières pour minimiser le risque d'incompatibilités médicamenteuses. Collins al.(109) dans un modèle de perfusion *in vitro* confirma l'avantage du cathéter 4 lumières pour réduire les réactions d'incompatibilités médicamenteuses. Cependant, le risque infectieux plus élevé de l'utilisation de ces CVC multi lumières vs les CVC mono lumières et 'une

augmentation de la résistance à l'écoulement du fluide sont sujet à controverses. A ce titre, Dezfulian et al.(110) , dans une métaanalyse de 15 études, suggéra une relation entre le taux d'infections et l'utilisation du cathéter multi-lumières.

### **3.7.3.2 Dispositifs de perfusion multi-lumière ou (prolongateurs multivoies)**

#### 3.7.3.2.1 Prolongateurs courts à faible volume résiduel

Ces dispositifs permettent de diminuer le temps de contact des médicaments perfusés simultanément en réduisant l'espace commun, se différencient ainsi des rampes de robinets par la longueur, le diamètre interne et par conséquent un volume interne réduit. Le tripode, prolongateur le plus utilisé, comporte trois lumières distinctes, permet la perfusion simultanée de 3 médicaments tout en limitant leur contact jusqu' au cathéter veineux central (Figure 3).



**Figure 3: Exemple de prolongateur court Edelvaiss-CW3 (Doran International muni d'une valve anti-retour et de deux valves bidirectionnelles.**

L'intérêt donc de ce tripode est non seulement de prévenir les incompatibilités médicamenteuses en diminuant le temps de contact des médicaments administrés mais de pouvoir administrer des médicaments d'index thérapeutique étroit en toute sécurité et avec précision grâce à leur volume résiduel faible.

Genay et al.(111) ont étudié l'impact clinique de ce prolongateur multivoies comparativement à un dispositif standard sur l'administration de noradrénaline chez des patients de soins intensifs en état de sepsis sévère. L'impact majeur des montages de perfusion sur l'administration des médicaments et leurs effets indésirables est en accord avec certains travaux antérieurs. Ainsi l'importance du volume mort et du débit de perfusion sur la délivrance des médicaments a été soulignée par Lovich et al.(112)

Lannoy et al. (113), ont souligné l'intérêt des prolongateurs à très faible volume résiduel (0,046 mL) qui diminuent significativement les perturbations de débit massique du produit perfusé (NA) engendrées par un arrêt ou une reprise de l'hydratation, comparativement à un dispositif de perfusion de volume plus important (6,16 ml).

#### 3.7.3.2.2 Prolongateur long à faible volume résiduel

L'Edelvaiss- Multiline® (Doran International, Toussieu-Lyon, France) est un nouveau prolongateur multilumières dont la première version comporte huit accès (ML-8®) et a été mis sur le marché fin 2011.

Ce dispositif de perfusion multilumières innovant bien décrit par Perez et Foinard dans leurs travaux,(65,99), permet l'administration de sept médicaments de manière indépendante grâce à un tube de 150cm divisé en sept canaux ( $V= 0.9\text{ml}$ ) dont chacun d'eux correspond à un accès du dispositif. Le huitième accès dit « accès haut débit » (voie High flow-HF  $V=2.9\text{ml}$ ) est réservé à la solution d'hydratation et est relié à une lumière spécifique périphérique et à une lumière centrale (Figure 4).



**Figure 4: Dispositif de perfusion multi-lumières Edelvaiss-Multiline® (Doran International)**

Ce dispositif multi-lumière a fait l'objet de travaux et notamment de Foinard et al.(99) qui ont évalué *in vitro* l'intérêt de l'utilisation de ce dispositif sur l'apparition de phénomènes de précipitation lors de l'association de furosémide (utilisée à trois concentrations différentes) et de midazolam, connus pour être incompatibles sur le plan physico-chimique.

L'incompatibilité physico-chimique entre ces deux médicaments résulte d'une différence de pH c'est à dire d'une réaction acide base. La solution de furosémide alcaline en contact avec une solution de midazolam diminue suffisamment le pH de la solution du mélange pour aboutir à la précipitation immédiate du furosémide avec l'apparition d'un précipité blanchâtre. Dans ce travail de Foinard et al.(99), deux dispositifs multi-lumières (cf. le tripode VSET+M® et l'Edelvaiss Multiline-8®) et un dispositif mono-lumière, à savoir la rampe de robinets classiquement utilisée dans les services de réanimation, ont été comparés. Pour le dispositif de perfusion standard (rampe de deux robinets et prolongateur), l'administration des deux médicaments entraînait un précipité, quelle que soit la concentration du furosémide.



Au contraire, en utilisant les dispositifs de perfusion multi-lumières, aucune incompatibilité physique entre le furosémide et le midazolam ne se manifestait. Le dispositif à trois lumières (VSET+M) était même capable de la prévenir seulement pour la solution de furosémide ayant la plus faible concentration (2,5 mg/ml) et le dispositif à neuf lumières (Multi line) pour la solution de furosémide aux trois concentrations testées (10, 5 et 2.5mg/mL).

Deux méthodes ont été utilisées pour évaluer cette incompatibilité physico chimique :

- 1) l'inspection visuelle du précipité au niveau de la ligne de perfusion sur fond noir ;
- 2) le comptage des particules non visibles par blocage de la lumière en accord avec l'essai de la Pharmacopée européenne (PE)

L'intérêt clinique de l'Edelvaiss-multiline® dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses a été bien mis en évidence en oncohématologie pédiatrique par Perez et al. (114) et nécessite d'être développé. L'objectif de l'étude était d'administrer simultanément *in vitro* des médicaments incompatibles en l'occurrence vancomycine / pipéracilline/tazobactam, utilisés dans le traitement des complications infectieuses de leucémies de l'enfant, et ce sans formation de précipité visible

Deux dispositifs de perfusion ont été étudiés :

- 1) un dispositif standard constitué de rampes de robinets ;
- 2) un dispositif multi lumières 5 voies ML-5 (Doran International).

Plusieurs concentrations de vancomycine ont été testées jusqu'à pouvoir perfuser simultanément vancomycine et pipéracilline/ tazobactam sans précipitation visible. Un comptage particulaire en mode dynamique a été effectué pendant 24h afin d'évaluer la charge particulaire totale administrée aux patients au cours du protocole standard (concentration de vancomycine= 42mg/ml) et optimisé (concentration de vancomycine=4mg/ml) en utilisant les 2 dispositifs de perfusion. Aucune particule visible n'était détectée au cours du protocole optimisé. De même, l'utilisation du ML-5 a permis de réduire de manière significative la charge particulaire totale ainsi que le nombre de particules de grande taille supérieure ou égale à 10 et 25µm, comparé au dispositif standard.

Cette étude montre que la quantité de particules administrée à ces patients d'oncohématologie est conséquente malgré une contamination particulaire invisible à l'œil nu et peut être réduite en jouant sur la concentration médicamenteuse et ou le choix du dispositif de perfusion utilisé.

### **3.7.4 Filtration en ligne**

#### ***3.7.4.1 Filtration et particules***

Afin de prévenir la perfusion de particules liées aux incompatibilités physicochimiques, l'utilisation de filtres en ligne de perfusion pourrait être une solution dans les services de soins intensifs et en particulier dans les services de néonatalogie. La filtration en ligne a montré toute son importance dans les travaux cliniques de Jack et al (89) en diminuant l'incidence des complications majeures comparativement à un groupe contrôle de patients pédiatriques de soins intensifs. Les filtres ont permis également d'identifier la quantité et le type de particules.

Au cours d'un symposium qui s'est tenu lors du World Congress for Vascular Access à Lisbonne, en 2016, l'intérêt de la filtration en ligne a été souligné à travers différents travaux.

Lankers et al. (115) ont évalué la quantité et la composition des particules micrométriques dans une solution de perfusion administrée via un système équipé ou non de filtres. Pour simuler une situation clinique dans un service de réanimation, des flacons de verre ont été utilisés afin de recueillir les solutions de perfusions typiquement administrées à des patients de réanimation pendant une période de 72h. Les particules ont été isolées par filtration avec une membrane avec revêtement d'or et une taille de pore de 0.8µm. Le comptage et l'identification ont été réalisés sur un système automatisé à spectroscopie Raman.

La majorité des particules proviennent, nous le savons, d'incompatibilités médicamenteuses liées à des variations du pH et des procédés d'oxydation. Une

autre source particulière importante est la silicone pouvant se détacher de l'équipement de perfusion, par exemple des seringues, et qui est susceptible d'interagir avec différentes substances médicamenteuses en formant des particules stables à partir de certains composés tels que les antibiotiques. Le relargage de silicone est considérablement accru lors des administrations par bolus. La charge particulière du système de perfusion lui-même a été également testée.

Diverses matières plastiques telles que le polypropylène, le polystyrène, la silicone ainsi que les fibres de cellulose ont été identifiées comme les principaux contributeurs de particules pour l'équipement de perfusion. Les fibres de cellulose sont généralement les plus fréquemment observées dans les solutions de médicaments. Les expérimentations montrent des quantités de l'ordre de  $1,6 \times 10^4$  à  $25 \times 10^5$  particules de plus de  $2 \mu\text{m}$  pénétrant dans l'organisme au cours d'une thérapie intraveineuse. Ces quantités pouvaient être réduites de 84 à 95% par l'utilisation d'un filtre en ligne et ce, quelle que soit la composition chimique des particules.

De même, Keck et al.(115) a réalisé une expérimentation identique consistant à simuler une situation clinique en réanimation. A la place des patients, des flacons de verre ont été également utilisés dans lesquels des solutions de perfusion typiquement utilisées dans un protocole de soins intensifs ont été administrées pendant 72H. L'expérience a été réalisée avec et sans filtres en ligne au point de perfusion. Les particules ont été quantifiées sur l'appareillage NanoSight NS300 (Malvem Instruments). Lors des expériences réalisées sans filtre, la quantité de particules était très fluctuante et les taux atteignaient jusqu'à  $1,9 \times 10^8$  particules/ml.

#### **3.7.4.2 Filtration et infection**

En 2002, les CDC (Centers for Disease Prevention and Control) ont recommandé de ne pas utiliser de filtres intraveineux pour la prévention des infections.(116)

L'utilisation d'un filtre  $0,2 \mu\text{m}$ , 96h, éliminateur d'air et retenant bactéries et endotoxines défie cette recommandation.

Une étude in vitro réalisée et présentée par M.A. Ryder et al. (117) au symposium du World Congress Vascular Access de Lisbonne, a évalué le transfert intraluminal des bactéries et la formation de biofilm lorsque ce type de filtre est intercalé entre le connecteur sans aiguille et l'embase du cathéter en comparaison d'une connexion directe de ce connecteur à l'embase du cathéter. Dans le groupe d'étude, le connecteur a été relié au filtre connecté à un cathéter central inséré par voie périphérique (PICC line 5Fr).

Dans le groupe témoin, le connecteur est connecté directement au PICC. Trois cathéters ont été soumis à un essai pendant 96 heures. Au début et au milieu de chaque journée, le septum du connecteur a été inoculé avec une moyenne de 5,8 log de *Staphylococcus aureus*. Les systèmes « connecteur /cathéter ont été rincés 5 fois au total avec des solutions salines de 10 ml par jour, puis bloqués pendant 1 heure avec une solution de nutrition parentérale à l'issue d'une première, troisième et quatrième séries de rinçage. Au terme de la dernière journée, les deux ensembles ont été soumis à un échantillonnage en vue de mesurer le biofilm présent dans le connecteur, le filtre, l'embase du cathéter et un segment du cathéter. Sur tous les rinçages effectués plus de 5 jours, on obtient avec le filtre une réduction moyenne statistiquement significative de 3,24 log de bactéries dans le liquide de rinçage ( $p=0.009$ ). Aucune bactérie n'a été retrouvée sur les embases des cathéters équipés de filtre. Aucune bactérie n'a été retrouvée sur aucun des segments de cathéter équipés de filtre avec une réduction moyenne de 1.53 log de bactéries statistiquement significative ( $p=0.005$ ).

On a pu ainsi observer que l'utilisation d'un filtre 0.2 $\mu$ m a éliminé le passage de bactéries et réduit de façon significative la formation du biofilm intraluminal

#### **3.7.4.3 Aspects pratiques de la filtration en ligne**

La filtration d'un médicament injectable peut se faire soit au cours de sa préparation pour ôter les particules présentes soit au cours de l'administration d'un ou plusieurs médicaments pour diminuer ou éviter l'injection d'air, de bactéries et de particules

### 3.7.4.3.1 Caractéristiques des filtres

#### a) La taille des pores

Il y a différentes catégories de filtres selon la taille des pores :

--- Les filtres à 0.22 $\mu$ m qui filtrent les solutions aqueuses, qui ont une action stérilisante vis à vis des bactéries et qui éliminent les bulles d'air grâce à leur membrane hydrophobe.

---- Les filtres à 1.2 $\mu$ m qui filtrent les émulsions lipidiques (nutrition parentérale, propofol), retenant les particules mais sans effet stérilisant vis-à-vis des bactéries

----- Les filtres à 5 et 15 $\mu$ m, peu utilisés en clinique

#### b) Membranes du filtre

Legros et al.(118), et Perez(65) nous décrivent et nous rappellent que les filtres en ligne de perfusion sont généralement composés de plusieurs parties :

- une connectique d'entrée verrouillable luer-lock (femelle) ;
- une chambre, composée de membranes de filtration hydrophile et hydrophobe
- et d'une connectique de sortie luer-lock (mâle).

