

Université Lille Nord de France
Ecole Doctorale Biologie et Santé

2014

N°Ordre :

Thèse

Présentée pour l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Lille 2

Spécialité

Pharmacie en Sciences du Médicament et des autres Produits de Santé

Par **Stéphanie GENAY**

**OPTIMISATION DES MONTAGES DE PERFUSION EN
ANESTHESIE-REANIMATION :
AU TRAVERS D'EXPERIENCES CLINIQUES**

Soutenue publiquement le **12 Novembre 2014**

Membres du jury :

Directeur de thèse : M. le Professeur Pascal ODOU

Rapporteurs : M. le Professeur Frédéric LAGARCE
M. le Professeur Jean-Daniel HECQ

Examineurs : M. le Professeur Bertrand DEBAENE
M. le Professeur Gilles LEBUFFE
M. le Professeur Bertrand DECAUDIN

**«Se donner du mal pour les petites choses, c'est parvenir aux grandes,
avec le temps»**

Samuel Beckett

« Les plus courtes erreurs sont toujours les meilleures »

Pierre Charron

Remerciements

Aux Professeurs Frédéric Lagarce et Jean-Daniel Hecq pour avoir accepté de juger ce travail et pour me faire l'honneur d'être les rapporteurs de ce document. Soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

Au professeur Bertrand Debaene pour avoir accepté de participer au jury. J'en profite également pour vous remercier pour les travaux menés avec votre collaboration.

Au Professeur Gilles Lebuffe pour tout le travail accompli durant ces quatre années. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans vous et votre équipe. Je vous remercie de m'avoir toujours créé une place privilégiée au sein de votre service. Cela m'a permis d'accomplir les projets que nous souhaitions entreprendre.

Aux Professeurs Pascal Odou et Bertrand Décaudin pour m'avoir menée au bout de mes projets. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir confié ce travail. Je vous suis reconnaissante de m'avoir guidée durant ces quatre années de doctorat, dans les bons comme les mauvais moments. Grâce à vos conseils et votre soutien, je suis parvenue à accomplir la mission qui m'était confiée. Soyez assurés de mon profond respect.

A Christine, sans qui ce manuscrit ne serait pas ce qu'il est. Merci pour tout ce temps que vous m'avez consacré. Merci également pour la confiance que vous m'accordez et votre soutien au quotidien. Le rose deviendrait presque joli à mes yeux. Soyez assurée de mon plus profond respect.

A mes parents, pour leur immense soutien tout au long de ces années et sans qui je ne serais pas ce que je suis devenue. Merci d'avoir toujours trouvé les mots qu'il fallait pour me booster. La boucle est bouclée. Finies les études ! Promis il n'y en aura pas de troisième, je cède la place aux jeunes ! Fini les angoisses pour votre fille !

A ma sœur, la personne la plus forte que je connaisse. Tu es une vraie lionne, nul ne peut en douter. Simplement MERCI d'être toujours à mes côtés, dans n'importe quelle circonstance.

A toute ma famille si précieuse à mes yeux, et particulièrement papy, mamie, tatie et tonton. Merci de me supporter dans n'importe quelle situation, surtout quand je n'en peux plus !

A toute l'équipe du laboratoire: Marie-Andrée – MAM – qui me manque beaucoup, Nicolas, Damien, Maryline, Aurélie, Maxime, Carine, ainsi que nos nouvelles recrues Morgane, Julie, Héloïse. La bonne humeur qui règne au labo permet de surmonter les journées plus difficiles. Que cette ambiance continue à l'avenir avec vous les filles ! Rien de tel que de travailler dans la joie et la bonne humeur. Les pannes d'HPLC semblent tellement plus surmontables ! Et à Fred, qui a accepté de partager sa directrice de thèse si souvent ! Il est toujours agréable de travailler avec toi. Pourvu que nos collaborations continuent encore longtemps ainsi.

A toutes les personnes du CHRU qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail ; tout particulièrement toute l'équipe du SIPO. Et bien évidemment à Sabine qui a régulièrement subit ma pression (pour les résumés, les publis etc...). Heureusement qu'on arrive à partager de bons moments à côté de ça (Chicago, New Orleans) !

A Philippe Buisson, pour les nombreuses collaborations et travaux accomplis durant ces quatre ans.

Et enfin, à tous mes amis qui ont rendu ces quatre ans plus faciles à supporter au quotidien, mais en particulier mes plus grands soutiens : Caro et Julien, Céline (n°1 et n°2), Thibaut, Thomas, Marion et Jay. Que ferais-je sans vous ?

Une dédicace toute particulière à Alex, mon p'tit loulou que j'adore.

Je n'ose pas remercier Babymole qui m'a rendu les six derniers mois de thèse si laborieux ! Ce n'est pas Morgane qui démentira...

PUBLICATIONS ET TRAVAUX

Publications en relation avec le sujet de la thèse

1. *In vitro* comparison of two changeover methods for vasoactive drug infusion pumps: Quick-change versus Automated relay. **Genay S**, Décaudin B, Lédé S, Feutry F, Barthélémy C, Lebuffe G, Odou P. *En cours de soumission dans Biomedical Engineering*.
2. An *in vitro* evaluation of infusion methods using a syringe pump to improve noradrenaline administration. **Genay S**, Décaudin B, Scoccia S, Barthélémy C, Debaene B, Lebuffe G, Odou P. *Accepté dans Acta Anaesthesiologica Scandinavica*.
3. Quantification of five plasticizers used in PVC tubing through high performance liquid chromatographic-UV detection. Radaniel T, **Genay S**, Simon N, Feutry F, Quagliozi F, Barthélémy C, Lecoœur M, Sautou V, Décaudin B, Odou P; ARMED study group. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;965:158-63.
4. A chemometric approach to elucidate the parameter impact in the hyphenation of evaporative light scattering detector to supercritical fluid chromatography. Lecoœur M, Simon N, Sautou V, Decaudin B, Vaccher C; **ARMED study group**. *J Chromatogr A*. 2014;1333:124-33.
5. Impact of noradrenaline infusion set on mean arterial pressure: a retrospective clinical study. **Genay S**, Décaudin B, Ethgen S, Barthélémy C, Odou P, Lebuffe G. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32(11):e159-62.
6. Improving noradrenaline infusion technique. **Genay S**, Décaudin B, Ethgen S, Scoccia S, Pinturaud M, Barthélémy C, Lebuffe G, Odou P. *Anaesthesia*. 2013;68(6):647-8.
7. Major haemodynamic incident during continuous norepinephrine infusion: Beware of the infusion line. An avoidable postoperative hypertensive peak? Ethgen S, **Genay S**, Décaudin B, Odou P, Lebuffe G. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(6):550-2.
8. Experimental study on infusion devices containing polyvinyl chloride: to what extent are they di(2-ethylhexyl)phthalate-free? **Genay S**, Luciani C, Décaudin B, Kambia N, Dine T, Azaroual N, Di Martino P, Barthélémy C, Odou P. *Int J Pharm*. 2011;412(1-2):47-51.

Communications orales en relation avec le sujet de la thèse

1. Revoir le montage de perfusion d'un service – exemple en anesthésie-réanimation. Société Française de Pharmacie Clinique, Février 2014, Grenoble, France
2. Nouveautés technologiques autour de la perfusion. Genay S. XX^{èmes} Journées Lilloises d'Anesthésie et de Réanimation et de Médecine d'Urgence, Avril 2013, Lille, France
3. Impact des modes de perfusion de la noradrénaline sur la pression artérielle moyenne: résultats d'une étude préliminaire *in vitro* – *in vivo*. Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Septembre 2012, Paris, France
4. Etude expérimentale sur les dispositifs médicaux de perfusion en PVC : sont-ils réellement sans DEHP ? Société Française de Pharmacie Clinique, Février 2012, Bordeaux, France

Communications affichées en relation avec le sujet de la thèse

1. Comparison between two syringes changeovers techniques: Quick-change versus Smart-pump. **Genay S**, Lédé S, Feutry F, Barthélémy C, Lebuffe G, Décaudin B, Odou P. American Society of Anesthesiologists, Octobre 2014, New Orleans, Etats-Unis.
2. Interest of continuous glucose monitoring in surgical patients in the intensive care unit: a prospective observational study. **Genay S**, Ethgen E, Alluin A, Décaudin B, Odou P, Lebuffe G. American Society of Anesthesiologists, Octobre 2014, New Orleans, Etats-Unis.
3. Optimisation du montage de perfusion sur voie veineuse centrale des patients chirurgicaux : approche méthodologique et retour d'expérience. Camerlynck A, **Genay S**, Longueville M, Lebuffe G, Décaudin B, Odou P. Europharmat, Octobre 2014, Tours, France.
4. Evaluation des pratiques de perfusion en anesthésie-réanimation. Camerlynck A, **Genay S**, Longueville M, Lebuffe G, Décaudin B, Odou P. Europharmat, Octobre 2014, Tours, France.
5. Intérêt d'un monitoring continu du glucose chez des patients chirurgicaux en unité de soins intensifs : Une étude prospective observationnelle. Alluin A, **Genay S**, Ethgen S, Décaudin B, Odou P, Lebuffe G. Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Septembre 2013, Paris, France.

6. Impact des modes de perfusion de la noradrénaline sur la pression artérielle moyenne: résultats d'une étude préliminaire *in vitro* – *in vivo*. **Genay S**, Ethgen S, Décaudin B, Lebuffe G, Odou P. Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Septembre 2012, Paris, France.
7. Impact of noradrenaline infusion method on mean arterial blood pressure: Preliminary *in vitro* and *in vivo* results. **Genay S**, Ethgen S, Décaudin B, Lebuffe G, Odou P. European Society of Anesthesiologists, Juin 2012, Paris, France.
8. Impact of noradrenaline infusion set on mean arterial pressure: preliminary results to improve infusion method. **Genay S**, Décaudin S, Ethgen S, Lebuffe G, Odou P. American Society of Anesthesiologists, Octobre 2011, Chicago, Etats-Unis.

TABLE DES MATIERES

PUBLICATIONS ET TRAVAUX.....	5
TABLE DES MATIERES	8
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX	18
LISTE DES ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION.....	24
PREMIERE PARTIE :	29
LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE PERFUSION	29
1. LE CATHETER VEINEUX CENTRAL	30
1.1. DESCRIPTION	30
1.2. INDICATIONS.....	32
1.3. CONTRE-INDICATIONS	32
1.4. COMPLICATIONS.....	32
2. LES MONTAGES DE PERFUSION	34
2.1. LA SERINGUE	34
2.2. LES RACCORDS DE MULTIPERFUSION	34
2.2.1. <i>Le prolongateur de seringue</i>	34
2.2.2. <i>Les prolongateurs multivoies</i>	36
2.2.2.1. La rampe de robinets	36
2.2.2.2. Les prolongateurs courts à faible volume résiduel.....	36
2.2.2.3. Les prolongateurs longs à faible volume résiduel	37
2.3. LES VALVES.....	38
2.3.1. <i>Les valves unidirectionnelles</i>	39
2.3.2. <i>Les valves bidirectionnelles</i>	40
3. LES SYSTEMES DE PERFUSION.....	42
3.1. LA PERFUSION PAR GRAVITE	42
3.2. LA PERFUSION PAR POUSSE-SERINGUES ELECTRIQUE	42
3.3. LA PERFUSION PAR POMPE	45
3.4. LES STATIONS DE PERFUSION	46
4. SYNTHESE DES DISPOSITIFS MEDICAUX RENCONTRES LORS D'UNE PERFUSION COMPLEXE	47
DEUXIEME PARTIE : ADMINISTRATION DE LA NORADRENALINE –	48
UN EXEMPLE DE PERFUSION SUR VOIE PROXIMALE D'UN CATHETER VEINEUX CENTRAL	48
1. INTRODUCTION	49

2. LA NORADRENALINE.....	52
2.1. LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	52
2.2. PLACE DE LA NORADRENALINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CHOC SEPTIQUE	54
2.3. LE SEVRAGE DE LA NORADRENALINE.....	55
2.4. LES MODALITES COURANTES D'ADMINISTRATION DE LA NORADRENALINE	57
2.5. LES CHANGEMENTS DE SERINGUES DE NORADRENALINE	60
3. ETUDE CLINIQUE RETROSPECTIVE DES MONTAGES DE PERFUSION DE LA NORADRENALINE DANS UN SERVICE DE SOINS INTENSIFS PERI-OPERATOIRES	62
3.1. MATERIEL ET METHODES.....	62
3.1.1. <i>Dispositifs étudiés</i>	62
3.1.2. <i>Patients</i>	62
3.1.3. <i>Méthodologie</i>	63
3.1.3.1. Procédure.....	63
3.1.3.2. Paramètres étudiés	63
3.1.4. <i>Interprétation des données</i>	64
3.1.5. <i>Statistiques</i>	64
3.2. RESULTATS.....	64
3.2.1. <i>Population</i>	64
3.2.2. <i>Caractéristiques cliniques</i>	66
3.2.3. <i>Contexte clinique</i>	66
3.2.4. <i>Mesure de la pression artérielle moyenne en continu</i>	69
3.2.4.1. Au démarrage de la perfusion de noradrénaline	69
3.2.4.2. Aux changements de débit.....	70
3.2.4.3. Aux changements de SAP	72
3.2.4.4. Au cours du sevrage	74
3.3. DISCUSSION.....	75
3.3.1. <i>Les patients</i>	75
3.3.2. <i>Les montages de perfusion</i>	76
3.3.3. <i>Les limites de l'étude</i>	78
4. ETUDE <i>IN VITRO</i> DES MONTAGES DE PERFUSION DE LA NORADRENALINE.....	80
4.1. MATERIEL ET METHODES.....	80
4.1.1. <i>Caractéristiques des montages étudiés</i>	80
4.1.2. <i>Préparation des seringues</i>	81
4.1.3. <i>La stabilité physico-chimique de la seringue de noradrénaline à différentes concentrations</i>	81
4.1.4. <i>Analyse débitométrique et spectrophotométrique UV</i>	82
4.1.4.1. Gamme d'étalonnage	82
4.1.4.2. L'analyse des montages	83
4.1.4.3. Analyse au débitmètre	83
4.1.4.4. Changement de seringues.....	84

4.1.4.5. Statistiques.....	84
4.2. RESULTATS.....	85
4.2.1. <i>La validation de la gamme d'étalonnage</i>	85
4.2.2. <i>La stabilité de la seringue de noradrénaline à différentes concentrations</i>	86
4.2.3. <i>Les montages</i>	87
4.2.3.1. Analyse du temps T0	89
4.2.3.1.1. Résultats de l'analyse statistique sur les temps T0.....	90
4.2.3.1.2. Résultats de l'analyse du mode de purge sur les temps T0	92
4.2.3.2. Analyse du temps T1	92
4.2.3.3. Analyse du temps T2	95
4.2.3.4. Analyse du temps T3	96
4.2.3.5. Synthèse des résultats sur les temps d'équilibre	98
4.2.4. <i>Comparaison des temps T1 in vitro/in vivo</i>	100
4.2.5. <i>Les relais de seringues</i>	101
4.3. DISCUSSION.....	102
4.3.1. <i>La stabilité physico-chimique des seringues</i>	102
4.3.2. <i>La dilution de noradrénaline</i>	103
4.3.3. <i>Le système de purge de la ligne de perfusion</i>	103
4.3.4. <i>Le volume résiduel des tubulures</i>	104
4.3.5. <i>Le débit total de perfusion des montages en double chariot</i>	106
4.3.6. <i>Les changements de seringues</i>	107
4.3.7. <i>Synthèse</i>	107
5. PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE	109
5.1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE	109
5.1.1. <i>Contexte</i>	109
5.1.2. <i>Justification de l'étude</i>	109
5.2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	110
5.2.1. <i>Objectif principal</i>	110
5.2.2. <i>Objectif secondaire</i>	110
5.3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	110
5.3.1. <i>Critères d'évaluation</i>	110
5.3.1.1. Critère principal.....	110
5.3.1.2. Critère(s) secondaire(s)	110
5.3.2. <i>Méthodologie</i>	111
5.3.2.1. Equipes participantes	111
5.3.2.2. Déroulement pratique de la recherche	111
5.3.2.2.1. Durée	112
5.3.2.2.2. Bénéfices et risques prévisibles	112
5.3.2.2.3. Comité de surveillance indépendant	112
5.3.2.3. Sélection et exclusion des personnes de la recherche	112

5.3.2.3.1.	Critères d'inclusion	112
5.3.2.3.2.	Critères de non-inclusion	113
5.3.2.3.3.	Critères d'arrêt de participation à l'étude	113
5.3.2.3.4.	Possibilité de participation simultanée – Période d'exclusion	113
5.3.2.4.	Procédures étudiées et traitements associés.....	113
5.3.2.4.1.	Groupe montage standard double voies	113
5.3.2.4.2.	Groupe montage standard simple voie.....	114
5.3.2.4.3.	Groupe montage optimisé double voies sur prolongateur trilumières à faible volume résiduel	115
5.3.2.4.4.	Groupe montage optimisé multilumières.....	115
5.3.2.4.5.	Traitements associés.....	117
5.3.2.4.6.	Monitoring hémodynamique	117
5.3.2.5.	Statistiques.....	117
5.3.2.5.1.	Calcul du nombre de sujets.....	117
5.3.2.5.2.	Randomisation	118
5.3.2.5.3.	Méthode d'analyse	118
5.3.2.5.3.1	Objectif principal	118
5.3.2.5.3.2	Objectifs secondaires	118
5.3.2.6.	Résultats attendus et implications possibles	119
5.4.	RESULTATS DE L'EXPERTISE DU DOSSIER.....	119
5.4.1.	<i>Opinion des experts.....</i>	119
5.4.2.	<i>Les suites</i>	120

TROISIEME PARTIE : ADMINISTRATION DE L'INSULINE – EXEMPLE DE MEDICAMENT PERFUSE SUR VOIE DISTALE.....
..... 121

1.	INTRODUCTION	122
2.	GENERALITES SUR L'INSULINE	125
2.1.	PRESENTATION GALENIQUE.....	125
2.2.	EFFETS SECONDAIRES DE L'INSULINOTHERAPIE	126
2.3.	MODALITES DE PREPARATION D'UNE SERINGUE POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE CONTINUE	126
2.4.	LES MODALITES DE SURVEILLANCE DU GLUCOSE	129
2.5.	L'INSULINE EN UNITE DE SOINS INTENSIFS	130
3.	PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE GLAIVE	132
3.1.	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE	132
3.1.1.	<i>Contexte</i>	132
3.1.2.	<i>Justification de l'étude</i>	133
3.2.	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	134
3.2.1.	<i>Objectif principal</i>	134
3.2.2.	<i>Objectifs secondaires et hypothèses générées.....</i>	134
3.3.	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	134
3.3.1.	<i>Critère d'évaluation.....</i>	134

3.3.1.1.	Critère principal.....	134
3.3.1.2.	Critères secondaires.....	134
3.3.2.	<i>Seuils de glycémie</i>	135
3.4.	METHODOLOGIE	136
3.4.1.	<i>Déroulement pratique de la recherche</i>	136
3.4.2.	<i>Durée</i>	137
3.4.3.	<i>Bénéfices et risques prévisibles</i>	137
3.4.4.	<i>Sélection et exclusion des personnes de la recherche</i>	137
3.4.4.1.	Critères d'inclusion.....	137
3.4.4.2.	Critères de non-inclusion	137
3.4.4.3.	Critères d'arrêt de participation à l'étude.....	138
3.4.4.4.	Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion.....	138
3.4.5.	<i>Procédures étudiées et traitements associés</i>	138
3.4.5.1.	Groupe ligne standard.....	138
3.4.5.2.	Groupe ligne multilumières.....	139
3.4.6.	<i>Monitoring glycémique</i>	141
3.5.	STATISTIQUES	141
3.5.1.	<i>Calcul du nombre de sujets</i>	141
3.5.2.	<i>Réalisation pratique</i>	141
3.5.3.	<i>Randomisation</i>	142
3.5.4.	<i>Résultats attendus et implications possibles</i>	142
3.6.	RESULTATS.....	142
3.6.1.	<i>Présentation de la population</i>	143
3.6.2.	<i>Critères d'évaluation de la variabilité glycémique</i>	145
3.6.3.	<i>Critères d'évaluation de la tolérance au traitement par insuline</i>	146
3.7.	DISCUSSION.....	147
3.7.1.	<i>Méthode</i>	147
3.7.2.	<i>Techniques de mesure du glucose</i>	148
3.7.3.	<i>Seuils de glycémie</i>	149
3.7.4.	<i>Critère principal</i>	149
3.7.5.	<i>Critères secondaires de variabilité glycémique</i>	150
3.8.	CONCLUSIONS DE L'ETUDE.....	152
QUATRIEME PARTIE : INTEGRATION DES RESULTATS DANS LA PRATIQUE HOSPITALIERE : CONCEPTION D'UN MONTAGE OPTIMISE DE PERFUSION SUR CATHETER VEINEUX CENTRAL		153
1.	INTRODUCTION	154
2.	CONCEPTION DE LA NOUVELLE LIGNE DE PERFUSION SUR VOIE VEINEUSE CENTRALE	155
2.1.	EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES	155
2.2.	PARAMETRES A PRENDRE EN COMPTE	156
2.2.1.	<i>Les incompatibilités physico-chimiques</i>	156

2.2.2.	<i>Impact du choix du matériau</i>	157
2.2.2.1.	Problématique du relargage des plastifiants	158
2.2.2.2.	Problématique de sorption des médicaments	160
2.2.3.	<i>Exigences s'appliquant aux thérapeutiques administrées sur la voie proximale du cathéter veineux central</i>	161
2.2.4.	<i>Exigences s'appliquant aux thérapeutiques administrées sur la voie distale du cathéter veineux central</i>	162
2.3.	PREMIERS ESSAIS ET AJUSTEMENTS DU DISPOSITIF	162
3.	RESULTATS	164
3.1.	ETAT DES LIEUX DES BESOINS ET DES PRATIQUES	164
3.1.1.	<i>Réalisation de l'audit</i>	164
3.1.1.1.	Population auditée	164
3.1.1.2.	Montage de perfusion de la voie veineuse centrale	164
3.1.1.2.1.	Caractéristiques des montages et dispositifs utilisés	165
3.1.1.2.2.	Nombre moyen de voies disponibles et utilisées	166
3.1.1.2.3.	Cas des voies non utilisées	167
3.1.1.2.4.	Présence des valves sur le montage	167
3.1.1.3.	Gestion et entretien des lignes	168
3.1.1.3.1.	Rythme de changement des lignes	168
3.1.1.3.2.	Rinçage des tubulures en fin de perfusion par gravité	169
3.1.1.3.3.	Prélèvements sanguins sur le cathéter veineux central	170
3.1.1.3.4.	Difficulté de mobilisation du patient liée à la complexité du montage de perfusion	170
3.1.1.3.5.	Obstruction du cathéter veineux central	170
3.1.1.4.	Particularités d'administration des médicaments	171
3.1.1.4.1.	Utilisation de voies dédiées pour certains médicaments	171
3.1.1.4.2.	Dilution de médicaments dans la poche de nutrition parentérale	171
3.1.1.4.3.	Mode de perfusion des catécholamines	171
3.1.1.5.	Conclusion de l'état des lieux des besoins et des pratiques	172
3.2.	CONCEPTION DE LA NOUVELLE LIGNE DE PERFUSION	172
3.2.1.	<i>Concepts</i>	172
3.2.2.	<i>Premiers essais et ajustement du dispositif</i>	176
3.2.2.1.	Patients tests	176
3.2.2.2.	Participation aux essais	176
3.2.2.3.	Voie d'abord et caractéristiques des dispositifs posés	176
3.2.2.4.	Notes attribuées	177
3.2.2.5.	Remarques des manipulateurs au cours des essais	178
3.2.3.	<i>Réalisation de tests in vitro sur le dispositif optimisé</i>	179
3.2.4.	<i>Conclusion des essais</i>	179
	BIBLIOGRAPHIE	186
	ANNEXES	201

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'un cathéter veineux central trilumières (soins-infirmiers.com)	30
Figure 2 : Vue d'une coupe de cathéters bi- et trilumières 7 French	31
Figure 3 : Photo d'une seringue Becton Dickinson Plastipack 50 mL luer verouillable (référence 300865).....	34
Figure 4 : Photo de prolongateurs de seringue de 150 cm.....	35
Figure 5 : Photo d'une rampe de 6 robinets (Cair LGL) et tubulure de 150 cm en PE/PVC.....	36
Figure 6 : Prolongateur Vset+M, Doran international. Le prolongateur est muni en 2 d'une valve anti-retour, et en 7 de deux valves bidirectionnelles neutres. Le volume interne des voies 6 est de 0,046 mL alors que le volume interne de la voie 3 est de 0,2 mL. La partie 4 représente la zone luer où l'on distingue l'absence d'une zone de mélange entre les trois voies du tripode.....	37
Figure 7 : Photo de l'Edelvaiss-Multiline 8 TM , Doran International	38
Figure 8 : Schématisation de la perfusion rétrograde	39
Figure 9 : Exemples de valves bidirectionnelles (Vygon, Cair LGL, Carefusion).....	41
Figure 10 : PSE électrique Pilote A2 Fresenius Vial®	43
Figure 11 : Station de perfusion Orchestra, Fresenius Vial. Les deux modules du haut correspondent à des pompes volumétriques, tandis que les six modules du bas correspondent à des pousse-seringues électriques	46
Figure 12 : Photo d'un montage standard de perfusion complexe sur un cathéter central bilumières.....	47
Figure 13 : Structure du tartrate de noradrénaline	52
Figure 14 : Sevrage en noradrénaline optimisé par les évaluations hémodynamiques (d'après Kipnis et al. [68]. ETT : échographie trans-thoracique, VPP : variation de pression pulsée.....	57
Figure 15 : Schémas des six montages de perfusion analysés in vitro et/ou in vivo	58
Figure 16 : Répartition des 41 patients selon le type de chirurgie abdominale.....	65

Figure 17 : Comparaison des durées moyennes d'hospitalisation et d'administration de la NA entre les quatre groupes de patients : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13).....	67
Figure 18 : Devenir et évolution clinique des 41 patients ayant été traités par NA, indépendamment du montage de perfusion utilisé.	68
Figure 19 : Evolution de la pression artérielle moyenne des patients selon les quatre montages de perfusion étudiés : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13).	69
Figure 20 : Courbes moyennes des PAM des patients lors d'une augmentation ou d'une diminution de débit, selon les montages n°1 et n°2.....	72
Figure 21 : Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de sept changements de seringue sur cinq patients du montage optimisé double chariot à débit variable de SSI.	73
Figure 22 : Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de seize changements de seringue sur six patients du montage optimisé double chariot à débit fixe de SSI.	73
Figure 23 : Evolution de la PAM des patients lors du sevrage de la noradrénaline selon les montages n°2 (3 patients), n°3 (6 patients) et n°6 (9 patients).....	74
Figure 24 : Spectre ultraviolet d'une solution de noradrénaline à 100 µg/mL (dans du NaCl 0,9%) entre 200 et 300 nm.....	82
Figure 25 : Stabilité physico-chimique de la NA en solution à 0,2 – 0,5 – 1,0 mg/mL dans du NaCl 0,9%.....	86
Figure 26 : Courbes moyennes (n = 10) de mesure du débit massique de noradrénaline sur 10000 secondes, selon les six montages de perfusion étudiés	87
Figure 27 : Comparaison des courbes moyennes (n = 10) d'évolution du débit massique de noradrénaline (NA) en fonction du temps, selon différents montages de perfusion de noradrénaline en purge manuelle et purge automatique. Les courbes moyennes obtenues après une purge manuelle (courbe verte) ou une purge automatique (courbe rose) sont comparées à la courbe théorique de débit massique (courbe noire) à obtenir dans les conditions analytiques... ..	88
Figure 28 : Comparaison du temps de démarrage (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon le test de Tukey-Kramer. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	91

Figure 29 : Comparaison du temps nécessaire pour l'obtention de l'état d'équilibre (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon Tukey-Kramer (p< 0,0001). Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type.....	94
Figure 30 : Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type.	96
Figure 31 : Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après diminution de débit (n = 10) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.	98
Figure 32 : Comparaison des six montages de perfusion selon la méthode de purge de la ligne de perfusion, le temps de mise en route du PSE (n = 10) et le temps d'obtention de l'état d'équilibre T1' correspondant à la différence entre les temps T1 et T0 (n = 10).	99
Figure 33 : Comparaison des six montages de perfusion selon le méthode de purge de la ligne de perfusion et les temps d'obtention de l'état d'équilibre après augmentation (T2) ou diminution (T3) de débit (n = 10).	100
Figure 34 : Comparaison in vitro/in vivo des temps d'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de noradrénaline.	101
Figure 35 : Evolution du débit massique de noradrénaline lors d'un relais de seringues selon les techniques du clic-clac ou du smart pump.	102
Figure 36 : Montage standard double voies de noradrénaline	114
Figure 37 : Montage standard simple voie de noradrénaline.....	114
Figure 38 : Montage optimisé double voies sur prolongateur trilumières à faible volume résiduel de noradrénaline	115
Figure 39 : Montage optimisé multilumières de noradrénaline.....	116
Figure 40 : Montage standard de multiperfusion	139
Figure 41 : Montage multilumières de mutiperfusion d'insuline	140
Figure 42 : Devenir des données des patients inclus	143
Figure 43 : Schématisation du processus d'optimisation et de sécurisation des voies veineuses centrales. IDE : infirmier diplômé d'état.....	154

Figure 44 : Taux d'infirmiers audités par service. SIPO : Soins Intensifs Péri-Opératoires, SC : Soins Continus, UTO : Unité de Transplantation d'Organes.....	164
Figure 45 : Schéma du montage de CVC classiquement rencontré lors de l'audit.....	165
Figure 46 : Comparaison du nombre de voies disponibles et utilisées par type de service. Les résultats sont exprimés en médiane (min – max).....	166
Figure 47 : Utilisation des valves et des bouchons sur les montages de perfusion. VBD : valve bidirectionnelle	168
Figure 48 : Rythmes de changement des lignes de perfusion de la voie veineuse centrale	168
Figure 49 : Schématisation du parcours du patient ayant subi une chirurgie dans les différents services d'hospitalisation	173
Figure 50 : Dispositifs de perfusion optimisés	175
Figure 51 : Résultats des notes attribuées pour les dispositifs lors des essais.....	177
Figure 52 : Montage optimisé pourvu d'un tube multilumières d'Edelvaiss-Multiline-5 « version lourde » permettant la perfusion de 8 médicaments et une hydratation	181
Figure 53 : Montage optimisé pourvu d'un tube multilumières d'une Edelvaiss-Multiline-3 « version allégée » permettant la perfusion simultanée de 4 médicaments et une hydratation	182
Figure 54 : Montage optimisé pourvu d'un tritube « version allégée », permettant la perfusion de 4 médicaments.....	182

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indications des cathétérismes veineux centraux [21,25]	32
Tableau 2 : Principales complications des cathétérismes veineux centraux [25]	33
Tableau 3 : Caractéristiques techniques des six montages de perfusion usuellement rencontrés dans le service de soins intensifs périopératoires	59
Tableau 4 : Comparaison des paramètres anthropomorphiques et des scores de gravité des patients. Les résultats sont exprimés en médiane (min – max). Les proportions sont comparées par un test de Fisher exact ($\alpha=0,05$) et les médianes sont comparées par un test de Kruskal-Wallis ($\alpha=0,05$). IMC : Indice de Masse Corporelle, IGS : Indice de Gravité Simplifié, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment.	66
Tableau 5 : Comparaison des quatre groupes de patients selon les tests de Kruskal-Wallis et Fisher exact ($\alpha=0,05$). Les résultats sont présentés en médiane (min – max) ou en (n/total).	68
Tableau 6 : Temps d’obtention de l’état d’équilibre (stabilisation de la PAM pendant plus de 15 minutes) chez les patients selon les quatre montages analysés. Comparaison statistique réalisée selon Kruskal-Wallis ($\alpha=0,05$). Les résultats sont exprimés en médiane (min-max).	70
Tableau 7 : Résultats du test de Conover-Iman sur les temps d’obtention de l’état d’équilibre chez les patients selon les quatre montages analysés.....	70
Tableau 8 : Comparaison des temps d’obtention de l’état d’équilibre après une augmentation de débit de 0,25 mg/h selon le test-U de Mann-Whitney ($\alpha=0,05$)	71
Tableau 9 : Comparaison des temps d’obtention de l’état d’équilibre après une diminution de débit de 0,25 mg/h selon le test U de Mann-Whitney ($\alpha=0,05$).....	71
Tableau 10 : Changements de débit de perfusion des seringues pour les différents montages analysés au débitmètre ou au spectrophotomètre. NA : noradrénaline, SSI : sérum salé isotonique.....	83
Tableau 11 : Résultats du test de Cochran.....	85
Tableau 12 : Validation de la méthode de dosage.....	86
Tableau 13 : Analyse des temps de démarrage initial T0 (n = 10). P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle	90

Tableau 14 : Significativité du mode de purge selon les quatre premiers montages de perfusion. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.	92
Tableau 15 : Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre T1 (n = 10). P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle.	93
Tableau 16 : Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10). P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle.	95
Tableau 17 : Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre après diminution de débit (n = 10). P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle.	97
Tableau 18 : Comparaison in vitro/in vivo des temps d'obtention de l'état d'équilibre T1 selon le test de Mann-Whitney ($\alpha=0,05$)	100
Tableau 19 : Paramètres de comparaison des deux techniques de relais. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [min – max] et sont comparés par un test de Mann-Whitney.	101
Tableau 20 : Exemple de protocole d'administration pour une perfusion d'insuline à dose variable, d'après l'Injectable drugs guide [134].....	128
Tableau 21 : Protocole d'administration de l'insuline chez des patients relevant de soins intensifs, d'après Paw et Shulman [135]	128
Tableau 22 : comparaison des deux populations selon leurs caractéristiques anthropomorphiques. Les analyses statistiques sont réalisées par un test t de Student pour les variables paramétriques et pour un test du Chi-deux pour le type de chirurgie	144
Tableau 23 : Les résultats sont présentés sous forme de moyenne +/- déviation standard et ont été comparés par un test de Student. Le nombre de perfusions sur la ligne de perfusion correspond à toutes les perfusions connectées sur la ligne de perfusion pendant les 48h.....	144
Tableau 24 : Comparaison des deux groupes selon le critère principal d'évaluation calculé sur les données de glucose capillaire par un test U de Mann-Whitney. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [Q1 – Q3]	145
Tableau 25 : comparaison des paramètres secondaires d'évaluation de la variabilité glycémique par un test U de Mann-Whitney. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [Q1 – Q3]	145

Tableau 26 : Comparaison des différents paramètres évaluant la tolérance des patients à l'administration de l'insuline selon les deux montages de perfusion selon le test U de Mann-Whitney.	146
Tableau 27 : Comparaison des deux groupes selon le temps passé en hypoglycémie pour 1000h d'insulinothérapie calculé à partir des données capillaires selon un test U de Mann-Whitney..	147
Tableau 28 : Types de montage de perfusion de cathéter veineux central rencontrés.....	165
Tableau 29 : Caractéristiques des dispositifs de perfusion optimisés	174
Tableau 30 : Résultats du test d'écoulement (médiane [min – max]).....	179
Tableau 31 : Comparaison des temps d'écoulement d'une perfusion selon le dispositif étudié. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [min – max]. Les comparaisons sont effectuées selon un test de Kruskal-Wallis avec un risque alpha de 5%.	184

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et Produits de Santé

ANOVA : Analysis of Variance

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARMED : Assessment and Risk Management of Medical Devices in plasticizers polyvinylchloride

CDC : Center for Diseases Control

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CMR : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique

CVC : Cathéter Veineux Central

DEHP : Di(EthylHexyl)Phtalate

DM : Dispositif Médical

DS : Déviation Standard

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ETT : Echographie Trans-Thoracique

FC : Fréquence Cardiaque

G : Gauge

GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée

GLAIVE : GLycémie Administration Insuline Variabilité Etude

GLI : Glycaemic Lability Index

HF : High Flow

IGS : Indice de Gravité Simplifié

ILC : Infection Liée au Cathéter

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : IntraVeineux

IVD : IntraVeineux Direct

MAGE : Mean Amplitude Glycemic Excursions

NA : Noradrénaline

PA : Purge Automatique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCO₂ : Pression en dioxyde de carbone

PE : PolyEthylène

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PICC : Cathéter Central à insertion périphérique

PM : Purge Manuelle

PO₂ : Pression en oxygène

PSE : Pousse-Seringues Electrique

PVC : PolyVinyl Chloride

SAP : Seringue Auto-Pulsée

SC : Sous-Cutané

SF2H : Société Française d'Hygiène Hospitalière

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SIPO : Soins Intensifs Péri-Opératoires

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SSI : Sérum Salé Isotonique

TOTM : TriOctyl TriMellitate

UI : Unité Internationale

USI : Unité de Soins Intensifs

UTO : Unité de Transplantation d'Organe

VAR : Valve Anti-Retour

VAS : Valve Anti-Syphon

VBD : Valve BiDirectionnelle

VPP : Valeur Prédicative Positive

VVP : Voie Veineuse Périphérique

VVC : Voie Veineuse Centrale

INTRODUCTION

La perfusion intraveineuse correspond à l'administration sur une période prolongée d'un médicament. L'écoulement du liquide se fait par la gravité ou par un système actif en général pompe volumétrique ou pousse-seringues. La perfusion intraveineuse (IV) est un acte infirmier, réalisé sur prescription médicale, consistant à administrer par voie parentérale une préparation injectable, à l'exclusion du sang et de ses dérivés (on parle alors de transfusion), contenue dans un récipient et transférée au moyen d'un dispositif approprié au système veineux du patient.