La rétention des particules, bactéries et endotoxines se fait grâce aux membranes hydrophiles. Les membranes hydrophobes filtrent l'air par l'intermédiaire des événements.

L'objectif du filtre en ligne est de prévenir l'administration au patient de particules issues d'éventuelles incompatibilités médicamenteuses. Pour les médicaments dont on ne connaît pas la compatibilité, dont les pH sont proches et sans possibilité de

poser une autre voie, le pharmacien clinicien recommande l'installation d'un filtre en ligne à 0.2 microns pour éviter l'administration d'un précipité au patient. Le filtre peut être installé sur tous les cathéters : cathéters veineux périphériques, centraux à une ou plusieurs lumières et également sur les chambres implantables. Le filtre doit être changé toutes les 24h, avec la tubulure à perfusion et nécessite, dès lors de toute manipulation et installation, des mesures strictes d'asepsie. La filtration nécessite une surveillance au cours de l'administration de médicaments surtout si le système d'alarme <<pression élevée>> de la pompe à perfusion se déclenche régulièrement indiquant une saturation du filtre et l'obligation de le changer.

#### 3.7.4.3.2 Nutrition parentérale et filtration

La présence de particules de verre, de plastique, de caoutchouc, de métal ou de tissu en suspension, dans les solutés de nutrition parentérale proviennent des procédés de fabrication ou la manipulation des flacons, ampoules et gazes.

La filtration (119) permettra, avec des filtres de 5 $\mu$ m, d'éliminer ces particules, au moment du transfert du contenu des ampoules ou des flacons dans les poches de nutrition parentérale.

L'utilisation de filtres au cours de la nutrition parentérale fait l'objet de nombreuses controverses depuis de nombreuses années. Néanmoins, PA. Ball et al.(120) ont rapporté les recommandations du groupe de nutrition pharmaceutique britannique concernant la filtration des solutés de nutrition parentérale :

- a) Les solutions ajoutées au soluté de nutrition parentérale provenant d'ampoules de verre ou de flacons devraient être effectués à travers un filtre de porosité au maximum de 5 $\mu$ m ;
- b) Les filtres appropriés devraient être utilisés chez des patients recevant une nutrition parentérale intensive et prolongée, des nouveau-nés immunodéprimés et des patients nécessitant une alimentation parentérale à domicile. Ces filtres devraient être placés, si possible, le plus près du patient.

Les filtres de 1,2 $\mu$ m devraient être utilisés pour l'administration de solutions ternaires et changées toutes les 24h. Les filtres de 0.2 $\mu$ m devraient être utilisés pour l'administration de solutions binaires et pourraient être changés toutes les 96h.

## **4 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU TRAVAIL DE THÈSE**

### **4.1 Objectif de la thèse**

L'objectif du travail de thèse est d'évaluer l'exposition du patient adulte aux particules issues des incompatibilités entre médicaments injectables utilisés en anesthésie et réanimation.

#### **→ Encadrement**

Ce travail est conduit au sein de l'EA7365 sous la direction commune des Professeurs Gilles Lebuffe et Bertrand Décaudin.

### **4.2 Étapes du travail**

Le travail a été initié par une revue systématique de la littérature portant sur les conséquences cliniques de l'administration de particules issues des incompatibilités médicamenteuses en réanimation.

Concernant la partie expérimentale, la première étape a été de répertorier et d'analyser les montages de perfusion et les associations médicamenteuses les plus fréquentes administrées aux patients adultes de réanimation chirurgicale et polyvalente.

La deuxième étape a été de reproduire *in vitro* les dispositifs de perfusion répertoriés et d'évaluer la contamination particulaire des associations médicamenteuses les plus fréquentes utilisées en réanimation adulte.



## **4.3 Revue systématique de la littérature portant sur les conséquences cliniques des incompatibilités médicamenteuses**

### **4.3.1 Introduction**

En soins intensifs, les patients nécessitent l'administration IV de nombreux médicaments à travers un cathéter central et cette perfusion est souvent compliquée par le fait que le nombre de médicaments conjointement administrés dépasse le nombre de voies disponibles. L'incompatibilité médicamenteuse, particulièrement entre deux médicaments est quelque fois visible et reconnaissable sous la forme d'un précipité, spécialement au cours d'une multi thérapie (40). Les mécanismes des incompatibilités médicamenteuses ont été bien décrits par Newton qui fit la distinction entre les réactions physiques et chimiques (121). Les incompatibilités physiques comprennent des réactions visibles (précipitation, turbidité, changement de couleur) et invisibles (changement de pH, particules invisibles, diminution de la concentration du médicament). Les incompatibilités chimiques sont souvent invisibles et aboutissent à des réactions telles que redox, complexation ou racémisation qui réduisent l'efficacité du médicament administré ou crée une toxicité. La fréquence des incompatibilités médicamenteuses a été évaluée dans différentes études. Par exemple, une étude conduite dans 2 unités de réanimation adulte et une unité de médecine, montra que 3.7% des associations médicamenteuses utilisées étaient incompatibles(76). Une autre étude montra que les incompatibilités physicochimiques représentaient 19 sur 102(18.6%) des actes infirmiers durant une période de 30 jours dans une unité de réanimation adulte (1).

Les incompatibilités médicamenteuses augmentent la formation de particules. Dans les études animales, cette contamination particulaire induit une thrombogénèse, perturbe la microcirculation et module la réponse immunitaire (119) En plus des particules issues des incompatibilités médicamenteuses, la contamination particulaire peut être introduite chez le patient à partir des solutions IV. Les analyses aux rayons X montraient que les particules se composaient principalement de verres d'ampoules, de caoutchouc de bouchons de flacons de perfusion et de plastiques de

dispositifs de perfusion.(102) Pour améliorer la détection des incompatibilités médicamenteuses, on dispose de différents outils de décision tels que le Trissel's hand book, le King, pour les solutions parentérales et le tableau croisé sur la compatibilité des médicaments administrés en Y des hôpitaux universitaires de Genève et quelques bases de données dont la plus importante est la base de données Stabilis® (122). En réanimation, l'utilisation d'un cathéter multilumière améliore l'efficacité en termes d'administration médicamenteuse et de sécurité en minimisant le risque de réaction d'incompatibilité. Pour réduire le risque de contamination particulière générée par les incompatibilités médicamenteuses, l'utilisation de filtres et de la filtration en ligne est recommandé particulièrement au cours de la nutrition parentérale pour réduire la réponse inflammatoire et les troubles de la microcirculation (8). L'impact clinique des incompatibilités médicamenteuses pourrait être particulièrement important chez les patients de réanimation. Ceci indique à quel point il est important de clarifier et de synthétiser les points forts et les faiblesses de la littérature sur ce sujet.

L'objectif de cette revue était donc d'évaluer les conséquences cliniques des incompatibilités médicamenteuses chez les patients de soins intensifs.

### **4.3.2 Méthode**

#### *Sources des data et stratégie de recherche*

Une revue de la littérature fut conduite selon les critères PRISMA en juin 2017 en utilisant les bases de données suivantes : MEDLINE, ISI Web of Science et ClinicalTrials.gov.

Les mots clés utilisés étaient : "parenteral nutrition" OR "parenteral nutrition, total" AND "crystallization" OR "granuloma, foreign body"; "parenteral nutrition" OR "parenteral nutrition, total" AND "calcium phosphates"; "critical care" OR "care, critical" OR "critical ill\*" OR "intensive care unit" OR "intensive care units, neonatal" OR "intensive care units, pediatric" AND infusion, intravenous" AND "particulate

matter” AND “filtration”; “drug incompatibility” AND “particulate matter”; “\*phlebitis” AND “filtration” AND “infusion intravenous”; “drug contamination\*” AND “infusion, intravenous” AND “filtration; “parenteral nutrition” OR “parenteral nutrition, total” AND “infusion intravenous” AND “drug therapy, combination”.

#### *Recueil des data*

Les études incluses étaient des case reports humains et des essais randomisés contrôlés (RCTs) qui évaluaient les effets des incompatibilités médicamenteuses sur la morbidité ou la mortalité comme objectif primaire ou secondaire ainsi que les effets indésirables. Les populations adultes et pédiatriques étaient concernées. Nous avons sélectionné des études évaluant les effets de la filtration en ligne sur les fonctions d'organe chez des patients de soins intensifs. Les études animales et in vitro étaient exclues. La recherche a été restreinte aux articles en Anglais et en Français. Deux investigateurs étaient impliqués (MB et MP) dans la sélection des articles, abstracts et manuscrits ; deux autres intervenaient en cas de divergence (BD et GL)

### **4.3.3 Résultats**

Au terme de notre revue, 187 articles ont été lus et sélectionnés et 12 retenus pour l'analyse finale incluant finalement 6 essais randomisés contrôlés et 6 rapports de cas cliniques

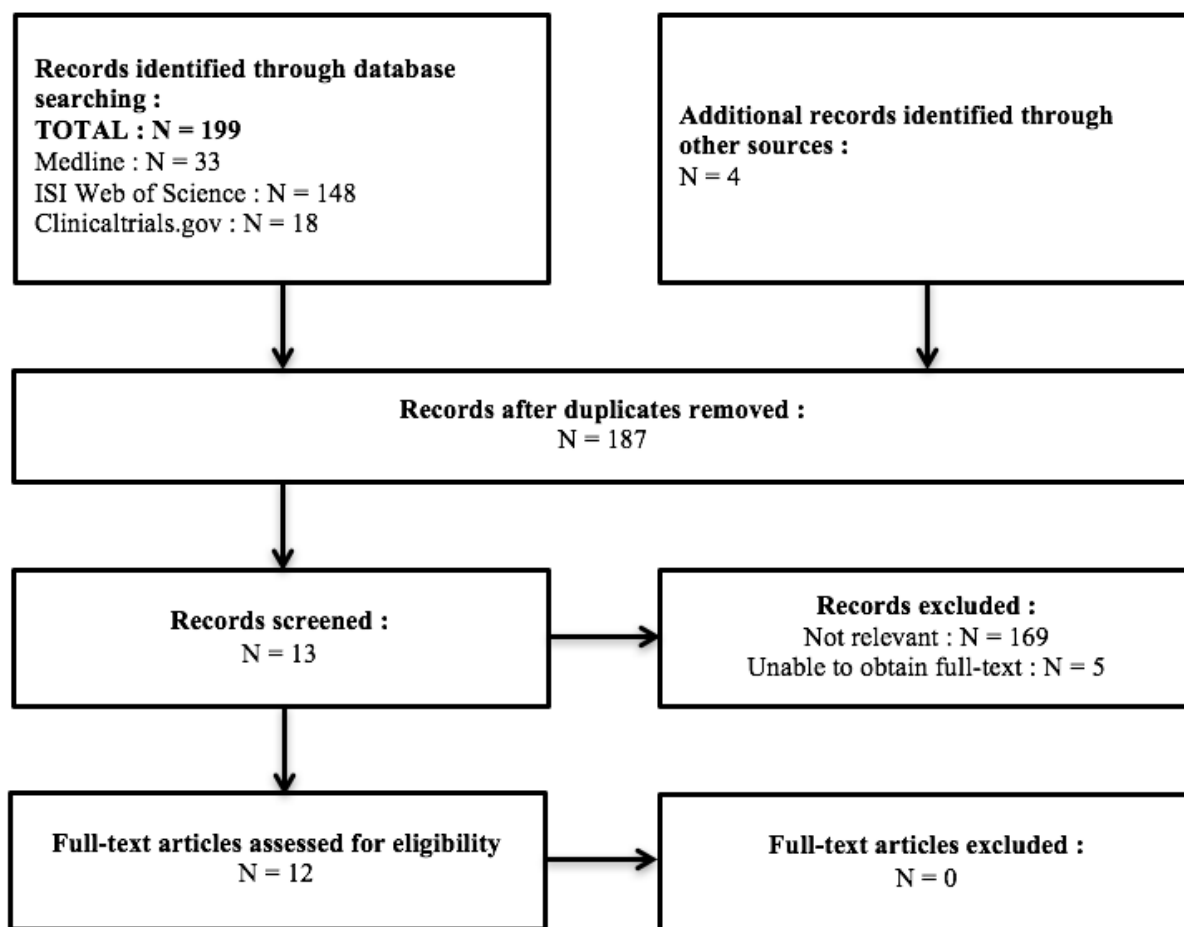


Figure 5 : Sélection des articles de la Review selon les Critères PRISMA.

### *Cas rapportés*

Les six articles portant sur des cas rapportés (tableau1) montrent différentes situations d'incompatibilités médicamenteuses impliquant nutrition parentérale, ceftriaxone et calcium et différents médicaments. Ces articles décrivent une toxicité pulmonaire se manifestant sous forme de pneumonie interstitielle diffuse, de granulome pulmonaire ou d'occlusions du lit vasculaire pulmonaire par des embolies de cristaux phosphocalciques.

#### Nutrition parentérale totale

4 articles concernent des situations d'incompatibilité impliquant la nutrition parentérale totale.(72) Tous décrivent la précipitation de cristaux dans les vaisseaux

pulmonaires et le poumon. 3 articles contiennent des données cliniques chez l'adulte.

Hill et al.(70) ont rapporté un arrêt cardiorespiratoire soudain chez 2 patientes préalablement en bonne santé, qui recevaient une nutrition parentérale par voie veineuse périphérique. L'autopsie documenta du matériel amorphe contenant du calcium et obstruant les capillaires pulmonaires de chaque patient. MCNearney et al.(72) ont rapporté l'histoire d'une jeune femme avec une maladie de Crohn, qui six semaines après le début d'une nutrition parentérale totale présenta de la fièvre, une dyspnée, une toux sèche, des râles diffus sur les 2 champs pulmonaires et au scanner haute résolution un aspect de miliaire. Reedy et al.(71) ont rapporté le cas d'une patiente chirurgicale qui présenta une constriction thoracique, une dyspnée et une fièvre au cours d'une nutrition parentérale totale. Les investigations entreprises par les auteurs de ces cas cliniques, se basaient essentiellement sur le scanner haute résolution et la biopsie pulmonaire. Les symptômes cliniques de ces patients allaient de l'insuffisance respiratoire aiguë ou subaiguë avec ou sans fièvre à l'arrêt cardiorespiratoire ou la mort soudaine. La persistance d'un état respiratoire précaire ou d'une hypoxémie persistante nécessitait de recourir au scanner thoracique haute résolution qui montrait soit un aspect de miliaire pulmonaire soit un aspect de poumon en verre dépoli. Le recours à la biopsie pulmonaire transbronchique ou à thorax ouvert était parfois nécessaire pour confirmer ces complications pulmonaires associées à la nutrition parentérale totale. Le dernier cas décrit par Puntis et al(56) rapportait des examens *post-mortem* de 41 nourrissons sous nutrition parentérale et dont deux présentaient une artérite granulomateuse.

#### Autres médicaments

Outre ces incompatibilités médicamenteuses survenant au cours de l'alimentation parentérale, Bradley et al.(67) ont rapporté le décès de sept nouveau-nés d'arrêt cardiorespiratoire secondaire à l'administration IV concomitante de ceftriaxone et de calcium. Ces informations provenaient de la « Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database ». Les constatations autoptiques de 4 des 5 enfants dont l'information était disponible révélèrent la présence de matériel cristallin ou de précipités blanchâtres dans le lit vasculaire pulmonaire et le plus

souvent dans les poumons. La formation de précipités survenait quand la ceftriaxone et le calcium étaient perfusés simultanément ou même donnés à des intervalles de temps différents. Ces observations suggèrent que le taux sanguin de ceftriaxone pouvait être suffisamment élevé pendant quelques heures pour interagir avec l'administration future de calcium.

Felton et al.(73) ont mis en évidence le rôle néfaste de l'interaction calcium - phosphate chez un patient de 43 ans bénéficiant d'une supplémentation de ces deux éléments avec, comme conséquence, la survenue d'une HTAP et d'une défaillance cardiaque droite sans incidence in fine sur le pronostic.

Tableau 1 : Cas rapportés

Reference	Patient(s)	Treatment involved	Detectability (biopsy, autopsy, clinical observation)	Treatment undertaken	Time between treatment and occurrence	Context of care	Clinical data reported
Bradley JS et al, 2009 [15]	Nine neonates and young infants, mostly younger than 2 months	Ceftriaxone + calcium gluconate with concurrent IV drugs (metronidazole, midazolam, furosemide, etc.)	Autopsy findings	-	From a few minutes after ceftriaxone infusion to around 2 hours	-	Presence of crystalline material or white precipitate in vascular beds (in the lungs) for 4 infants
Felton TW et al, 2006 [16]	43-year-old man	5L of crystalloid fluids, furosemide 10 mg, calcium gluconate 10% 10 mL and potassium phosphate 20 mmol/14 mmol	Electrocardiogram, transthoracic echocardiography white precipitate in the drip chamber	Anesthesia with fentanyl, propofol and succinylcholine, intubation and mechanical ventilation	90 minutes	Ischiorectal abscess.	Acute severe deterioration by flooding pulmonary oedema, severe pulmonary hypertension and right heart failure
Hill S et al, 1996 [11]	Two young women with pelvic infections	TPN	Autopsy	-	-	-	Death of the two patients. Amorphous material containing calcium obstructing the pulmonary microvasculature revealed by the autopsy
McNearney T et al, 2003 [12]	26-year-old woman	Home TPN + manual addition of selenium 40 µg/mL 1.05 mL. No phosphorus salt in the TPN.	Chest CT scan, bronchoscopy, BAL, open lung biopsy of the lingula (crystalline precipitates visible in energy dispersive X-Ray analysis)	Reintroduction of TPN on hospital day 2. Well tolerated until day 8 (spike fevers). IV antiobioterapies. Discontinuous TPN on day 11 with oral intake. Supplemental oxygen.	Fever, shortness of breath and exercise intolerance 2 weeks after TPN. Hospitalisation of dehydration secondary to decreased oral intake, abdominal pain and fistulae 3 weeks after	Crohn's disease receiving home TPN	Vascular pulmonary precipitates with occlusions in pulmonary artery branches containing crystalline precipitates visible with X-RAY analysis. Alveolar foreign body giant cell granulomas containing crystalline precipitates.
Puntis JW et al, 1992 [14]	Postmortem material from 41 parenterally fed infants from ICU	Parenteral nutrition for prematurity, according to a standard protocol with a fluid intake of 150 mL/kg.	Necropsy findings of tissue sections from each lobe of each lung	-	-	Prematurity and association with respiratory distress requiring ventilatory support (N = 38) or necrotising or ischaemic enterocolitis (N = 3)	2 cases of pulmonary granulomata in the pulmonary arterial system. No identification of specific foreign material, but occasionally fragments and visible cotton fibers.
Reedy JS et al, 1999 [13]	21-year-old man	Home TPN + hydrocortisone, trimethoprim-sulfamethoxazole and ganciclovir during hospitalisation	Chest X-ray and CT scan. Biopsy during hospitalisation and autopsy of the lungs	Reduction in calcium gluconate from 30 to 20 mEq, and magnesium from 45 to 35 mEq per bag	Patient received regimens of TPN from the age of 6 weeks	Complex medical history notable for short gut secondary to mesenteric ischemia (intestinal malrotation)	Amorphous material obstructing the pulmonary microvasculature revealed by transbronchial biopsy

## *Essais randomisés contrôlés*

L'intérêt de ces essais était de montrer indirectement le rôle néfaste de la contamination particulière issue des incompatibilités médicamenteuses.

Les six articles rapportant ces essais randomisés concernent 4 études (différents aspects d'une étude rapportée dans 3 articles (Tableaux 2 et 3). Ces essais monocentriques, enrôlant au total 1906 patients, avaient l'objectif de comparer l'administration de perfusions avec ou sans filtre. Une étude concernait des adultes. Les autres incluaient des patients de réanimation pédiatrique et néonatale. Les objectifs primaires étaient l'incidence du SIRS, des dysfonctions d'organe, le nombre total de complications, la survenue de sepsis, de bactériémie, de phlébites et la durée de séjour. Les résultats (tableau 3) étaient hétérogènes avec une étude montrant une réduction du SIRS, des dysfonctions d'organe, deux études contradictoires sur l'incidence du sepsis et une étude sans conséquence sur la durée de séjour.

Un essai randomisé contrôlé prospectif monocentrique incluant 807 patients de réanimation pédiatrique avait comme objectif d'évaluer les effets de la filtration sur la réduction de l'incidence du taux total de complications (sepsis, dysfonction d'organe et thromboses) et particulièrement du SIRS. Ainsi Jack T et al. (89) ont rapporté une diminution de l'incidence du SIRS, du nombre total de complications, de la durée de ventilation mécanique et du séjour en réanimation et hospitalier dans le groupe filtre.

Boehne M et al.(90), sur la même cohorte, ont rapporté plus précisément l'effet de la filtration sur les dysfonctions d'organe et observa une incidence plus faible des dysfonctions respiratoire, rénale et hématologique dans le groupe filtre et constata l'absence de différence entre le groupe filtre et contrôle concernant les dysfonctions cardiovasculaire, hépatique et neurologique. Sasse M et al. (91) ont rapporté une analyse de sous-groupe de 305 enfants cardiaques et observa une diminution du risque de SIRS et des dysfonctions rénales et hématologiques dans le groupe filtre.

Deux essais furent conduits dans une unité de réanimation néonatale. Van Lingen RA et al. (93) ont rapporté une réduction significative de complications majeures



incluant la survenue de thrombose, sepsis, et entérocolite aigue nécrosante ; Van den Hoogen et al. (94) ont évalué l'incidence du sepsis nosocomial et ne constata pas de différence statistiquement significative entre le groupe filtre et le groupe contrôle.

Un essai randomise contrôlé fut réalisé chez des patients adultes de soins intensifs. Gradwohl-Matis I et al. (92) ont évalué l'influence de la filtration sur l'activation du système immunitaire. L'auteur observa que le nombre de jours avec SIRS, l'incidence du SIRS, de l'acute lung injury, le nombre de nouvelles infections, de complications thromboemboliques et la durée de ventilation mécanique n'étaient pas différentes entre le groupe filtre et le groupe contrôle.

**Tableau 2 : Essais randomisés contrôlés et Filtration**

Reference	Design	Participants n	Treatment (n)	Study period (months)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Primary Endpoints	Secondary Endpoints
Van Lingen RA et al, 2004 [20]	Single-centre, prospective, randomised, controlled study	88	Control (44) / Filter (44)	-	Premature infants > 26 weeks and < 37 weeks of gestation with respiratory distress syndrome, asphyxia or pneumonia/septicaemia, and patients on antibiotic therapy	Patients with congenital malformations, preterm infants < 26 weeks	Bacteraemia, phlebitis, extravasation, thrombosis, septicaemia and necrosis	Costs attributable to patients
Van den Hoogen A et al, 2006 [21]	Single-centre, randomised trial	507	Control (214) / Filter group (228)	12	All infants admitted in NICU who needed a CVC	-	CVC insertion site, number of catheter days, occurrence of sepsis or phlebitis, costs for disposable materials and nursing time	-
Jack T et al, 2012 [17]	Single-centre, prospective, randomised, controlled trial	807	Control (406) / Filter group (401)	43	Patients < 18 years	Expected death within 48 h of admission, absence of IV infusion therapy	Overall complication rate of major events (SIRS, sepsis, organ failure and thrombosis)	Length of stay on PICU and overall hospital stay
Boehne et al, 2013 [18]	Single-centre, prospective, randomised, controlled trial	807	Control (406) / Filter group (401)	43	Patients < 18 years	Expected death within 48 h of admission, recruitment for other trials, absence of IV infusion therapy, discharge from PICU within 6 h, discontinuation of intervention	Overall complication rate of major events (incidence of SIRS, sepsis, thrombosis, acute liver failure, ARDS, acute renal and circulatory failure)	-
Sasse M et al, 2015 [19]	Single-centre, prospective, randomised, controlled trial	305	Control (150) / Filter group (155)	43	Patients < 18 years, Patients with cardiac diseases	Expected death within 48 h of admission, recruitment for other trials, absence of IV infusion therapy, discharge from PICU within 6 h, discontinuation of intervention	SIRS, sepsis, mortality, organ failure (circulation, lung, liver and kidney) or organ dysfunction (cardiovascular, respiratory, neurological, hematological)	Mortality rates, length of stay on PICU and duration of mechanical ventilation
Gradwohl-Matis I et al, 2015 [22]	Single-centre, prospective, randomised, controlled, open-label trial.	504	Control (252) / Filter group (252)	16	All critically ill patients > 18 years, expected length of stay > 24 h and a CVC in place	Age < 18 years, pregnancy, neutropenia (< 1,5 G/L) or known immunosuppression, limited intensive care	Number of ICU days with SIRS	Incidence of SIRS, number of SIRS criteria per day with the syndrome, the duration of invasive mechanical ventilation, length of stay in the ICU, incidence of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, maximum C-reactive protein serum concentration, maximum white blood cell count, incidence of new candida and/or central-line-associated bloodstream infections, incidence of new thromboembolic complications, cumulative insulin requirements and presence of hyper- or hypoglycemia

**Tableau 3 : Essais randomisés contrôlés : Principaux résultats**

Reference	Study selection	Study characteristics	Primary endpoints (control vs filter group)	Secondary Endpoints
Van Lingen RA et al, 2004 [20]	Exclusion: 4 in control group (death)	Age 30.7 weeks	Reduction in major complications [21 vs. 8; P < 0.05)	Reduction in costs/infant for the study group with filter, but no statistical data
Van den Hoogen A et al, 2006 [21]	Exclusion: 39 in control group, 25 in filter group	Age 33 weeks, Male 57%	No significant difference in the incidence of sepsis (also sepsis per 1000 catheter days), on catheter days. No phlebitis during the study	
Jack T et al, 2012 [17]	-	Age 5.8 years old, Male 57%	Reduction of the overall complication rate [40.9% vs. 30.9%; 95% CI 0.484 to 0.865], SIRS [30.3% vs. 22.4%; 95% 0.485 to 0.913]	Reduction in length of stay [3.89 (2.96 to 4.81) vs. 2.98 (2.33 to 3.63)] and duration of mechanical ventilation [14.0 (5.6 to 22.4) vs. 11.0 (7.1 to 14.9)]
Boehne et al, 2013 [18]	-	Age 5.8 years old, Male 57%	Reduction in respiratory [14.5% vs. 9.5%; CI -9.52 to -0.59%], renal [9.9% vs. 6.0%; CI -7.58 to -0.15%] and hematological dysfunction [8.4% vs. 4.5%; CI -7.26 to -0.51%]	-
Sasse M et al, 2015 [17]	Exclusion: 32 in control group, 35 in filter group	Age 3.4 years old, Male 63%	Reduction in SIRS [36.0% vs. 25.2%; 95% CI -21.8 to -0.5%], renal dysfunction [10.3% vs. 19.3%; CI -17.0 to -3.0%] and hematological dysfunction [5.8% vs. 12.7%; CI -14.2 to -0.2%]	No significant reduction
Gradwohl-Matis I et al, 2015 [20]	No exclusion	Age 67.3 years old, Male 59%	No significant difference	Higher incidence of SIRS in in-line microfilter group [96.8% vs. 99.6%]