Une perfusion IV est utilisée essentiellement lorsque le recours à la voie orale est inadapté aux conditions cliniques du patient ou lorsqu'il n'existe pas de forme galénique orale adéquate. En effet, il existe souvent des différences de biodisponibilité entre les voies entérale et parentérale. Aussi, la perfusion peut être privilégiée afin de moduler plus aisément les doses administrées au patient et d'engendrer un effet pharmacologique immédiat.

La perfusion est un acte courant dans tous les services de soins. Elle occupe une large place dans l'arsenal thérapeutique moderne mais, comme toutes les activités de soins, elle est associée à des risques [1].

Dans ce contexte, il est important de déterminer l'efficacité des systèmes de perfusion. Celle-ci peut être définie comme leur capacité à respecter la prescription médicale, à savoir, l'administration de la quantité de principe actif prescrite, le débit demandé ainsi que le moment adéquat.

L'acte de perfusion IV revêt une importance considérable à l'hôpital en raison de sa fréquence, de ses enjeux sur l'administration de plusieurs principes actifs (dose, débit de perfusion, interactions médicamenteuses et physico-chimiques...) et des risques potentiels encourus (surdosage, sous-dosage, embolie gazeuse, infection...). En général, les dispositifs de perfusion sont largement utilisés dans tous les domaines cliniques et sont un outil d'autant plus essentiel pour les soins péri-opératoires, les soins intensifs, la réanimation et la gestion de la douleur. Ces dernières années, l'incidence élevée d'évènements critiques liés à ces dispositifs a soulevé des préoccupations, surtout au décours de la préparation et l'administration du médicament [2–6].

Les principaux responsables de ces erreurs peuvent être aussi bien les médecins que les infirmiers ou les pharmaciens. En effet, le dispositif de perfusion est souvent banalisé et passe au

second plan après les médicaments. La dévalorisation de la perception de ces dispositifs, l'absence de notion de risque pour le patient, la répétition et la banalisation des gestes semblent être à l'origine de son mésusage. Or la perfusion est un geste complexe pouvant nécessiter l'utilisation de cinq à dix dispositifs médicaux (DM) stériles différents. L'évolution constante des DM de perfusion tend à rendre sans doute l'administration des médicaments plus efficace et plus sûre et se doit d'être accompagnée par une formation continue du personnel médical et infirmier. En outre, le large éventail de DM permet de choisir les dispositifs les plus appropriés pour un traitement prévu dans une situation clinique précise mais il faut aussi considérer que chaque choix ou changement de DM dans une ligne de perfusion peut provoquer des modifications sur l'ensemble de la ligne de perfusion et donc des débits massiques¹ des médicaments perfusés. De plus, ces dispositifs, de par leurs caractéristiques propres, peuvent eux-mêmes générer des fluctuations plus ou moins importantes du débit massique [7–9]. Par ailleurs, on constate une hétérogénéité des pratiques de perfusion dans les hôpitaux ; celle-ci est la conséquence de la diversité des pratiques enseignées dans les instituts de formation en soins infirmiers, des protocoles de soins et des recommandations d'utilisation des fabricants de DM de perfusion; mais aussi de par le nombre important de références sur le marché [7] .

De nombreuses conséquences catastrophiques chez le patient dans les services de soins, décrites dans la littérature, dérivent souvent d'un échec de l'administration du médicament pendant la perfusion intraveineuse. Dans ce contexte, en tant que spécialiste du médicament et des DM, le pharmacien clinicien est le véritable responsable « assurance qualité » du circuit du médicament [7], et il se doit de garantir le bon usage du médicament. Ainsi ces dernières années, de nombreuses équipes de pharmaciens ont tenté d'introduire des règles de bonnes pratiques de perfusion afin de garantir la qualité et la sécurité de l'administration des médicaments et de réduire le risque d'incidents [10]. Par exemple, les derniers appareils électriques tels que les pousse-seringues électriques (PSE) de dernière génération nouvellement commercialisés présentent des fonctionnements très sophistiqués nécessitant une formation particulière afin de garantir leur bonne utilisation. Ces systèmes ont, d'une part, l'avantage d'assurer une meilleure sécurité du patient et d'optimiser la perfusion mais ils nécessitent, d'autre part, une connaissance approfondie et une formation continue pour ceux qui les utilisent [11].

¹ Le débit massique correspond au produit de la concentration en principe actif par le débit d'administration.

La qualité de la préparation des médicaments injectables dans une poche ou une seringue est un acte à risque qui fait l'objet de recommandations spécifiques dans les Bonnes Pratiques de Préparation [12]. En effet, le maintien des conditions d'hygiène et donc la réduction du risque d'infection pour le patient, de même que l'utilisation sécuritaire des appareils de perfusion sont des paramètres indispensables à prendre en compte.

En milieu hospitalier, les traitements sont de plus en plus complexes et nécessitent souvent l'administration simultanée par voie parentérale de plusieurs médicaments. Le nombre d'accès veineux des patients est souvent limité, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Ces deux facteurs peuvent conduire à l'administration de plusieurs médicaments sur une même voie grâce à l'utilisation de systèmes de multiperfusion.

La multiperfusion, définie comme l'administration simultanée de plusieurs médicaments injectables, peut se faire par une voie veineuse unique. On parle alors de montages complexes de perfusion. En règle générale, une ligne de multiperfusion est composée d'une ligne principale - primaire - et d'une ligne en dérivation – secondaire -. La ligne principale est directement reliée au cathéter et permet l'administration massive des solutions utilisées pour l'apport hydro-électrolytique ou pour maintenir une voie d'abord veineuse perméable. Les autres thérapeutiques, notamment de nombreux médicaments à marge thérapeutique étroite, vont être perfusées en dérivation de cette ligne principale (on parle de perfusion en Y).

Dans un contexte de multiperfusion, deux problématiques doivent être prises en considération. Tout d'abord, la compatibilité entre les médicaments. Les incompatibilités médicamenteuses représenteraient jusqu'à 20 % des erreurs médicamenteuses en soins intensifs. Elles peuvent faire intervenir les principes actifs, les excipients, de même que les matériaux des dispositifs servant à l'administration des produits [8]. Deuxièmement, l'aspect crucial de la performance d'un système de perfusion qui réside dans la précision et la fiabilité de la quantité de médicament administrée, si faible soit-elle. Cependant, en fonction de la nature des médicaments perfusés simultanément, des perturbations des débits massiques induites par la multiperfusion peuvent entraîner de graves conséquences pour le patient. Aussi, lorsqu'un médicament à marge thérapeutique étroite est administré sur une ligne de multiperfusion, les perturbations engendrées seront souvent délétères pour le patient [13–15].

La prise en charge des patients relevant de soins intensifs péri-opératoires et de réanimation nécessite une polymédication. Les traitements d'urgence impliquent majoritairement des

médicaments à marge thérapeutique étroite. De nombreux paramètres vont alors jouer un rôle important dans la bonne administration de chaque médicament. De ce fait, de faibles perturbations dans l'administration du principe actif peuvent engendrer de fortes perturbations cliniques et notamment créer une instabilité hémodynamique [16]. C'est pourquoi il est important d'étudier la problématique de la perfusion simultanée, de déterminer l'impact sur le débit massique des lignes de perfusion et la technique optimale des changements de seringues ; car toutes modifications, aussi involontaires soient-elles, du débit massique (augmentation ou diminution) influencent de façon plus ou moins importante l'état hémodynamique du patient [17–20].

Lorsqu'un patient est hospitalisé et relève d'une prise en charge anesthésie-réanimatoire, il est usuel de lui poser un ou plusieurs cathéters veineux dans le but d'administrer ces thérapeutiques intraveineuses et pratiquer la multiperfusion. Le recours à un cathéter veineux central (CVC) est alors indispensable dans la prise en charge de nombreux patients ayant subi une intervention chirurgicale. Ils permettent un accès direct à une veine de gros calibre autorisant entre autres l'administration de solutions hypertoniques, qui sont des irritants veineux, comme les substances vasopressives puissantes (noradrénaline) ou encore l'administration de la nutrition parentérale [21]. Cependant, l'utilisation des CVC n'est pas dénuée de risques car elle s'accompagne de 10 à 20% de complications (complications mécaniques, thrombotiques ou infectieuses) [22–24].

L'administration des thérapeutiques, *via* le CVC, nécessite également une prise de conscience sur la complexité croissante des lignes de perfusion utilisées. Le montage de perfusion doit être pensé dans le but de limiter les phénomènes délétères bien connus de la multiperfusion comme les incompatibilités médicamenteuses. Il serait naturel de penser au recours de CVC multivoies afin de dédier une voie d'administration à chaque thérapeutique. Toutefois, la prise en charge de patients relevant de soins d'anesthésie-réanimation peut amener le médecin à prescrire jusqu'à quinze médicaments. Il est alors inconcevable d'envisager qu'une lumière de cathéter soit dédiée à un seul médicament. De plus, le diamètre interne des lumières serait si réduit que les débits d'administration des thérapeutiques ne seraient plus en adéquation avec les règles de perfusion. Pour exemple, un remplissage vasculaire par une poche de soluté de 500 mL administré en débit libre ne serait plus réalisable. C'est alors que le médecin doit établir un compromis satisfaisant entre le nombre de lumières d'un CVC et le montage de

perfusion en amont de ces lumières ; il en va de même pour les médicaments compatibles et ceux qui se doivent d'être perfusés sur une voie dédiée afin de garantir leur bon usage.

Les patients chirurgicaux relevant de soins intensifs ou de réanimation bénéficient majoritairement de la pose d'un CVC bilumières (voies proximale et distale). Se pose alors la question du meilleur montage de perfusion à élaborer pour la voie proximale. Il en sera de même pour la voie distale, s'il est pertinent de concevoir deux lignes de perfusion différentes. Les sociétés savantes d'anesthésie et de réanimation recommandent de dédier certaines médications à marge thérapeutique très étroite à la voie proximale d'une CVC (amines vaso-actives, médicaments de la sédation), et de restreindre à la voie distale toutes les autres thérapeutiques à administrer au patient. C'est pourquoi les voies proximale et distale sont à considérer indépendamment lorsqu'il est décidé d'optimiser l'administration des médicaments sur CVC.

Le travail présenté dans ce mémoire a pour but de montrer une démarche d'optimisation d'un système de perfusion complexe. Il consiste à étudier au travers d'études cliniques et d'expériences menées en laboratoire les spécificités isolées de ces deux voies de CVC afin de revoir, *in fine*, le montage de perfusion sur un CVC bilumières pour tous les patients de la clinique d'anesthésie de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille. Le plan adopté sera le suivant :

- la première partie se vaudra générale sur l'ensemble des dispositifs médicaux de perfusion utilisés dans le département d'anesthésie de l'hôpital Claude Huriez,
- la seconde partie s'intéressera à l'administration d'un médicament couramment perfusé sur la voie proximale d'un CVC : la noradrénaline (NA),
- la troisième partie abordera l'administration des médicaments sur voie distale de CVC en sélectionnant un marqueur-médicament complexe sur de nombreux points pour que tous les paramètres altérant la bonne administration du médicament soient évalués. Il s'agira de l'insuline,
- la quatrième partie consistera à élaborer les critères clés d'un montage optimisé de multiperfusion et d'en réaliser la mise en place dans le département d'anesthésie.

PREMIERE PARTIE

LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE PERFUSION

L'administration intraveineuse des médicaments par perfusion complexe fait intervenir de nombreux dispositifs médicaux : des cathéters veineux centraux, des dispositifs médicaux de perfusion (prolongateurs, perfuseurs, seringues) et du matériel d'aide à la perfusion (pousse-seringues électriques, pompes volumétriques). Cette première partie est destinée à présenter l'ensemble des DM utilisés dans les études présentées ci-après afin d'en faciliter la lecture et la compréhension.

1. Le cathéter veineux central

1.1. Description

Un cathéter veineux est dit central lorsque son extrémité distale est située au niveau de la veine cave supérieure ou inférieure. L'abord veineux est le plus souvent réalisé au niveau d'une veine profonde constituant une ramification principale de la veine cave (veines jugulaire interne, sous-clavière, axillaire, fémorale) [25]. Le choix du site d'insertion doit se faire en mettant en balance les risques infectieux et les risques de complication mécanique [21]. Le cathéter veineux central (CVC) se trouve dans une zone à haut débit sanguin, ce qui permet l'administration de grandes quantités de liquides ou médicaments, même hypertoniques comme la nutrition parentérale ou certains médicaments cytotoxiques. Il est également utilisé pour mesurer des paramètres vitaux, comme la pression veineuse centrale ou la saturation veineuse en oxygène. Il est souvent utilisé pour réaliser des prélèvements sanguins lorsque le capital veineux périphérique du patient ne le permet plus.

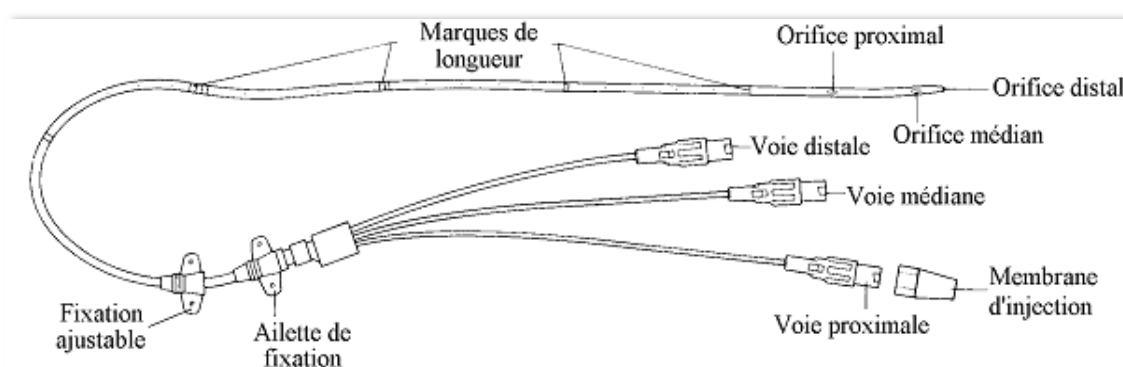


Figure 1 : Schéma d'un cathéter veineux central trilumière (soins-infirmiers.com)

La pose d'un CVC est un acte médical. L'entretien, la surveillance et le suivi sont, quant à eux, sous la responsabilité de l'infirmier conformément à son décret de compétence [26].

Les cathéters sont des dispositifs médicaux qui doivent répondre aux exigences du marquage CE. Les CVC sont, de manière générale, fabriqués en silicone ou en polyuréthane, radio-opaques et présentent une ou plusieurs lumières (Figure 1). Le choix du nombre de voies (une à trois voies en moyenne) est fonction de la complexité de la prise en charge thérapeutique à mettre en œuvre. On peut rencontrer des situations cliniques nécessitant un nombre de voies substantiel. Cependant se posera la question du diamètre interne de chaque voie et donc conséquemment du débit de perfusion des thérapeutiques administrées sur chacune des voies.

Les CVC trilumières présentent donc trois voies totalement isolées les unes des autres, dont les orifices distaux sont distants d'au moins 1 cm, permettant ainsi de limiter les phénomènes d'incompatibilités médicamenteuses. Le choix du diamètre (14 à 18 Gauges (G) généralement) et de la longueur (15 à 20 cm en moyenne) du cathéter dépendent de l'état veineux, de la morphologie du patient et, éventuellement, de la nécessité d'administrer de gros volumes de solutions de perfusion (Figure 2).



Figure 2 : Vue d'une coupe de cathéters bi- et trilumières 7 French

1.2. Indications

Les principales indications des cathétérismes veineux centraux sont résumées dans le tableau 1.

Monitoring des pressions de remplissage	<ul style="list-style-type: none">• Pression veineuse centrale• Pression de l'artère pulmonaire
Administration de médicaments	<ul style="list-style-type: none">• Médicaments vasoactifs ou irritants par voie périphérique• Administration chronique de médicaments <i>Exemple : nutrition parentérale, chimiothérapie, antibiothérapie au long cours</i>
Remplissage rapide si la voie périphérique est inaccessible et en l'absence de lésion de la veine cave inférieure	
Aspiration d'une embolie gazeuse	
Impossibilité de trouver un accès veineux périphérique	
Arrêt cardiaque si la réanimation par voie veineuse périphérique est inopérante	

Tableau 1 : Indications des cathétérismes veineux centraux [21,25]

1.3. Contre-indications

Les contre-indications restent exceptionnelles et s'adaptent aux problèmes spécifiques du patient. On peut citer certains états septiques ou troubles de l'hémostase, la compression de la veine cave supérieure ou encore la présence de brûlures ou de dermatoses. Le site d'abord veineux le mieux adapté sera alors recherché [27].

1.4. Complications

Il existe trois types de complications liées au cathétérisme veineux central : complications mécaniques, infectieuses (appelées infections liées au cathéter – ILC) et thrombotiques. La fréquence des complications mécaniques est de l'ordre de 5 à 19%, celle des complications

infectieuses de 5 à 26% et celle des complications thrombotiques de 2 à 26% [28]. Le tableau 2 résume les principales complications des cathétérismes veineux centraux.

Complications de ponction	<ul style="list-style-type: none"> • Ponction artérielle • Hématome • Hémothorax • Chylothorax • Effusion médiastinale ou pleurale 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumothorax • Blessure nerveuse (plexus brachial, ganglion stellaire) • Embolie gazeuse • Embolie de cathéter cisailé
Complications à l'insertion du cathéter	<ul style="list-style-type: none"> • Perforation cardiaque • Troubles du rythme cardiaque • Bloc de branche 	
Complications d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose et thromboembolie • Infection 	<ul style="list-style-type: none"> • Endocardite • Troubles du rythme cardiaque

Tableau 2 : Principales complications des cathétérismes veineux centraux [25]

2. Les montages de perfusion

Un montage de perfusion est caractérisé par l'ensemble des éléments de perfusion connectés au CVC du patient. On distingue la ligne principale qui est utilisée pour permettre l'administration continue de solutions telles que des solutions d'hydratations, des cristalloïdes ou encore des colloïdes ; des lignes secondaires qui seront connectées à la ligne principale *via* des raccords en Y plus ou moins élaborés (du robinet à trois voies aux nouveaux dispositifs innovants multilumières tels que l'Edelvaiss-Multiline®, Doran International).

2.1. La seringue

L'administration des médicaments à marge thérapeutique étroite est réalisée au moyen de systèmes de perfusion mécaniques (pousse-seringues électriques – PSE – et pompes pour perfusion). L'utilisation de PSE représente la technique de perfusion contrôlée la plus répandue dans le monde hospitalier. Elle nécessite l'utilisation de seringues luer verrouillable, en polypropylène, de volumes variables, compatibles avec le PSE utilisé (de 20 à 60 mL) [29]. Chez l'adulte, il est classique d'utiliser une seringue de 50 mL [30] (Figure 3), composée par un corps transparent, un piston en polypropylène et un joint de piston en isoprène synthétique sans latex lubrifié par du silicone [31,32]. Le corps de la seringue est gradué tous les millilitres de 1 à 60 mL.



Figure 3 : Photo d'une seringue Becton Dickinson Plastipack 50 mL luer verrouillable (référence 300865)

2.2. Les raccords de multiperfusion

2.2.1. Le prolongateur de seringue

Le diamètre interne standard pour un prolongateur destiné à la perfusion par gravité est de 2,5 à 3 mm tandis que celui utilisé avec les PSE est de l'ordre de 1 à 1,5 mm. La longueur varie habituellement entre 10 et 200 cm. La nature du matériau plastique composant le prolongateur

affecte la compliance de la ligne de perfusion (Figure 4). Ainsi, de nombreux travaux ont montré que le polyéthylène (PE) maintenait mieux le débit imposé par un PSE que le chlorure de polyvinyl (PVC).

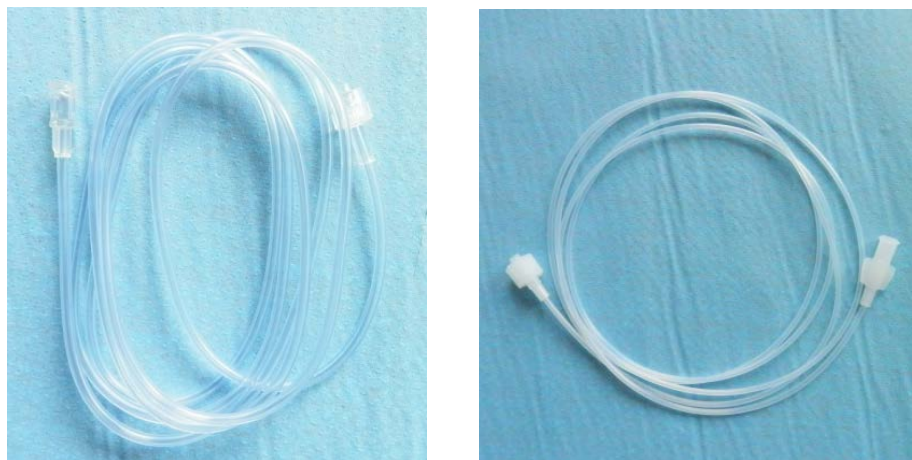


Figure 4 : Photo de prolongateurs de seringue de 150 cm

A gauche : en PVC (Cair LGL) de 1,5 mm de diamètre interne, L = 150 cm

A droite : en PE (Vygon) de 1 mm de diamètre interne, L = 150 cm

Dans ce contexte, après la mise en œuvre mécanique du piston de la seringue, un PSE déplace un volume de liquide (dépendant du diamètre du piston de la seringue) jusqu'à l'abord vasculaire du patient. Si le système était complètement rigide, le volume de fluide entrant au niveau de l'abord veineux du patient serait égal à celui déplacé par le piston. Mais l'ensemble du système présente une compliance, signifiant que la seringue et le prolongateur connecté au cathéter s'expandent ou se contractent selon la pression appliquée. Ce paramètre explique la préférence du polyéthylène comme matériau des prolongateurs utilisés avec les PSE [8]. De plus, avec la récente directive européenne 2007/47/CE [33] qui introduit une exigence essentielle relative à la limitation de l'utilisation de certains plastifiants dans les dispositifs médicaux, le choix du matériau du prolongateur devient une réelle préoccupation pour le pharmacien hospitalier. Il ne faut pas oublier que la problématique de l'incompatibilité contenant-contenu soulevée par les poches de perfusion se pose également pour tout matériau de même nature, à savoir les prolongateurs.

Exemples au CHRU de Lille

Les prolongateurs transparents en PVC, en marché au CHRU de Lille ont un diamètre interne de 1,5 mm et une longueur de 150 cm (volume interne = 2,65 mL). Les prolongateurs opaques en

PVC ont été utilisés pour relier la seringue contenant la NA aux autres DM. Ils ont un volume interne de 3,1 mL (diamètre interne = 1,5 mm) pour une longueur de 150 cm. Le prolongateur en PVC à robinet 3 voies possédant un diamètre interne de 2,5 mm et une longueur de 25 cm représente à lui seul un volume interne de 1,5 mL.

2.2.2. Les prolongateurs multivoies

2.2.2.1. La rampe de robinets

Dans un contexte de multiperfusion, il est courant d'utiliser une rampe multivoies afin de permettre la perfusion simultanée de plusieurs médicaments sur la même lumière d'un CVC. Le choix du nombre de robinets dépend de la gravité de l'état du patient et par là même du nombre de médicaments à administrer. Il existe des rampes allant de 2 à 6 robinets.



Figure 5 : Photo d'une rampe de 6 robinets (Cair LGL) et tubulure de 150 cm en PE/PVC

Exemples au CHRU de Lille

La figure 5 ci-dessus représente une rampe de 6 robinets correspondant à celle utilisée dans le service de soins intensifs péri-opératoires de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille. De nombreux fournisseurs proposent, dans leur catalogue, des rampes de robinets et la différence résidera principalement dans les caractéristiques de la tubulure de rampe, à savoir la nature du matériau (PVC, PE, PVC/PE coextrudé), la longueur (de 50 à 200 cm) et le diamètre interne.

2.2.2.2. Les prolongateurs courts à faible volume résiduel

Les prolongateurs multivoies se distinguent des rampes de robinet par leur longueur, leur diamètre interne (et de fait le volume interne de la tubulure) ainsi que par le volume commun entre les différentes voies. Plusieurs fournisseurs proposent des prolongateurs de 3, 4, 5 voies.

Le plus classiquement rencontré est le tripode, qui permet d'administrer simultanément trois médicaments, en limitant l'espace commun des médicaments à la lumière du CVC (Figure 6).

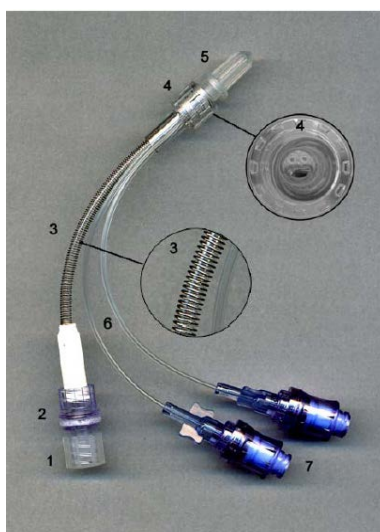


Figure 6 : Prolongateur Vset+M, Doran international. Le prolongateur est muni en 2 d'une valve anti-retour, et en 7 de deux valves bidirectionnelles neutres. Le volume interne des voies 6 est de 0,046 mL alors que le volume interne de la voie 3 est de 0,2 mL. La partie 4 représente la zone luer où l'on distingue l'absence d'une zone de mélange entre les trois voies du tripode

Toutefois, ces dispositifs commercialisés depuis une dizaine d'années, avec des avantages certains quant au bon usage du médicament, présentent la problématique de la longueur de la tubulure et de ce fait du risque infectieux lorsqu'ils sont connectés à un CVC. La problématique des infections liées au cathéter (ILC) peut être résolue en partie lorsque la ligne de perfusion est adaptée aux pratiques avec un respect des règles de manipulation des lignes de perfusion. Néanmoins, la manipulation des lignes de perfusion à proximité du point d'insertion du CVC reste une pratique à très haut risque.

2.2.2.3. Les prolongateurs longs à faible volume résiduel

Un nouveau dispositif médical de perfusion est commercialisé depuis fin 2011 : l'Edelvaiss-Multiline (Doran International, Toussieu, France). Ce dispositif multilumières (Figure 7) consiste en un système à huit accès, munis de valves unidirectionnelles à membrane arasante, connectés à neuf lumières distinctes regroupées en un seul tube de 150 cm. Sept de ces accès sont réservés à la perfusion de médicaments dont chacun des accès est connecté à une lumière périphérique ($V = 0,9$ mL). Le huitième accès (*High Flow* – HF) à haut débit est réservé à la perfusion du soluté d'hydratation. Cet accès est, lui-même, connecté à deux lumières (une centrale et une périphérique) pour un volume interne total de 2,9 mL.



Figure 7 : Photo de l'Edelvaiss-Multiline 8™, Doran International

L'Edelvaiss-Multiline est décliné dorénavant en plusieurs modèles : l'originel à huit voies (Edelvaiss-Multiline8 – ML-8), ainsi que deux autres à respectivement trois et cinq voies d'accès pour une même conception de tube. Le ML-5 permet de perfuser un soluté d'hydratation sur la voie HF ainsi que quatre médicaments. Chaque accès correspond à une lumière de 0,9 mL tandis que la voie HF est constituée de la voie centrale et de quatre voies périphériques. Le ML-3 n'aura que deux voies périphériques dédiées à l'administration des médicaments tandis que le reste des lumières sera dédié à la voie HF pour l'administration du soluté d'hydratation.

2.3. Les valves

Il existe trois catégories de valves utilisées dans la perfusion :

- Les valves anti-siphon (VAS)
- Les valves anti-retour (VAR)
- Les valves bidirectionnelles (VBD)

2.3.1. Les valves unidirectionnelles

Les VAS et VAR sont des valves unidirectionnelles qui permettent le passage d'une solution du récipient (poche, seringue, flacon) uniquement vers le patient. Elles se différencient par leur pression d'ouverture (élevé pour la VAS, faible pour la VAR). Elles sont destinées à prévenir une éventuelle perfusion rétrograde lors de la perfusion simultanée de médicaments *via* un dispositif multivoies.

L'administration simultanée d'une perfusion par gravité et d'une perfusion mécanique (pompe et PSE) peut être à l'origine d'une perfusion rétrograde de médicament dans la tubulure du perfuseur par gravité (Figure 8).

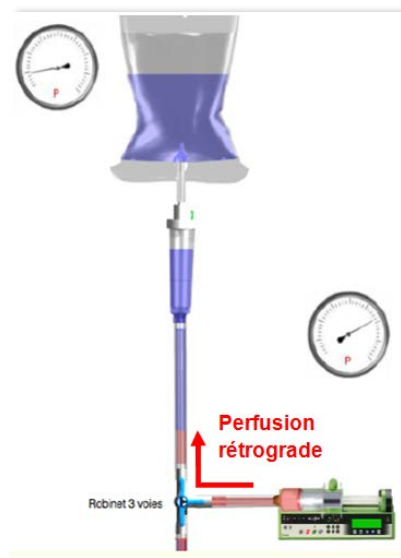


Figure 8 : Schématisation de la perfusion rétrograde

Ce phénomène intervient lorsque la pression exercée par la gravité est inférieure à celle exercée par le dispositif de perfusion mécanique. Le débit du médicament administré par perfusion est alors diminué, voire nul. Il existe donc un risque d'effet bolus en cas de levée d'obstruction ou d'arrêt de la coperfusion, potentiellement dangereux pour le patient en fonction du médicament administré.

La mise en place d'une VAR au carrefour entre la perfusion par gravité et le système de perfusion automatique permet de pallier ce phénomène. Les études de Décaudin *et al.* et Lannoy *et al.* montrent que la présence d'une VAR permet également d'obtenir une réponse plus rapide

dans la délivrance des médicaments et une réduction des perturbations des débits des autres médicaments perfusés sur la même voie [13,34].