#### 4.3.4. Discussion

Cette revue de la littérature montre les effets cliniques potentiellement délétères des incompatibilités médicamenteuses qui peuvent induire ou aggraver des dysfonctions d'organe chez des patients de réanimation. La toxicité pulmonaire semble être la principale complication observée. Celle-ci a été rapportée par les auteurs cités ci-dessus et est essentiellement causée par des micro-embolies de cristaux qui obstruent les vaisseaux pulmonaires et entraînent une artérite pulmonaire granulomateuse et une pneumopathie interstitielle granulomateuse. De même, une hypertension artérielle pulmonaire sévère associée à un arrêt cardiaque peut survenir devant des embolies multiples et diffuses. Une des premières complications cliniques fut décrite par la FDA qui rapporta que la complexation ceftriaxone- calcium formée durant l'administration concomitante de ces deux molécules, entraîna l'arrêt cardiaque et le décès de sept nouveau-nés liés à des embolies pulmonaires de cristaux blanchâtres(67). Ce cas rapporté est un des meilleurs exemples de complication pulmonaire induite par une incompatibilité médicamenteuse dans une population pédiatrique. Au contraire, Dalton et al. (123) montrèrent que chez des patients de réanimation adulte, l'administration de doses élevées de calcium et de ceftriaxone n'était pas associée à une plus grande mortalité ou morbidité comparativement à des patients appariés non exposés. Bien que la puissance de l'étude soit insuffisante pour détecter les complications cardiorespiratoires sévères ou le décès, les résultats discordants avec l'observation pédiatrique peuvent être expliqués par des différences de dose de calcium, de méthode d'administration, de dose de ceftriaxone et de fonction respiratoire.

Des complications pulmonaires similaires ont été observées avec la nutrition parentérale totale. L'origine de la précipitation reste à élucider. Il semble que l'un des mécanismes de cette précipitation intravasculaire soit probablement en rapport avec la concentration des électrolytes et les températures extrêmes des solutés constatées au cours de leur transfert et stockage. De telles complications pulmonaires surviennent fréquemment de quelques jours à six semaines après le début de la nutrition parentérale. Le diagnostic de la thrombose vasculaire par des embolies de cristaux devrait être évoqué chez des patients sous nutrition parentérale devant une fièvre inexplicée, une dyspnée et une toux récidivante. Le diagnostic

peut nécessiter un scanner thoracique qui montrera des opacités nodulaires diffuses ou même une biopsie pulmonaire à la recherche de micro-embolies de cristaux. Dans ce contexte, McNearney et al.(72) suggérèrent un arrêt rapide la nutrition parentérale.

Il y a de nombreux arguments suggérant que la proportion d'électrolytes dans le soluté de nutrition parentérale puisse être la cause de certaines complications pulmonaires. La concentration élevée de cations divalents ou trivalents aboutit à la dégradation des émulsions lipidiques et à l'agrégation des particules lipidiques. Des concentrations élevées de calcium, phosphate et magnésium dans le soluté de nutrition parentérale contribuent à la formation de cristaux de phosphate de calcium.

Les particules issues des incompatibilités médicamenteuses peuvent activer le système immunitaire et conduire au développement du SIRS, un des facteurs de risque majeur de la dysfonction d'organe et du décès des patients de soins intensifs. L'incidence du SIRS, étudiée par Jack et al.(89), dans un essai randomisé contrôlé évaluant l'effet de la filtration en ligne était significativement plus faible dans le groupe d'enfants hospitalisés en soins intensifs utilisant le filtre en ligne. Sur la base de ces données, la filtration en ligne semble efficace et représente une stratégie puissante pour prévenir le SIRS mais contraste avec les résultats négatifs chez l'adulte, de l'étude de Gradwohl- Matis et al.(92)

Les effets des incompatibilités médicamenteuses sur la dysfonction d'organe constituent la partie essentielle de cette revue. Les mécanismes de la défaillance d'organe induite par les particules sont probablement expliqués par un blocage mécanique des capillaires, une activation des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles aboutissant à la formation de microthrombi occlusifs et de granulomes à corps étrangers. Pour comprendre les conséquences physiopathologiques de l'administration de particules, Boehne et al.(90) et Sasse et al.(91) évaluèrent chez des enfants hospitalisés en soins intensifs, l'influence de la filtration en ligne sur différentes fonctions d'organe et observèrent une réduction significative de l'incidence du SIRS et des dysfonctions respiratoire, rénale et hématologique dans le groupe filtre. Cependant l'absence de différence entre les groupes concernant les autres dysfonctions d'organe pose question. Cela pose le problème de l'efficacité de la filtration en ligne et de la fiabilité des différentes études et en particulier d'une

métaanalyse de 4 essais randomisés réalisée par Forster et al.(95) comprenant 704 nouveau-nés et qui ne démontra aucune différence de mortalité ou de morbidité entre le groupe filtre et le groupe contrôle. Néanmoins les effets positifs de la filtration d'organe méritent d'être considérés. Les dysfonctions rénales et respiratoires induites par les particules sont probablement dues à une altération de la microcirculation. Lehr et al.(8) soulignèrent le rôle important de la microcirculation. Ils étudièrent sur un modèle animal, si les particules issues de différentes solutions d'un antibiotique pourraient affecter la perfusion capillaire sur un lit vasculaire préalablement soumis à une ischémie-reperfusion expérimentale du tissu musculaire. La diminution de la perfusion capillaire due aux particules était dépendante de l'extension des lésions musculaires induites par l'ischémie reperfusion avec plus de capillaires perdus dans les zones musculaires les plus atteintes. Ces constatations suggèrent que la contamination particulaire peut sévèrement compromettre la perfusion tissulaire chez des patients avec atteinte microcirculatoire des organes vitaux tels qu'on pourrait le voir dans le sepsis, le polytraumatisme et la chirurgie majeure et ainsi prédisposer à des complications telles que le SDRA, l'insuffisance rénale aigüe, et la défaillance multi viscérale. Ainsi une altération préalable de la microcirculation dans des conditions pathologiques telles que le sepsis, peut induire ou aggraver une dysfonction d'organe. Arima et al.(58) ont étudié si l'injection de billes de polystyrène, en tant que contaminant artificiel des liquides intraveineux, après administration de LPS influençait la mortalité et la dysfonction rénale de souris. Les souris étaient divisées en 4 groupes et recevaient soit des billes de polystyrène seulement, soit du LPS seulement, soit des billes de polystyrène 30 mn après LPS soit des billes de polystyrène 30 mn après l'administration de sérum physiologique. Le taux de survie du groupe ayant reçu l'injection de LPS et de billes de polystyrène était significativement plus bas que celui des 3 autres groupes. L'examen histologique du tissu renal montrait que les lésions glomérulaires étaient plus importantes dans le groupe LPS et polystyrène que dans les autres groupes. L'administration de billes de polystyrène précédée de l'injection de LPS entraînait une diminution de la filtration glomérulaire et donc une insuffisance rénale. Orbegozo et al.(34) observèrent que la réactivité micro vasculaire est affectée à un stade précoce chez les patients avec SDRA et cette altération est directement reliée à la sévérité de la maladie. Ainsi nous

pouvons comprendre aisément que les particules puissent aggraver cette pathologie. Robinson et al.(60) utilisèrent un modèle de cœur isolé pour évaluer si l'administration intraartérielle de solutions cardioplégiques non filtrées, comme en chirurgie à cœur ouvert, pourrait être délétère sur le myocarde. La conséquence était une diminution significative du débit sanguin coronaire qui pouvait être facilement prévenue par la filtration.

D'autres études ont montré le bénéfice de dispositifs multi- lumières pour prévenir la contamination particulaire. Perez et al (114) soulignèrent l'avantage d'un dispositif multi- lumière pour réduire la contamination particulaire. Dans une étude in vitro, les auteurs reproduisirent le protocole de perfusion polymédicamenteux utilisé dans une unité d'hématologie pédiatrique. Ainsi grâce au dispositif multi-lumière, la contamination particulaire était significativement réduite de 68% comparativement au dispositif de perfusion standard. La même équipe, dans une étude in vitro contrôlée, testa la compatibilité de médicaments au cours d'une multithérapie et confirma l'impact d'un nouveau dispositif multi-lumière sur la survenue et la prévention d'incompatibilités physicochimiques médicamenteuses connues (124). Foinard et al. (99)évaluèrent in vitro l'impact de dispositifs multi-lumières sur la survenue d'incompatibilités médicamenteuses physico-chimiques connues. Ils observèrent que les incompatibilités physicochimiques entre deux médicaments pouvaient entraîner une réduction de la quantité de médicaments délivrée au patient, même en l'absence de particules visibles. En effet, la précipitation du furosémide en présence de midazolam, avec la formation de particules visibles ou invisibles, aboutissait à une perte de médicament pour le patient estimée entre 10% et 15%. Ces résultats nécessitent d'être confirmés en pratique clinique de façon à déterminer avec quelle ampleur le choix du dispositif influence l'efficacité et la sécurité des médicaments administrés au patient.

Notre analyse s'est focalisée principalement sur les conséquences cliniques de l'administration des particules issues des incompatibilités de médicaments injectables. Ceci est une limite de notre étude car d'autres conséquences des incompatibilités médicamenteuses ne sont pas incluses. Les incompatibilités chimiques entraînent une dégradation du médicament qui peut aboutir à une réduction de la quantité délivrée et ou à la formation de substances toxiques. Par

exemple, la dilution de l'adrénaline dans une solution de bicarbonate de sodium aboutit à son oxydation et diminue sa concentration dans la solution (125). L'importance clinique d'une telle incompatibilité dépend du temps de contact entre les deux médicaments chimiquement incompatibles (126). Il est donc important de lire attentivement les résultats des études de stabilité pour connaître la durée du temps de contact entre les deux médicaments mélangés dans le même flacon.

#### **4.3.5 Conclusion**

Cette revue montre que les incompatibilités médicamenteuses via la contamination particulaire peuvent augmenter le risque de graves complications et de lésions de différents organes. Les incompatibilités médicamenteuses peuvent augmenter la morbidité chez les patients de réanimation particulièrement au cours d'une nutrition parentérale prolongée. La prévention des incompatibilités médicamenteuses semble être une procédure de sécurité à mettre en place chez les patients de soins intensifs en utilisant les dispositifs et cathéters multi lumière et ou la filtration en ligne. Chez les enfants et nouveau nés hospitalisés en réanimation, la filtration en ligne réduit et même prévient certaines dysfonctions d'organe sans effet sur la mortalité. Des essais randomisés contrôlés avec une population de patients plus importante sont nécessaires pour confirmer le pronostic délétère de la contamination particulaire et évaluer l'effet préventif de la filtration en ligne et ou de l'utilisation de cathéters multi lumières sur la morbidité.



## **5 TRAVAIL EXPÉRIMENTAL**

### **5.1 Introduction**

Peu de données sont disponibles sur les implications cliniques des incompatibilités médicamenteuses chez les patients de soins intensifs(127). Les incompatibilités médicamenteuses via la contamination particulaire peuvent augmenter le risque de dysfonction d'organe. Les essais randomisés contrôlés comparant la perfusion avec ou sans filtre ont donné des résultats mitigés. Une étude conduite dans une unité de soins intensifs pédiatriques montra une réduction du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et de l'incidence des dysfonctions d'organe dans le groupe filtre (89). Deux études réalisées en unité de soins intensifs néonatale sont contradictoires sur la survenue de complications (93,94). Une étude conduite en réanimation adulte n'a pas montré d'impact de la filtration sur le nombre de jours de soins intensifs avec SIRS (92). D'autres données de la littérature, rapportent des complications pulmonaires associées à l'alimentation parentérale (71,72).

Les mécanismes de la dysfonction d'organe liée à la charge particulaire ont été en général explorés chez l'animal (58). Les particules peuvent être à l'origine de microthrombi occlusifs, de l'activation des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles, et de la formation de granulomes. On a rapporté dans les études expérimentales, que les particules pouvaient entraîner des effets cliniques délétères telles qu'une thrombogénèse (119) et des troubles de la microcirculation (8). Chez les patients de réanimation, les incompatibilités surviennent fréquemment en raison d'un nombre important de médicaments pour un nombre inadéquat de lignes veineuses.(102), représentant une des causes principale de la contamination particulaire. La charge particulaire induit des conséquences cliniques, bien décrites dans une précédente revue systématique (127), insistant sur l'importance de l'atteinte pulmonaire. Les auteurs démontrèrent qu'environ un tiers des particules injectées sont piégées dans les poumons et tendent à se localiser là en premier. (128) Ces microparticules dues aux incompatibilités médicamenteuses peuvent entraîner

des micro-embolies et des granulomes des vaisseaux pulmonaires et ce particulièrement au cours de la nutrition parentérale.