Il faut cependant être conscient que la présence d'une VAR sur un montage influence le débit de perfusion. Des diminutions de débit de 19 à 38 % selon les VAR testées ont été observées par rapport à l'absence de VAR sur la ligne de perfusion [35].

2.3.2. Les valves bidirectionnelles

A contrario des valves unidirectionnelles, les VBD – également appelées connecteurs de sécurité – permettent le passage de produits dans les deux sens. Ainsi, il est possible d'injecter en continu ou discontinu des médicaments, tout comme pratiquer un prélèvement sanguin. Ces VBD se positionnent sur l'extrémité luer d'un cathéter ou d'un robinet pour un accès sans aiguille. Chaque valve comporte une membrane maintenant un système clos lors de chaque connexion/déconnexion, cette dernière se refermant automatiquement lorsque la ligne de perfusion ou la seringue est déconnectée grâce à sa mémoire de forme [7].

Certaines publications mentionnent une diminution des colonisations ou d'infections liées au cathéter (ILC) par utilisation de valves bidirectionnelles (VBD), voire unidirectionnelles à membrane arasante, dans la mesure où il existe un respect des protocoles d'utilisation liés à la pose et à l'entretien de celles-ci [36–39].

Les principales caractéristiques techniques distinguant les différentes VBD commercialisées sont (Figure 9) :

- Le débit de perfusion autorisé,
- Le nombre de connexions et de déconnexions possible,
- La transparence pour vérifier l'efficacité du rinçage,
- La facilité de désinfection (membrane lisse sans aspérité),
- L'étanchéité,
- Le volume mort,
- L'existence ou non d'une pression positive : les VBD à pression positive présentent un mécanisme permettant d'éviter le reflux sanguin vers la ligne de perfusion à la déconnexion et limiteraient le risque d'occlusion du cathéter. Elles doivent être réservées à une mise en place au niveau des premiers raccords du CVC,
- Le type de valve, valve mécanique ou valve à septum pré-fendu : plusieurs publications rapportent un taux d'ILC plus important avec les valves mécaniques

par rapport aux valves à septum pré-fendu [40–45]. C'est pourquoi la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) et le *Centers for disease control and prevention* (CDC) préconisent l'utilisation de valves à septum pré-fendu [46].

La prise en compte de ces caractéristiques techniques est essentielle car le choix inapproprié d'une valve peut conduire à des incidents, dont l'arrêt de la perfusion [47] ou une diminution du débit d'administration des médicaments incompatible avec certaines pratiques cliniques.



Figure 9 : Exemples de valves bidirectionnelles (Vygon, Cair LGL, Carefusion)

Les avantages de ces valves [7] sont :

- D'améliorer le confort du patient par le maintien d'un système de « garde-veine » sans perfusion continue pour les systèmes munis d'une pression positive ;
- De limiter le risque infectieux et de prévenir les risques d'embolies gazeuses par le maintien d'un système clos ;
- De prévenir les accidents d'exposition au sang par la présence d'un système de prélèvement et d'injection sans aiguille.

L'utilisation des VBD nécessite une décontamination par un geste mécanique à l'aide d'une compresse stérile imprégnée d'un antiseptique alcoolique avec respect d'un temps de contact de 30 secondes avant et après toute connexion. La valve doit également être purgée avant sa mise en place et rincée après son utilisation.

Exemples au CHRU de Lille

Deux valves sont utilisées dans certains services de soins : des VBD sans pression positive (bionecteur, Vygon) et à pression positive (autoflush, Vygon). Actuellement, les valves unidirectionnelles utilisées sont celles qui sont prémontées sur les lignes de perfusion morphiniques. Les infirmiers des services de soins ne positionnent pas de valve unidirectionnelle sur leurs lignes de perfusion complexe.

3. Les systèmes de perfusion

3.1. La perfusion par gravité

La perfusion par gravité consiste à transférer le médicament à perfuser depuis son contenant (poche, flacon) jusqu'au cathéter du patient. Le débit de liquide est proportionnel au diamètre de la tubulure. Le réglage du débit est obtenu par action d'une molette positionnée sur la tubulure du perfuseur afin d'exercer une pression permettant de régler un débit d'écoulement. Les techniques de calcul du débit sont variables et font le plus souvent appel à un comptage du nombre de gouttes s'écoulant dans la chambre compte-gouttes par unité de temps. Toutefois, l'écoulement par gravité est peu précis et ne permet pas de garantir un débit d'administration. Cette technique de perfusion est donc largement abandonnée lors de la prise en charge de patients de soins intensifs et de réanimation, malgré son coût peu onéreux et sa facilité d'utilisation.

Exemple au CHRU de Lille

Les perfuseurs simples sont ceux retenus au marché du groupement uniHA auquel le CHRU de Lille adhère. Les perfuseurs simples Intrafix Safeset (B.Braun) ont été majoritairement utilisés durant les trois années d'étude.

3.2. La perfusion par pousse-seringues électrique

Les PSE (Figure 10) constituent le système de perfusion le plus précis. Ces dispositifs consistent à positionner une seringue remplie de médicament à la concentration souhaitée connectée via un prolongateur de seringue de 150 à 200 cm au patient.

Le PSE est un dispositif permettant la perfusion d'agents intraveineux à débit faible et précis (précision du débit de $\pm 1\%$ sur le mécanisme d'entraînement et de $\pm 2\%$ avec les seringues et précision de $\pm 2\%$ du débit réglé selon la norme NF-S 90-251). La détection d'occlusion réglable, la détection du bon positionnement et la protection intégrale de la seringue garantissent un niveau de sécurité optimum. Le dispositif présente un panel de programmes : volume/temps ou débit, possibilité de bolus, possibilité d'alimentation par batterie ou secteur, alarme pour occlusion amont/aval, problème de batterie, air dans la tubulure et protection contre l'écoulement libre, système anti-bolus en cas de levée d'occlusion.

Les PSE utilisent l'énergie mécanique d'un moteur électrique qui pousse sur le piston de la seringue à un débit contrôlé. Le médicament est administré au patient par l'intermédiaire d'un prolongateur reliant le corps de la seringue au dispositif d'accès vasculaire. Ces prolongateurs ont un diamètre plus faible que des prolongateurs standards pour ligne de perfusion.

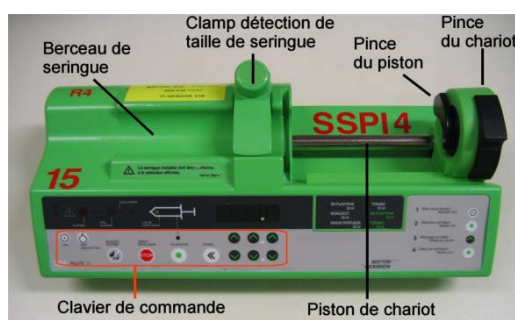


Figure 10 : PSE électrique Pilote A2 Fresenius Vial®

La qualité d'un appareil électrique de perfusion est définie selon la qualité de la perfusion, l'ergonomie et l'environnement. Pour le pousoir des PSE, généralement actionné par des pignons, le rattrapage mécanique du jeu de l'engrenage induit, surtout à bas débit, un temps de latence avant que le système de poussée ne soit réellement fonctionnel. Aussi, pour réduire ce temps de démarrage initial, différentes solutions technologiques ont été développées. Il s'agit de l'amélioration de la qualité d'engrenage, de l'adjonction d'un bouton spécifique de purge ou encore d'un système d'embrayage automatique spécifique pour chaque type de seringue. Pour assurer une bonne qualité de la perfusion, et réduire le temps de démarrage initial, la plupart des PSE sont équipés d'une fonction de purge. Elle est destinée à purger la tubulure adaptée sur la seringue. Cependant, la plupart du temps, l'opérateur est tenté de purger manuellement la tubulure en poussant lui-même le piston avant de le placer sur le PSE. Cette pratique nuit à la précision et à la rapidité de mise en œuvre du traitement. En utilisant la fonction de purge, le système exerce une pression continue sur le piston. Ainsi, lorsque le débit du traitement est réglé, le piston est déjà en contrainte et en contact direct avec le système mécanique du PSE. Si cette fonction n'est pas utilisée, le système qui pousse sur le piston va d'abord avancer à la vitesse réglée, entrer en contact avec le piston, et exercer une pression qui va, en fonction de la résistance de frottement de ce dernier, enfin le faire avancer. Les nouveaux PSE ont tendance à limiter ce phénomène, même si la purge est faite manuellement. Si le débit se règle après la purge, les nouveaux PSE vont se mettre en contact avec le piston, détecter la résistance qu'il

impose et ensuite délivrer le débit réglé. Aussi selon Lovich *et al.*, il est nécessaire de purger préalablement la tubulure pour une réponse et un état d'équilibre plus rapides [48].

Les appareils homologués en France, en conformité avec la Norme Française NF S 90-251 [49], possèdent :

- une alarme sonore et visuelle de coupure d'alimentation du secteur ;
- une pré-alarme de fin de perfusion, celle-ci se déclenche lorsque la seringue auto-pulsée est supposée se terminer dans les 5 minutes qui suivent ;
- une alarme de fin de perfusion, se déclenchant lorsque la seringue est vide ;
- une alarme de surpression. Cette alarme est très souvent réglable. Malheureusement, ce réglage n'est pas toujours systématique lors de l'utilisation des PSE.

Les contraintes mécaniques de fonctionnement des PSE font que la précision est fonction du débit réglé sur le PSE. Plus le débit est faible, moins la précision sera élevée. La précision est également très faible en début de perfusion, le temps que les forces soient appliquées sur une seringue en pleine charge. On identifie facilement l'amélioration de la précision sur les débits les plus élevés. D'une façon générale, il faut trouver le meilleur compromis entre le débit nécessaire à la posologie administrée au patient et le confort d'entretien de ce débit. Un débit trop faible posera des problèmes de précision. Un débit trop élevé nécessitera de nombreux changements de seringues et donc une mobilisation accrue du temps infirmier.

Le matériel utilisé doit être adapté aux PSE. Chaque modèle n'est compatible qu'avec un certain nombre de consommables. Utiliser un consommable non validé par le fabricant expose à des risques d'erreur de doses et d'alarmes. Les tests de précision et de résistances aux frictions sont effectués pour des matériels spécifiques.

Exemples au CHRU de Lille

Le CHRU de Lille dispose d'un parc de PSE constitué de PSE Alaris GH (Carefusion), Pilote A2 (Fresenius), Agilia (Fresenius), ainsi que de modules PSE de stations de perfusion Orchestra (Fresenius).

3.3. La perfusion par pompe

Une grande limite existe dans l'utilisation des PSE : le volume à perfuser. Aussi, lorsque des volumes supérieurs à 50 mL doivent être perfusés avec une précision supérieure à la technique de perfusion par gravité, il est nécessaire de recourir à l'utilisation d'une pompe volumétrique pour perfusion. Les pompes à système péristaltique permettent la progression du liquide à perfuser sous l'action de plusieurs « doigts » qui exercent chacun à leur tour une compression de la tubulure. Le débit dépend de la vitesse de la pompe et du diamètre de la tubulure, ainsi que par la viscosité du liquide. Selon la norme NF-S 90-250, la précision du débit moyenné sur 5 minutes est de $\pm 5\%$. Le débit dépend de la vitesse de la pompe et du diamètre de la tubulure ; il peut aussi être influencé par la viscosité du liquide. Les pompes péristaltiques permettent de perfuser des grands volumes. Le coût des consommables est bas. Les perfuseurs pour pompes sont généralement similaires aux perfuseurs par gravité (même matériau, diamètre interne et longueur similaires). Cependant les pompes disponibles sur le marché nécessitent un consommable spécifique de la pompe. Ainsi une pompe Fresenius Vial exige un perfuseur Fresenius Vial, tout comme pour Carefusion ou encore B.Braun. Il existe, pour certains types de pompes (par exemple le module MVP® de Fresenius-Kabi – Figure 11), des tubulures pourvues d'un clamp intégré. Lorsque l'on ôte la tubulure de la pompe, ce clamp se referme automatiquement, évitant ainsi l'administration éventuelle d'un bolus. De plus, toutes ces pompes possèdent un détecteur de bulles d'air. Les pompes peuvent assurer des débits de 0,1 à 1000 mL/h, selon le mode de perfusion choisi (mode « perfusion normale » ou mode « microperfusion »). Les volumes perfusés vont de 1 à 9999 mL en mode « normal », et de 0,1 à 1000 mL en mode « microdébit ». Le temps de perfusion est programmable de 1 minute à 96 heures. Le débit minimal recommandé pour maintenir la veine ouverte, aussi appelé « débit KVO » (= keep vein open), est de 3 mL/h. Elles possèdent de nombreux systèmes d'alarme, que ce soit au niveau de la surveillance de la perfusion (mise en place de la tubulure, fin de flacon, bulle d'air, occlusion, déconnexion de la tubulure) ou du contrôle de l'appareil (alarme de batterie, alarme de rotation du moteur, défaut de communication, alarme technique, interruption du programme). Certains appareils peuvent également être programmés pour afficher le nom des médicaments injectés [50].

Exemple au CHRU de Lille

Divers modèles de pompes péristaltiques sont disponibles dans les unités de soins du CHRU de Lille. Dans le département d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital Claude Huriez, on retrouve préférentiellement les pompes MVP des stations Orchestra (Fresenius Vial), des pompes Infusomat fms (B.Braun).

3.4. Les stations de perfusion

Les pompes et PSE Fresenius-Kabi sont conçus pour être empilés les uns sur les autres jusqu'à huit appareils successifs, au-dessus d'une base dite « intelligente » car dotée d'un ordinateur intégré et d'un écran de contrôle (Figure 11).



Figure 11 : Station de perfusion Orchestra, Fresenius Vial. Les deux modules du haut correspondent à des pompes volumétriques, tandis que les six modules du bas correspondent à des pousse-seringues électriques

La base permet de n'avoir qu'une seule source d'électricité pour tous les appareils connectés. De plus, cette nouvelle technologie de système de perfusion permet de programmer de nombreuses données concernant les thérapeutiques perfusées, notamment la programmation de relais de seringues.

4. Synthèse des dispositifs médicaux rencontrés lors d'une perfusion complexe

Cette première partie a permis de présenter l'ensemble des dispositifs médicaux utilisés lors d'une perfusion complexe, ce qui facilitera la lecture des trois prochaines parties du manuscrit.

La perfusion complexe fait appel à l'utilisation d'un perfuseur qui est connecté à une rallonge multivoies. Les médicaments sont conditionnés en poche ou en seringue. Ils sont alors connectés aux prolongateurs multivoies via des perfuseurs ou des prolongateurs de longueur et diamètre variables. Le tout est directement connecté au CVC du patient, ou à d'autres prolongateurs multivoies. Les médicaments peuvent être administrés par gravité, par pompe volumétrique ou encore par PSE. Le positionnement des valves est fonction des thérapeutiques administrées sur la ligne de perfusion.

La Figure 12 ci-dessous représente un montage classique de perfusion complexe sur un CVC bilumières.

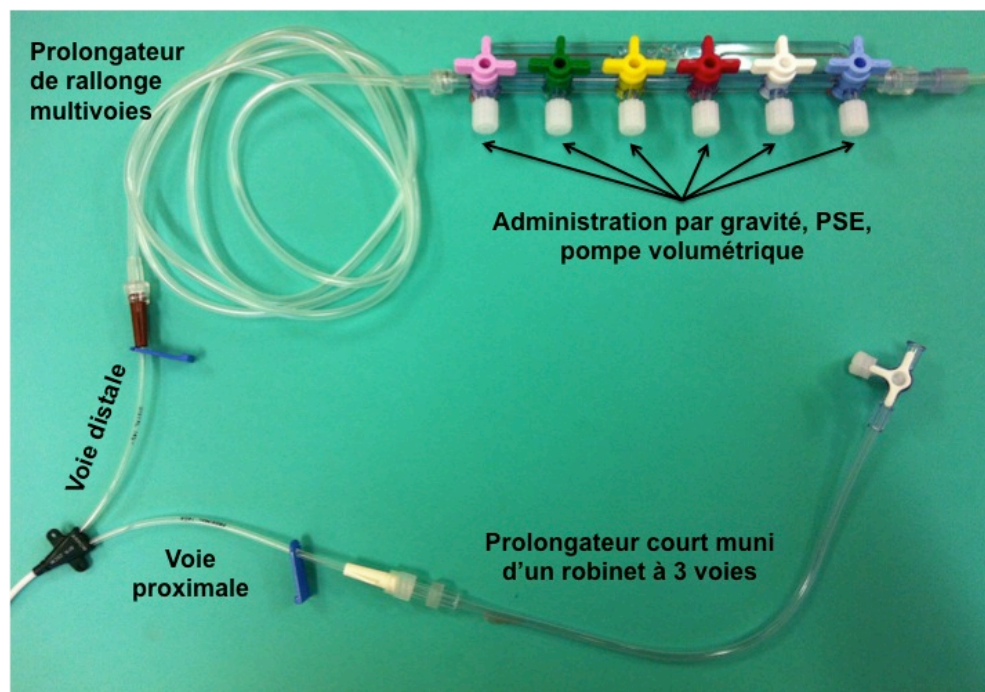


Figure 12 : Photo d'un montage standard de perfusion complexe sur un cathéter central bilumières

L'objectif de ce travail est d'optimiser ce montage de perfusion afin de garantir un bon usage des médicaments administrés sur cathéter veineux central.

DEUXIEME PARTIE

ADMINISTRATION DE LA

NORADRENALINE –

UN EXEMPLE DE PERFUSION

SUR VOIE PROXIMALE D’UN

CATHETER VEINEUX

CENTRAL

1. Introduction

La prise en charge du choc septique est une des préoccupations majeures des réanimateurs en raison de sa fréquence (10% des admissions en soins-intensifs) et d'un pronostic qui reste sévère avec une mortalité imputée au choc septique de 40 à 50% [51]. Il se caractérise notamment par une altération concomitante de la fonction cardio-circulatoire, manifestée cliniquement par une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire. C'est pourquoi, au cours du choc septique, ce remplissage doit être rapidement accompagné de l'administration de vasoconstricteurs [52–54].

Les catécholamines, vasopresseurs à marge thérapeutique étroite et demi-vie courte, nécessitent une administration à débit constant par pousse-seringues électriques (PSE). Cependant, aucune recommandation n'encadre la méthode de perfusion de ces molécules (montage de la ligne de perfusion, technique de relais de seringues). Les sociétés savantes d'anesthésie-réanimation encadrent le choix du vasopresseur, la posologie, ou encore la surveillance nécessaire à une telle prise en charge [52,55,56]. Mais de nombreuses questions subsistent quant à la maîtrise d'un traitement par catécholamines. Un certain nombre de règles sont préconisées : administration sur une voie dédiée d'un cathéter veineux central, monitoring de la pression artérielle invasive. D'autres paramètres ciblant plus spécifiquement la perfusion de ces médicaments ne font l'objet d'aucune recommandation, à savoir le montage de la ligne de perfusion (recours ou non à un vecteur administré simultanément pour maintenir un débit suffisant), la dilution du médicament à employer, la technique du changement de seringues ou encore la méthode de sevrage [57].

La prise en charge thérapeutique par multiperfusion induit une perturbation dans l'administration des médicaments au patient. En effet, les taux de perfusion de médicaments sont souvent altérés de façon abrupte avec, en conséquence, un changement rapide et instable dans l'administration médicamenteuse au patient [58]. En particulier, dans ce contexte doivent être considérées :

- la cinétique de délivrance de médicament, ou débit massique pour chaque médicament (exprimé en $\mu\text{g}/\text{min}$), défini comme la quantité de médicament délivrée au patient, en sortie de cathéter, par unité de temps ;

- la valeur au plateau du débit massique de chaque médicament (exprimé en $\mu\text{g}/\text{min}$) définie comme la quantité moyenne de médicament administrée au patient par unité de temps à l'état d'équilibre ;
- la capacité du dispositif de perfusion à fournir la quantité prévue de médicament au patient. Ce dernier paramètre peut être illustré par un paramètre évaluant l'efficacité des changements de débit, exprimé en pourcentage. Cette valeur est obtenue en divisant l'aire sous la courbe du débit massique expérimental en fonction du temps par l'aire sous la courbe du débit massique attendu en fonction du temps.

De nombreux facteurs peuvent affecter la précision et la vitesse du débit pendant la perfusion intraveineuse, en particulier dans un contexte de multiperfusion. Lovich *et al.* [48] démontrent précisément l'impact de la somme des débits des médicaments administrés simultanément et du volume de l'espace commun des médicaments administrés simultanément sur une même ligne de perfusion sur les paramètres dynamiques d'une perfusion intraveineuse des médicaments. Le volume résiduel est considéré comme le volume total de la ligne de perfusion commun aux médicaments perfusés simultanément, et comprend le cathéter, la tubulure de perfusion, les connecteurs et robinets jusqu'au point de rencontre entre les deux tubulures. Ils ont également montré que le volume résiduel de la ligne de perfusion peut provoquer un retard considérable sur le temps d'administration du médicament, soit après démarrage initial du système, soit après chaque variation de débit [48,59]. La conception des montages complexes doit donc être optimisée afin de minimiser le temps de latence entre le début de l'administration des médicaments et leur arrivée dans la veine du patient. Très peu d'études sont publiées dans la littérature concernant les caractéristiques d'un système de multiperfusion, les plus récentes à ce jour sont Décaudin *et al.* [13] et Lannoy *et al.* [60] dans lesquelles on peut apprécier l'importance de la présence d'une valve anti-retour et un faible volume résiduel dans un système de multiperfusion. Dans ces études, les auteurs ont voulu comprendre l'influence des caractéristiques des montages complexes de perfusion, en l'occurrence le volume résiduel et la présence d'une valve anti-retour, sur la cinétique de délivrance de chacun des produits en sortie de tubulure, lors de perfusions multiples. L'objectif principal était d'étudier la capacité d'un dispositif de multiperfusion à prévenir les imprécisions en termes de principe actif délivré (délai, débit anormalement rétrograde et bolus) en comparant deux dispositifs de multiperfusion par gravité : un standard et un optimisé [8,13]. A l'issue de ces études, les auteurs ont démontré que ces nouveaux dispositifs offraient une plus grande

précision et stabilité de la dose de médicaments administrée au patient. En conclusion, pour être efficace, la ligne de perfusion doit être conçue pour minimiser le temps de réponse des systèmes de perfusion à la variation de débit d'administration du médicament.

Le démarrage de la perfusion de catécholamines peut être la source de pics tensionnels dont la tolérance dépend de l'état clinique du patient [16]. Outre les performances techniques des PSE, divers paramètres entrent en considération dans l'optimisation d'une technique de perfusion : la méthode de purge de la ligne, les volumes morts des tubulures, la présence de valves anti-retour (VAR). Plusieurs études *in vitro* ont déjà montré l'importance de chacun de ces paramètres [13,48,60]. L'évaluation *in vitro*, au Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière (LBPGH) de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, a porté sur les différents montages de perfusion rencontrés dans les services d'anesthésie-réanimation. Les résultats ont été comparés aux données cliniques de patients hospitalisés dans le service de soins intensifs péri-opératoires de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (CHRU). Les différences de montage de perfusion reposent sur plusieurs possibilités: technique du simple ou du double chariot, recours à un dispositif médical de perfusion qualifié d'optimisé (faibles volumes morts, présence de VAR), utilisation de médicaments plus ou moins dilués. L'objectif de ce travail préliminaire était d'évaluer un à un les montages de perfusion de la noradrénaline (NA) les plus couramment utilisés dans les services d'anesthésie-réanimation, *in vitro* comme en clinique, et de déterminer, dans la mesure du possible, la supériorité d'une technique de perfusion par rapport à l'autre. Le critère de jugement principal *in vitro* est le temps nécessaire pour obtenir une stabilisation du débit massique de NA après démarrage de la perfusion de NA, et, en clinique, le temps nécessaire pour obtenir une stabilisation de la pression artérielle moyenne (PAM) des patients pendant au moins quinze minutes. Plusieurs critères de jugement secondaires ont été définis : temps de mise en fonctionnement du PSE, temps nécessaire pour obtenir une stabilisation du débit massique ou de la PAM après augmentation ou diminution du débit de perfusion, perturbation de la PAM lors d'un changement de seringue ou lors du sevrage de la NA.

2. La noradrénaline

2.1. Les propriétés pharmacologiques

La NA (Figure 13), encore appelée norépinéphrine, selon la dénomination de l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) [4-(2-Amino-1-hydroxyethyl) benzeno-1,2-diolo] est un vasopresseur très puissant dont la monographie, sous sa forme salifiée, est inscrite à la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition [61].

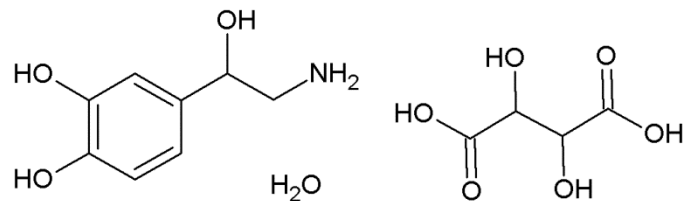


Figure 13 : Structure du tartrate de noradrénaline

Cette catécholamine endogène possède précisément une activité α_1 -agoniste puissante, une activité β_1 modérée et une faible activité β_2 . Le mécanisme responsable de l'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) sanguine qui survient après libération ou administration de NA est due à ses actions inotropes [62,63] et chronotropes positives sur le cœur (où les récepteurs β_1 sont prédominants) et à la vasoconstriction provoquée dans de nombreux lits vasculaires (récepteurs α). En conséquence, elle augmente la résistance périphérique et la pression sanguine tant diastolique que systolique. Les réflexes compensatoires du nerf vague tendent à limiter les effets chronotropes positifs directs tandis que les effets inotropes positifs sont maintenus [64,65]. Il est donc nécessaire d'établir une surveillance continue du patient par le personnel infirmier ; notamment la tension artérielle. L'utilisation d'un cathéter artériel est recommandée car il fournit une mesure précise et reproductible de la pression artérielle [52] permettant d'évaluer rapidement les effets pharmacodynamiques de la NA et de moduler, si nécessaire, la vitesse de perfusion pour atteindre les objectifs hémodynamiques fixés.

La NA doit obligatoirement être diluée avant la perfusion intraveineuse, dans une solution aqueuse de glucose 5% ou de chlorure de sodium 0,9% [66] et ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments dans la même seringue. La stabilité physico-chimique du produit dilué (dans du glucose à 5% ou du chlorure de sodium à 0,9%) a été démontrée pendant 48 heures à 25°C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé

immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures à 25°C, dans une seringue plastique pour pousse-seringues électrique [67]. On constate qu'il existe des divergences entre les données présentes dans le résumé des caractéristiques du produit et les données publiées. En effet, les nombreuses études présentes dans la littérature concernant la stabilité de la NA sont majoritairement basées sur des concentrations correspondant aux habitudes de prescription nord-américaines. Cependant, les habitudes de prescription françaises sont très éloignées de ces pratiques étrangères. Aussi, il est difficile de considérer des données de stabilité de la NA en solution. L'Agence Européenne du Médicament a récemment lancé une étude qui vise à recenser les pratiques de dilution des médicaments et de travailler ensuite sur les données de stabilité afin de répondre au mieux aux attentes des services hospitaliers.

Les posologies sont à adapter en fonction de l'état clinique du patient. Les doses initiales recommandées sont 0,1 à 0,3 µg/kg/min de tartrate de NA. Des posologies atteignant 3 à 5 µg/kg/min sont parfois nécessaires dans le traitement du choc septique ou du choc hémorragique [66].

La NA est une molécule qui est distribuée dans les graisses, c'est pourquoi la dose est déterminée par rapport au poids idéal² [68]. En règle générale, à doses de 0,5-3 µg/kg/min, on observe une stimulation des récepteurs β-adrénergiques (doses initiales recommandées) tandis qu'aux doses de 3-10 µg/kg/min, on note majoritairement une stimulation α-adrénergique (posologie utilisée dans le traitement du choc septique ou du choc hémorragique). La dose est donc titrée entre 0,01 et 0,40 µg/kg/min jusqu'à obtenir l'effet désiré, c'est à dire une élévation des résistances artérielles systémiques avec une élévation concomitante de la pression artérielle (PA) et une possible baisse du débit cardiaque [69].

La dégradation de la NA, très rapide dans le sang, par le biais de la monoamine oxydase (MAO) ou par recapture au niveau présynaptique, explique une demie-vie de l'ordre de 2-3 minutes [66,68]. Il existe peu de données dans la littérature concernant la pharmacocinétique de la NA chez des patients en soins intensifs. Celle-ci est modélisable par un système bi-compartimental comportant des constantes de transfert de premier ordre. De ce fait, les

² Le poids idéal correspond au poids corrigé d'un individu obèse ou dénutri selon une formule dont les plus connues sont celles de Devine, Robinson, Miller, Hamwi.

concentrations sanguines mesurées peuvent être prédites à partir de la dose perfusée, ce qui signifie que la concentration plasmatique de NA est bien corrélée au débit de perfusion de NA. La pharmacocinétique de la NA est donc relativement prédictible, même chez les patients gravement atteints. En revanche, il existe une faible corrélation entre son débit de perfusion et les effets hémodynamiques observés, témoignant d'une importante variabilité inter-individuelle [70,71].

2.2. Place de la noradrénaline dans la prise en charge du choc septique

Avec une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg, l'autorégulation dans divers lits vasculaires peut être perdue et la perfusion devenir linéairement dépendante de la pression. Certains patients peuvent alors nécessiter un apport d'amines vasoactives pour atteindre une pression de perfusion minimale et maintenir un bon débit sanguin [52]. En effet, le remplissage vasculaire ne suffit souvent pas à lui seul à atteindre les objectifs de PAM, malgré l'augmentation du volume d'éjection systolique (VES) [72]. La titration de NA permet alors de préserver la perfusion tissulaire. Il faut noter que l'existence de comorbidités doit faire reconsidérer le seuil de PAM > 65 mmHg, en particulier pour les patients ayant une hypertension artérielle sévère non contrôlée. L'optimisation de la précharge par un remplissage vasculaire adéquat est un aspect fondamental de la prise en charge hémodynamique des patients. Ce remplissage vasculaire doit être réalisé idéalement avant l'utilisation d'amines. Selon la conférence de consensus de 2005 [55], on peut cependant avoir recours aux catécholamines avant la correction de l'hypovolémie lors d'hypotension sévère comme lorsque la PAD est inférieure à 40 mmHg. Une utilisation précoce des amines vasopressives est alors préconisée afin de limiter l'apparition de défaillances d'organes.

L'utilisation de NA ou de dopamine est recommandée en première intention dans le choc septique. Il n'y a pas de recommandation de haut grade pour préférer utiliser l'une ou l'autre de ces catécholamines en première intention [52]. Cependant, la NA augmente la PAM par ses effets vasoconstricteurs, avec une légère modification de la fréquence cardiaque et moins d'augmentation du volume d'éjection systolique que la dopamine. Elle est plus puissante que la dopamine et probablement plus efficace contre l'hypotension dans le choc septique. Elle devrait donc être utilisée en première intention [52]. En effet, l'utilisation de la NA améliore le pronostic

du choc septique, sans pour autant être responsable d'hypoperfusion tissulaire par excès de vasoconstriction [54]. Aux posologies habituelles utilisées pour augmenter la PAM de 65 à 85 mmHg, elle n'affecte pas de manière significative le métabolisme de l'oxygène, la microcirculation cutanée, la diurèse ou la perfusion splanchnique [53].

On décrit même une amélioration de la perfusion dans les territoires splanchnique et rénal sous NA [73] et elle permettrait une diminution du taux de lactates sanguins [74]. Enfin, une étude internationale multicentrique randomisée de mars 2010 [75], incluant 1679 patients, comparant la dopamine versus la NA dans la prise en charge des états de chocs a montré qu'il n'existait pas de différence significative entre ces deux catécholamines sur la mortalité à 28 jours ; hormis dans le sous-groupe de patients présentant un choc cardiogénique alors en faveur de la NA. Cependant, cette étude a mis en évidence que la dopamine était associée à un plus grand nombre d'arythmies [75]. Ainsi, la NA est bien la catécholamine de première intention au cours du choc septique, selon les recommandations nationales et internationales [52,76]. C'est également ce que préconisent deux articles plus récents [77,78].

2.3. Le sevrage de la noradrénaline

Une très forte variabilité interindividuelle des effets hémodynamiques observés pour un régime d'administration identique et une pharmacocinétique rapide requièrent : une utilisation de la NA par titration en fonction de l'effet recherché, une administration continue et imposent un sevrage progressif [68]. Les rares études disponibles sur le sujet montrent que le mode de sevrage habituel en NA est arbitraire et prolonge souvent inutilement son utilisation potentiellement délétère pour le système cardio-vasculaire. Selon la 15^{ème} Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence ayant eu lieu à Lille (1996) [79], le début du sevrage en catécholamines devrait se faire quand le patient est guéri de son insuffisance circulatoire, c'est à dire après au moins 12 à 24 heures de stabilité hémodynamique.

La décision d'arrêt s'appuie avant tout sur les signes cliniques ; une exploration hémodynamique invasive n'est généralement pas nécessaire. C'est pourquoi, dans la pratique, les équipes d'anesthésie-réanimation décident d'entamer le sevrage de NA après quatre heures de stabilité hémodynamique (mesurée par la PAM). La rapidité du sevrage dépend de la durée du traitement par catécholamines, source d'une désensibilisation des récepteurs β adrénergiques. Il semble raisonnable de respecter un intervalle minimal de 30 minutes entre chaque palier pour

juger de la stabilité hémodynamique [80]. Actuellement, les décréments lors du sevrage sont majoritairement de 0,1 mg/h, voire 0,2 mg/h, sur un rythme d'un à deux par heure. Un tel sevrage, à partir de faibles doses telles que 0,5 mg/h, est réalisé en quatre ou cinq heures. Par contre, à partir de doses plus élevées telles que 2 à 3 mg/h, ce qui est relativement courant dans le cas d'un choc septique, ce délai de sevrage peut atteindre 15 à 38 heures [68]. En réalité, la durée du sevrage est probablement encore plus longue : il arrive couramment que, juste après une diminution progressive de la dose de NA, il soit nécessaire de revenir à la dose précédente (plus haute) pour rétablir des conditions hémodynamiques stables. C'est pour cette raison que, jusqu'à présent, on considérait ce phénomène comme étant un état de « NA dépendance » chez le patient. Par ailleurs, on sait que dans l'urgence la NA peut corriger en apparence l'hémodynamique macrocirculatoire en « masquant » un besoin résiduel en volume de remplissage (phénomène de précharge-dépendance) au niveau capillaire ; ce qui peut contribuer à l'installation de troubles de la perfusion tissulaire microcirculatoire. Dans ce contexte, on ne doit pas prolonger inutilement l'administration de NA dans une phase propice à la vasoconstriction excessive par rapport à de possibles besoins persistants en remplissage. Il faut donc considérer la problématique du sevrage des catécholamines comme l'ensemble du sevrage de NA et/ou du remplissage. Déjà en 2007, Merouani *et al.* étudiaient le sevrage de la noradrénaline au cours du choc septique [81,82], mais ce n'est qu'en 2010 que l'équipe de Kipnis *et al.* [68], ont établi des règles de sevrage. Celui-ci est réalisé à raison de 0,1 mg/h toutes les 5 à 15 minutes. L'apparition d'une hypotension artérielle (définie par PAM \leq 70 mmHg) mais avec une variation de pression pulsée (VPP) \geq 13% conduit au remplissage à partir de dérivés de la gélatine. L'utilisation du remplissage permet alors, si l'hypotension se corrige, de poursuivre le sevrage. En revanche, si la mesure de la VPP est inférieure à 13%, elle entraîne l'interruption du sevrage et un retour au palier précédent de NA (Figure 14).

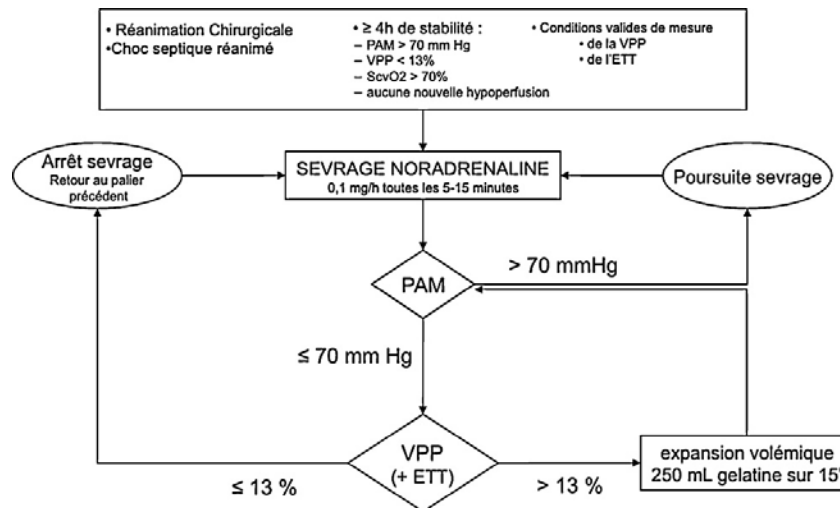


Figure 14 : Sevrage en noradrénaline optimisé par les évaluations hémodynamiques (d'après Kipnis et al. [68]. ETT : échographie trans-thoracique, VPP : variation de pression pulsée.

En conclusion, l'impact d'une diminution du débit massique de NA sur l'apparition d'une précharge-dépendance au cours de la réanimation initiale, notamment par mesure de la VPP, permet d'optimiser le remplissage utile et minimiser les troubles de perfusion. Le sevrage de la NA n'est donc pas une étape banale de la prise en charge d'un patient, mais, au contraire, elle doit être considérée comme une étape importante pendant laquelle l'hémodynamique peut être optimisée afin de minimiser des troubles de perfusion latents pouvant prolonger inutilement la réanimation et la pathogénie de la défaillance d'organes [68]. Des études poursuivent les recherches afin de déterminer la procédure de sevrage optimale des catécholamines [83].

2.4. Les modalités courantes d'administration de la noradrénaline

En raison de l'absence de recommandations, on recense plusieurs montages de perfusion de la noradrénaline. Les variations résident dans les dispositifs utilisés, la dilution de la NA, la nature du diluant et la technique de perfusion. Ainsi, nous avons identifié six montages de perfusion en pratique clinique courante (Figure 15) :

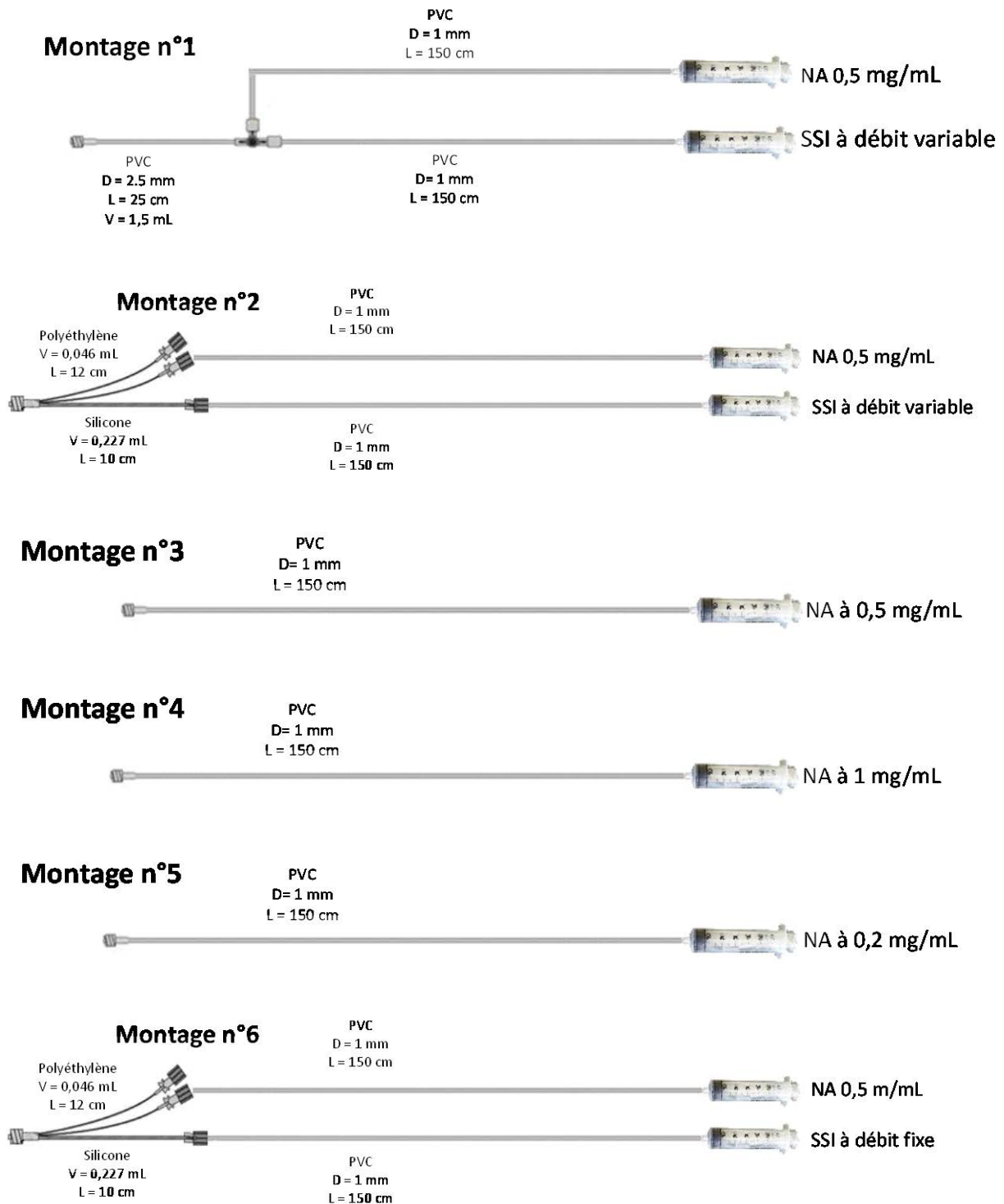


Figure 15 : Schémas des six montages de perfusion analysés in vitro et/ou in vivo

Les trois systèmes dits « simple chariot » sont directement connectés à la voie proximale du CVC bi- ou trilumières, dont la différence réside dans la dilution de la NA (noradrénaline tartrate, Mylan), à savoir 0,2 – 0,5 – 1,0 mg/mL (diluée dans du chlorure de sodium NaCl 0,9%, Baxter).

Les trois systèmes dits « double chariot » se caractérisent par la NA qui est perfusée simultanément en Y avec une seringue de diluant consistant en du sérum salé isotonique (SSI). Deux paramètres sont alors variables : la nature du prolongateur permettant la perfusion en Y des deux seringues (NA et SSI), et le débit de perfusion du diluant.

D'autres variantes peuvent exister selon le même postulat, cependant ces pratiques n'étaient pas usitées au sein de notre établissement.

Les caractéristiques respectives des six montages étudiés sont consignées dans le tableau 3.

	Système	Prolongateur	Concentration de la noradrénaline	Débit du vecteur
Montage n°1	double chariot	Cair LGL PS3302MDE	0,5 mg/mL	variable
Montage n°2	double chariot	Doran International Vset+M	0,5 mg/mL	variable
Montage n°3	simple chariot	-	0,5 mg/mL	-
Montage n°4	simple chariot	-	1 mg/mL	-
Montage n°5	simple chariot	-	0,2 mg/mL	-
Montage n°6	double chariot	Doran International Vset+M	0,5 mg/mL	Fixe à 5 mL/h

Tableau 3 : Caractéristiques techniques des six montages de perfusion usuellement rencontrés dans le service de soins intensifs péri-opératoires

2.5. Les changements de seringues de noradrénaline

Du fait du volume limité des seringues, celles-ci sont remplacées régulièrement, entraînant à chaque fois la réalisation d'un relais entre l'ancienne et la nouvelle seringue. Le choix de la méthode de changement de la seringue est très important dans un système de perfusion en continu pour la stabilité hémodynamique du patient [84]. Bien qu'étant pratiqués de façon pluriquotidienne en réanimation et souvent chez les patients les plus graves, les relais de catécholamines ne font l'objet d'aucune recommandation de pratique, et de trop peu d'études cliniques [57]. Ces relais sont réalisables de plusieurs façons, ces différentes techniques cohabitent souvent au sein d'un même service. Il existe schématiquement trois types de relais [57,85] :

- **Le relais manuel simple** : on change la seringue par une autre (soit sur le même PSE, méthode dite « clic-clac ») qui, indépendamment de toute considération d'efficacité, est la technique la plus simple, avec le meilleur rapport coût/bénéfice et la plus rapide (environ 1 minute) [86]. On note cependant deux situations dans la réalisation de ce relais, à savoir la technique du clic-clac avec ou sans changement de tubulure.
- **Le relais manuel double** : dit à double chariot. Il consiste, avant la fin de la première seringue, à mettre en route une deuxième seringue. Le débit de la deuxième seringue est augmenté progressivement, et celui de la première diminué parallèlement (temps moyen pour un relais estimé à 22 minutes) [57].
- **Le relais automatisé** : (« smart pump » technique) où le relais est programmé à l'avance, limitant l'intervention extérieure d'une infirmière (temps moyen pour un relais environ 1 minute et 10 secondes) [57]. Cette technique nécessite de disposer dans le service de stations de perfusion, ce que peu de services ont à disposition à l'heure actuelle.

Des variations hémodynamiques sont observées lors des trois techniques, avec cependant une meilleure stabilité avec la technique du double chariot qu'avec les deux autres. Cette technique semble, en effet, offrir la meilleure performance pour la stabilité hémodynamique du patient et une plus grande cohérence dans les doses de catécholamines délivrées mais au prix d'un temps infirmier passé à gérer les débits des deux PSE électriques très important [87]. On

observe également une amplitude plus importante des variations hémodynamiques avec le relais automatisé qu'avec la technique « clic-clac » [17,57,88].

Selon Ricard *et al.* [57], même si, actuellement, il n'est pas possible d'émettre de recommandations fermes sur une technique de relais à privilégier par rapport à une autre (du fait de l'absence de données suffisantes dans la littérature), il semble justifié de considérer qu'un relais type « clic-clac », largement pratiqué par les équipes avec une tolérance hémodynamique acceptable, est la technique de choix à utiliser en situation d'urgence. Le relais « double chariot » semble offrir la meilleure stabilité hémodynamique, mais sa durée de réalisation doit le faire réserver aux patients très instables sur ce plan. Enfin, pour réduire les événements indésirables liés aux relais, la publication de recommandations nationales et la formation du personnel sont sans aucun doute nécessaires et attendues [18,89].

La dernière étude publiée sur le sujet, menée en 2013 par l'équipe lyonnaise d'Argaud *et al.* [90] montrait les résultats issus de la comparaison des deux principales techniques que sont le quick change et le relais automatisé, avec comme critère d'évaluation principal la fréquence de survenue d'incidents hémodynamiques lors d'un relais de seringues de catécholamines. Sur les 1329 relais étudiés à partir des données venant de 133 patients, la technique du relais automatisé diminuait significativement les incidents hémodynamiques liés aux changements de seringues de catécholamines, avec un temps de réalisation du relais significativement inférieur à celui nécessaire pour la réalisation d'un relais selon la technique du quick change ($p < 0,001$).

3. Etude clinique rétrospective des montages de perfusion de la noradrénaline dans un service de soins intensifs péri-opératoires

Le choix des catécholamines fait l'objet de recommandations internationales. La noradrénaline est la catécholamine de choix dans la prise en charge des défaillances circulatoires dues notamment à un choc septique. En revanche, il n'existe aucune recommandation quant à la méthode d'administration de cette amine. De nombreuses techniques citées précédemment sont utilisées dans les services d'anesthésie-réanimation. Dans le service de soins intensifs péri-opératoires, la pratique est fonction du prescripteur comme de l'infirmier prenant en charge le patient. Néanmoins, la coexistence de plusieurs techniques de perfusion est une source d'erreur substantielle. L'objectif de cette étude rétrospective était de comparer les quatre méthodes co-existantes afin de déterminer la supériorité de l'une par rapport aux autres et en faire une référence pour le service des Soins Intensifs Péri-Opératoires (SIPO).

3.1. Matériel et méthodes

3.1.1. Dispositifs étudiés

Seuls quatre des six montages de perfusion décrits précédemment étaient utilisés dans le service des SIPO : les montages 1, 2, 3 et 6.

3.1.2. Patients

Tous les patients inclus présentaient les critères diagnostiques du choc septique, étaient hospitalisés aux SIPO entre Novembre 2010 et Janvier 2012 et nécessitaient un traitement par NA. Le patient bénéficiait de la surveillance habituelle au sein du service et en particulier du monitoring hémodynamique. Il devait être porteur d'un cathéter artériel posé avant la mise en route de la NA (comme le préconisent les recommandations nationales) et connecté au moniteur hémodynamique (General Electric Healthcare) présent dans la chambre.

3.1.3. Méthodologie

3.1.3.1. Procédure

L'anesthésiste-réanimateur posait l'indication de mise en route d'un traitement par NA et prescrivait le débit massique d'administration de la NA (mg/h), en imposant le montage de perfusion qu'il souhaitait. L'infirmière préparait la seringue et la ligne de perfusion de NA en conséquence.

L'heure de mise en œuvre de la perfusion, les changements de vitesse du PSE ainsi que les changements de seringues étaient collectés à partir du dossier de soins infirmiers.

3.1.3.2. Paramètres étudiés

L'étude consistait à récupérer rétrospectivement l'enregistrement en continu de la PAM chez ces patients. Les variations hémodynamiques (fréquence cardiaque et pression artérielle) des patients ont été enregistrées systématiquement pendant cette période chez les patients recevant des catécholamines, pendant la durée d'administration de celles-ci. L'enregistrement était mis en marche par les internes en pharmacie ou en médecine, avant le début de l'administration de la NA (principale catécholamine utilisée aux SIPO).

Dans la mesure du possible, les paramètres d'instabilité hémodynamique (durée de déstabilisation de la PAM, amplitude de variation de la PAM) créée lors d'un changement de seringue ont été relevés.

Les données anthropomorphiques des patients étaient relevées [âge, sexe, taille, poids, indice de masse corporelle (IMC), nature de la chirurgie, l'indice de gravité simplifié II (IGS II) ainsi que des paramètres relatifs à la morbidité des patients, à savoir : le *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) de défaillance d'organe, la durée d'administration de NA, la durée d'hospitalisation aux SIPO, la durée totale d'hospitalisation, la notion de transfert en service de réanimation, la notion de remplissage vasculaire du patient préalablement à l'instauration du traitement par NA.

3.1.4. Interprétation des données

Les tracés d'évolution de la PAM des patients ont été analysés et ont permis de calculer différents temps. Nous avons considéré qu'après l'obtention d'un plateau d'au moins 15 min dans les valeurs de PAM, celle-ci était stabilisée définissant l'état d'équilibre.

Trois paramètres ont été évalués :

- T1 : le temps pour atteindre une stabilisation de la PAM après le démarrage des PSE,
- T2 : le temps pour atteindre une stabilisation de la PAM (pendant 15 minutes) après chaque augmentation de débit de 0,25 mg/h,
- T3 : le temps pour atteindre une stabilisation de la PAM (pendant 15 minutes) après chaque diminution de débit de 0,25 mg/h.

Le critère de jugement principal de l'étude était le temps T1. Les critères de jugement secondaire correspondaient aux temps T2 et T3.

3.1.5. Statistiques

Les résultats sont exprimés en médiane (min, max). Différents tests statistiques ont été utilisés afin de comparer *in vivo* les quatre montages entre eux : la comparaison entre les groupes a été réalisée par un test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et par un test de Fisher exact pour les variables qualitatives.

3.2. Résultats

3.2.1. Population

Au total, 61 dossiers de patients ont été revus : 9 pour le montage n°1, 16 pour le montage n°2, 13 pour le montage n°3 et 23 pour le montage n°6.

20 patients ont été exclus de l'analyse des résultats pour différentes raisons :

- 7 par manque de données nécessaires au calcul des différents paramètres étudiés,
- 9 par anomalie dans l'enregistrement des données hémodynamiques du patient,
- 4 du fait du cathéter radial artériel obstrué, faussant les données enregistrées.

Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie abdominale dont la répartition est présentée sur la figure 16.

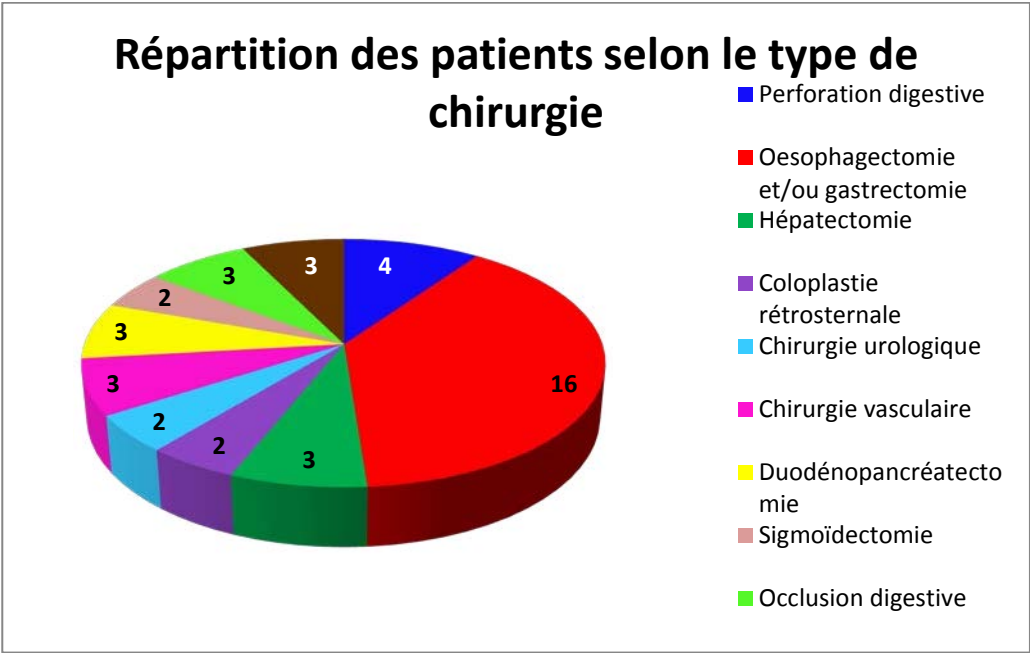


Figure 16 : Répartition des 41 patients selon le type de chirurgie abdominale

3.2.2. Caractéristiques cliniques

Les paramètres anthropomorphiques et les scores de gravité des sujets inclus sont résumés dans le tableau 4.

	Montage n°1 (n = 4)	Montage n°2 (n = 15)	Montage n°3 (n = 9)	Montage n°6 (n = 13)	p
Sexe ratio (F/M)	2/2	4/11	2/7	4/9	0,851
Age (an)	57 (56 – 62)	67 (40 – 78)	61 (31 – 71)	73 (42 – 83)	0,015
Taille (cm)	170 (165 – 175)	170 (155 – 188)	172 (159 – 182)	164 (155 – 181)	0,657
Poids (kg)	78 (55 – 96)	75 (51 – 102)	70 (45 – 130)	67 (40 – 99)	0,751
IMC (kg/m²)	27,5 (17,9 – 34,0)	24,8 (17,5 – 35,1)	24,7 (15,2 – 43,0)	26,5 (15,2 – 31,9)	0,972
score IGS II	29 (12 – 59)	27 (15 – 44)	26 (11 – 39)	29 (16 – 49)	0,689
score SOFA	7 (4 – 13)	7 (4 – 13)	9 (4 – 15)	6 (4 – 10)	0,457

Tableau 4 : Comparaison des paramètres anthropomorphiques et des scores de gravité des patients. Les résultats sont exprimés en médiane (min – max). Les proportions sont comparées par un test de Fisher exact ($\alpha=0,05$) et les médianes sont comparées par un test de Kruskal-Wallis ($\alpha=0,05$). IMC : Indice de Masse Corporelle, IGS : Indice de Gravité Simplifié, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment.

Il n'existe pas de différence significative entre les quatre groupes de patients étudiés. Les populations sont homogènes (Tableau 4).

Les quatre groupes de patients ne diffèrent pas selon leurs scores de gravité, notamment le *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), score évaluant la défaillance d'organes.

3.2.3. Contexte clinique

L'hospitalisation des patients aux SIPO fait majoritairement suite à des chirurgies programmées. Seuls 25,6% des patients inclus ont bénéficié d'une chirurgie dans le cadre de l'urgence.

Il n'existe pas de différence significative dans la durée totale d'administration de la NA entre les quatre groupes. Il en est de même pour la durée d'hospitalisation aux SIPO ; la durée du séjour hospitalier ou encore l'existence ou non d'un remplissage vasculaire avant le démarrage de la perfusion de NA ne diffèrent pas de manière significative. Néanmoins, on remarque une

grande dispersion des effectifs du point de vue de la durée de séjour hospitalier, surtout pour les patients bénéficiant du montage n°3 (Figure 17).

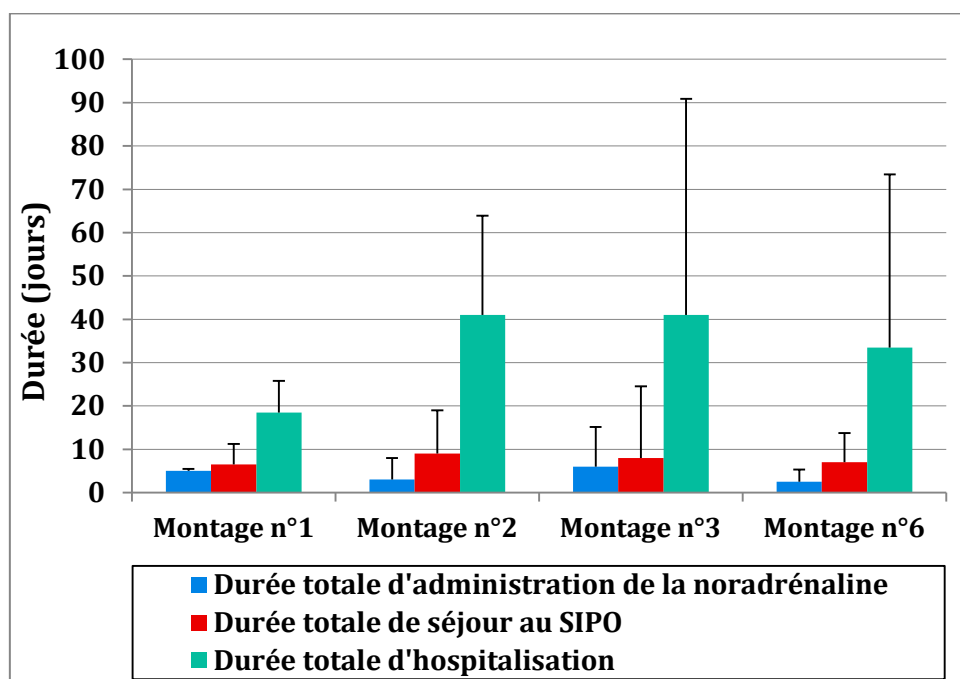


Figure 17 : Comparaison des durées moyennes d'hospitalisation et d'administration de la NA entre les quatre groupes de patients : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13).

Enfin, il existe une différence statistiquement significative entre les quatre groupes de patients en termes de transfert en service de réanimation ($p = 0,036$), mais le nombre de décès n'est pas statistiquement différent ($p = 0,611$) (Tableau 5).

	Montage n°1 (n = 4)	Montage n°2 (n = 15)	Montage n°3 (n = 9)	Montage n°6 (n = 13)	p
Chirurgie en urgence	2/4	3/15	2/9	4/13	0,664
Durée d'hospitalisation aux SIPO (jours)	7 (5 – 15)	9 (2 – 33)	8 (5 – 54)	7 (4 – 22)	0,773
Remplissage vasculaire avant administration de NA	3/4	11/15	9/9	10/13	0,375
Durée d'administration de NA (jours)	5 (4 – 5)	3 (1 – 21)	6 (3 – 28)	3 (1 – 9)	0,134
Durée totale du séjour hospitalier (jours)	19 (16 – 32)	41 (11 – 91)	41 (11 – 145)	34 (10 – 123)	0,176
Transfert en réanimation	3/4	4/15	7/9	4/13	0,036
Décès	1/4	2/15	3/9	4/13	0,611

Tableau 5 : Comparaison des quatre groupes de patients selon les tests de Kruskal-Wallis et Fisher exact ($\alpha=0,05$). Les résultats sont présentés en médiane (min – max) ou en (n/total).

Sur l'ensemble des patients étudiés, 7,3% des patients sont décédés aux soins intensifs péri-opératoires. 48,8% des patients sont rentrés à domicile sans avoir été hospitalisés en réanimation. Sur les 43,9% restants, 26,8% des patients transférés en réanimation ont connu des suites favorables mais 17,1% sont décédés (Figure 18).

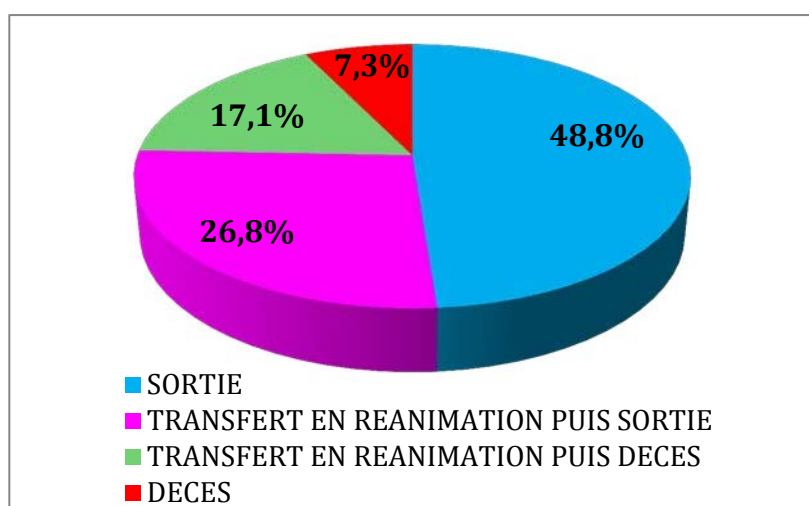


Figure 18 : Devenir et évolution clinique des 41 patients ayant été traités par NA, indépendamment du montage de perfusion utilisé.

3.2.4. Mesure de la pression artérielle moyenne en continu

3.2.4.1. Au démarrage de la perfusion de noradrénaline

La figure 19 représente les courbes moyennes de PAM des patients, mesurée en continu, selon le type de montage étudié. Le montage n°1 est associé à une augmentation importante de la PAM correspondant à un pic tensionnel survenant précocement avant d'observer une stabilisation de la PAM. Le temps T1 nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre est significativement différent entre chaque montage après la mise en route de la perfusion de NA. L'utilisation d'une tubulure à faible volume résiduel limite l'apparition d'une augmentation brutale et non désirable de la PAM (montages n°2 et n°6). Le montage n°3 montre une augmentation lente et progressive de la PAM.

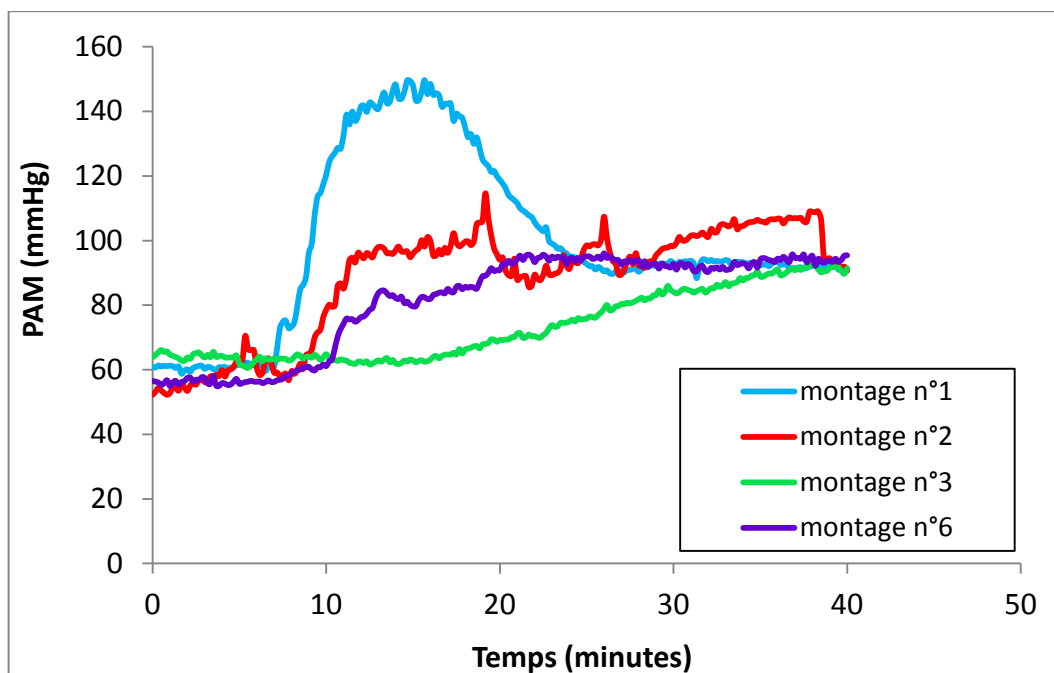


Figure 19 : Evolution de la pression artérielle moyenne des patients selon les quatre montages de perfusion étudiés : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13).

Les résultats des temps T1 sont consignés dans le tableau 6. Il existe une différence significative entre les quatre montages de perfusion de NA. Pour le montage simple chariot à 0,5 mg/mL (n°3), il faut compter en moyenne 34 minutes avant d'obtenir une stabilisation de la PAM, ce délai pouvant atteindre une heure. Ce temps T1 est écourté de 10 minutes pour le montage n°1. En revanche, les montages n°2 et n°6 mettent moins de 20 minutes pour atteindre le plateau.

	Montage n°1 (n = 4)	Montage n°2 (n = 15)	Montage n°3 (n = 9)	Montage n°6 (n = 13)	p-value
Temps T1 (min:sec)	24:30 (24:00 – 29:30)	14:00 (09:20 – 26:10)	34:10 (23:10 – 01:02:30)	19:10 (12:20 – 27:20)	<0,001

Tableau 6 : Temps d'obtention de l'état d'équilibre (stabilisation de la PAM pendant plus de 15 minutes) chez les patients selon les quatre montages analysés. Comparaison statistique réalisée selon Kruskal-Wallis ($\alpha=0,05$). Les résultats sont exprimés en médiane (min-max).

Le test de Tukey-Kramer réalisé sur les rangs selon Conover et Iman montre des différences significatives de T1 entre les montages comparés deux à deux (Tableau 7). Les résultats du test sont consignés dans le tableau 7. Il n'existe pas de différence significative entre les montages n°2 et n°6. Le montage simple chariot n°3 est significativement différent des montages optimisés (n°2 et n°6).