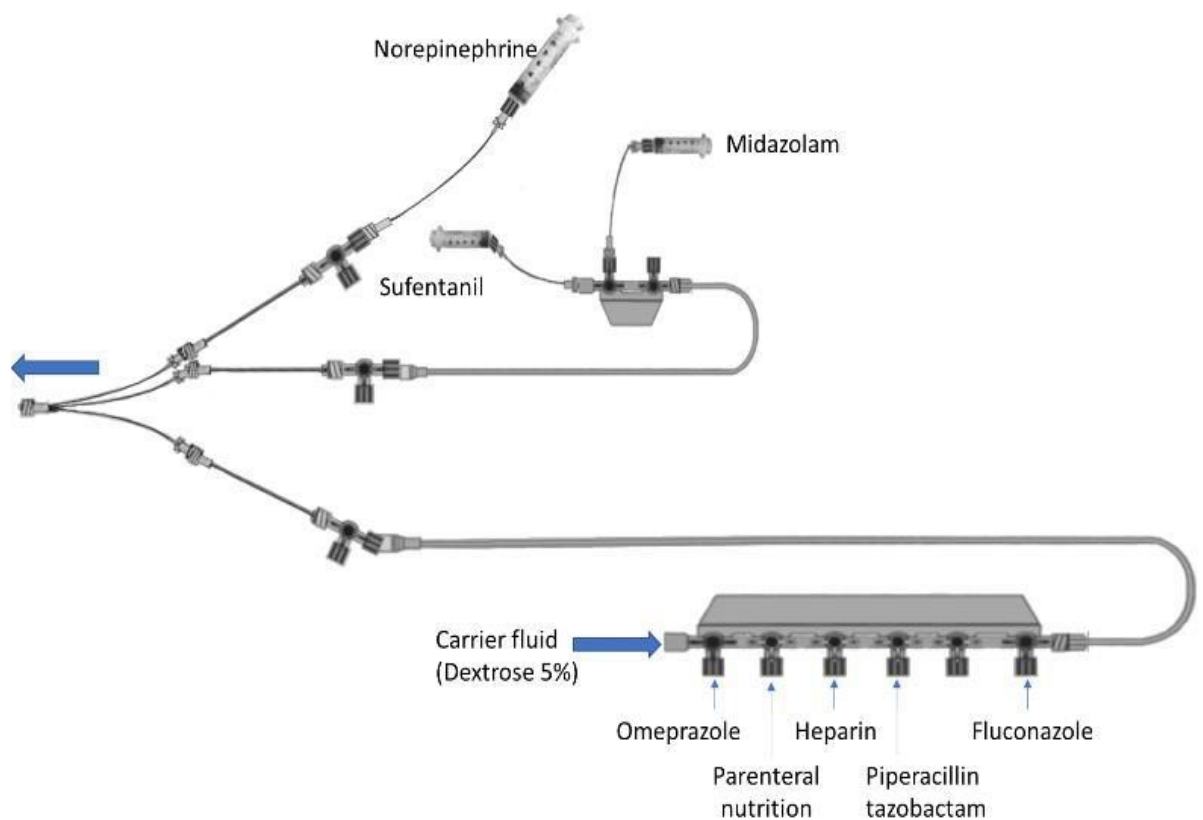
La différence de pronostic entre enfants et adultes perfusés avec ou sans filtre soulève le problème du niveau d'exposition particulaire. Cependant nous disposons de peu de données quantifiant la charge particulaire durant une perfusion intraveineuse simultanée de différents médicaments. Un compteur dynamique de particules a été utilisé récemment pour évaluer la charge particulaire potentiellement administrée à des patients d'une unité de soins intensifs néonatale et d'hématologie pédiatrique (114). Cette méthode apparaissait prometteuse et nous a permis d'évaluer la charge particulaire d'une perfusion médicamenteuse continue chez des patients de réanimation adulte.

**L'objectif** de ce travail était donc d'évaluer la charge particulaire potentiellement administrée à des patients de soins intensifs en reproduisant in vitro le montage de perfusion intraveineux le plus fréquent et les associations médicamenteuses le plus souvent utilisées en réanimation chez des patients présentant soit un choc septique soit un SDRA.

## **5.2 Matériel et Méthodes**

### *Expérimentations, appareillage et médicaments*

Nous avons procédé à une étude d'observation clinique et à une analyse des montages de perfusion et des associations médicamenteuses le plus souvent utilisées chez 20 patients admis pour choc septique ou SDRA en réanimation adulte du centre hospitalier universitaire de Lille. Un protocole standard de perfusion permettait de quantifier le nombre de particules générées durant une période de perfusion simulée de 6 h. Chaque protocole était renouvelé six fois. Le cathéter tri lumière, utilisé en clinique était remplacé par un prolongateur tri lumière (réf.PY3101KR, Cair LGL, Lissieu France) afin d'établir une connexion avec le compteur de particules (figure 6)



**Figure 6 : Représentation du protocole de perfusion IV utilisé en réanimation.**

Chaque lumière ou voie du prolongateur tri-lumière (tripode) était reliée à un prolongateur muni d'un robinet à 3 voies (L 25cm, D 2,5mm, ref.PSS3302MDE Cair LGL Lissieu France).Ce prolongateur était connecté pour la voie proximale à un pousse seringue de noradrénaline par le biais d'un autre prolongateur (D : 1mm, L 150cm, réf. PB3115 Cair LGL Lissieu France). Pour la voie médiane, le prolongateur (ref.PSS3302MDE Cair LGL) était relié à une rampe de 2 robinets avec .extension ( D : 2,5mm ,L 200cm, réf RPB320 ,Cair LGL Lissieu France) connectée aux pousse seringue de midazolam et de sufentanil. Pour la voie distale, le prolongateur (réf PSS3302MDE) était connecté à une rampe de 6 robinets munie également d'une extension (D : 2,5mm, L200cm ref.RMB6320) Cair LGL Lissieu , France. Les autres médicaments, les perfusions de glucose 5% et de nutrition parentérale binaire étaient administrées sur cette rampe au moyen de pompes à perfusion (réf Z072810F,

Fresenius Vial, Sèvres, France). Les médicaments étaient administrés à une concentration préétablie au moyen de pompes et de pousse seringues (DPS module Orchestra®, Fresenius Vial, Sèvres France) selon les pratiques cliniques observées (Tableau 4).

<b>Drug</b>	<b>Final concentrations and/or volume (solvent for dilution)</b>	<b>Infusion flow rate</b>	<b>Time of infusion</b>
Norepinephrine <i>Noradrénaline Mylan 2mg/mL batch H2028</i>	24mg/48mL (5% Glucose)	4mL/h	Over 6h (start in 1 <sup>st</sup> position)
Midazolam <i>Midazolam Mylan 5mg/mL batch F3108</i>	100mg/50mL (Sodium chloride solution)	10mL/h	Over 6h (start in 2 <sup>nd</sup> position)
Sufentanil <i>Sufentanil Mylan 5mcg/mL batch H3093</i>	250µg/50mL (Sodium chloride solution)	4mL/h	Over 6h (start in 3 <sup>rd</sup> position)
Heparin <i>Héparine sodique Panpharma 5000UI/mL batch 70577</i>	5000ui/50mL (Sodium chloride solution)	4mL/h	Over 6h (start in 4 <sup>th</sup> position)
5% Glucose <i>Glucose Baxter 5% batches 18A08G64 and 17L19T4A</i>	500mL	20.8mL/h	Over 6h (start in 5 <sup>th</sup> position)
Binary PN <i>Olimel N7 Baxter batch 17CON950</i>	1200mL for amino acid and glucose solutions	62.5mL/h	Over 6h (start in 6 <sup>th</sup> position)
Omeprazole <i>Oméprazole Mylan 40mg batch T523</i>	40mg/50mL (5% Glucose)	100mL/h	T0+3h (30 min)
Piperacillin/Tazobactam <i>Piperacilline tazobactam Mylan 4g/0.5g batch 5M2832FR</i>	4g/100mL (5% Glucose)	200mL/h	T0+3h30 (30 min)
Fluconazole <i>Fluconazole Kabi 2mg/mL batch 5LA229F5</i>	400mg/200mL	400mL/h	T0+4h (30 min)

**Tableau 4 : Concentration et séquence des médicaments**

### *Instrumentation et Analyse particulaire*

La sortie de la ligne veineuse était connectée à un compteur dynamique de particules Qicpic<sup>®</sup> analyser ( Sympatec GmbH Inc , Clausthal Zellerfeld, Germany) relié au module Lixell (Sympatec GmbH) (photo 3). Le Qicpic<sup>®</sup> piloté par un ordinateur à l'aide du logiciel Windox 5.0 et dont le principe repose sur la diffraction de la lumière, détermine la taille des particules entre 1 $\mu$ m et 30 $\mu$ m. Ce compteur permet la prise de photographie des particules, l'analyse et la mesure des particules et surtout autorise un comptage dynamique (66) lors d'une simulation in vitro. Perez, dans son travail de these,(65) nous en rappelle les principes de fonctionnement . La mesure granulométrique est effectuée par l'analyse de la tâche de diffraction du faisceau laser incident ayant interagi avec un ensemble de particules. En effet, les particules présentes sur le trajet du faisceau de rayons laser diffractent les rayons lumineux en fonction du diamètre de ces particules, ce qui, après traitement mathématique, donne un diamètre moyen et la distribution granulométrique.

Le pH des solutions médicamenteuses reconstituées a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre (SB70P Symphony<sup>®</sup>, VWR International, Singapore). Les mesures ont été réalisées à 3 reprises pour toutes les solutions et chaque jour de comptage particulaire. Le pH a également été mesuré au sortir de la ligne de perfusion à différents temps : à la deuxième heure et à la sixième heure après la mise en route de l'expérience.



**Photo 3 : Vue d'ensemble des différents équipements**

### *Présentation des données*

Les tailles particulières déterminées par l'appareil peuvent varier de  $1\mu$  à 30 mm.

L'analyse granulométrique est caractérisée selon 3 paramètres :

- le diamètre de Féret, qui est la valeur moyenne de la distance entre deux tangentes au contour projeté tracées parallèlement à une direction donnée ;
- la longueur de fibre (LEFI) utilisée notamment pour les particules non sphériques ;
- la distribution particulière décrite selon le rapport volume/ masse

Les paramètres de forme (sphéricité) étaient utilisés pour différencier les bulles d'air des particules. Les données sont exprimées en médiane [Min, Max],

### 5.3 Résultats

On observe ainsi que le pH des solutions médicamenteuses à concentration finale variait de 3,16 pour le midazolam à 100mg/50ml de Na cl, à 9,63 pour l'oméprazole à 40mg/50ml de glucose 5%.(Tableau 5)

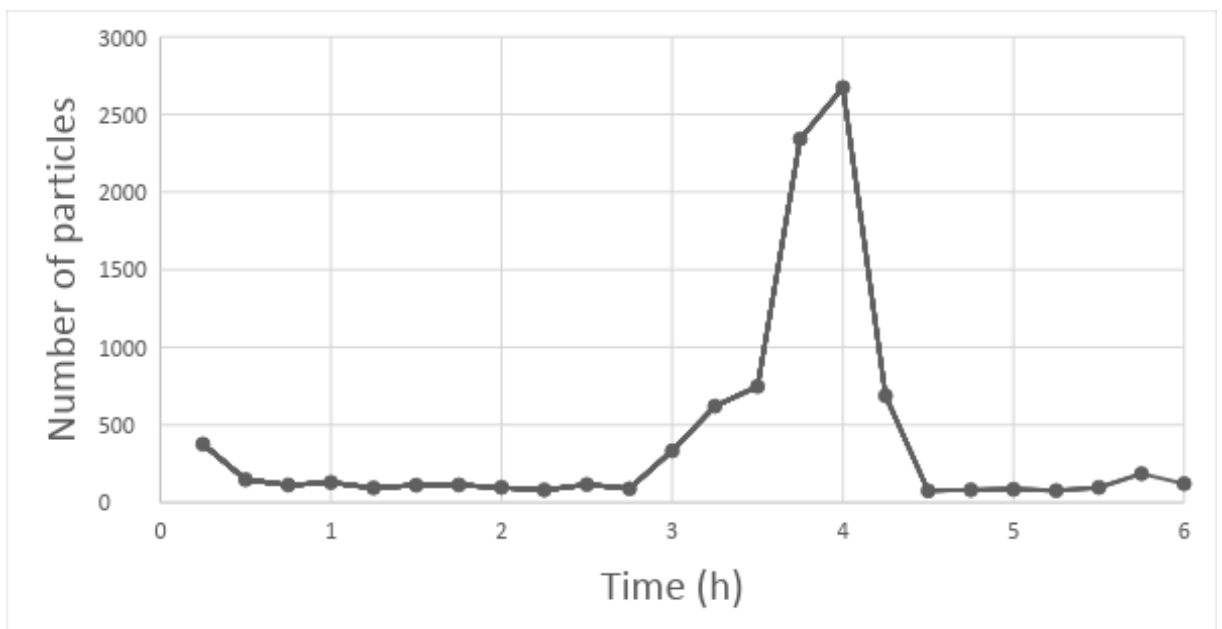
<b>Drug</b>	<b>Final concentrations and/or volume (solvent for dilution)</b>	<b>Mean pH at the final concentration (standard deviation)</b>
Norepinephrine	24mg/48mL (5% Dextrose)	3.42 (0.05)
Midazolam	100mg/50mL (Saline solution)	3.16 (0.09)
Sufentanil	250µg/50mL (Saline solution)	5.44 (0.13)
Heparin	5000ui/50mL (Saline solution)	5.90 (0.09)
G5	500mL	4.16 (0.17)
Binary PN	1200mL	5.95 (0.06)
Piperacillin/tazobactam	4g/100mL (5% Dextrose)	5.49 (0.10)
Fluconazole	400mg/200mL	5.56 (0.22)
Omeprazole	40mg/50mL (5% Dextrose)	9.63 (0.24)

**Tableau 5 : pH moyen des solutions médicamenteuses à concentration finale.**

Pour les six expériences, le nombre total de particules de la solution perfusée sur une période de 6h était de 8,256 [5,013; 15,044]. Pour le nombre de particules  $\geq 10$

and 25 $\mu$ m, les valeurs recueillies, exprimées en Médiane, Min, Max, étaient de 281 [118; 526] and 19 [7; 96] respectivement.

Nos résultats montraient par ailleurs, que les administrations discontinues des médicaments (Oméprazole, Pipéracilline/Tazobactam et Fluconazole) entraînaient des perturbations de la contamination particulaire résultant en une augmentation de la charge particulaire entre T0+3H et T0+4H30, représentant 76% de la contamination particulaire recueillie. (Figure 7)



**Figure 7 : Profil de libération particulaire au cours du temps.**

La taille des particules variait de 1 $\mu$ m à 341 $\mu$ m avec une majorité entre 1 et 25 $\mu$ m représentant plus de 99% du nombre total de particules. (Figure 8)



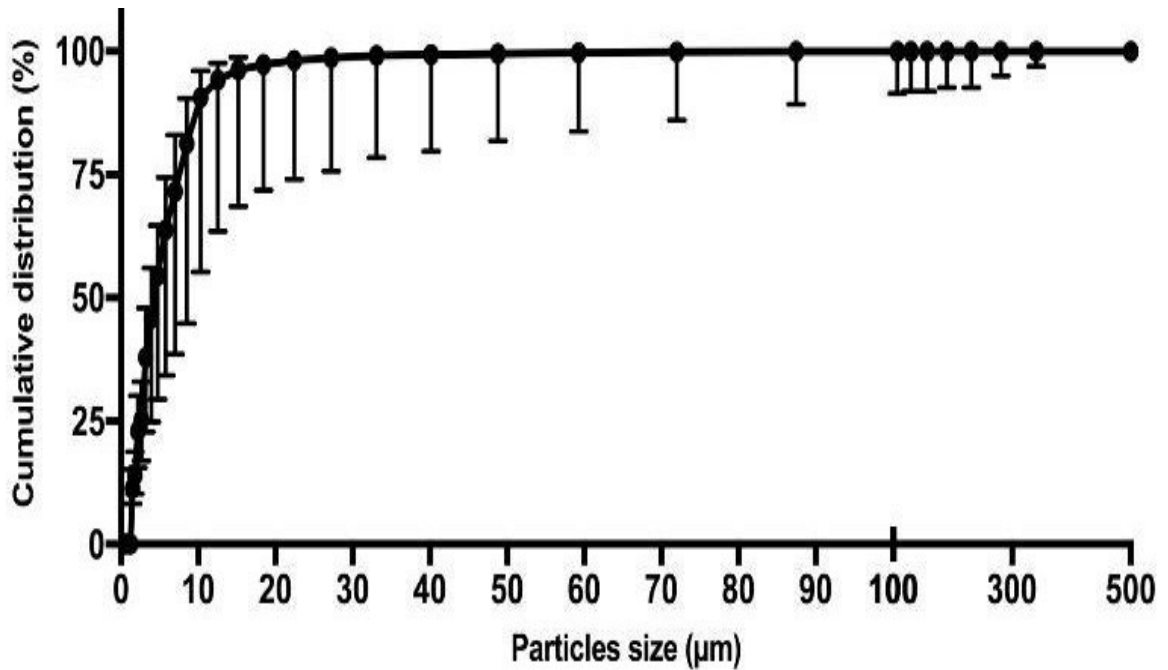


Figure 8 : Distribution cumulée des particules.

## 5.4 Discussion

Notre étude est la première à quantifier la charge particulaire potentiellement administrée à des patients de réanimation au cours d'un protocole standard de perfusion pour le traitement du choc septique ou du SDRA. De précédentes études avaient évalué la contamination particulaire au cours du traitement des leucémies de l'enfant (114) et d'une thérapie poly médicamenteuse (66) en unité de soins intensifs néonatale. Dans notre travail, la charge particulaire étant évaluée sur une période de perfusion de 6h et pouvant être extrapolée sur 24h, nos résultats montrent finalement une contamination particulaire plus faible que celle observée dans les précédentes études (66,114). Perez et al (66) évaluèrent le nombre de particules reçues par des nouveau-nés prématurés sur une période de 24h au cours d'une multi thérapie. Deux protocoles différents habituellement utilisés en unité de soins intensifs néonatale étaient reproduits in vitro et analysés avec le même équipement que celui décrit dans

notre étude. Leurs résultats en termes de contamination particulaire, étaient deux fois plus élevés que les nôtres.

La principale hypothèse expliquant cette différence est le temps de contact réduit entre les médicaments perfusés simultanément et ce en raison de débits de perfusion plus élevés. En effet, Perez et al. Indiquèrent qu'en réduisant le temps de contact, un dispositif de perfusion multi-lumières diminuait la contamination particulaire. Dans leur étude in vitro, les auteurs reproduisirent le protocole thérapeutique utilisé dans une unité d'hématologie pédiatrique (114). Avec un dispositif multi lumière, la contamination particulaire était significativement diminuée des plus des deux tiers comparativement au dispositif de perfusion standard. Le cathéter trilumière simulé dans nos expérimentations par un prolongateur tri lumière, peut avoir un effet similaire sur l'incompatibilité médicamenteuse à celui du dispositif de perfusion multi lumière. Cependant, le débit de perfusion total était définitivement plus élevé dans nos expérimentations que dans les précédentes chez l'enfant. Dans leur étude, Perez et al. (114) étudièrent l'impact de la concentration de certains médicaments et de leur débit de perfusion. En effet, en testant la concentration de vancomycine la plus basse et le débit le plus faible, il était possible de perfuser vancomycine et pipéracilline/tazobactam sans aucun précipité visible et ce quel que soit le dispositif d'administration.

Un autre résultat intéressant est l'impact des perfusions discontinues sur la contamination particulaire. Les administrations sur 30mn d'omeprazole, de pipéracilline/tazobactam et de fluconazole entraînaient des perturbations de la contamination particulaire se manifestant par une augmentation de la charge particulaire. Ce phénomène a été décrit par Perez et al. (66) Ces constatations sont en accord avec les résultats de Mehrkens et al. (129) qui montrèrent que les injections en bolus augmentent principalement la contamination particulaire des liquides administrés (129). Ceci devrait inciter les cliniciens à être sensible aux conditions d'administration IV discontinue des médicaments et des effets des changements de débit du véhicule d'hydratation ou des médicaments sur la quantité administrée de médicaments au cours d'une multithérapie .

Dans une revue systématique récente, nous avons décrit les conséquences cliniques des incompatibilités médicamenteuses, au travers de rapports de cas cliniques et d'essais randomisés contrôlés (127). La toxicité pulmonaire était particulièrement rapportée au cours de la nutrition parentérale (70) au long cours et due à la survenue de micro-embolies de cristaux obstruant les vaisseaux pulmonaires générant ainsi une artérite pulmonaire granulomateuse ou une pneumopathie interstitielle granulomateuse(69). Chez des enfants hospitalisés en soins intensifs, la filtration en ligne comparativement au groupe contrôle réduisit l'incidence des dysfonctions d'organe, respiratoire, rénale et hématologique et du syndrome de réponse inflammatoire systémique et ainsi démontrait indirectement les effets néfastes des particules. La filtration en ligne semble une stratégie efficace pour prévenir le SIRS chez l'enfant (89) mais contraste avec les résultats négatifs chez l'adulte, de Gradwohl-Matis et al. (92) La discordance des résultats entre les essais cliniques d'une réanimation pédiatrique et ceux d'une réanimation adulte suggèrent que la contamination particulaire est plus importante chez les enfants que chez les adultes et pourrait confirmer l'avantage de la filtration en ligne chez ceux-là.

Orbegozo et al. (34) observèrent que la réactivité microvasculaire est affectée précocement chez le patient atteint de SDRA et cette atteinte est directement reliée à la sévérité de la maladie. Nous pouvons donc comprendre aisément que les particules pourraient aggraver le sepsis et le SDRA. ; C'est la raison pour laquelle dans notre étude d'observation clinique, nous avons sélectionné les patients septiques et SDRA dont la microcirculation serait plus sensible aux particules. Cependant le niveau de contamination particulaire constaté dans notre étude ne semble pas complètement en accord avec cette hypothèse.

Cependant, il y a certaines limites dans cette étude ; la première étant le seuil de détection des particules. En effet, le compteur de particules a un seuil de détection de 1µm ce qui sous-estime le nombre de particules réellement administrées au patient. La seconde est la standardisation des conditions d'étude. Les expérimentations étaient réalisées dans des conditions statiques avec un positionnement précis de l'appareillage, sans perturbation de la ligne de perfusion ; Notre évaluation était limitée à une association de médicaments spécifiques, à une nutrition parentérale binaire en raison des limites de l'analyseur de particules non

validé pour l'utilisation de solutions lipidiques. Une étude similaire incluant la perfusion de lipides sera conduite prochainement pour clarifier les observations précédemment décrites de la formation d'agrégats au cours d'une nutrition parentérale totale (71,72).

## **5. 5 Conclusion**

Ce travail indique le taux de particules potentiellement administrées à des patients de réanimation au cours d'un protocole de perfusion standard pour le traitement du choc septique ou du SDRA. La contamination particulaire apparaît plus faible que celle de précédentes mesures effectuées au cours d'une multithérapie IV chez l'enfant. Il serait intéressant de poursuivre ce processus de quantification et de mesurer systématiquement la charge particulaire au cours d'essais randomisés contrôlés. L'effet de la filtration sur l'incidence du SIRS devrait être évalué de façon à estimer l'exposition potentielle des patients à la charge particulaire et d'être capable de déterminer des seuils d'exposition particulaire.

## **6 DISCUSSION GENERALE**

Notre étude est la première à quantifier la charge particulaire potentiellement administrée à des patients de soins intensifs au cours d'un protocole de perfusion standard pour le traitement du choc septique ou du SDRA. Les études précédentes avaient évalué la contamination particulaire au cours du traitement de la leucémie de l'enfant (114) et d'une thérapie poly-médicamenteuse (66) chez le nourrisson. Dans notre étude, la charge particulaire était évaluée durant une période de 6 h, pouvant être extrapolée à 24 h. Ainsi, nous observons une contamination particulaire plus basse que dans les études précédentes de Perez et al.(66) qui montrent une charge particulaire deux fois plus élevée.

On ne peut ignorer les implications cliniques d'une charge particulaire importante, en particulier chez l'enfant, bien mise en évidence indirectement par Jack et al. (59) à travers des essais randomisés contrôlés évaluant l'intérêt de la filtration en ligne.

Un des résultats intéressants de notre étude est l'impact sur la charge particulaire des administrations discontinues de l'oméprazole, de la pipéracilline / tazobactam et du fluconazole. En effet, on observa une perturbation des flux médicamenteux à l'origine de relargages particulaire caractérisés par une augmentation considérable de la charge particulaire perfusée au patient entre T0+3H et T0+4H30 représentant 76 % de la charge particulaire totale.

Ce phénomène avait été déjà décrit par Perez et al..(66) et conforte les résultats de Mehrkens et al (129) qui montra que l'administration en bolus augmente la charge particulaire des solutions médicamenteuses. Ceci doit inciter le clinicien à tenir compte de l'administration discontinue des médicaments et notamment des variations de débit des solutés et médicaments perfusés sur la délivrance des médicaments au cours d'une multithérapie. On ne peut cependant exclure dans notre travail la possibilité d'incompatibilités médicamenteuses liées à une différence de pH. Un des aspects essentiels de notre travail était, à travers l'étude in vitro, d'avoir une idée de la charge particulaire administrée à des patients septiques et SDRA. Comme nous l'avons vu précédemment, ces patients présentent une dysfonction

microcirculatoire qui pourrait éventuellement, comme l'ont montré, Lehr et al(8). dans leur expérimentation animale, être aggravée par la charge particulaire. C'est la raison pour laquelle nous avons sélectionné ces patients particulièrement sensibles à la contamination particulaire. Cependant, le taux de particules faible observé dans notre étude ne conforte pas cette hypothèse.