	Montage n°1	Montage n°2	Montage n°3	Montage n°6
Montage n°1	1	0,003	0,308	0,051
Montage n°2	0,003	1	< 0,0001	0,093
Montage n°3	0,308	< 0,0001	1	0,00025
Montage n°6	0,051	0,093	0,00025	1

Niveau de signification corrigé de Bonferroni : 0,0083

Tableau 7 : Résultats du test de Conover-Iman sur les temps d'obtention de l'état d'équilibre chez les patients selon les quatre montages analysés

3.2.4.2. Aux changements de débit

Seuls les changements de débit réalisés pour des patients des montages n°1 et n°2 sont analysables du fait du nombre de données collectées lors de l'étude rétrospective. Le temps moyen T2 d'obtention de la stabilisation de la PAM après une augmentation de débit de 0,25 mg/h a été calculé à partir de six changements de débit sur trois patients pour le montage n°1 et de douze changements de débit sur sept patients pour le montage n°2. La différence de temps T2 calculé est statistiquement significative selon le test de Mann-Whitney (Tableau 8).

	Montage n°1 (n = 6)	Montage n°2 (n = 12)	p
Temps T2 lors d'une augmentation de débit de 0,5 mL/h (min:sec)	24:30 (21:00 – 39:40)	8:50 (5:00 – 26:10)	0,003

Tableau 8 : Comparaison des temps d'obtention de l'état d'équilibre après une augmentation de débit de 0,25 mg/h selon le test-U de Mann-Whitney ($\alpha=0,05$)

Les calculs ont été également réalisés sur le temps T3 d'obtention de la stabilisation de la PAM des patients, pendant un minimum de 15 minutes, après une diminution de débit de 0,25 mg/h. Les temps moyens ont été calculés à partir de six diminutions de débit observées sur un patient du montage n°1 et de onze diminutions observées sur six patients du montage n°2. La différence est statistiquement significative entre les montages n°1 et n°2 (Tableau 9).

	Montage n°1 (n = 6)	Montage n°2 (n = 11)	p
Temps T3 lors d'une diminution de débit de 0,5 mL/h (min:sec)	20:00 (14:30 – 29:20)	8:10 (4:00 – 17:20)	0,003

Tableau 9 : Comparaison des temps d'obtention de l'état d'équilibre après une diminution de débit de 0,25 mg/h selon le test U de Mann-Whitney ($\alpha=0,05$).

Ces deux temps n'ont pu être calculés pour les deux autres montages, faute de données dans les dossiers patients.

Les courbes moyennes représentant les changements de débit entre les montages n°1 et n°2 sont représentées sur la figure 20.

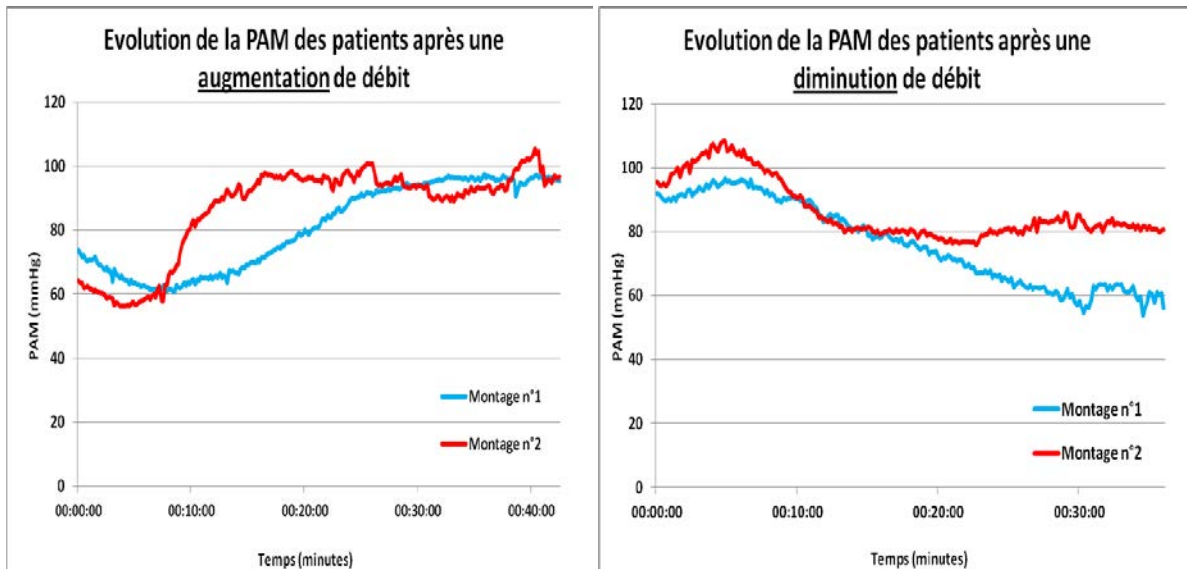


Figure 20 : Courbes moyennes des PAM des patients lors d'une augmentation ou d'une diminution de débit, selon les montages n°1 et n°2

3.2.4.3. Aux changements de SAP

Pour certains patients, les changements de seringue, qu'il s'agisse de SSI ou de NA, ont été notés sur les feuilles de surveillance infirmière. L'impact de ce changement de seringue sur la PAM a donc pu être exploité. Seules les données concernant les montages n°2 et n°6 étaient suffisantes pour être analysées.

Pour les patients du montage n°2 optimisé à débit variable, sept changements de SAP à partir de cinq patients (sur les 15 patients exploitables) ont été relevés. Le graphique ci-dessous (Figure 21) représente en rouge la PAM et en noir le débit massique de NA. La courbe noire a été obtenue en moyennant les valeurs de PAM de tous les patients concernés 5 minutes avant et 35 minutes après le changement de seringue. La PAM passe d'une valeur moyenne de 90 mmHg au maximum à une valeur moyenne de 66 mmHg consécutivement au changement de seringue. Le temps médian nécessaire pour retrouver l'état d'équilibre après le changement de seringue est de 15 ± 3 minutes.

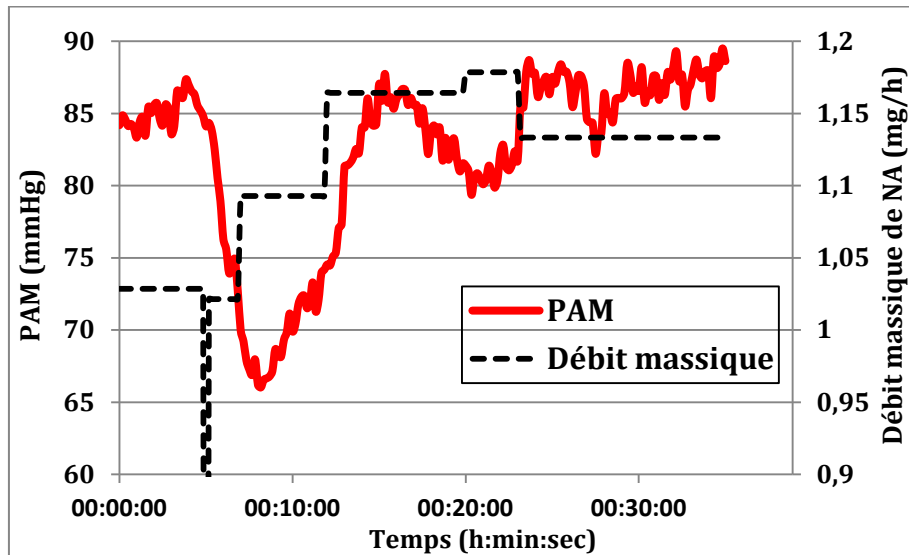


Figure 21 : Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de sept changements de seringue sur cinq patients du montage optimisé double chariot à débit variable de SSL.

Pour les patients du montage n°6 optimisé à débit fixe, 16 changements de seringue à partir de six patients (sur les 13 patients exploitables) ont été relevés. Dans ce groupe de patients, l'écart entre la PAM maximale et la PAM minimale est moins important, passant en moyenne de 80 à 65 mmHg (Figure 22). Cependant le délai pour retrouver l'état d'équilibre est plus long à savoir 18 ± 6 minutes comme représenté dans la figure 22.

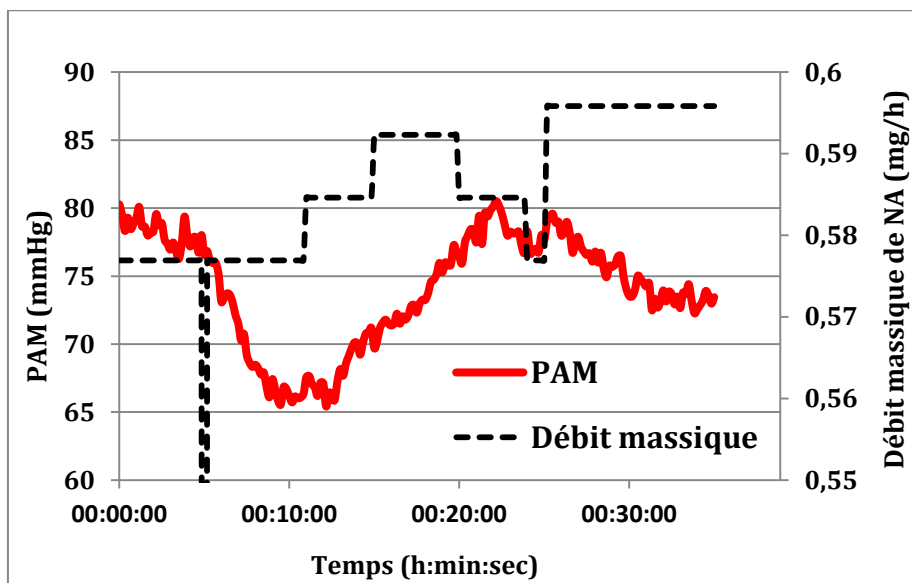


Figure 22 : Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de seize changements de seringue sur six patients du montage optimisé double chariot à débit fixe de SSL.

Ces données montrent le retentissement hémodynamique du changement de seringue selon la technique du clic-clac. L'arrêt de la première seringue provoque une chute brutale de la PAM qui n'est restaurée que lorsque la seconde seringue est connectée au patient. Selon le montage de perfusion utilisé, la déstabilisation de la PAM est plus ou moins importante, tant en amplitude qu'en durée.

3.2.4.4. Au cours du sevrage

Le sevrage réalisé par la baisse du débit de NA de 0,2 mL/h (soit 0,1 mg/h) toutes les 30 minutes a également pu être analysé pour les patients des montages n°2, n°3 et n°6. Le montage n°1 n'a pas été analysé, faute d'un nombre de données suffisant.

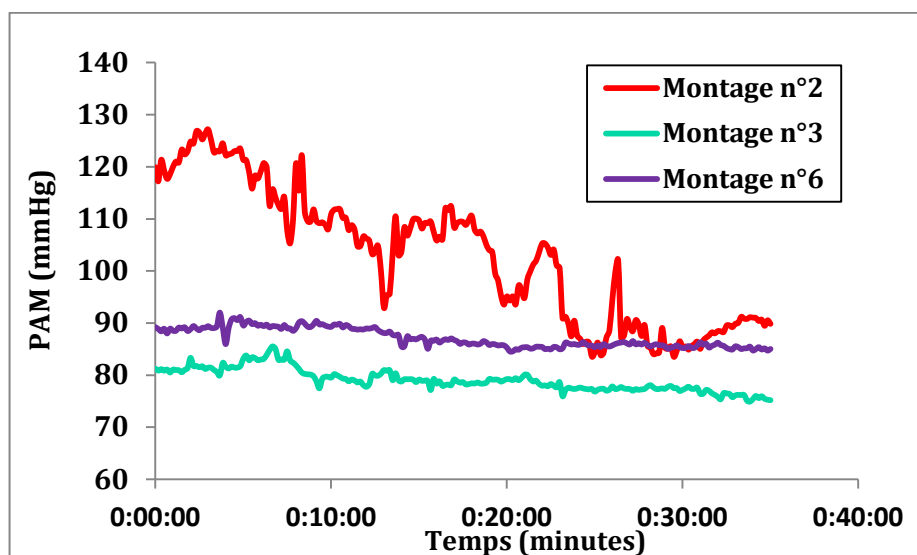


Figure 23 : Evolution de la PAM des patients lors du sevrage de la noradrénaline selon les montages n°2 (3 patients), n°3 (6 patients) et n°6 (9 patients).

On remarque dans la figure 23 que le sevrage à partir des montages n°3 et n°6 assure un maintien de la PAM sans incidents hémodynamiques majeurs. 46 diminutions de débit ont été relevées chez un total de neuf patients dans le montage n°6, et 36 diminutions de débit sur un total de six patients dans le montage n°3. En revanche, seules quatre diminutions de débit sur un total de trois patients ont été analysées pour le montage n°2.

3.3. Discussion

3.3.1. Les patients

L'analyse rétrospective des dossiers patients a présenté un certain nombre d'inconvénients. Seuls les montages n°1, n°2, n°3 et n°6 sont couramment utilisés aux soins intensifs péri-opératoires. De ce fait, les montages simple chariot à 0,2 ou 1 mg/mL n'ont pas été évalués cliniquement. De plus, les effectifs ne sont pas similaires dans les quatre groupes. Seuls 41 enregistrements de PAM sur 61 dossiers analysés ont pu être exploités. En effet, les prélèvements sanguins itératifs sur le cathéter artériel favorisent de manière régulière une altération de la qualité du signal à l'origine de valeurs de pression artérielle erronées. Le transfert de patients pour la réalisation d'un examen paraclinique est associé à une perte des données tant lors du transport qu'à son retour en chambre en lien avec des problèmes de connexion du câble sur un port différent du premier. Ces difficultés techniques expliquent en partie le manque de données aux temps T2 ou T3. Enfin, il était observé également une disparité des annotations infirmières sur les feuilles de surveillance (tant sur les heures de changements de débit que sur les heures de changements de seringues) reflétant l'absence d'une procédure clairement établie sur les modalités d'administration de la NA.

L'évènement indésirable rencontré chez une patiente hospitalisée aux soins intensifs péri-opératoires [16] a contraint certains praticiens habitués à perfuser la NA selon le montage historique n°1, à changer leurs pratiques. C'est pourquoi seulement neuf patients (dont quatre exploitables) présentaient un montage de perfusion type n°1. Le recrutement de nouveaux anesthésistes-réanimateurs ainsi que le référencement de nouveaux prolongateurs (tel que le Vset+M) expliquent également les différences de pratiques de perfusion et, de ce fait, l'hétérogénéité des groupes (39 patients avec le Vset+M versus 22 patients avec les prolongateurs classiques).

Toutefois, les caractéristiques anthropomorphiques des patients sont homogènes entre les quatre groupes, hormis pour l'âge, sans pour autant constituer un élément se répercutant sur la comparaison des groupes. Les scores de gravité sont également comparables. Les scores IGS II [91] (score d'évaluation de la sévérité de l'état du patient) d'entrée aux soins intensifs péri-opératoires ne sont pas significativement différents entre les groupes. La latence de réponse à la NA constatée dans ce groupe est peut-être due à un défaut préalable de remplissage vasculaire,

cependant les neuf patients en ont bénéficié avant la mise en route de la NA. L'inertie du système semble alors également imputable. En revanche, seuls 30% des patients des montages optimisés n°2 et n°6 ont été transférés en réanimation versus 43,9% tous groupes confondus.

Enfin, 24,4% des patients pris en charge pour un choc septique aux soins intensifs péri-opératoires sont décédés, ce qui est inférieur au taux de mortalité du choc septique retrouvé dans l'étude EPISEPSIS [92]. Cette enquête française retrouvait une mortalité globale du choc septique de l'ordre de 40%. Toutefois, il est délicat de tenir compte du taux de mortalité dans notre étude étant donné le faible effectif de patients et le contexte uniquement post-opératoire du choc septique. Dans la littérature, il n'a pas été retrouvé de données sur la prévalence du choc septique en situation post-opératoire de chirurgie abdominale et de son taux de mortalité. Toutefois, cette étude se révèle intéressante et permet l'obtention de données utiles sur une population peu décrite dans la littérature.

3.3.2. Les montages de perfusion

Le montage historique n°1 est systématiquement associé à un pic tensionnel au début de la mise en route du traitement par NA. Les caractéristiques des montages de perfusion utilisés ont donc un impact majeur sur la délivrance des thérapeutiques et leurs effets indésirables. Ces résultats sont en accord avec de précédentes études. Ainsi Lovich *et al.* sont les premiers à avoir expliqué l'influence du volume mort et du débit de perfusion sur l'administration des médicaments [48]. D'autres travaux ont démontré que l'utilisation de tubulures à faible volume résiduel (comme celles utilisées dans les montages optimisés n°2 et n°6) augmentait la précision dans la délivrance des médicaments [13,34,60]. En effet, selon Lannoy *et al.*, quel que soit le débit de perfusion de l'hydratation (90 ou 350 mL/h), les prolongateurs à très faible volume résiduel (0,046 mL) diminuent significativement les perturbations de débit massique du produit perfusé (NA) engendrées par un arrêt ou une reprise de l'hydratation, comparativement à un système de perfusion de volume plus important (6,16 mL). Moss *et al.* ont également démontré que la minimisation du volume résiduel des lignes de perfusion permettait de contrôler plus précisément la quantité de médicament administrée au patient. Dans leur étude de 2009, le recours à une rampe de robinets à faible volume résiduel réduisait significativement le délai de la délivrance du médicament lors du démarrage et de l'arrêt de la perfusion. Les montages optimisés n°2 et n°6 sont donc bien représentatifs des résultats retrouvés dans la littérature : aucun effet bolus au démarrage de la perfusion de NA et un temps d'obtention de l'état

d'équilibre T1 minimisés sont retrouvés. De ce fait, le bolus de NA systématiquement associé au montage historique paraît aujourd'hui éthiquement inacceptable. Une solution aurait pu être la purge du prolongateur standard avec du SSI. Cependant, dans ce cas de figure, il faudrait attendre théoriquement environ 45 minutes avant que la NA n'arrive au patient. Cette technique a été utilisée auparavant aux soins intensifs péri-opératoires. Mais l'inertie du système contraignait les infirmières à augmenter fortement le débit de NA lors des premières minutes d'administration de NA. Cette technique de perfusion a, de ce fait, été rapidement abandonnée, et donc non expérimentée dans cette étude.

Il n'existe pas de différence significative entre les temps T1 d'obtention de l'état d'équilibre des montages optimisés n°2 et n°6. En revanche, les T1 des montages historique (n°1) et simple chariot à 0,5 mg/mL (n°3) sont largement supérieurs à ceux des deux autres montages. Le montage n°3 ne présente pas d'effet bolus mais un T1 dépassant les 30 minutes. Il ne répond donc pas non plus aux exigences d'un traitement d'urgence comme celui par la NA.

La perfusion de NA semble être optimisée par un montage utilisant deux pousse-seringues. L'avantage majeur de ce système est d'augmenter le débit de perfusion en utilisant un système à double chariot. Cette solution semble préférable à l'utilisation d'une solution de NA perfusée en direct type montage n°3, même moins concentrée (montage n°5 *in vitro* simple chariot à 0,2 mg/mL). De ce point de vue, les montages optimisés sont les plus efficaces. La différence entre ces deux montages se fait simplement sur les débits de perfusion de SSI sans qu'il n'y ait de différence significative sur les temps T1. L'intérêt majeur du montage optimisé à débit fixe de SSI réside alors dans l'allègement du travail infirmier, limitant le nombre de changements de seringues de SSI et simplifiant les changements de débit.

Seuls les changements de débit des patients dans les groupes historique (n°1) et optimisé à débit variable de SSI (n°2) ont pu être analysés. Dans ce cadre, les résultats cliniques sont également en faveur de la notion de supériorité du montage n°2 sur le montage n°1 grâce à une meilleure réactivité du système, tant au démarrage de la perfusion qu'au moment des changements de débits.

Les changements de seringues ne sont exploitables que chez certains patients des groupes « montages optimisés ». On remarque bien une variabilité de la PAM lors des changements de seringues (NA et/ou SSI) par la technique du « clic-clac » définie selon Ricard *et al.*[57], encore appelée « *quick change* », classiquement utilisée aux soins intensifs péri-opératoires. Le recours

à un prolongateur à faible volume résiduel ne résout donc pas la problématique des perturbations hémodynamiques induites lors d'un changement de seringue. Dans l'étude, les changements de seringue de NA ou de SSI n'étaient pas distingués. De premier abord, un changement de seringue de NA semble engendrer de plus importantes répercussions hémodynamiques. Néanmoins, étant donné le débit de perfusion de SSI plus élevé, le changement d'une seringue de SSI est probablement tout aussi problématique, sinon plus. Il apparaît alors intéressant d'exploiter le changement de seringue au travers de nouvelles études, et d'expérimenter la technique du relais automatisé grâce à la troisième voie (non utilisée) du Vset+M [57].

La comparaison des trois montages pour le sevrage de NA est difficile, étant donné le peu d'effectif patients pour le montage optimisé à débit variable de SSI. La problématique du sevrage de la NA devrait faire l'objet d'une étude à part entière. En effet, la NA peut, à elle seule, par mobilisation d'un volume contraint, corriger l'état de précharge-dépendance sans pour autant traiter les phénomènes physiopathologiques évolutifs au cours du choc septique tels que la fuite capillaire qui peut donc persister, voire s'aggraver alors que l'hémodynamique est apparemment optimisée. Le sevrage de NA peut donc dévoiler un état de précharge-dépendance (loi de Frank Starling³) comme le décrit Kipnis *et al.* [68], nécessitant alors le recours au remplissage vasculaire de manière parallèle au sevrage de la NA.

3.3.3. Les limites de l'étude

Il existe bien sûr des limites à cette étude :

- L'absence d'évaluation clinique des montages n°4 (simple chariot à 1 mg/mL) et n°5 (simple chariot à 0,2 mg/mL) de perfusion de NA. Ces systèmes de perfusion n'étaient pas pratiqués aux soins intensifs péri-opératoires.
- Le faible nombre de patients.
- Le contexte clinique, restreint au choc septique post-opératoire de chirurgie abdominale.
- Le caractère rétrospectif de l'étude.

³ Plus le volume télédiastolique d'un ventricule augmente, plus l'énergie produite par ce dernier pour éjecter le sang sera grande. La loi prédit l'augmentation progressive de la force de contraction au fur et à mesure que le remplissage ventriculaire s'opère. Cependant, au-delà des conditions optimales de contraction du ventricule, la force de contraction va diminuer.

- L'absence de prise en compte du volume résiduel de la voie veineuse centrale dans l'étude clinique. Le type de voie centrale n'étant pas systématiquement tracé dans le dossier patient, l'impact de la différence entre les volumes résiduels de la voie proximale des CVC bi-lumière ou tri-lumière utilisées aux soins intensifs péri-opératoires n'a pu être évalué cliniquement.

De ce fait, les résultats de cette étude doivent être appuyés par une étude prospective randomisée multicentrique. Cependant, ces résultats offrent une aide non négligeable dans le choix des modes de perfusion de NA à appliquer d'ores et déjà en pratique. C'est ce que nous avons proposé de faire en élaborant un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

4. Etude *in vitro* des montages de perfusion de la noradrénaline

L'étude *in vitro* a pour but d'objectiver les différents paramètres qui ont été évalués chez le patient afin de définir les caractéristiques que doit présenter un montage de perfusion satisfaisant à l'administration de catécholamines et donc de tout autre médicament à marge thérapeutique étroite sur la voie proximale d'un CVC. L'avantage de l'étude *in vitro* est d'étudier les montages sans être affecté par la variabilité individuelle de la réponse clinique.

Au travers de l'étude clinique, nous avons montré la supériorité d'un système de perfusion « double chariot ». Cependant, deux montages de perfusion n'étaient pas utilisés aux SIPO et n'ont donc pu être évalués. Grâce à cette étude *in vitro*, nous allons expérimenter l'ensemble de ces six montages de perfusion en considérant les mêmes critères d'évaluation que ceux définis dans l'étude clinique. Nous allons également pouvoir étudier d'autres paramètres, comme l'homogénéité de concentration de la NA dans une seringue lors d'une perfusion sur 24h, la qualité de la dilution en fonction de la concentration de NA préparée, le système de purge des lignes de perfusion avant démarrage de la perfusion... Tous ces facteurs qui peuvent également être à l'origine de perturbations de la quantité de médicament délivrée au patient, et donc par conséquent d'instabilités hémodynamiques chez le patient.

4.1. Matériel et méthodes

4.1.1. Caractéristiques des montages étudiés

Cette étude compare les six modalités de perfusion de la NA à faible débit. Le but de l'étude est de définir trois paramètres importants pendant la perfusion des catécholamines dans un contexte d'urgence. Il faut tout d'abord évaluer l'influence du mode de purge des lignes de perfusion : purge manuelle (PM) versus purge automatique (PA). Dans un second temps, on cherchera à analyser l'impact de la perfusion de SSI lors de la perfusion de NA dans un système « double chariot » en comparaison avec un système « simple chariot » sans perfusion simultanée de vecteur. Il faut évaluer comment la perfusion du vecteur influence le temps de démarrage et le temps nécessaire pour obtenir l'état d'équilibre pendant une perfusion de NA à faible débit. Troisièmement, dans un contexte de perfusion de NA dans un système « simple chariot », on cherchera à déterminer s'il est préférable d'administrer le médicament de façon plus concentrée

à un faible débit ou de façon plus diluée mais à débit plus important ; tout en sachant qu'une initiation de traitement par NA est basée sur la prescription médicale d'un débit massique, quelle que soit la méthode de perfusion utilisée pour obtenir ce débit.

Lors des analyses *in vitro*, les tubulures de perfusions des six montages étudiés étaient connectées à un cathéter veineux périphérique connecté à l'entrée de la microcuve à flux continu du spectrophotomètre ou disposé à l'entrée du débitmètre de telle sorte que le volume total mime le volume d'une voie proximale 16 gauges (G) de CVC.

4.1.2. Préparation des seringues

La préparation du médicament injectable était réalisée à l'aide d'une seringue 50 mL et d'une aiguille 18 G selon le protocole en vigueur à l'hôpital. Une nouvelle seringue était préparée lors de chaque expérience. Pour une seringue de concentration finale à 0,5 mg/mL de NA, il était prélevé 12 mL de la solution commerciale de NA (2 mg/mL) puis complété avec du solvant de dilution (SSI) à 48 mL (cas des montages n°1, n°2, n°3 et n°6). Dans le cas du montage n°5, la seringue de NA à 0,2 mg/mL a été préparée à partir de 4 mL de la solution commerciale de NA (2 mg/mL) dans un volume final de 40 mL. Après homogénéisation de la seringue, elle était connectée au prolongateur. La seringue de NA à 1 mg/mL (montage n°4) a été préparée à partir de 16 mL de la solution commerciale de NA dans un volume final de 32 mL.

4.1.3. La stabilité physico-chimique de la seringue de noradrénaline à différentes concentrations

La stabilité physico-chimique des seringues de NA a été étudiée aux trois concentrations : 0,2 mg/mL, 0,5 mg/mL et 1 mg/mL. Cette analyse est d'autant plus importante que, dans la littérature, très peu de données concernant la stabilité physico-chimique du médicament à ces concentrations sont disponibles [93,94]. Les dosages ont été réalisés par chromatographie liquide haute performance avec détection UV (CLHP-UV 1260 Infinity, Agilent, France) à la longueur d'onde spécifique de 279 nm. Après une mise au point de la méthode chromatographique, en suivant les recommandations du guide méthodologique des études de stabilité des préparations SFPC-GERPAC [95], qui permet de caractériser la NA et ses produits de dégradation, cinq seringues de chaque concentration étaient préparées à partir de solutions réalisées dans de la verrerie de précision puis conservées en enceinte climatique à 25°C/60% d'humidité résiduelle (RH) pour une période de sept jours. Un premier dosage de la solution

préparée en fiole jaugée était effectuée (Temps T0). Les temps T1 (1 jour) et T7 (7 jours) ont ensuite été étudiés. Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport au T0.

4.1.4. Analyse débimétrique et spectrophotométrique UV

Tous les montages ont été étudiés *in vitro* au moyen du débitmètre (Metron, Lagu, France) et du spectrophotomètre UV (2450, Shimadzu, France). L'analyse est effectuée en mesurant l'absorbance de la NA à sa longueur d'onde spécifique de 279 nm. (Figure 24).

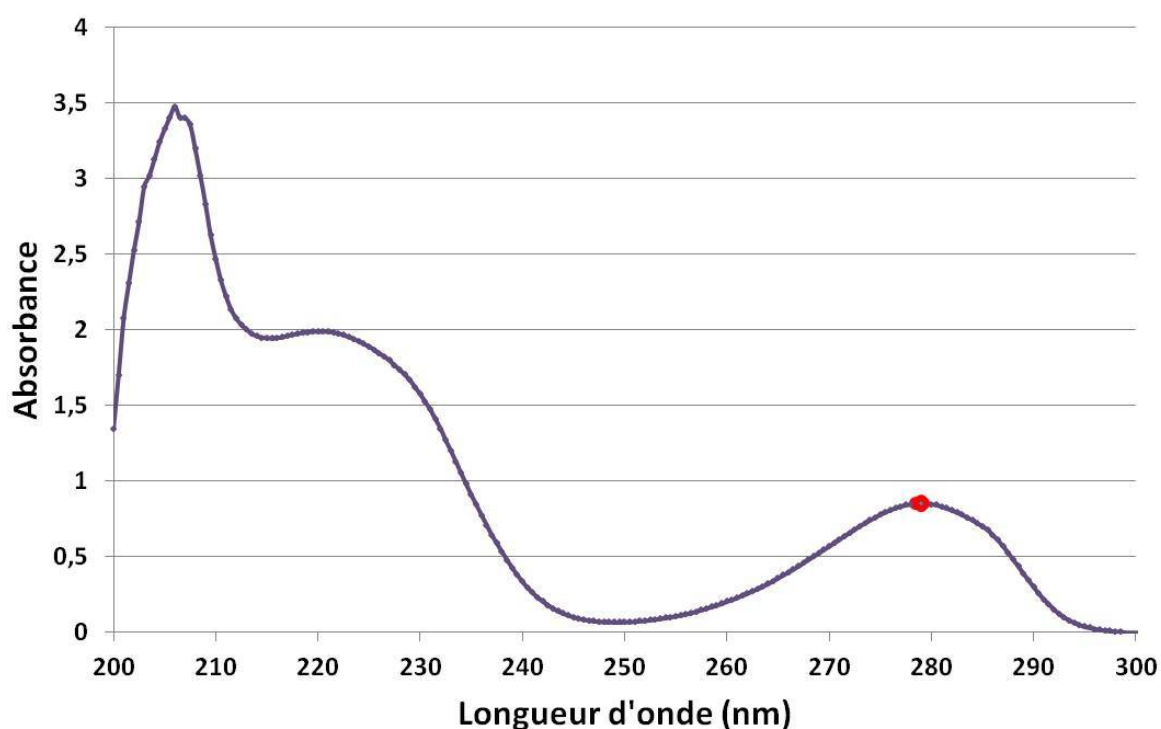


Figure 24 : Spectre ultraviolet d'une solution de noradrénaline à 100 µg/mL (dans du NaCl 0,9%) entre 200 et 300 nm.

4.1.4.1. Gamme d'étalonnage

La gamme d'étalonnage de la NA est réalisée à partir de sept points correspondant à des dilutions variables (6,25 – 12,5 – 25 – 50 – 75 – 100 – 200 µg/mL) de la solution mère (NA à 2 mg/mL). La gamme est réalisée six fois, à partir de trois solutions mères différentes, par deux opérateurs différents, sur trois jours, selon les recommandations de la société française des sciences et techniques pharmaceutiques (SFSTP) [96].

4.1.4.2. L'analyse des montages

Les montages n°1, n°2 et n°6 ont été analysés au moyen du spectrophotomètre en mode cinétique avec une cuve à flux continu (Hellma, France) de 390 µL. La durée de l'analyse est de 10000 secondes. Pendant l'analyse, des changements de débit des seringues de NA et de SSI ont été effectués selon les modalités décrites dans le tableau 10. Chaque test était réalisé 10 fois.

4.1.4.3. Analyse au débitmètre

Tous les montages ont été analysés au débitmètre. Cet instrument permet de mesurer le débit instantané d'un liquide perfusé par PSE. L'analyse au débitmètre a été effectuée selon le même protocole de changement de débit que celui instauré dans l'analyse au spectrophotomètre, c'est-à-dire sur une période de 10000 secondes avec acquisition du débit instantané toutes les 10 secondes (Tableau 10). Chaque test était réalisé 10 fois.

	Temps (sec)	0-3500	3500-5000	5000-6500	6500-8000	8000-10000
Débit massique souhaité (mg/h)		1	1,25	1,5	1,25	1
Montages n°1-2	Débit NA 0,5mg/mL (mL/h)	2	2,5	3	2,5	2
	Débit SSI (mL/h)	8	7,5	7	7,5	8
Montage n°3	Débit NA 0,5mg/mL (mL/h)	2	2,5	3	2,5	2
Montage n°4	Débit NA 1mg/mL (mL/h)	1	1,2	1,5	1,2	1
Montage n°5	Débit NA 0,2mg/mL (mL/h)	5	6	7,5	6	5
Montage n°6	Débit NA 0,5mg/mL (mL/h)	2	2,5	3	2,5	2
	Débit SSI (mL/h)	5	5	5	5	5

Tableau 10 : Changements de débit de perfusion des seringues pour les différents montages analysés au débitmètre ou au spectrophotomètre. NA : noradrénaline, SSI : sérum salé isotonique.

4.1.4.4. Changement de seringues

Les changements de seringues sont réalisables selon différentes pratiques [57], sans qu'aucun consensus n'ait été encore élaboré par les sociétés savantes. Deux techniques prennent tout de même le pas sur les autres en France, à savoir celle du clic-clac et la technique du relais automatisé par les bases intelligentes des stations de perfusion [90]. Nous avons choisi d'évaluer au laboratoire les deux techniques pratiquées usuellement dans les services de soins de notre établissement.