Il y a néanmoins certaines limitations dans notre étude. En effet, le compteur dynamique de particules ne détecte pas les particules de moins de 1 $\mu$ m, ce qui sous-estime le nombre de particules reçues par les patients. La deuxième limite de ce travail est la standardisation des conditions d'études. En effet, les expériences étaient réalisées dans des conditions statiques, avec un positionnement précis des dispositifs de perfusion, l'absence de perturbation de la ligne de perfusion, une association de médicaments spécifiques, une nutrition parentérale binaire.

On peut supposer que les résultats pourraient varier avec une autre association de médicaments et un soluté de nutrition parentérale ternaire incluant donc des lipides qui nécessiteraient une validation spécifique de l'analyseur de particules. Au terme de ce travail, on ne peut penser que le taux faible de particules perfusées chez ces patients septiques et SDRA puisse aggraver la dysfonction microcirculatoire présente et aggraver les dysfonctions d'organe.

Une des questions essentielles de ce travail de thèse était de faire l'hypothèse qu'une charge particulaire élevée comme l'a montré Lehr et al.(8) dans son étude expérimentale, aggrave la dysfonction microcirculatoire caractéristique des patients en choc septique et SDRA et par là même ces pathologies. En effet, le sepsis comme nous l'avons vu précédemment, entraîne une altération de la macro circulation et de la microcirculation et se caractérise par une diminution des résistances vasculaires systémiques, une mauvaise distribution du débit sanguin tissulaire et des troubles de la microcirculation qui aboutissent à une diminution de la densité capillaire et à une hétérogénéité de distribution du débit sanguin régional. Cette dysfonction microcirculatoire a également été bien mise en évidence au cours du SDRA par Orbegozo Cortès et al(34) en montrant une diminution de la réactivité vasculaire exprimée par une pente de resaturation de la Sto<sub>2</sub> abaissée.

La dysfonction microcirculatoire au cours du choc septique, intéresse particulièrement la fonction rénale (130) et semble être un des mécanismes essentiels de l'insuffisance rénale aiguë du sepsis (131). Cette défaillance rénale se développe malgré un débit sanguin rénal élevé concomitant de la phase hyperdynamique. Une augmentation marquée du débit sanguin rénal a été observée dans un modèle de sepsis chez le mouton (132) et n'a pas empêché la survenue de la dysfonction rénale. Les altérations de la microcirculation au niveau du cortex ou de la médullaire peuvent survenir malgré un débit sanguin rénal normal ou élevé (133). Des études post mortem de patients septiques ont en effet montré une distribution hétérogène des lésions tubulaires avec vacuolisation des cellules tubulaires sans apoptose extensive. On peut ainsi comprendre que dans le travail expérimental d'Arima et al. (58) les souris qui développent la défaillance rénale après administration de billes de polystyrène sont celles qui sont septiques avec une atteinte probable de leur microcirculation rénale, aggravée par l'injection de billes de polystyrène.

## **7 CONCLUSION**

Ce travail de thèse avait pour objectif d'évaluer la charge particulaire issue d'incompatibilités médicamenteuses, reçue par des patients présentant soit un état de choc septique soit un SDRA.

L'étude in vitro que nous avons réalisée au laboratoire, en reproduisant le protocole de perfusion utilisé en clinique a permis de quantifier une charge particulaire faible qui nous laisse à penser que les conséquences cliniques sont probablement peu importantes pour ces patients. Il est cependant difficile d'affirmer que la charge particulaire, si élevée soit elle, puisse à elle seule, être responsable de l'évolution du sepsis ou du SDRA de ces patients.

Les perspectives de recherche en matière d'incompatibilités médicamenteuses devront préciser l'intérêt de la filtration en ligne pour diminuer la charge particulaire et l'incidence des dysfonctions d'organe et ce, en incluant, dans des essais randomisés contrôlés multicentriques, un grand nombre de patients. De même, le développement et l'expérimentation clinique de dispositifs de perfusions multi lumières comme l'Edelvaiss-Multiline<sup>®</sup> représente une perspective d'avenir prometteuse.

On se doit, finalement, de souligner, en pratique clinique, le rôle essentiel du pharmacien clinicien pour l'information et la stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses, particulièrement en unité de soins intensifs.



# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25(4):353–359.
2. Sherwin C, Natalie J, Reith D. Intravenous drug delivery in neonates :lessons learnt. *Arch Dis Child.* 2014;(99):590-4.
3. Newton DW, et al. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(4):348-57.
4. Walpot H, Franke RP, Burchard WG, Agternkamp C, Müller FG, Mittermayer C, et al. [Particulate contamination of infusion solutions and drug additives within the scope of long-term intensive therapy. 1. Energy dispersion electron images in the scanning electron microscope-REM/EDX]. *Anaesthesist.* oct 1989;38(10):544-8.
5. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care Med.* 2005;9(Suppl 4):S13-19.
6. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Bouskela E. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311:H24-35.
7. Favory R. Syndrome de Détresse Microcirculatoire et Mitochondriale dans le sepsis. Thèse Université Lille 2. 2007.
8. Lehr H-A, Brunner J, Rangoonwala R, James Kirkpatrick C. Particulate Matter Contamination of Intravenous Antibiotics Aggravates Loss of Functional Capillary Density in Postischemic Striated Muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(4):514-20.
9. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. the accp/sccm consensus conference committee. american college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
10. Singer M, Deutschman C., Seymour C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
11. Angus D, Van der Poll T. Severe Sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;(369):840-51.
12. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care.* 2010;14:R140.
13. Hoffmann J. Decreased capillary density in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:1011.
14. Drazenovic R, Samsel R, Wylam ME, Doerschuk C, Schumacker P. Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. *J Appl Physiol.* 1992;(72):259-65.
15. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;(164):1526-30.

16. Piagnerelli M, Boudjeltia K., Brohee D, Piro P, Carlier E, Vincent JL, et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit Care Med.* 2003;2156-62.
17. Groner W, Winkelman J, Harris A, Ince C, Bounfa G, Messmer K. .Orthogonal polarization spectral imaging:a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999;5:1209-12.
18. Boerma E, Mathura K, Van der Voort P. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients : A prospective validation study. *Crit Care.* 2005;9:R 601-6.
19. De Backer D, Creteur J, Preiser J, Dubois M, Vincent JL. .Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
20. De Backer D, Sakr Y, Creteur J, Vincent JL. Microvascular alterations are independent of systemic factors in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29:S10.
21. Sakr Y, Dubois M, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microvasculatory alterations are associated with organ failure and death in septic shock. *Intensive Care Med.* 2003;(29):S 66.
22. Ellis C, Bateman R, Sharpe M, Sibbald W, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O<sub>2</sub> extraction in sepsis. *Am J Physiol.* 2002;(282):H 156-64 .
23. Zhang H, Benlabed M, Spapen H, Nguyen D, Vincent JL. Prostaglandin E1 increases oxygen extraction capabilities in experimental sepsis. *J Surg Res.* 1994;57((4)):470-9.
24. Zhang H, Spapen H, Benlabed M, Nguyen D, Buurman W, Vincent JL. Pentoxifylline improves the tissue oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Shock.* 1994;2((2)):90-7.
25. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 1999;(27):1369-77.
26. Fink M. . Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;(110):87-95.
27. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A Trial of Goal-Oriented Hemodynamic Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 1995;333:1025-32.
28. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2012;23:307.
29. Jabaudon M, Blondonnet R, Godet T, Constantin J. Actualités dans le SDRA. *Conf Actual SFAR.* 2017;
30. Amato M, Meade M, Slutsky A, Brochard L, Costa E, Shoenfeld D. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;(372):747-55.
31. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of" baby lung". *Intensive Care Med.* 2005;31((6)):776-84.
32. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent J. The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1549-56.
33. Nevière R, Mathieu D, Chagnon J, Lebleu N, Millien J, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Resp Crit Care Med.* 1996;153:191-5 .

34. Orbegozo Cortés D, Rahmania L, Irazabal M, Santacruz C, Fontana V, De Backer D, et al. Microvascular reactivity is altered early in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2016;17(1):59.
35. Moussa M, Santonocito C, Fagnoul D, Donadello K, Pradier O, Gaussem P, et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):231-8.
36. Orfanos S, Armaganidis A, Glynos C, Psevdi E, Kaltsas P, Sarafidou P. Pulmonary capillary endothelium-bound angiotensin-converting enzyme activity in acute lung injury. *Circulation.* 2000;(102):2011-8.
37. Salgado D, Ortiz J, Favory R, Creteur J, Vincent J, De Backer D. Microcirculatory abnormalities in patients with severe influenza A (H1N1) infection. *Can J Anaesth.* 2010;57:940-6.
38. Lamblin V, Favory R, Boulo M, Mathieu D. Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanil. *Crit Care.* 2006;(10):R 176.
39. Karasawa F, Iwanov V, Moulds R. Sufentanil and alfentanil cause vasorelaxation by mechanisms independent of endothelium. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1993;(20):705-11.
40. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, 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.
41. Administration de médicaments par voie parentérale et incompatibilités physico-chimiques [en ligne]. France : HUG . CAP INFO. 2006;
42. Berkane Z. Incompatibilité médicamenteuses : Evaluation d'un programme de réduction des incompatibilités physicochimique en réanimation médicale au CHU de Grenoble [Thèse]. Grenoble : Université de Grenoble Alpes. 2016.
43. Doessegger L, Mahler H-C, Szczesny P, Rockstroh H, Kallmeyer G, Langenkamp A, et al. The Potential Clinical Relevance of Visible Particles in Parenteral Drugs. *J Pharm Sci.* 2012;101(8):2635-44.
44. Backhouse CM, Ball PR, Booth S, Kelshaw MA, Potter SR, McCollum CN. Particulate contaminants of intravenous medications and infusions. *J Pharm Pharmacol.* 1987;39(4):241-5.
45. Pavanetto F, Conti B, Modena T, Genta I, Ponci R. Particulate contamination in parenteral type medical devices. *Int J Pharm.* 1988;(48(1-3)):255-65.
46. Dorris G, Bivins B, Rapp R, Weiss D, DeLuca P, Ravin M. Inflammatory potential of foreign particulates in parenteral drugs. *Anesth Analg.* juin 1977;(56(3)):422-8.
47. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci.* 2008;115(6):175-87.
48. Lotti M, Olivato I, Bergamo L. Inflammation and short-term cardiopulmonary effects of particulate matter. *Nanotoxicology.* 2009;3(1):27-32.

49. Jack T, Brent BE, Boehne M, Müller M, Sewald K, Braun A, et al. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):707-11.
50. Schulz H, Harder V, Ibalid-Mulli A, Khandoga A, Koenig W, Krombach F, et al. Cardiovascular Effects of Fine and Ultrafine Particles. *J Aerosol Med.* 2005;18(1):1-22.
51. Garvan J, Gunner B. The harmful effects of particles in intravenous fluids. *Med J Aust.* 1964;(17):1-6.
52. Hammar SP, Williams MG, Dodson RF. Pulmonary Granulomatous Vasculitis Induced by Insoluble Particulates: A Case Report. *Ultrastruct Pathol.* 2003;27(6):439-49.
53. Von Glahn W, Hall J. The reaction produced in the pulmonary arteries by emboli of cotton fibers. *Am J Pathol.* 1949;25 (4):575-95.
54. Wartman WB, Hudson B, Jennings RB. Experimental Arterial Disease II. The Reaction of the Pulmonary Artery to Emboli of Filter Paper Fibers. *Circulation.* 1951;4:756\_763.
55. Niden A, Aviado D. Effects of pulmonary embolism on the pulmonary circulation with special reference to arteriovenous shunts in the lung. *Circ Res.* 1956;4(1):67-73.
56. Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child.* 1992;67(12):1475-7.
57. Walpot H, Franke RP, Burchard WG, Agternkamp C, Müller FG, Mittermayer C, et al. [Particulate contamination of infusion solutions and drug additives in the framework of long-term intensive therapy. 2. An animal model]. *Anaesthesist.* 1989;38(11):617-21.
58. Arima H, Hirate H, Sugiura T, Suzuki S, Takahashi S, Sobue K. IV injection of polystyrene beads for mouse model of sepsis causes severe glomerular injury. *J Intensive Care.* 2014;21(21).
59. Hearse DJ, Erol C, Robinson LA, Maxwell MP, Braimbridge MV. Particle-induced coronary vasoconstriction during cardioplegic infusion. Characterization and possible mechanisms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(3):428-38.
60. Robinson LA, Braimbridge MV, Hearse DJ. Impairment of myocardial function induced by particulate contamination of cardioplegic solutions. *Adv Myocardiol.* 1985;6:503-12.
61. Munsch C, Rosenfeldt F, Chang V, Newman M, Davis. Absence of particle-induced coronary vasoconstriction during cardioplegic infusion: is it desirable to use a microfilter in the infusion line? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;(101(3)):473-80.
62. Langille S. Particulates in Injections : A Regulatory Perspective ». *Particles In Parenterals. [Conférence de l'ECA]. (Conférence : Vienne. 2013;*
63. Kanke M, Simmons G, Weiss D, Bivins B, DeLuca P. Clearance of <sup>141</sup>C3-labeled microspheres from blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in beagle dogs. *J Pharm Sci.* 1980;69(7):755-62.