L'étude consistait à évaluer les relais sur le montage n°6 présentant les meilleurs résultats cliniques. Les seringues de NA (0,5mg/mL – 2mL/h) étaient perfusées par PSE (Station Orchestra, Fresenius) en Y avec des seringues de SSI (Baxter, France) perfusées à débit constant de 5mL/h *via* un prolongateur à faible volume résiduel (Vset+M, Doran International). La concentration de NA était mesurée en continu, toutes les 10 secondes, pendant 4500 secondes, en sortie du système de perfusion *via* un spectrophotomètre UV, de même que le débit de perfusion par un débitmètre selon le même intervalle de temps [n=10]. Le changement de seringue était réalisé selon l'une ou l'autre des deux techniques étudiées après 1800 secondes du démarrage de la perfusion.

Le critère de jugement principal était le temps d'obtention de l'équilibre du débit massique de NA après un relais effectué par une des deux techniques (T1). Le critère de jugement secondaire était : le ratio exprimé en % entre la quantité expérimentale de NA perfusée au cours du relais et la quantité théorique ; les quantités étant déterminées à partir de l'aire sous la courbe d'évolution du débit massique en fonction du temps.

4.1.4.5. Statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de médiane [min – max]. Les montages étaient comparés par un test de Mann-Whitney, puis deux à deux par un test de Tukey-Kramer (p=0,05). Les tests ont été réalisés par le logiciel XLStat®.

4.2. Résultats

4.2.1. La validation de la gamme d'étalonnage

La validation analytique a été réalisée selon les recommandations de la SFSTP. La validation de la gamme de linéarité de la NA est réalisée de la manière suivante :

- Le test de Cochran
- L'ANOVA (ANalysis Of VAriance)

La validation d'une gamme de linéarité nécessite un nuage de points répartis de façon homogène autour des points moyens. Pour vérifier cela, nous effectuons le test de Cochran. Les résultats sont consignés dans le tableau 11.

Somme de variances	0,000022
Variance max	$6,67 \cdot 10^{-5}$
Rapport de Cochran	0,3
Valeur critique à 5%	0,3974

Tableau 11 : Résultats du test de Cochran

Afin de vérifier que la variation du signal obtenu en fonction de la concentration est bien due à la concentration, une analyse de variance sur la gamme de 6,25 à 200 µg/mL était effectuée pour ensuite déterminer les paramètres de la régression. Les résultats sont consignés dans le tableau 12 et nous permettent d'affirmer que :

- La gamme est linéaire de 6,25 à 200 µg/mL de NA et la droite de régression est :

$$Y = 0,0085x + 0,0012$$

- La variation des concentrations explique 99,99% des variations observées.

Paramètres	Valeurs
Gamme de linéarité ($\mu\text{g/mL}$)	6,25 - 200,00
Ordonnée à l'origine	$1,17.10^{-3} \pm 2,35.10^{-3}$
Pente ($\text{mL}/\mu\text{g}$)	$8,49.10^{-3} \pm 1,40208.10^{-5}$
Nombre de points	7
Coefficient de corrélation (r)	0,9999
Coefficient de détermination (r^2)	0,9999

Tableau 12 : Validation de la méthode de dosage.

La droite de régression linéaire déterminée par la validation de la gamme d'étalonnage a permis de lier l'absorbance à la concentration de la NA pendant toutes les analyses faites au spectrophotomètre.

4.2.2. La stabilité de la seringue de noradrénaline à différentes concentrations

L'étude portant sur la stabilité de la concentration de la seringue de NA à 0,2 – 0,5 – 1 mg/mL a été effectuée par CLHP-UV. Les résultats sont représentés sur la figure 25.

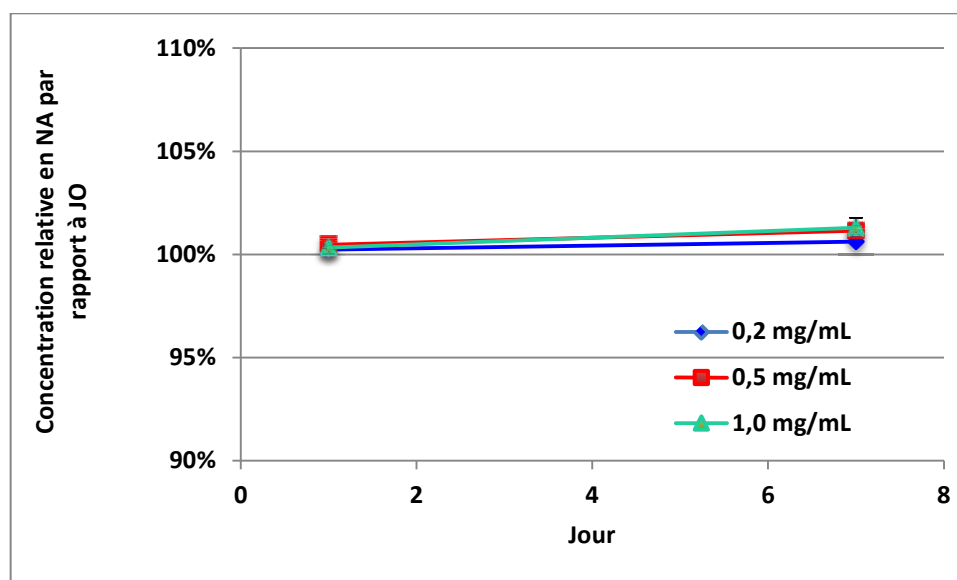


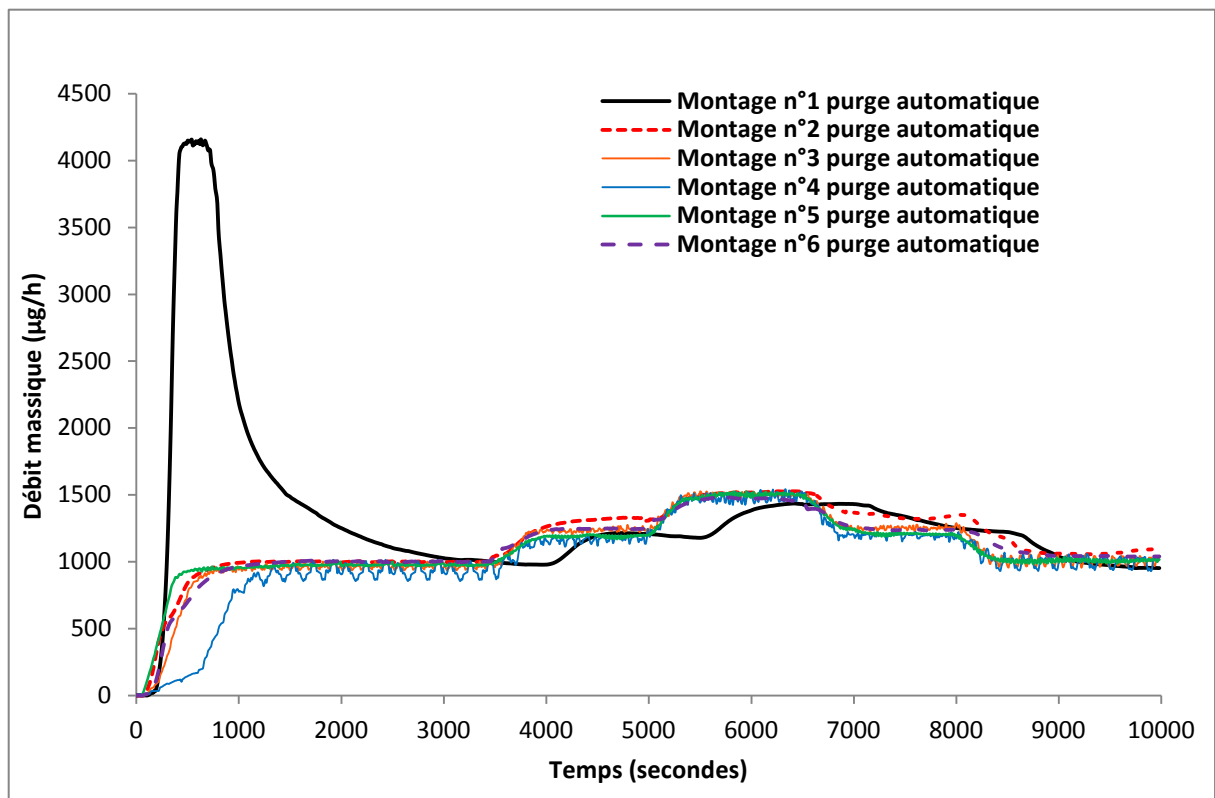
Figure 25 : Stabilité physico-chimique de la NA en solution à 0,2 – 0,5 – 1,0 mg/mL dans du NaCl 0,9%

Dans les conditions de conservation à température ambiante, il n'existe pas de dégradation de la NA sur une durée de 7 jours (Figure 25).

4.2.3. Les montages

Les résultats *in vitro* ont permis de tracer les courbes d'évolution du débit massique de NA en fonction du temps. Les montages n°1, n°2, n°3 et n°4 ont été étudiés selon les deux techniques de purge des lignes de perfusion (PM et PA), tandis que les montages n°5 et n°6 ont été analysés en purge automatique seulement.

Le test de Mann-Whitney montre une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre l'ensemble des différents montages de perfusion analysés, en particulier par rapport au temps de mise en fonctionnement du PSE (T_0), au temps pour atteindre le premier plateau d'équilibre (T_1) et aux temps pour atteindre l'état d'équilibre en cas de changement de débit (T_2 et T_3) (Figure 26).



La figure 27 représente le profil des six courbes moyennes obtenues expérimentalement selon le montage de perfusion de NA étudié.

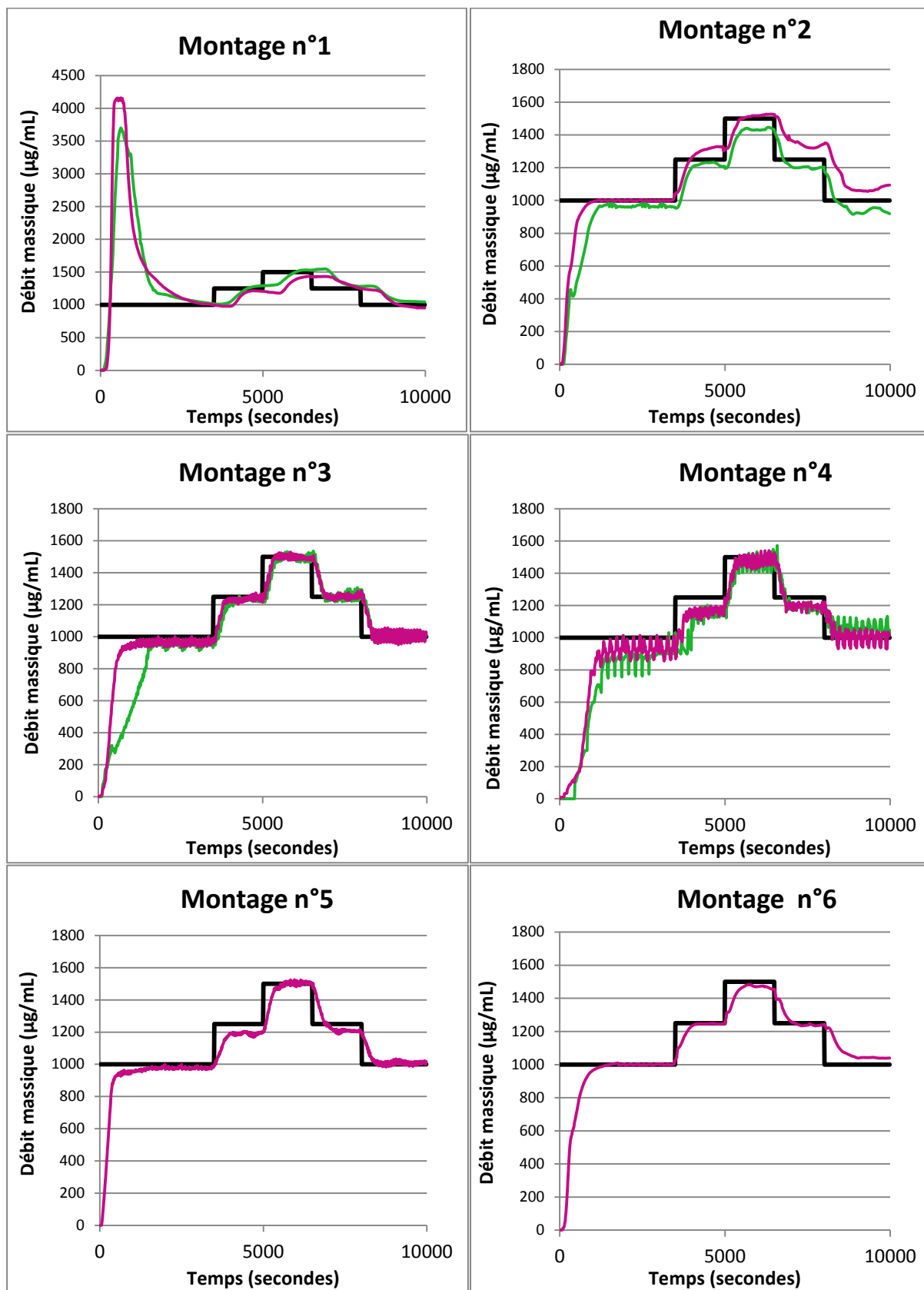


Figure 27 : Comparaison des courbes moyennes ($n = 10$) d'évolution du débit massique de noradrénaline (NA) en fonction du temps, selon différents montages de perfusion de noradrénaline en purge manuelle et purge automatique. Les courbes moyennes obtenues après une purge manuelle (courbe verte) ou une purge automatique (courbe rose) sont comparées à la courbe théorique de débit massique (courbe noire) à obtenir dans les conditions analytiques.

Le montage n°1 présente un pic de NA, que l'on qualifie de « bolus ». La courbe noire représente la valeur théorique du débit massique de NA souhaité. Le bolus de NA rencontré avec le montage n°1, quelle que soit la méthode de purge de la ligne de perfusion, est indésirable.

Les courbes du débit massique de NA obtenues avec le montage n°2 ne présentent pas le pic rencontré avec le montage n°1.

Pour les courbes obtenues avec le montage n°3, la technique de purge de la ligne de perfusion impacte sur les temps T0 et T1. En modalité de purge manuelle, le système met plus de temps pour atteindre l'état d'équilibre qu'avec une ligne de perfusion purgée automatiquement par la fonction du PSE.

Comme constaté avec le montage n°3, les courbes moyennes obtenues avec le montage n°4 présentent un retard dans l'obtention des temps T0 et T1.

Les courbes présentent une fluctuation qui correspond au mécanisme de fonctionnement du PSE.

Les montages n°5 et n°6 n'ont été étudiés que selon la modalité de purge automatique. Les courbes moyennes obtenues collent étroitement à la courbe théorique du débit massique de NA souhaité.

4.2.3.1. Analyse du temps T0

En analysant les résultats du test de Mann-Whitney on retrouve des différences significatives ($p < 0,0001$) entre les temps de démarrage de la perfusion de NA des six montages analysés.

4.2.3.1.1. Résultats de l'analyse statistique sur les temps T0

Les médianes du temps T0 de mise en fonctionnement du PSE entre les différents montages sont représentées dans le tableau 13. Le montage n°4 purgé manuellement présente le temps T0 le plus long et est significativement différent des autres montages. Le montage n°5 en purge automatique présente le temps le plus court. Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.

Temps T0			
	Médiane (min)	Min (min)	Max (min)
1 P.A.	2,14	1,08	3,28
1 P.M.	4,26	1,38	5,37
2 P.A.	1,23	0,53	2,30
2 P.M.	2,43	1,38	7,15
3 P.A.	3,20	1,40	6,30
3 P.M.	14,45	10,10	20,50
4 P.A.	11,00	3,50	13,20
4 P.M.	22,35	4,30	36,30
5 P.A.	1,00	0,50	2,20
6 P.A.	2,55	1,25	5,47

Tableau 13 : Analyse des temps de démarrage initial T0 (n = 10). P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle

L'analyse du temps de démarrage montre des différences de comportement entre les montages dès les premières minutes de perfusion (Figure 28).

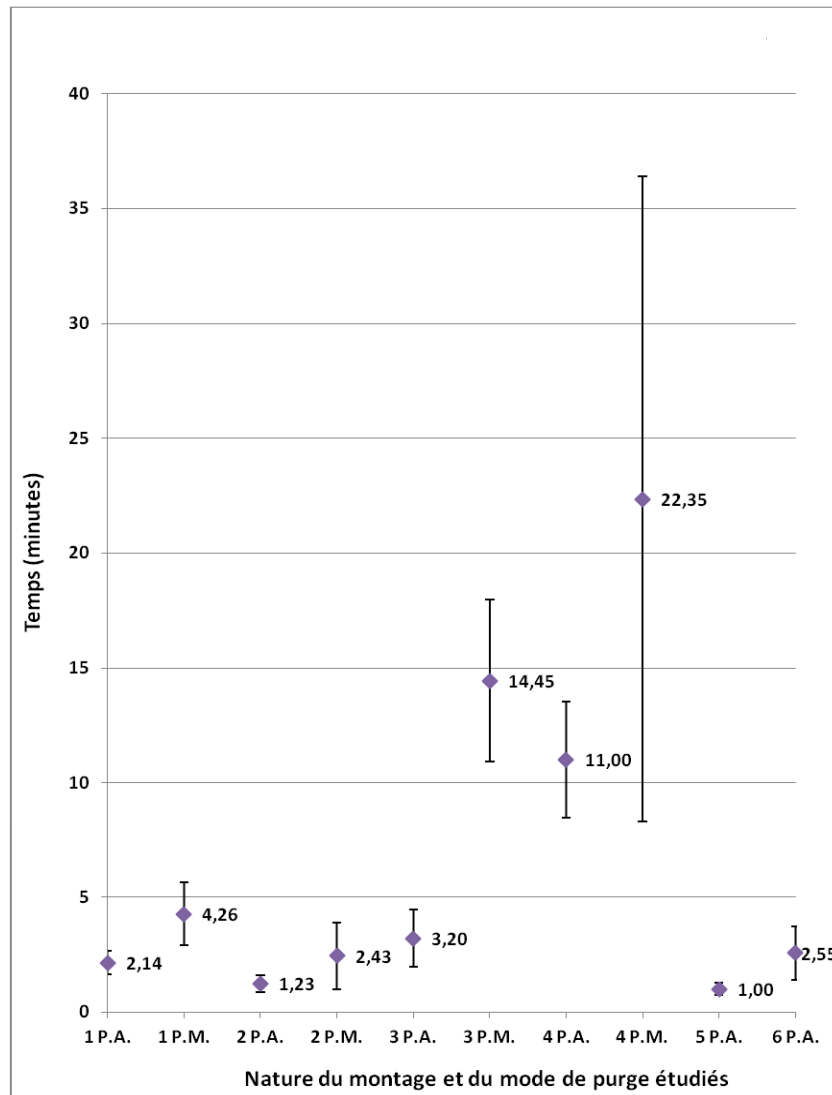


Figure 28 : Comparaison du temps de démarrage (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon le test de Tukey-Kramer. Les résultats sont exprimés en médiane \pm écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.

A partir de la figure 28 et du tableau 13, on peut noter que le temps de démarrage le plus court est obtenu avec le montage simple chariot à débit important (n°5) en purge automatique. En revanche, le temps de démarrage le plus long est obtenu avec le montage simple chariot à faible débit (n°4) en purge manuelle.

Le temps de démarrage de deux montages identiques et activés par le même mécanisme de purge mais caractérisés par différents débits de SSI, à savoir le montage n°2 (SSI=8mL/h variable) et le montage n°6 (SSI = 5 mL/h fixe) sont significativement différents.

4.2.3.1.2. Résultats de l'analyse du mode de purge sur les temps T0

En analysant les résultats du test de Mann-Whitney (Tableau 14) on retrouve des différences significatives entre les temps T0 d'un même montage selon le système de purge.

La modalité de purge utilisée entre les montages n°1 et n°4 n'influence pas significativement le temps de démarrage. En revanche, pour les montages n°2 et n°3 ces temps sont significativement différents selon leur modalité de purge.

	Montage n°1 PM	Montage n°2 PM	Montage n°3 PM	Montage n°4 PM
Montage n°1 PA	non	—	—	—
Montage n°2 PA	—	oui	—	—
Montage n°3 PA	—	—	oui	—
Montage n°4 PA	—	—	—	non

Tableau 14 : Significativité du mode de purge selon les quatre premiers montages de perfusion. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.

4.2.3.2. Analyse du temps T1

Les médianes du temps T1 pour atteindre l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion entre les différents montages sont représentées dans le tableau 15.

Les résultats du test de Mann-Whitney ont montré des différences significatives ($p < 0,0001$) entre les temps T1 des six différents montages analysés. Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.

Temps T1			
	Médiane (min)	Min (min)	Max (min)
1 P.A.	40,00	19,57	49,22
1 P.M.	46,32	33,26	56,34
2 P.A.	12,34	6,34	17,33
2 P.M.	17,17	11,33	22,06
3 P.A.	15,30	13,40	19,50
3 P.M.	26,39	8,33	33,10
4 P.A.	22,40	8,20	27,20
4 P.M.	27,25	7,30	45,20
5 P.A.	14,35	12,50	18,10
6 P.A.	15,05	10,01	22,29

Tableau 15 : Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre T1 (n = 10). P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle.

Le temps minimum ($12,34 \pm 3,29$ min) pour atteindre la valeur de plateau de débit massique après le démarrage des PSE est obtenu avec le montage optimisé double chariot à débit variable de SSI (n°2) en purge automatique. Le temps maximum ($46,32 \pm 6,21$ min) est obtenu avec le montage historique double chariot (n°1) en purge manuelle.

L'analyse statistique de ces données montre des différences de comportement entre les différents montages (Figure 29).

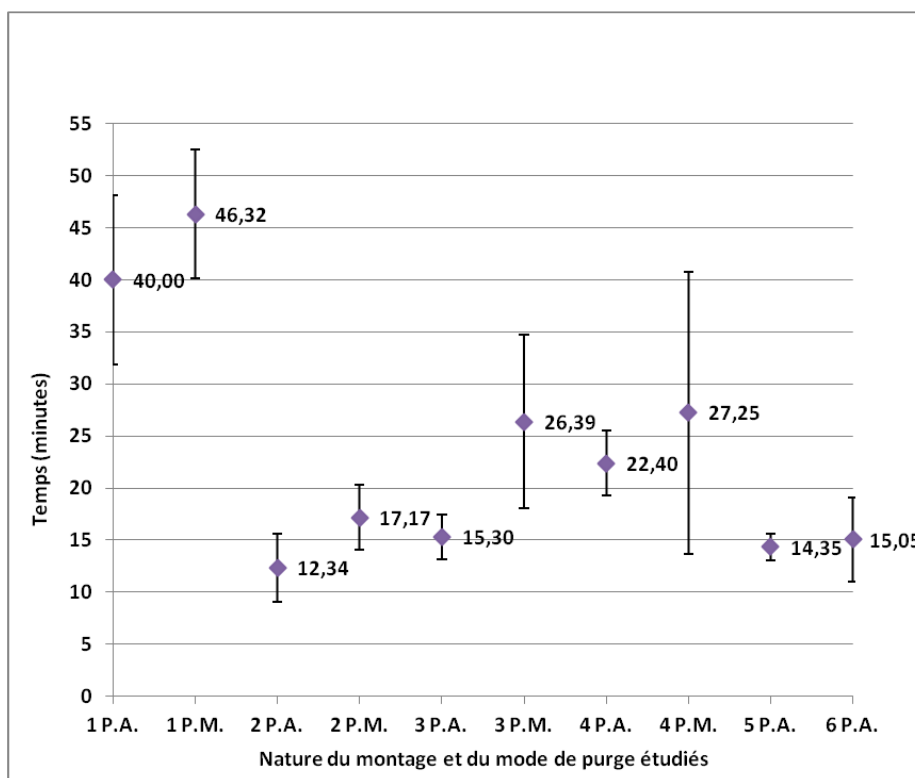


Figure 29 : Comparaison du temps nécessaire pour l'obtention de l'état d'équilibre (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon Tukey-Kramer (p < 0,0001). Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type.

Le temps nécessaire pour atteindre le plateau d'équilibre avec le montage n°1 est significativement différent de tous les autres.

En purge manuelle, le bolus de NA provoqué lors du montage n°1 persiste pendant une durée de $39,52 \pm 6,20$ minutes et induit un débit massique du médicament administré significativement différent ($p < 0,0001$) de celui désiré : le pic atteint une valeur de 3740 ± 460 $\mu\text{g/mL}$ pour un objectif de 1000 $\mu\text{g/mL}$. En purge automatique, le bolus de NA persiste pendant une durée de $34,53 \pm 8,10$ minutes avec un pic du débit massique atteignant 4330 ± 120 $\mu\text{g/mL}$.

Les temps T1 pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique de la NA après le démarrage des PSE sont significativement différents entre le montage n°1 PM et le montage n°2 PA ($46,32 \pm 6,21$ min vs $12,34 \pm 3,29$ min; $p < 0,0001$) comme on peut le voir dans la figure 29.

Les montages n°3 PM et n°4 PM montrent un retard pour atteindre le plateau à l'état d'équilibre.

Les temps T1 ne sont pas significativement différents ($p = 0,651$) entre les montages n°2 (SSI = 8mL/h variable) et n°6 (SSI = 5 mL/h fixe).

4.2.3.3. Analyse du temps T2

La médiane du temps T2 pour atteindre l'état d'équilibre après augmentation de débit dans les différents montages est représentée dans le tableau 16.

Les résultats du test de Mann-Whitney ont montré des différences significatives ($p < 0,0001$) de temps T2 selon les six montages analysés.

Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.

Temps T2			
	Médiane (min)	Min (min)	Max (min)
1 P.A.	14,31	10,12	19,27
1 P.M.	18,05	14,14	29,33
2 P.A.	9,29	3,27	16,40
2 P.M.	7,32	3,22	12,30
3 P.A.	10,00	5,20	14,20
3 P.M.	10,55	8,10	15,10
4 P.A.	11,25	8,30	20,30
4 P.M.	10,50	9,20	26,50
5 P.A.	11,25	8,50	14,30
6 P.A.	8,03	2,33	13,52

*Tableau 16 : Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10).
P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle.*

Le temps minimum (7,32 min) pour atteindre la valeur de plateau de débit massique après une augmentation de débit est obtenu avec le montage n°2 PM. Le temps maximum (18,05 min) est obtenu avec le montage n°1 PM.

L'analyse statistique de ces données montre des différences de comportement entre les montages (Figure 30).

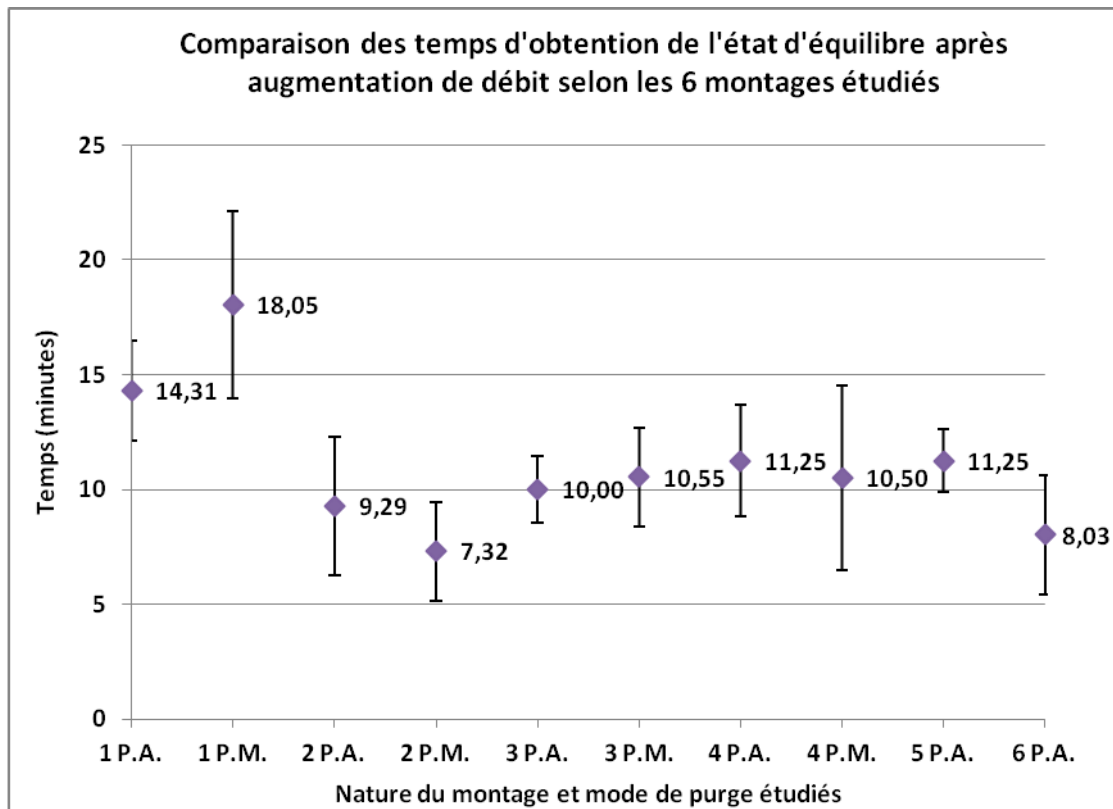


Figure 30 : Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane \pm écart type.

Les temps T2 sont significativement différents ($p < 0,0001$) entre les montages hormis pour le montage n°4 PM.

4.2.3.4. Analyse du temps T3

La médiane du temps T3 pour atteindre l'état d'équilibre après diminution de débit entre les différents montages est représentée dans le tableau 17.

Les résultats du test ANOVA ont montré des différences significatives ($p < 0,0001$) de temps T3 pour les six montages analysés.

Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.

Temps T3

	Médiane (min)	Min (min)	Max (min)
1 P.A.	17,04	12,13	21,36
1 P.M.	17,35	13,22	29,11
2 P.A.	10,47	4,49	15,14
2 P.M.	6,08	2,35	10,30
3 P.A.	9,25	7,40	15,50
3 P.M.	9,15	7,00	11,20
4 P.A.	8,45	6,20	13,10
4 P.M.	8,30	4,10	12,30
5 P.A.	11,45	7,00	15,10
6 P.A.	7,59	3,28	10,45

Tableau 17 : Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre après diminution de débit (n = 10). P.A. : purge automatique, P.M. : purge manuelle.

Le temps minimum ($6,08 \pm 2,22$ min) pour atteindre la valeur de plateau après diminution de débit est obtenu avec le montage n°2 PM. Le temps maximum ($17,35 \pm 2,43$ min) est obtenu, comme avec l'augmentation de débit, avec le montage n°1 PM.

L'analyse statistique de ces données montre des différences de comportement entre les montages (Figure 31).

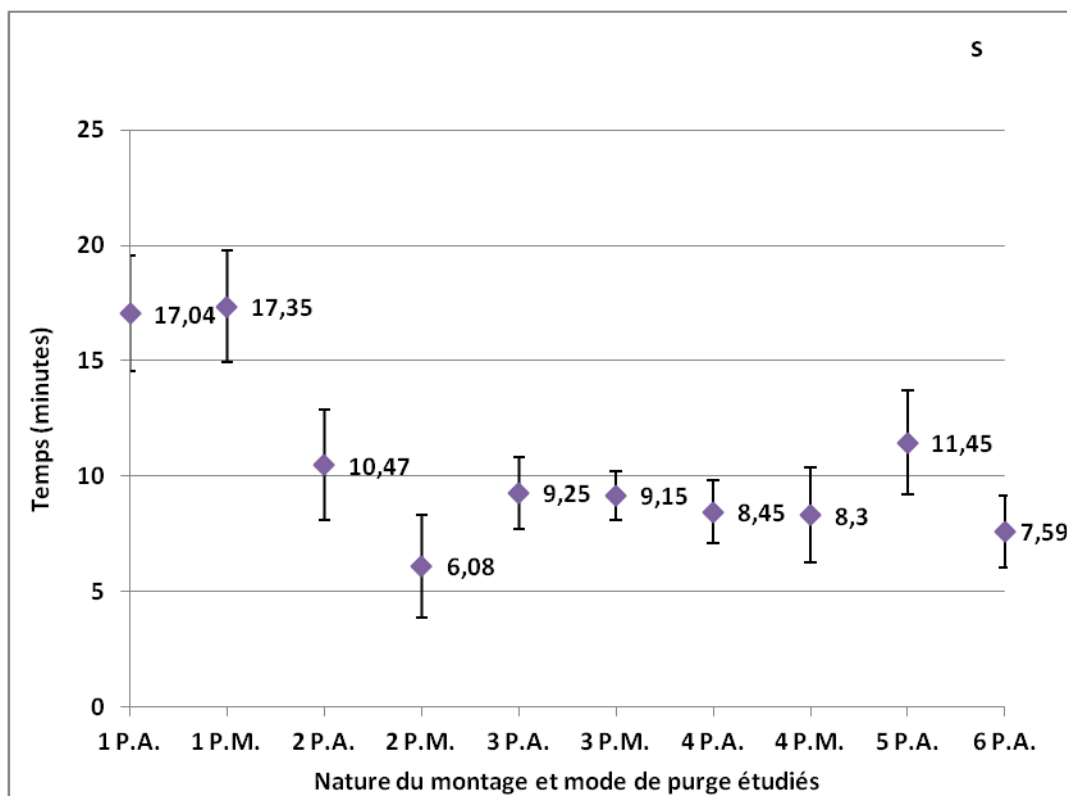


Figure 31 : Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après diminution de débit (n = 10) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.

Le temps T3 issu du montage n°1 est significativement différent ($p < 0,0001$) des autres. Pour les deux montages optimisés double chariot (à débit variable ou fixe de SSI) activés par le même mécanisme de purge, à savoir les montages n°2 (SSI = 7mL/h variable) et n°6 (SSI = 5 mL/h fixe), le temps T3 est significativement différent ($p = 0,007$).

4.2.3.5. Synthèse des résultats sur les temps d'équilibre

T1' correspond à la différence entre les temps T1 et T0. La figure 32 représente l'importance de la technique de purge dans le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de NA. En effet, le temps T0 est d'autant plus important que l'on perfuse de la NA concentrée (1 mg/mL versus 0,2 mg/mL).

La Figure 32 représente l'impact du montage et de la méthode de purge de la ligne de perfusion lors du démarrage d'une perfusion de NA. Si on considère T1' comme la différence entre les temps T1 et T0, on constate que T1' est faible pour les montages n°3 et n°4, comparativement aux T0 respectifs. Cela implique qu'en absence de co-perfusion d'un véhicule lors de l'administration de NA, le principal paramètre délétère est l'inertie du montage.

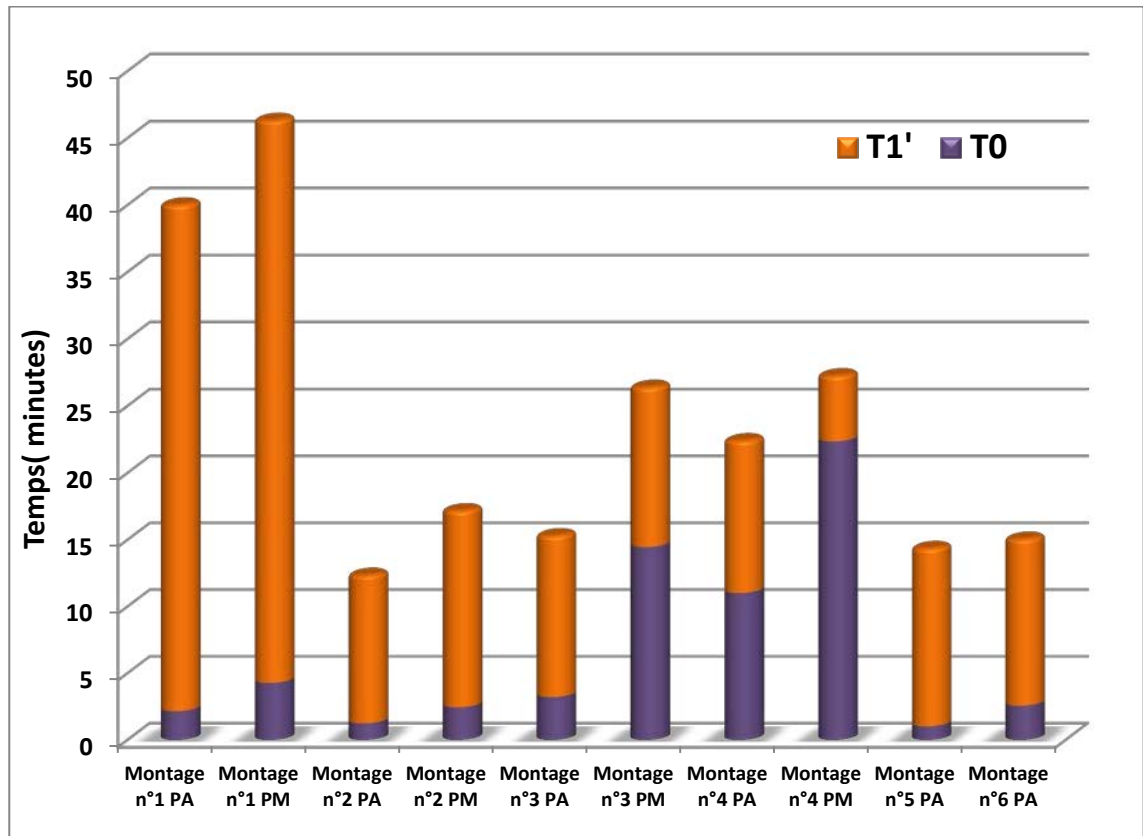


Figure 32 : Comparaison des six montages de perfusion selon la méthode de purge de la ligne de perfusion, le temps de mise en route du PSE (n = 10) et le temps d'obtention de l'état d'équilibre T1' correspondant à la différence entre les temps T1 et T0 (n = 10).

Le graphique 33 nous montre que les changements de débit sont peu affectés par la technique de perfusion de la NA. Les temps T2 et T3 sont comparables pour un même montage. Peu de différences existent entre les différents montages.

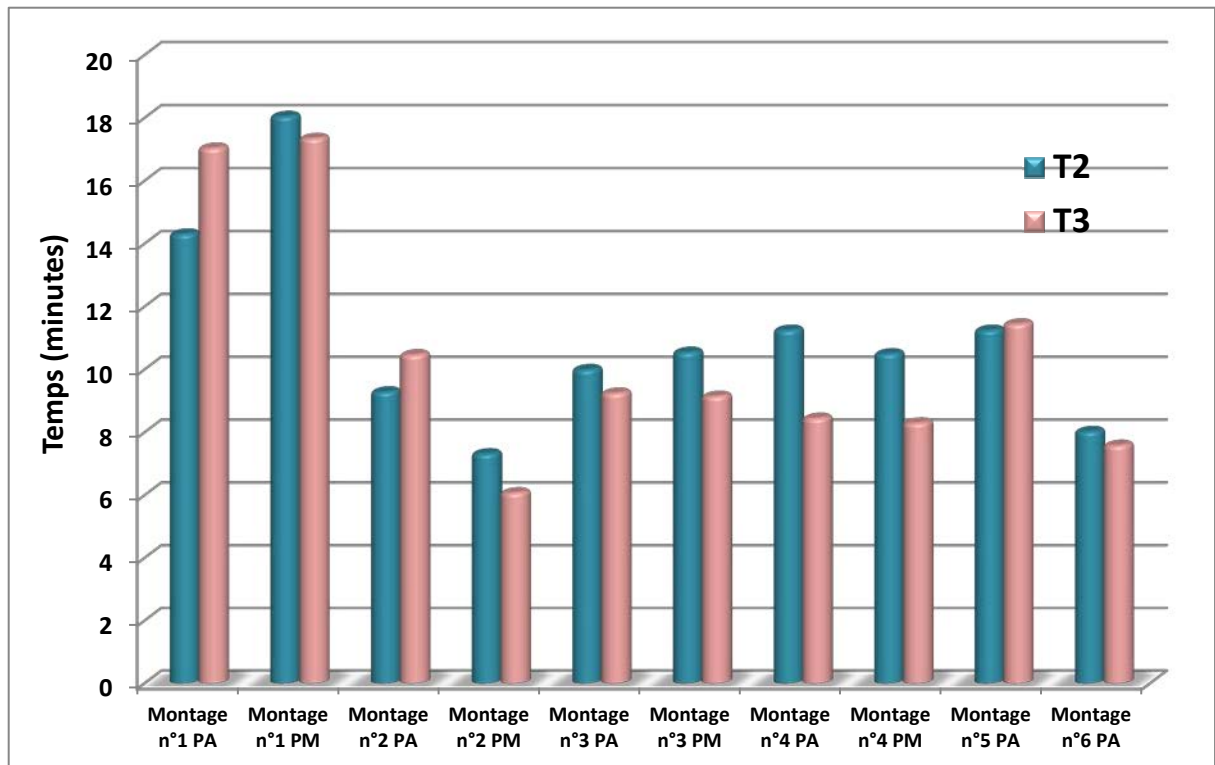


Figure 33 : Comparaison des six montages de perfusion selon le méthode de purge de la ligne de perfusion et les temps d'obtention de l'état d'équilibre après augmentation (T2) ou diminution (T3) de débit (n = 10).

Ce graphique montre l'homogénéité de réactivité d'un système de perfusion face à une augmentation (T2) comme à une diminution (T3) de débit.

4.2.4. Comparaison des temps T1 *in vitro/in vivo*

	T1 (min:sec) <i>in vitro</i>	T1 (min:sec) des patients	p
Montage n°1	40:00	24:30	0,028
Montage n°2	12:20	14:00	0,224
Montage n°3	15:18	34:10	<0,001
Montage n°6	15:03	19:10	0,129

Tableau 18 : Comparaison *in vitro/in vivo* des temps d'obtention de l'état d'équilibre T1 selon le test de Mann-Whitney ($\alpha=0,05$)

Les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* (Tableau 18 et Figure 34) ont été comparés, notamment sur les temps T1. Il n'y a pas de différence significative entre les T1 *in vitro/in vivo* pour les montages n°2 et n°6, contrairement aux deux autres.

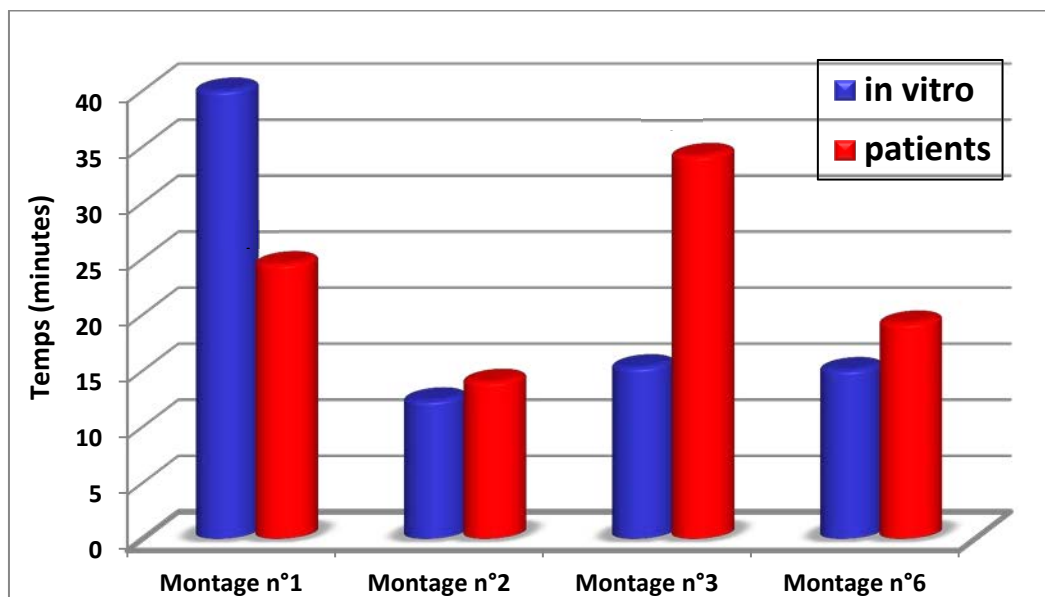


Figure 34 : Comparaison in vitro/in vivo des temps d'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de noradrénaline.

4.2.5. Les relais de seringues

La technique de relais n'influence pas de manière significative le délai d'obtention de l'équilibre massique de la NA (Tableau 19).

	Relais clic-clac	Relais smart-pump	p
Temps de déséquilibre (sec)	1095 [900 – 1380]	1050 [720 – 1320]	0,25
Ratio quantité expérimentale / quantité théorique (%)	125,6 [115,8 – 146,5]	112,1 [90,6 – 130,7]	0,015

Tableau 19 : Paramètres de comparaison des deux techniques de relais. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [min – max] et sont comparés par un test de Mann-Whitney.

En revanche, la quantité de NA est significativement plus importante que la quantité théorique lors d'un relais opéré selon la technique du clic-clac. Cette dernière est réalisée plus rapidement que la technique smart-pump (Figure 35).

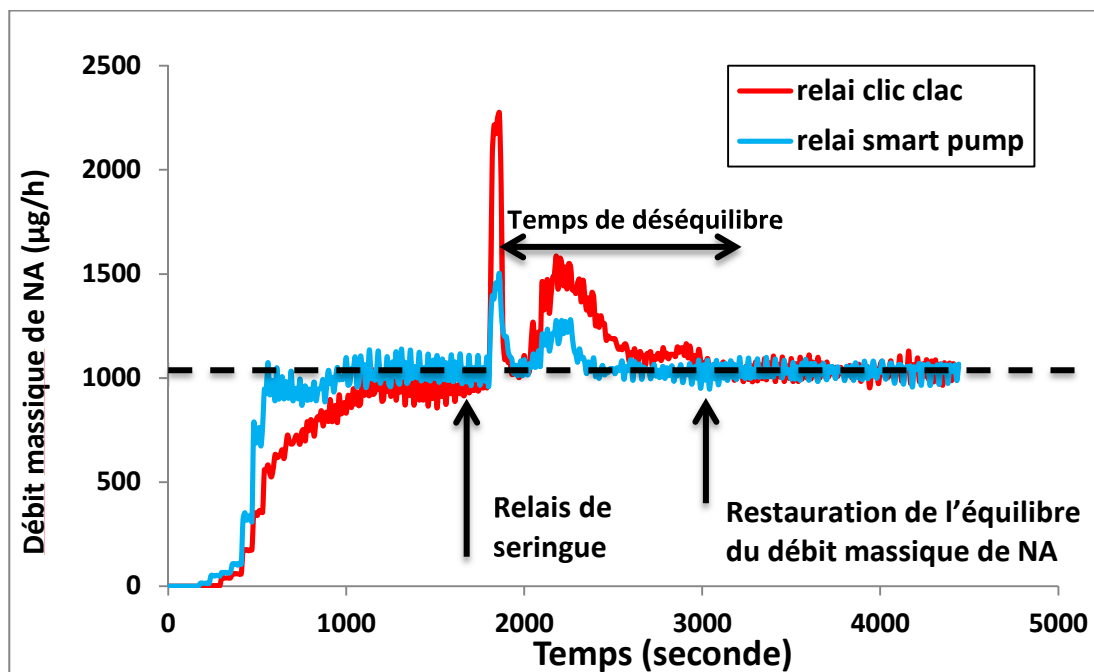


Figure 35 : Evolution du débit massique de noradrénaline lors d'un relais de seringues selon les techniques du clic-clac ou du smart pump.

4.3. Discussion

L'étude *in vitro* a permis, par la comparaison de ces montages de perfusion de NA administrée par PSE, de définir expérimentalement les conditions optimales d'administration du médicament. Cette étude est la première à évaluer l'impact des caractéristiques de la ligne de perfusion sur l'optimisation de l'administration de NA dans le traitement d'urgence.

4.3.1. La stabilité physico-chimique des seringues

La fréquence de renouvellement des seringues de NA n'est pas une donnée clairement définie dans la littérature. Deux notions s'affrontent : la stabilité de la NA en solution dans la seringue *versus* l'instabilité hémodynamique provoquée par un changement de seringue. L'étude de stabilité physico-chimique a permis de confirmer que la NA, diluée aux 3 concentrations usuelles d'utilisation dans du NaCl 0,9%, était stable sur une période de 7 jours. Il serait bien évidemment nécessaire de réaliser une stabilité microbiologique de la solution. Toutefois, il est prouvé que la NA reste en solution au cours du temps dans la seringue et qu'aucun produit de dégradation n'apparaît sur cette période. Il a d'ailleurs été constaté, lors de la mise au point de la méthode de dosage par CLHP, que la NA était une molécule difficilement dégradable, tant en milieu acide ou basique que par la chaleur. Aussi, la fréquence de changement de seringues sera plus une préoccupation médicale que technique.

4.3.2. La dilution de noradrénaline

Dans la littérature, très peu de données concernant la stabilité de la noradrénaline sont disponibles [94], notamment aux concentrations usuellement utilisées en service de soins. De plus, le mode de préparation de la seringue peut être discuté. En effet, certaines équipes de réanimation parisienne ont récemment mis en évidence que le mode de préparation des seringues influençait l'uniformité de teneur et donc la stabilité de la noradrénaline en seringue [97,98].

La perfusion avec le montage simple chariot à NA concentrée (1 mg/mL) provoque des retards considérables (environ huit minutes sur le temps T1) sur l'administration du médicament par rapport au montage simple chariot de NA à dilution usuelle (0,5 mg/mL) qui est considéré comme étant le montage de référence dans les services de réanimation. Cela indique qu'il n'est pas souhaitable de travailler avec des seringues de catécholamines trop concentrées. On a donc cherché à évaluer l'intérêt de diluer plus la NA, tout en gardant une simple ligne de perfusion.

Le montage simple chariot dilué à 0,2 mg/mL ne montre pas de différence significative par rapport au montage optimisé à débit variable de SSI : dans ce cas de figure, on utilise un débit de perfusion plus important en raison de la faible concentration de NA dans la seringue (0,2 mg/mL). Ce montage a été étudié afin d'évaluer s'il était préférable de travailler avec des solutions plus concentrées à faible débit ou avec des solutions plus diluées à des débits élevés.

Ces premiers résultats tendent à démontrer l'intérêt de diluer la NA dans le but d'optimiser son débit d'administration. Les PSE sont plus efficaces à 5 mL/h qu'à 1 mL/h. C'est pourquoi une dilution à 0,2 mg/mL est préférable à une dilution de 1 mg/mL.

4.3.3. Le système de purge de la ligne de perfusion

Le système de purge n'influence pas le temps de démarrage dans les montages n°1 et n°4. Cette valeur de temps est influencée par la présence du bolus de NA dans le montage historique n°1 et par la concentration de la seringue et la vitesse de perfusion dans le montage direct à 1 mg/mL. Pour les montages plus réactifs, le temps de démarrage est significativement différent selon le système de purge.

On constate un retard au démarrage de la perfusion deux fois supérieur avec la purge manuelle pour le montage optimisé et cinq fois supérieur pour le système direct à 0,5 mg/mL par

rapport aux temps obtenus avec la purge automatique : les temps de démarrage sont significativement différents entre les deux modes de purge.

Pour assurer une bonne qualité de la perfusion et réduire le temps de démarrage initial, la ligne de perfusion doit être purgée de façon automatique. Tous les PSE sont équipés de cette fonction. Cette notion, décrite par Cazalaa *et al.* [31,32], est primordiale dans la mise en route d'une perfusion par PSE. Il est donc nécessaire de purger automatiquement le prolongateur afin d'obtenir une réponse et un état d'équilibre plus rapides. Or, il apparaît que dans la pratique clinique, les équipes soignantes purgent manuellement la tubulure en poussant elles-mêmes sur le piston de la seringue avant de la placer sur le PSE. Cette pratique nuit à la précision et à la rapidité de mise en œuvre du traitement. Nos résultats sont en accord avec ceux de Lannoy *et al.* [60] qui indiquent qu'une ligne de perfusion préalablement purgée de façon automatique réduit significativement le temps de démarrage de la perfusion.

D'autres évaluations *in vitro* [99] ont retrouvé des variations de délai de démarrage en fonction des conditions opératoires et des modalités de purge. En particulier, l'impact d'une purge préalable par le produit a permis de réduire le temps pour atteindre 50% de la concentration à l'état d'équilibre au démarrage et à l'arrêt de la perfusion de 23,5 à 12,7 minutes pour un débit d'hydratation à 2 mL/h.

4.3.4. Le volume résiduel des tubulures

Un bolus indésirable de NA survient après le démarrage de la perfusion uniquement avec le montage historique (n°1). Ce bolus de médicament représente une dose supérieure de 400 % par rapport à celle désirée. La présence de ce pic de NA peut être liée à la technique de purge du prolongateur avec la solution de NA à 0,5 mg/mL et au volume résiduel du prolongateur (1,5 mL) utilisé dans le montage. Seul le montage historique engendre un tel phénomène. Il apparaît alors que si un prolongateur standard de volume résiduel conséquent est utilisé, il est indispensable de revoir la nature du fluide utilisé pour le purger. On peut préférer purger ce volume de 1,5 mL par le véhicule (ici du SSI) mais toute la problématique de la dynamique des fluides se pose : il va falloir attendre que les 1,5 mL de SSI soient administrés à un débit de 10 mL/h pour que les premières gouttes de NA arrivent à la sortie du prolongateur. Ainsi, le temps nécessaire pour que la NA arrive au patient, et que la concentration de NA dans le prolongateur soit à l'équilibre, atteint théoriquement 9 minutes. La quantité de NA contenue dans le prolongateur et administrée durant le bolus est proportionnelle au volume résiduel du prolongateur. Cette valeur

de masse (Mv) a été définie par Lovich *et al.* [48]. Cette masse augmente avec la concentration et l'augmentation du volume résiduel du système. En conclusion, l'utilisation d'un prolongateur à très faible volume résiduel améliore la précision de la délivrance du médicament lors du démarrage de la perfusion.

Le volume résiduel des dispositifs médicaux a d'importantes conséquences sur l'évolution du débit massique du médicament et sur les temps T1 et T2. D'après les résultats de cette étude, les montages utilisant des prolongateurs à faible volume résiduel permettraient d'atteindre significativement plus rapidement l'état d'équilibre lors de modifications du débit de perfusion. En effet, le faible volume résiduel du Vset+M® (utilisé pour les montages optimisés à débit de SSI variable ou fixe) permet d'atteindre un plateau de débit massique significativement plus rapidement après le début de la perfusion et après chaque changement de débit que lorsqu'on utilise un dispositif avec un plus grand volume résiduel, comme c'est le cas dans le montage historique. Grâce à ces nouveaux dispositifs médicaux spécialement conçus pour les services d'anesthésie-réanimation, on s'affranchit des possibles effets délétères engendrés par un bolus indésirable de médicament [16] tout en optimisant la rapidité de prise en charge du patient.

Les temps T1 et T2 avec les montages simples chariots dilués à 0,5 ou 0,2 mg/mL ne diffèrent pas significativement de ceux des montages optimisés. En revanche, on constate qu'avec le montage simple chariot concentré à 1 mg/mL, nous avons un très grand retard dans la mise en route du PSE ainsi que dans l'obtention de l'état d'équilibre après le démarrage de la perfusion de NA ou après chaque changement de débit. En effet, il a déjà été montré que le délai pour atteindre la valeur cible de délivrance de médicament à l'équilibre était directement lié au volume résiduel et au débit de perfusion [59]. Or, avec une concentration de NA à 1 mg/mL, les débits de perfusion utilisés sont relativement faibles. Le temps nécessaire entre le moment où le débit est modifié et le moment où le médicament est réellement administré au patient, avec le débit massique souhaité, est diminué avec les dispositifs à très faible volume résiduel. Aussi, Lannoy *et al.* [60] ont montré que pendant le traitement de patients par des médicaments injectables avec un débit de 90 mL/h, l'utilisation de prolongateurs à très faible volume résiduel avait réduit de cinq minutes le temps de latence entre le moment où le changement de débit était opéré et le moment où le médicament arrivait effectivement au patient. Ce retard de cinq minutes peut évidemment avoir des conséquences cliniques. Dans notre cas, l'utilisation de prolongateurs à très faible volume résiduel a réduit de dix minutes ce temps par rapport au montage historique et de trois minutes par rapport aux montages simple chariot. Moss *et al.*

[100] ont également constaté que le temps nécessaire pour atteindre 50% de la dose délivrée à l'équilibre après le changement de débit de perfusion n'était pas linéaire mais fonction du diamètre de la tubulure. Nos résultats sont conformes aux données de la littérature. Lovich *et al.* [48] ont proposé deux modèles de représentation des écoulements des fluides où tous deux présentent un temps de latence en réponse à des changements de débit du médicament ou de l'hydratation. Ce temps est proportionnel au volume résiduel du système [101]. Dans l'étude, le dispositif de perfusion était relié à un cathéter court dont le volume interne a été pris en compte dans la détermination du volume résiduel total du montage.

4.3.5. Le débit total de perfusion des montages en double chariot

Le débit total de perfusion a également des conséquences notables sur l'évolution des débits massiques des médicaments perfusés simultanément et sur le temps nécessaire pour obtenir un état d'équilibre après chaque changement de débit. Tout comme Lovich *et al.* [48] l'ont démontré, nos résultats présentent des différences significatives sur le temps T2 (après augmentation de débit) entre les montages historique et optimisé. Les différences sont attribuables à l'utilisation de dispositifs médicaux de volume résiduel différent, comme décrit dans le paragraphe précédent. De la même manière, nos résultats ont montré des différences significatives sur le temps nécessaire pour obtenir un état d'équilibre après diminution de débit (T3) entre les montages optimisés à débit de SSI variable ou fixe. Un retard de trois minutes dans l'obtention de l'état d'équilibre après diminution de débit est constaté dans le montage optimisé double chariot à débit fixe de SSI par rapport au montage optimisé à débit variable. Ce phénomène s'explique également par le débit total de perfusion. Dans le montage optimisé à débit de SSI variable, le débit total de perfusion était toujours égal à 10 mL/h (débit de SSI variable en fonction du débit de perfusion de NA) alors que dans le second montage optimisé, le débit total de perfusion était minimisé avec un débit fixe de SSI à 5 mL/h. Le débit total de perfusion influence aussi le temps de mise en fonctionnement du PSE (T0) parce qu'on a pu noter qu'il fallait le double du temps dans le montage optimisé à débit fixe de SSI par rapport au montage optimisé à débit variable. Par contre, en comparant ces deux montages, le débit total de perfusion n'influence pas le temps T1. Les temps T0 et T1 sont significativement différents entre les montages simples chariots et le montage optimisé à débit variable de SSI. Dans les deux cas, on a noté un retard considérable avec les montages simple chariot. En effet, avec ces

montages, nous avons utilisé des débits de perfusion très faibles à 1 et 2 mL/h respectivement. Le temps T₀ peut dépasser les 50 minutes à 1 mL/h avec certains PSE [15]. Une étude des facteurs influençant la délivrance de substances perfusées à faible débit par PSE a été réalisée *in vitro* sans analyse statistique par Rakza *et al.* [58]. Ainsi, au débit de 0,3 mL/h, l'arrivée du produit en sortie de cathéter dépasse cinq heures.

4.3.6. Les changements de seringues

Le temps de démarrage calculé avec le système simple chariot avec de la NA très concentrée est dix fois supérieur à celui obtenu avec le système contenant de la NA très diluée étant donné les faibles débits utilisés. Mais, nous devons aussi considérer qu'un débit trop élevé nécessite de nombreux changements de seringues et donc une mobilisation accrue du temps infirmier, avec des perturbations hémodynamiques délétères plus fréquentes pour le patient [17,18,57,86,88,89]. Ce phénomène était particulièrement marqué avec l'utilisation du montage à 0,2 mg/mL. Plusieurs auteurs comme De Barbieri *et al.* [86] ont montré que le changement de seringue du médicament pendant une perfusion en continu peut provoquer une variation de la dose de NA perfusée et donc une importante hypotension chez les patients. Ricard *et al.* [57] ont constaté, au travers d'une revue de la littérature, qu'il existait plusieurs façons de réaliser ces changements de seringues. Ces différentes pratiques cohabitent souvent au sein d'un même service. Néanmoins, des variations hémodynamiques sont observées avec les techniques les plus couramment utilisées. Cette problématique a encouragé le développement des montages de perfusion double chariot qui, grâce à l'utilisation d'un prolongateur à très faible volume résiduel, garantissent, en cas de respect des protocoles par les soignants, un débit de perfusion approprié (suffisant pour ne pas entraîner de retard dans la prise en charge, et adapté pour éviter trop de changements de seringues) et une administration du médicament correspondant à la prescription. De plus, ces dispositifs médicaux permettraient l'automatisation du relais grâce à la troisième voie du tripode non utilisée.

4.3.7. Synthèse

Le montage optimisé à débit fixe de SSI semble constituer la méthode optimale pour l'administration de la NA dans le traitement d'urgence en termes de rapidité de réponse de la PAM aux variations de débit. Ce montage, purgé grâce à la fonction de purge automatique du PSE, assure une rapidité de prise en charge et l'absence de pic indésirable. Il conserve la concentration de NA à 0,5 mg/mL actuellement utilisée dans la majorité des services

d'anesthésie-réanimation (évitant les sources d'erreurs dans les procédés de préparation des seringues dans l'urgence) et il permet l'administration la plus précise de la dose de médicament prescrite. La présence du prolongateur à faible volume résiduel optimise le temps pour obtenir l'état d'équilibre après le démarrage de la perfusion, ainsi que la réponse aux changements de débit. Le débit total est suffisamment élevé, grâce au chariot de SSI, pour ne pas causer d'importants retards ou des interruptions dans l'administration du médicament, mais n'est pas trop élevé non plus pour provoquer des changements de seringues trop fréquents.

Les temps d'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de NA (T1) ne sont pas statistiquement différents entre les données cliniques et les données obtenues *in vitro* pour les deux montages optimisés n°2 et n°6. En revanche, les données *in vitro/in vivo* sont statistiquement différentes entre les montages historiques (n°1) et simple chariot à 0,5 mg/mL (n°3). Dans le premier cas, des changements de débit durant la première heure de perfusion ont été constatés. En effet, lors de l'arrivée du bolus de NA chez le patient, l'infirmière diminuait le débit de perfusion pour limiter le pic tensionnel. Ce qui explique que le temps T1 calculé en clinique soit inférieur au T1 mesuré *in vitro*. A contrario, le temps T1 obtenu avec le montage simple chariot est significativement plus grand cliniquement qu'*in vitro*. Dans ce groupe de patients, peu de changements de débits ont été constatés lors de la première heure de perfusion de NA. Si on considère le temps de mise en route du pousse-seringues, le délai d'action de la NA et le temps nécessaire pour atteindre une stabilisation de la PAM, cette variabilité semble s'expliquer par deux paramètres concomitants : l'inertie du système à un faible débit de perfusion dans le montage n°3 et la gravité clinique des patients de ce groupe (score SOFA moyen à 9) retardant probablement leur réponse au traitement.

5. Programme Hospitalier de Recherche Clinique

Le PHRC a été soumis le 26 Janvier 2012 sur la plateforme INNOVARC. Le dossier de PHRC est a été constitué et déposé comme suit.

5.1. Justification scientifique et description générale de la recherche

5.1.1. Contexte

Le mode de perfusion des médicaments adrénérgiques et dopaminérgiques en anesthésie et en réanimation ne fait actuellement l'objet d'aucun consensus. Chaque service de soins dessine le montage qu'il considère comme étant le plus approprié à la perfusion de ces thérapeutiques. Cependant, les conditions de mise en œuvre de la perfusion et notamment le type de montage utilisé impactent directement les variations de débit massique des médicaments perfusés. Certaines phases sont particulièrement critiques : le démarrage de la perfusion et le changement de seringue. Plusieurs travaux récents menés *in vitro* ont montré l'existence de perturbations du débit massique lors de ces phases avec la mise en évidence de retard de perfusion, d'absence de perfusion ou encore de bolus non souhaité. L'importance de ces variations dépend des caractéristiques du montage et du protocole de perfusion. Plusieurs paramètres ont été identifiés : le volume interne des tubulures, la mise en œuvre ou non d'une perfusion simultanée d'un autre médicament, la concentration et le débit du médicament, le protocole de mise en œuvre du relais des seringues. Ces perturbations peuvent être à l'origine d'événements indésirables graves pour le patient, liés aux perturbations hémodynamiques.

5.1.2. Justification de l'étude

Le service de Soins Intensifs Péri-Opératoires (SIPO) du CHRU de Lille est un service comprenant 15 lits, assurant la prise en charge des patients ayant subi une chirurgie digestive, vasculaire ou endocrinienne. Les patients sont hospitalisés aux SIPO dans le cadre d'une chirurgie avec une morbi-mortalité postopératoire importante ou au vue de leurs co-morbidités.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'études similaires portant sur la mise en route des perfusions de catécholamines. Quelques travaux portent sur les changements de seringues de catécholamines [17,18,57,86,89,102].

Cette étude doit permettre de contribuer à la détermination du mode de perfusion préférentiel des catécholamines au sein des services d'anesthésie et de réanimation.

5.2. Objectifs de la recherche

5.2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le mode de perfusion des médicaments adrénergiques et dopaminergiques en anesthésie et en réanimation permettant d'obtenir une réponse hémodynamique rapide, prévisible et sans variation non souhaitée. Dans le cadre de cette étude l'évaluation portera sur la noradrénaline. Les résultats de cette étude doivent permettre d'établir des recommandations pour la pratique médicale pour la réalisation de la perfusion de ces médicaments.

5.2.2. Objectif secondaire

L'objectif secondaire est de caractériser la réponse hémodynamique obtenue en fonction des paramètres inhérents au patient et au protocole de perfusion.

5.3. Conception de la recherche

5.3.1. Critères d'évaluation

5.3.1.1. Critère principal

Le critère de jugement principal est le score temps nécessaire avant d'obtenir une stabilisation de la pression artérielle moyenne ≥ 70 mmHg pendant au minimum 15 minutes lors de l'initiation de la perfusion.

5.3.1.2. Critère(s) secondaire(s)

Les critères secondaires seront le score temps nécessaire avant d'obtenir une stabilisation de la pression artérielle moyenne lors d'un changement de débit de perfusion de la noradrénaline ou du SSI, le pourcentage moyen de variation de la pression artérielle moyenne

lors d'un changement de seringue, le taux d'incidents hémodynamiques défini par une augmentation brutale de la PAM de plus de 20 mmHg et/ou de la fréquence cardiaque de plus de 20 battements/min.

5.3.2. Méthodologie

Il s'agit d'une étude multicentrique prospective randomisée contrôlée comparant quatre modalités de perfusion menée dans un service d'anesthésie ou de réanimation de l'un des cinq centres investigateurs. Chaque patient inclus se verra attribué par randomisation une méthode de perfusion. L'infirmière préparera la seringue et la ligne de perfusion de noradrénaline. Elle indiquera sur le cahier de suivi toutes les interventions réalisées sur la ligne de perfusion et les horaires exacts y correspondant (mise en route de la perfusion, changement de débit de perfusion de la noradrénaline, changement de seringue de la solution de NaCl 0,9% ou de la noradrénaline, durée du sevrage). Le patient bénéficiera de la surveillance habituelle au sein du service et en particulier du monitoring hémodynamique. Les résultats du monitoring hémodynamique, préalablement enregistrés, seront extraits et interprétés par un pharmacien de la pharmacie centrale du CHRU de Lille, à l'aveugle.