64. Illium L, Davis S, Wilson C, Thomas N, Frier M, Hardy J. Blood clearance and organ deposition of intravenously administered colloidal particles. The effects of particle size, nature and shape. *Int J Pharm.* 1982;12(2-3):135-46.
65. Perez M. Evaluation de différentes stratégies de prévention des incompatibilités médicamenteuses dans le contexte de la perfusion continue. Thèse. Université Lille 2. 2015.
66. Perez M, Decaudin B, Maiguy-Foinard A, Barthèlèmy C, Lebuffe G, Storme L. Dynamic Image Analysis To Evaluate Subvisible Particles During Continuous Drug Infusion In a Neonatal Intensive Care Unit. *Sci Rep.* 2017;7 (1):9404.
67. Bradley J, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate : assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics.* 2009;123(4):609-13.
68. Monte SV, Jr WAP, Johnson KK, Kuhman L, Paladino JA. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(5):515-23.
69. Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(2):209-13.
70. Hill SE, Heldman LS, Goo ED, Whippo PE, Perkinson JC. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(1):81-7.
71. 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.
72. McNearney T, Bajaj C, Boyars M, Cottingham J, Haque A. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Sci.* 2003;48(7):1352-4.
73. Felton TW, McCormick BA, Finfer SR, Fisher MM. Life-threatening pulmonary hypertension and right ventricular failure complicating calcium and phosphate replacement in the intensive care unit. *Anaesthesia.* 2006;61(1):49-53.
74. Lekka M, Liokatis S, Nathanail C, Galani V, Nakos G. The impact of intravenous fat emulsion administration in Acute Lung Injury. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;169:638-44.
75. Bowen JH, Woodard BH, Barton TK, Ingram P, Shelburne JD. Infantile pulmonary hypertension associated with foreign body vasculitis. *Am J Clin Pathol.* 1981;75(4):609–614.
76. M. Gikic, E.R. Di Paolo, A. Pannatier and J. Cotting, A.Pannatier .j.Cotting. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000;22(3): 88-91.
77. Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen T. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Child.* 2010;95(9):745-8.
78. Séguier J. Médicaments et nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabol.* 1999;(13 Suppl 1):35-7.

79. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Klingmüller M, Bonnabry P. Compatibility of Intravenous Medications With Parenteral Nutrition In Vitro Evaluation. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(3):416-24.
80. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Nutrition Solutions Using Organic Calcium and Phosphate Salts. *J Parenter Enter Nutr.* 2010;34(5):542-5.
81. Foinard A, Perez M, Barthelemy C, Lannoy D, Flamein F, Storme L, et al. In Vitro Assessment of Interaction Between Amino Acids and Copper in Neonatal Parenteral Nutrition. *JPEN.* 2016;40(6):827-34.
82. Koletzko B. . Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:S 1-87.
83. Wong J, McDougal A, Totan M, Aulakh J, Pineault M, Chessex P. Doubling calcium and phosphate concentrations in neonatal parenteral nutrition solutions using monobasic potassium phosphate. *J Am Coll Nutr.* 25(1):70-7.
84. MacKay M, Jackson D, Eggert L, Fitzgerald K, Cash J. practice based validation of calcium and phosphorus solubility limits for pediatric parenteral nutrition solutions. *Nutr Clin Pr.* 2011;26(6):708-13.
85. Anderson C, MacKay M. Physical compatibility of calcium chloride and sodium glycerophosphate in pediatric parenteral nutrition solutions. *JPEN.* 2016;(40(8)):1166-9.
86. Stark M, Story C, Andersen C. Effect of co- infusion of dextrose containing solutions on red blood cell haemolysis during packed red cell transfusion. *Arch Child Fetal Neonatal.* 2012;97:F62-64.
87. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper J, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372:1629-38.
88. Besen B, Romano T, Nassar A, Taniguchi L, Azevedo L, Mendes P, et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low–middle-income country. *Ann Intensive Care.* 2016;(6):107.
89. Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012;(38):1008-16.
90. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: New aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr.* 2013;13:21.
91. Sasse M, Dziuba F, Jack T, Koditz H, Kaussen T, Bertram H, et al. In-line Filtration Decreases Systemic Inflammatory Response Syndrome, Renal and Hematologic Dysfunction in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. *Pediatr Cardiol.* 2015;(6):1270.

92. Gradwohl Matis I, Dankl D, Wirthel E, Meburger I, Bayer A. Influence of in-line microfilters on systemic inflammation in adult critically ill patients: a prospective, randomized, controlled open label trial. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):1-8.
93. van Lingen R, Baerts W, Marquering A, Ruijs G. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. 2004;93(5):658-62.
94. Van den Hoogen A, Krediet T., Uiterwaal C, Bolenius J, Gerards L, Fleer A. In-line filters in central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinatal Med*. 2006;71-4.
95. J P Foster, R. Richards, M G Showell. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD005248.
96. Falchuk KH, Peterson L, McNeil B. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med*. 1985;312(2):78-82.
97. Allcutt DA, Lort D, McCollum CN. Final inline filtration for intravenous infusions: A prospective hospital study. *Br J Surg*. 1983;70(2):111-3.
98. 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.
99. 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.
100. Maiguy-Foinard A. Prévention des événements indésirables médicamenteux associés à la perfusion en anesthésie réanimation : évaluation de l'impact des dispositifs de perfusion innovants. Thèse . Université Lille2. 2014.
101. Giorgi ID, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci*. 2010;32(4):520-9.
102. Machotka O, Manak J, Kubena A, Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomed Pap [Internet]*. 2014 [cité 21 sept 2016]; Disponible sur: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2014.057.html>
103. Bertsche T, Münk L, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, et al. One-year follow-up on procedure to prevent i.v. drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(14):1250-3.
104. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple « colour code system »]. *Anaesthesist*. 2003;52(5):409-12.
105. Jaimovich D, 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.

106. Reyes G, Mander GS, Husayni TS, Sulayman RF, Jaimovich DG. 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.
107. Riemann T, Schroder F. More effective prevention of incompatibility reactions through the use of four lumen central venous catheters in critically ill patients. *PflegenIntensiv*. 2005;
108. Bertsche T, Veith C, Stahl A, Hoppe-Tichy T, Meyer FJ, Katus HA, et al. A purging procedure for pantoprazole and 4-lumen catheters to prevent IV drug incompatibilities. *Pharm World Sci*. 2010;32(5):663-9.
109. Collins JL, Lutz RJ. In vitro study of simultaneous infusion of incompatible drugs in multilumen catheters. *Heart Lung J Crit Care*. 1991;20(3):271-7.
110. Dezfulian C, Lavelle J, Nallamotheu B, Kaufman S, Saint S. Rates of infection for single- lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2003;(31(9)):2385-90.
111. Genay , S, Decaudin B, Ethgen S, Scoccia S, Pinturaud M, Barthelemy C, et al. Improving noradrenaline infusion technique. *Anaesthesia*. 2013;68(6):647-8.
112. Lovich M., Kinnealley M., Sims N. ., Peterfreund R. 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.
113. Lannoy D, Decaudin B, Dewulf S, Simon N, Secq A, Barthelemy C. Infusion Set Characteristics Such as Antireflux Valve and Dead-Space Volume Affect Drug Delivery. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1427-31.
114. Perez M, Decaudin B, Abou Chahla W, Nelken B, Barthelemy C, Lebuffe G, et al. In vitro analysis of overall particulate contamination exposure during multidrug IV therapy: Impact of infusion sets. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;(6):1042.
115. Keck C., Ngyen M, Pyo S, Hespeler D, Weis M, Arntjen A, et al. How many nanoparticles enter a patient during infusion therapy ? *J Vasc Access*. 2016;(17(4)):e93-105.
116. O'Grady N, Alexander M, Burns L. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infection. *ClinInfect Dis*. 2011;52(9):162-93.
117. Ryder M., Pulcini E, Parker A, James G. Advanced IV filtration technology : prevention of bacterial transfer and intraluminal biofilm formation. *J Vasc Access*. 2016;17(4):e93-105.
118. Legros C, Podvin A, Lannoy D. La filtration gazeuse et liquide. *Monit Hosp*. 2011;234:29-38.
119. Bethune K, Allwood M, Grainger C, Wormleighton C. 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.
120. Ball PA, Bethune K, Fox J, Ledger R, Barnett M. Particulate contamination in parenteral nutrition solutions: still a cause for concern? *Nutrition*. 2001;17(11):926-9.



121. Newton DW. Y-site Compatibility of Intravenous Drugs With Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;1-3.
122. De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci PWS.* 2010;32(4):520-9.
123. Dalton BR, Zuege DJ, Shahpori R, Laupland KB. Concomitant Ceftriaxone and High-Concentration Intravenous Calcium Therapy in Adult Critical Care Patients: A Matched Cohort Study. *Ann Pharmacother.* 2010;44(7):1158-63.
124. Perez M, Décaudin B, Foinard A, Barthélémy C, Debaene B, Lebuffe G, et al. Original article: Compatibility of medications during multi-infusion therapy: A controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015;34:83-8.
125. Bonhomme L, Benhamou D, Comoy E, Preaux N. Stability of epinephrine in alkalinized solutions. *Ann Emerg Med.* 1990;(19):1242-4.
126. Gedeborg R, Wiklund L. The biological activity of adrenaline after injection through an intravenous cannula containing alkaline buffer. *Resuscitation.* 1989;(18):49-58.
127. Benlabed M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy B, Damien B, et al. Clinical implications of drug incompatibilities in critically-ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* :2018.
128. Niehaus G., Saba T., Edmonds R., Dillon B. Leukocyte involvement in pulmonary localization of blood-borne microparticulates: relationship to altered lung fluid balance. *Circ Shock.* 1984;12:95-105.
129. Mehrkens H, Klaus E, Schmitz J. Possibilities of material contamination due to additional injections. *Klin Anasthesiol Intensiv.* 1977;(14):106-13.
130. Ince C. The central role of renal microcirculatory dysfunction in the pathogenesis of acute kidney injury. *Nephron Clin Pr.* 2014;127:124-8.
131. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. 2009;15:503-8.
132. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest.* 2003;(124):1053-9.
133. Bezemer R, Legrand M. Real-time assesment of renal cortical microvascular perfusion heterogeneities using near-infrared laser speckle imaging. *Optics express.* 2010;18:15054-61.

## **Title**

**Assessment of particulate exposure induced by drug incompatibilities during continuous drug infusion in critically ill adult patients.**

## **Summary**

Our PhD work aimed to evaluate the particulate exposure induced by drug incompatibilities in patients admitted in ICU for a septic shock or acute respiratory distress syndrome. The purpose was to establish a link with the occurrence of certain complications (inflammatory syndrome and organ dysfunctions) susceptible to aggravate life threatening. Indeed, the microcirculatory dysfunction characteristic of these patients could be increased by the particulate contamination, compromising tissue perfusion and leading to the occurrence of multi organ failure

The first part of this study consisted in a systematic literature review on the clinical implications of drug incompatibilities. One of the essential messages is the growing interest of inline filtration to prevent particulate contamination, highlighted by randomized controlled trials especially in pediatric ICU.

The second part of the study was to conduct, in a first phase, an observational study, at the ICU patients' bedsides, of the commonly used intravenous drugs and infusion sets. The second phase was to reproduce in vitro the previous observed infusion lines using the observed drugs combination, in order to quantify the particulate exposure, during a simulated 6-hour infusion period. The particle counting was performed using an innovative dynamic image analysis device.

Our work indicates the amount of particulate matter potentially administered to critically-ill adult patients and paves the way to a strategy of prevention of drug incompatibilities.

## **Key words**

Intravenous infusion, medical devices, particulate contamination, drug incompatibility

## **Titre**

Évaluation de l'exposition du patient adulte aux particules issues des incompatibilités entre médicaments injectables utilisés en anesthésie et réanimation

## **Résumé**

Ce travail de doctorat s'inscrit dans un projet de recherche destiné à évaluer la charge particulaire issue des incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse de patients admis en réanimation pour un état de choc septique ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le corollaire est de faire le lien avec la survenue de certaines complications (syndrome inflammatoire et dysfonction d'organe) susceptibles de menacer le pronostic vital. En effet, la dysfonction microcirculatoire caractéristique de ces patients pourrait être majorée par la contamination particulaire aboutissant ainsi à une aggravation de l'hypo-perfusion tissulaire et à la survenue du syndrome de défaillance multi viscérale.

La première partie de ce travail a consisté en une analyse de la littérature portant sur les incompatibilités médicamenteuses et leurs principales conséquences cliniques sous forme d'une revue systématique. Un des messages essentiels est l'intérêt grandissant de la filtration en ligne comme moyen de prévention de la contamination particulaire bien mis en évidence par certains essais contrôlés randomisés en particulier pédiatriques.

La seconde partie de ce travail était de mener, dans une première phase, une étude d'observation clinique au lit du malade des dispositifs de perfusion intraveineux habituellement utilisés et des médicaments le plus souvent administrés à ces patients de réanimation du CHU de Lille. La deuxième phase consistait à reproduire in vitro le montage de perfusion utilisé en clinique avec les différentes solutions médicamenteuses dans le but de quantifier la charge particulaire à laquelle sont exposés les patients. Le comptage particulaire a été réalisé de manière dynamique, selon une technique innovante, grâce à un analyseur de particule connecté au montage de perfusion.

Ce travail nous a permis finalement d'évaluer le risque particulaire pour ces patients fragiles et de proposer une stratégie de prévention des incompatibilités médicamenteuses.

## **Mots clés**

Perfusion intraveineuse, dispositifs médicaux, contamination particulaire, incompatibilité médicamenteuse