5.3.2.1. Equipes participantes

Le Professeur Gilles Lebuffe ainsi que l'ensemble des anesthésistes réanimateurs intervenant au sein de différents services, à savoir les SIPO et le service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Claude Huriez (CHRU de Lille). Les autres équipes participantes sont celles du département d'anesthésie du CHRU de Poitiers, du service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital Louis Mourier (AP-HP), du service de réanimation chirurgicale du CHU de Rennes, du service de réanimation chirurgicale du CHU de Nantes.

5.3.2.2. Déroulement pratique de la recherche

Les inclusions seront effectuées par les investigateurs et leurs équipes médicales. Après compréhension du protocole par le patient et consentement de sa part, celui-ci sera inclus dans le protocole. Les patients seront inclus dans un des quatre groupes de l'étude après randomisation. Le protocole consiste à mettre en œuvre l'une ou l'autre des possibilités de démarrage de la perfusion de noradrénaline par pousse-seringues (groupe montage standard double voies – groupe montage standard simple voie - groupe montage optimisé double voies avec prolongateur à faible volume résiduel – groupe ligne multiperfusion multilumière) et à

enregistrer pendant la durée d'administration des deux premières seringues de noradrénaline les variations des paramètres hémodynamiques et les interventions sur la ligne de perfusion. Cette étude vise à évaluer ces variations lors de la mise en route de la première seringue, lors des changements de débit réalisés pendant la perfusion de la noradrénaline contenue dans cette seringue, ainsi que lors du premier changement de seringue de noradrénaline.

5.3.2.2.1. Durée

La durée prévue pour le recrutement est de 36 mois. La durée de l'étude complète incluant l'analyse des données devrait être de 48 mois. La durée de la participation prévue pour un sujet donné est la durée d'administration de la noradrénaline.

L'essai se terminera lorsque 284 patients auront été inclus, mais il ne devra pas dépasser 36 mois au total. Le promoteur se réserve le droit d'interrompre l'essai en raison d'un défaut d'inclusions. L'étude pourra être arrêtée par décision conjointe de l'autorité compétente, du promoteur ou de l'investigateur coordonnateur.

5.3.2.2.2. Bénéfices et risques prévisibles

Cette étude doit permettre de contribuer à la détermination du mode de perfusion préférentielle de la noradrénaline au sein des services d'anesthésie et de réanimation.

Nous n'attendons pas d'événements indésirables graves.

5.3.2.2.3. Comité de surveillance indépendant

L'étude sera suivie par un comité de surveillance indépendant constitué d'un anesthésiste-réanimateur, un pharmacologue et un méthodologiste.

5.3.2.3. Sélection et exclusion des personnes de la recherche

5.3.2.3.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude seront les patients relevant de soins intensifs péri-opératoires ou de réanimation chirurgicale (CHRU de Lille), de réanimation chirurgicale (CHU de Nantes, Poitiers et Rennes), de réanimation médico-chirurgicale (hôpital Louis Mourier, AP-HP) nécessitant un traitement par noradrénaline porteurs d'un cathéter artériel et d'une voie veineuse centrale bi-lumière.

5.3.2.3.2. Critères de non-inclusion

Seront exclus de l'étude certains types de patients :

- Femme enceinte ou allaitante (un test urinaire de grossesse sera proposé aux femmes en âge de procréer avant inclusion dans l'étude)
- Patient non assuré social
- Patient non consentant pour participer à l'étude
- Patient ne pouvant comprendre l'étude et ses objectifs,
- Patient sous tutelle, curatelle
- Patient sans cathéter artériel
- Patient sans voie veineuse centrale multilumières.

5.3.2.3.3. Critères d'arrêt de participation à l'étude

Chaque sujet pourra sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordonnateur mais aussi par décision d'un co-investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation.

5.3.2.3.4. Possibilité de participation simultanée – Période d'exclusion

Il n'existe pas d'interdiction de participation simultanée à une autre recherche pendant toute la durée de l'essai. Il n'y a pas de période d'exclusion.

5.3.2.4. Procédures étudiées et traitements associés

Quatre types d'assemblage de dispositifs médicaux sont étudiés. Il n'existe pas de comparateur de référence pour une étude de ce type en l'absence de recommandations. Les deux groupes « montage standard » correspondent à des situations habituellement retrouvées dans les services de réanimation et de soins intensifs. Les groupes montages optimisés double voies sur prolongateur trilumières à faible volume résiduel ou sur un prolongateur multilumières correspondent à une possibilité d'optimisation ayant fait l'objet de travaux in vitro démontrant son intérêt dans cette situation.

5.3.2.4.1. Groupe montage standard double voies

La solution de noradrénaline est préparée dans une seringue luer-lock de 50 mL à la concentration de 0,5 mg/mL. La seringue est connectée à un prolongateur simple (tube en

polyéthylène, diamètre interne 1,5 mm, longueur 150 cm). Ce prolongateur est relié à un prolongateur avec un robinet à trois voies (tube en PVC, diamètre interne 2,5 mm, longueur 25 cm). L'ensemble des deux prolongateurs est purgé avec la solution de noradrénaline à l'aide de la fonction purge du pousse-seringues. Une deuxième seringue luer-lock de 50 mL est remplie avec une solution de NaCl à 0,9% (SSI). Cette seringue est connectée à un prolongateur simple (tube en polyéthylène, diamètre interne 1,5 mm, longueur 150 cm). Ce deuxième prolongateur est purgé avec le SSI à l'aide de la fonction purge du pousse-seringues. Le deuxième prolongateur est connecté au robinet à trois voies pour une perfusion simultanée des deux médicaments en Y. Ce montage est connecté à la voie proximale du cathéter veineux central multilumières. Le débit initial de noradrénaline est fixé en fonction de la prescription médicale. Le débit de SSI est fixé à 5 mL/h (Figure 36).

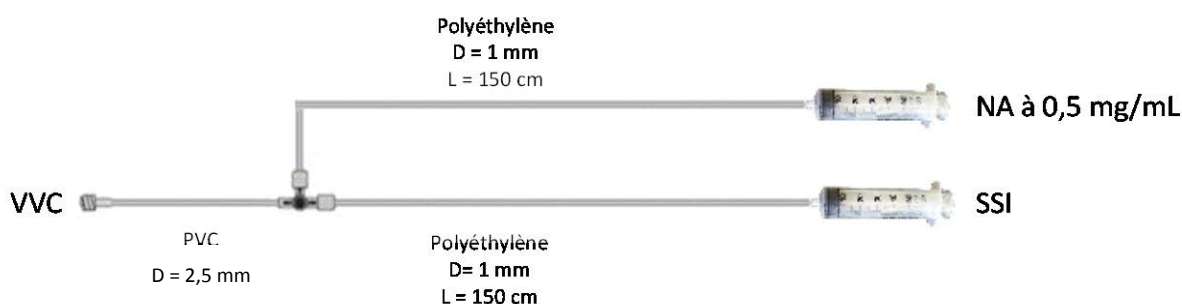


Figure 36 : Montage standard double voies de noradrénaline

5.3.2.4.2. Groupe montage standard simple voie

La solution de noradrénaline est préparée dans une seringue luer-lock de 50 mL à la concentration de 0,5 mg/mL. La seringue est connectée à un prolongateur simple (tube en polyéthylène, diamètre 1,5mm, longueur 150 cm). Le prolongateur est purgé avec la solution de noradrénaline à l'aide de la fonction purge du pousse-seringues. Le prolongateur est connecté directement au cathéter veineux central multilumières du patient. Le débit initial de noradrénaline est fixé en fonction de la prescription médicale (Figure 37).



Figure 37 : Montage standard simple voie de noradrénaline

5.3.2.4.3. Groupe montage optimisé double voies sur prolongateur trilumières à faible volume résiduel

La solution de noradrénaline est préparée dans une seringue luer-lock de 50 mL à la concentration de 0,5 mg/mL. La seringue est connectée à un prolongateur simple (tube en polyéthylène, diamètre 1,5 mm, longueur 150 cm). Ce prolongateur est relié à une des deux voies à très faible volume interne du prolongateur trilumières (Vset+M, Doran International). L'ensemble est purgé avec la solution de noradrénaline à l'aide de la fonction purge du pousse-seringues. Une deuxième seringue luer-lock de 50 mL remplie de SSI est connectée à un prolongateur simple (tube en polypropylène, diamètre 1,5 mm, longueur 150 cm). Ce deuxième prolongateur est purgé avec le SSI à l'aide de la fonction purge du pousse-seringues. Ce prolongateur est connecté à la voie principale du Vset+M qui est munie d'une valve anti-retour. La troisième tubulure du Vset+M ne nécessite pas d'être clampée et peut servir au protocole de relais de seringue lors des changements de seringues de noradrénaline. Ce montage est connecté au cathéter veineux central multilumières. Le débit initial de noradrénaline est fixé en fonction de la prescription médicale. Le débit de SSI est fixé à 5 mL/h (Figure 38).

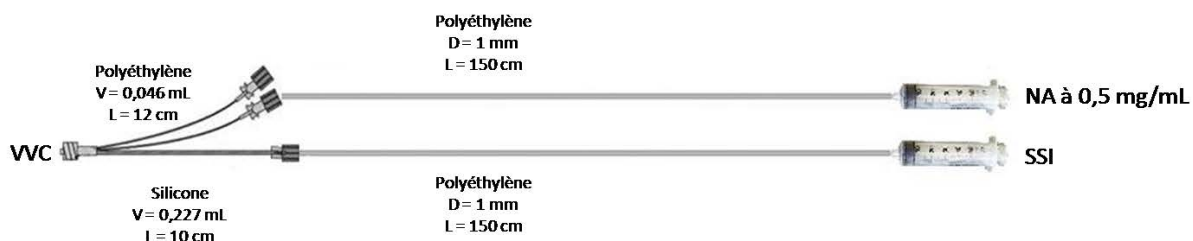


Figure 38 : Montage optimisé double voies sur prolongateur trilumières à faible volume résiduel de noradrénaline

5.3.2.4.4. Groupe montage optimisé multilumières

Dans ce groupe, le prolongateur et la rampe de robinets sont remplacés par un dispositif médical de perfusion multilumières (Edelvaiss-Multiline-8, Doran International, Toussieu, France). Ce prolongateur pré-purgé est constitué de huit accès connectés au neuf lumières distinctes au sein d'une unique tubulure de 150 cm de long. Sept de ces accès ont un volume résiduel de 0,9 mL, et un des accès est relié à deux lumières de la tubulure, pour un volume mort total de 2,9 mL (lumières centrale et périphérique, voie HF). Chacun des sept autres accès est connecté à une lumière en périphérie de la lumière centrale.

La solution de NaCl 0,9% est préparée dans une seringue luer-lock de 50 mL et est connectée à un prolongateur simple en polyéthylène (diamètre 1,5 mm, longueur 150 cm, Vygon®). Ce prolongateur est relié à la voie principale d'hydratation du dispositif multilumières (Figure 39).

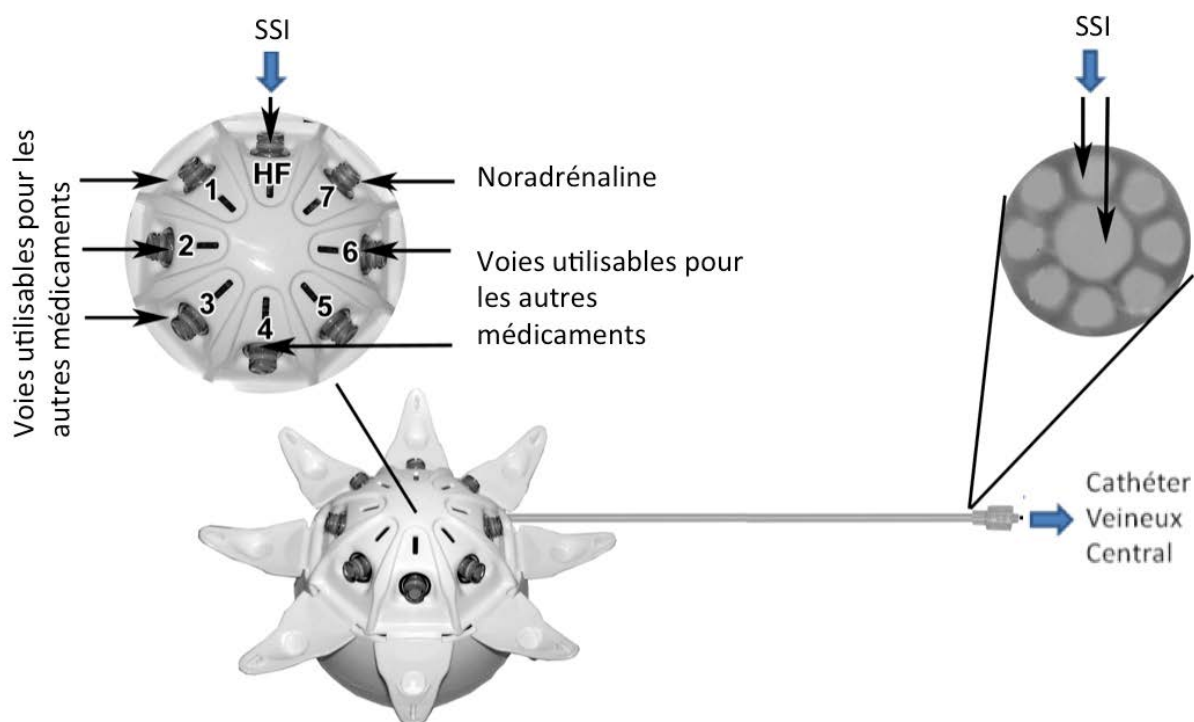


Figure 39 : Montage optimisé multilumières de noradrénaline

Pour chacun de ces quatre montages, la solution de noradrénaline est préparée dans une seringue luer-lock de 50 mL à la concentration de 0,5 mg/mL. La seringue est connectée à un prolongateur simple en polyéthylène (diamètre 1,5 mm, longueur 150 cm, Vygon®). Ce prolongateur est relié à l'un des sept accès du prolongateur multilumières. L'infirmière purge automatiquement le prolongateur avec la solution d'insuline à l'aide de la fonction purge du pousse-seringues. L'infirmière programme le débit du pousse-seringues (Pilote A2 ou station de perfusion Orchestra, Fresenius Vial® ; Alaris GS, Carefusion®) contenant la seringue de noradrénaline afin d'obtenir le débit massique prescrit par le médecin. Le débit de la solution de NaCl à 0,9% est fixé à 5 mL/h.

5.3.2.4.5. Traitements associés

Le patient pourra bénéficier de l'ensemble des traitements nécessaires à sa prise en charge et notamment l'administration de traitements concomitants influant sur la pression artérielle moyenne :

- antihypertenseurs
- antiarythmiques
- diurétiques
- hypnotiques
- solutions de remplissage

La prise concomitante de ces traitements sera enregistrée et prise en compte lors de l'analyse des résultats. Les quantités de liquide de remplissage administrées au patient avant et pendant la durée de perfusion de noradrénaline devront être comptabilisées.

5.3.2.4.6. Monitoring hémodynamique

Le patient doit être porteur d'un cathéter artériel posé avant la mise en route de la noradrénaline et connecté à un dispositif de monitoring hémodynamique.

Il est nécessaire d'enregistrer, grâce au moniteur du patient, les variations hémodynamiques (fréquence cardiaque et pression artérielle moyenne) pendant la durée d'administration de la noradrénaline.

5.3.2.5. Statistiques

5.3.2.5.1. Calcul du nombre de sujets

L'objectif principal est de déterminer le mode de perfusion de la noradrénaline permettant d'obtenir une réponse hémodynamique rapide, prévisible et sans variation non souhaitée. Le critère de jugement principal est le temps nécessaire avant d'obtenir une stabilisation de la pression artérielle moyenne ≥ 70 mmHg pendant au minimum 15 minutes lors de l'initiation de la perfusion. Ce critère sera comparé selon les 4 groupes par une analyse de la variance. Pour répondre à l'objectif principal, nous ferons toutes les comparaisons 2 à 2 et nous devons contrôler la puissance et le risque première espèce. D'après une étude préliminaire interne non publiée, nous pouvons estimer la plus petite différence à détecter entre les groupes à 10 et la déviation standard du critère de jugement à 11. En considérant un risque de premier contrôle de

5%, une puissance de 80%, en utilisant la méthode de Tuckey pour la correction du risque de première espèce associé aux 6 comparaisons effectuées [103], il faut recruter 71 sujets par groupe, soit 284 patients au total (logiciel PASS 2008).

Le temps nécessaire avant d'obtenir une stabilisation de la pression artérielle moyenne lors d'un changement de débit de perfusion de la noradrénaline ou du SSI, le pourcentage moyen de variation de la pression artérielle moyenne lors d'un changement de seringue, le taux d'incidents hémodynamiques défini par une augmentation brutale de la PAM de plus de 20 mmHg et/ou de la fréquence cardiaque de plus de 20 battements/min.

5.3.2.5.2. Randomisation

La randomisation sera réalisée par centre. Chaque centre aura une randomisation par bloc de 6 patients pour les 4 techniques. Les blocs seront alloués par centre et de manière aléatoire grâce à une table de randomisation fournie par le promoteur. Ce système de randomisation nous permettra de simplifier l'inclusion des patients et de ne pas avoir de système d'enveloppes ou de randomisation centralisée.

5.3.2.5.3. Méthode d'analyse

Les variables numériques seront décrites par les moyennes, déviations standard, médianes et quartiles. La normalité des distributions sera testée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et les pourcentages.

5.3.2.5.3.1 Objectif principal

Les temps moyens nécessaires avant d'obtenir une stabilisation de la pression artérielle moyenne seront comparés selon les groupes en utilisant une analyse de la variance à un facteur (le facteur groupe). Les comparaisons 2 à 2 seront effectuées avec la correction du risque de première espèce par la méthode de Tuckey. Nous calculerons les intervalles de confiance à 95% des différences entre les groupes.

5.3.2.5.3.2 Objectifs secondaires

La méthode employée pour l'analyse du critère principal sera répétée sur les critères numériques secondaires. Pour les critères qualitatifs, nous emploierons le test du Chi-deux (ou de Fisher exact) avec une correction de Bonferroni.

Les analyses statistiques seront effectuées avec le logiciel SAS sous la responsabilité du Pr Alain Duhamel (Unité de Biostatistiques, pôle de Santé Publique, CHRU Lille)

5.3.2.6. Résultats attendus et implications possibles

Cette étude doit permettre de contribuer à la détermination du mode de perfusion préférentiel de la noradrénaline au sein des services de soins intensifs péri-opératoires, d'anesthésie ou de réanimations médico-chirurgicales.

5.4. Résultats de l'expertise du dossier

Les avis d'expertise sont consignés en annexes 1 et 2.

5.4.1. Opinion des experts

Le premier expert a estimé qu'il s'agissait « d'une étude originale qui pourrait apporter un arbitrage clair dans un domaine où l'habitude et les idées préconçues régissent la pratique quotidienne de dizaines de milliers de patients par an. Le protocole est bien décrit, l'aspect méthodologique clair, le plan expérimental ne pose pas de problème. Les investigateurs ne devraient pas avoir de difficulté à mener cette étude à bout et de la publier dans une revue de haut niveau pour la spécialité de l'anesthésie-réanimation, avec un impact factor supérieur à 5. Un seul doute sur le plan méthodologique. Le relais entre deux seringues de noradrénaline est une période à haut risque, ..., donc si la voie d'administration et le mode d'administration sont des éléments fondamentaux, il semble difficile de s'affranchir de la problématique du relais. En monocentrique, ce point ne poserait pas de problème, mais sur une étude multicentrique, même avec une randomisation par centre, il y a peu de chance que l'impact de la procédure de relais soit négligeable. Il est donc dommage qu'aucune procédure standardisée de relais entre les seringues de noradrénaline n'ait été décidée sur la durée du protocole. Il s'agit donc d'un travail très intéressant pour la spécialité dont les résultats changeront et amélioreront les pratiques pour de très nombreux patients. Il faut comprendre que la noradrénaline est probablement la molécule la plus prescrite dans les services de réanimation, avec un index thérapeutique des plus faibles, justifiant au plus vite des recommandations factuelles que permettront, sans aucun doute, les résultats de cette étude ».

Le second expert a plus volontiers discuté la méthodologie de l'étude. L'absence de borne haute concernant le critère principal semble être un point négatif dans la méthodologie

envisagée pour cette étude multicentrique. Là encore, la notion des relais non abordée alors que cela représente « un des moments où les accidents d'hypotension ou d'hypertension sont possibles » tandis qu'il n'existe « qu'une seule initiation de perfusion de noradrénaline mais de multiples seringues » nous incite à reconsidérer une partie de la méthodologie de l'étude. L'évaluation du nouveau dispositif de perfusion Edelvaiss Multiline-8 (ML-8) étonne cet expert. Or, justement, ce dispositif innovant a pour objectif de dédier une voie de perfusion pour chacune des thérapeutiques administrées via le ML-8. Il avait été décidé de construire un groupe ML-8 afin d'évaluer la possibilité d'administrer des catécholamines via ce ML-8 lorsque l'on disposait d'un CVC monolumière. Ainsi, cela permettrait de limiter le risque infectieux consécutif à la nécessité de poser un nouveau CVC bi-lumières lorsqu'un patient nécessite l'administration de catécholamines. Par ailleurs, l'expert a estimé que les critères de jugement secondaires étaient insuffisamment décrits, notamment sur la notion de variation de la pression artérielle.

5.4.2. Les suites

Les commentaires des experts ayant évalué le dossier nous ont incités à améliorer la méthodologie et soumettre à nouveau ce projet de recherche biomédicale multicentrique à un PHRC interrégional, en intégrant le volet « relais de seringues » dans les critères secondaires. En parallèle, des études en laboratoire sont en cours de réalisation afin de comparer l'ensemble des techniques de relais de seringues pratiquées par les équipes soignantes, avec pour objectif d'évaluer ces différentes méthodes en clinique par une étude randomisée monocentrique.

TROISIEME PARTIE
ADMINISTRATION DE
L'INSULINE -
EXEMPLE DE MEDICAMENT
PERFUSE SUR VOIE DISTALE

1. Introduction

La voie principale d'administration des thérapeutiques reste la voie distale d'un CVC. De nombreux médicaments sont couramment perfusés sur cette voie chez des patients relevant d'une prise en charge d'anesthésie-réanimation. Nous avons sélectionné un médicament très largement utilisé – l'insuline – dont l'effet peut être facilement apprécié par une mesure sanguine, capillaire ou interstitielle du glucose. Un protocole de recherche biomédicale a été établi afin d'étudier la variabilité glycémique des patients en soins intensifs péri-opératoires lors de l'administration d'insuline selon deux montages de perfusion.

Il y a une dizaine d'années, deux grandes études ont démontré l'intérêt d'administrer de l'insuline en continu, de façon stricte dans le but de réguler au mieux la glycémie des patients post-chirurgicaux. Néanmoins, un an après une autre équipe venait contredire les résultats de Van Den Berghe *et al.* [104]. L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont des manifestations communes lors de pathologies sévères. Elles sont souvent associées à des effets secondaires [105–108].

L'acte chirurgical constitue un stress qui induit une hyperglycémie dont l'intensité est fonction du type de chirurgie, de l'agressivité du geste et de sa durée [109]. Un grand nombre d'études sur le contrôle glycémique ont donc été menées au cours de la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle [109–112]. Bien que le principal mécanisme de l'hyperglycémie péri-opératoire soit une insulino-résistance des tissus périphériques, d'autres phénomènes comme une stimulation de la production endogène de glucose, une augmentation de la résorption rénale de glucose ou une diminution de la clairance du glucose semblent également contribuer à sa survenue [113]. Les hormones de stress (le glucagon, le cortisol et les catécholamines) et des médiateurs de l'inflammation (les interleukines 1 et 6) libérés au cours du stress chirurgical semblent avoir un rôle prépondérant dans la genèse de l'insulinorésistance péri-opératoire. Cette dernière, qui existe rapidement après quelques heures de chirurgie et peut perdurer plusieurs jours après l'acte chirurgical, implique initialement les tissus périphériques insulino-dépendants (les muscles squelettiques et le tissu adipeux). Les pertes sanguines péri-opératoires ainsi que l'immobilisation prolongée, affectant l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques, accentuent l'insulino-résistance péri-opératoire. Enfin, le jeûne péri-opératoire prolongé, outre l'inconfort qu'il provoque, induit une diminution des stocks de glycogène hépatique et une accentuation de la néoglucogenèse, du métabolisme lipidique et

protéique. Il aggrave donc l'insulino-résistance péri-opératoire. Ainsi, plusieurs interventions vont pouvoir moduler favorablement l'insulino-résistance péri-opératoire comme la lutte contre l'hypothermie, l'analgésie volontiers multimodale qui va permettre une reprise de transit plus rapide, la limitation des pertes sanguines, la déambulation précoce et l'intervention chirurgicale mini-invasive en permettant de limiter le dommage tissulaire. Différents mécanismes d'action ont été évoqués dans la littérature : prévention de la dysfonction immunitaire [114], réduction de l'inflammation systémique [115], protection de l'endothélium [116,117] ainsi que de la fonction et de l'ultrastructure mitochondriales [118]. Cela montre tout l'intérêt de contrôler précisément la glycémie des patients relevant de soins péri-opératoires.

Plusieurs études récentes ont mise en évidence l'association entre la dysrégulation glycémique et la morbi-mortalité. Elles montrent que la survenue d'hypoglycémie, même mineure, ou d'hyperglycémie sont associées à une évolution défavorable. Dans ces travaux, l'effet était plus marqué en cas d'associations entre hypoglycémie et hyperglycémie (102–105). C'est donc la survenue d'excursions glycémiques en dehors de bornes définies qui semblerait être associé à une augmentation de la morbi-mortalité. Ce phénomène est retrouvé dans une étude de Signal *et al.* [120]. Les groupes ayant le moins d'excursions glycémiques hors des bornes avaient la meilleure survie. Il semble nécessaire de limiter la survenue de ces évènements, et d'assurer une meilleure stabilité des glycémies.

La variabilité glycémique est donc devenue une voie de recherche actuelle sur le sujet [121–124]. Les études récentes montrent une relation entre l'augmentation de la variabilité glycémique, de la glycémie moyenne et de la mortalité de façon significative [121].

Depuis les études de 2009, le contrôle strict de la glycémie est délaissé au profit du contrôle modéré de la glycémie avec des objectifs moins stricts (90-140 mg/dl). En effet, l'utilisation d'un objectif glycémique modéré est associé à moins d'hypoglycémies et à une moindre morbi-mortalité qu'à celle du contrôle glycémique strict [125,126].

L'impact du statut diabétique en unités de soins intensifs (USI) a suscité plusieurs interrogations. Les deux principales études sur le sujet ont été menées par Krinsley *et al.* [127,128]. Une revue de la littérature montre que l'hyperglycémie augmente la mortalité, surtout chez les patients non-diabétiques pour un même niveau d'hyperglycémie par rapport aux patients diabétiques. L'hypothèse étant un probable réajustement physiologique chronique vers l'hyperglycémie chez les patients diabétiques [129]. Une étude de cohorte internationale portant

sur plus de 44000 patients démontrait une moindre mortalité des diabétiques en unités de soins intensifs par rapport aux non diabétiques. La survenue d'au moins un épisode d'hypoglycémie modérée était associée à l'augmentation de la mortalité de façon significative peu importe le statut diabétique. L'augmentation de la variabilité glycémique était associée de façon indépendante à la mortalité chez les non diabétiques seulement. Les bornes optimales de glycémie, en termes de survie, étaient entre 80 et 140 mg/dL pour les non-diabétiques et entre 110 et 140 mg/dL pour les diabétiques [130].

Les nouveaux objectifs et moyens de contrôle de la glycémie qui s'imposent de nos jours au fil des études sont plus nombreux et moins simplistes qu'auparavant. Ces objectifs correspondent aux trois axes du contrôle du glucose ou « trépied du contrôle glycémique ». Il s'agit tout d'abord d'un objectif glycémique modéré adapté au profil du patient (statut diabétique ou non). Ensuite, il doit être associé à une faible variabilité glycémique. Et, finalement, il faut éviter toute hypo- ou hyperglycémie [130,131].

Ces nouveaux objectifs étant posés, il apparaît alors la question de leur mise en œuvre. Cette problématique suggère l'importance d'un protocole d'insulinothérapie efficient et d'un monitoring optimal de la glycémie.

Lorsque l'on consulte la littérature sur le sujet, notamment une revue exhaustive de la littérature sur les modalités de l'insulinothérapie et du monitoring du glucose en soins intensifs parue fin 2012, on s'aperçoit que chaque service de soins intensifs possède son propre protocole d'insulinothérapie et de surveillance glycémique [131]. Il existe donc une grande hétérogénéité des pratiques que ce soit au niveau du matériel utilisé, des protocoles en vigueur, des intervalles de surveillance et des objectifs thérapeutiques.

Bien que l'impact des recommandations produites par les auteurs de cette revue de la littérature ne soit que faible ou modérée, celles-ci soulignent l'importance d'une surveillance rapprochée du taux de glucose en cas d'insulinothérapie intraveineuse, qui doit être considérée comme une thérapeutique à risque. Malgré la classification par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de l'administration de l'insuline comme étant un médicament qui ne devrait jamais engendrer un événement indésirable grave, son utilisation en perfusion continue dans un service d'anesthésie-réanimation, où la fréquence souhaitée de surveillance de la glycémie n'est pas réalisable, impose de limiter au maximum l'iatrogénie induite par cette thérapeutique.

2. Généralités sur l'insuline

2.1. Présentation galénique

L'insuline commercialisée se présente sous forme de solution injectable à 100 UI/mL en flacon transparent de 10 mL. La conservation en flacon clos se fait à température contrôlée entre 2 et 8°C jusqu'à péremption du produit, ou six semaines à température ambiante n'excédant pas 25°C protégé de la lumière [67].

L'insuline est une hormone bipeptidique (masse moléculaire de 5800 Daltons environ) synthétisée au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Elle est déversée dans la circulation en cas d'augmentation de la concentration plasmatique en glucose. Elle réagit avec des récepteurs spécifiques présents dans la membrane cellulaire de différents tissus (muscles squelettiques et cardiaque, tissu graisseux, foie) et stimule différents processus intracellulaires qui augmentent la perméabilité membranaire au glucose, aux acides aminés, aux acides gras, au potassium et au magnésium. Ainsi, l'insuline stimule l'incorporation de ces substances dans les cellules des tissus.

L'insuline est une hormone anabolique. Ainsi, la synthèse de glycogène et la lipogenèse sont augmentées. Les réactions cataboliques, comme la protéolyse par transformation des protéines en glucose, sont en revanche déprimées.

L'insuline circulante native, comme celle injectée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, a une demi-vie de 10 minutes. Liée à son récepteur, sa demi-vie est d'environ 40 minutes. Ainsi l'effet de l'insuline est plus long que sa présence plasmatique. Jusqu'à 6 UI d'insuline peuvent être fixées par heure ; un dépassement éventuel de cette valeur est rapidement éliminé par le rein et le foie et n'a pas d'effet. C'est la raison pour laquelle, en cas d'administration continue d'insuline, un débit supérieur à 6 UI par heure n'est d'aucune utilité. La quantité d'insuline stockée dans le pancréas correspond, dans des conditions métaboliques physiologiques, à environ 80 UI, dont seule la moitié est nécessaire quotidiennement [132].

L'insuline humaine ainsi que les analogues sont aujourd'hui produits uniquement par voie recombinante. Pour un traitement d'urgence, on utilise exclusivement de l'insuline (humaine ou analogue) en IV, d'action brève ou très brève (insuline normale ou d'action rapide avec un délai d'action de 5 à 10 minutes et d'une durée d'action d'environ 1h après une administration IV).

La principale utilisation de l'insuline est le traitement du diabète de type I. Cependant, il est courant en milieu hospitalier, de recourir temporairement à cette thérapeutique afin de maintenir les patients stables lorsqu'ils sont dans l'incapacité de prendre de la nourriture par voie orale (période péri-opératoire). L'insuline est notamment utilisée au cours du déséquilibre glycémique péri-opératoire. L'insuline a un rôle permissif sur l'entrée du potassium dans les cellules en stimulant l'entrée de sodium dans la cellule par l'échangeur Na^+/K^+ membranaire. L'élévation du sodium intracellulaire stimule secondairement la NaK ATPase, ce qui entraîne une entrée nette de potassium dans la cellule. De ce fait, face à une hyperkaliémie, il est courant d'administrer simultanément de l'insuline (pour les effets hypokaliémisants) et du glucose (pour contrecarrer l'effet hypoglycémiant de l'insuline) [133].

2.2. Effets secondaires de l'insulinothérapie

L'effet secondaire le plus largement rencontré lors d'une insulinothérapie est l'hypoglycémie. Elle se traduit, pour des hypoglycémies sévères (glycémie < 40 mg/dL), par la survenue d'œdème cérébral cytotoxique par déficit en glucose cérébral provoquant désorientation, perte de conscience, convulsions, ainsi que par une hyperactivité sympathique réactionnelle engendrant, entre autres, une tachycardie. L'insulinothérapie peut également provoquer une hypokaliémie selon le mécanisme décrit ci-dessus [132].

Les réactions allergiques sont très rares. Elles sont de deux types :

- Locale : sans importance pour le traitement aigu
- Systémique : elle repose essentiellement sur des impuretés contenues dans la solution. Ce phénomène se produit très rarement, surtout pour l'insuline humaine.

2.3. Modalités de préparation d'une seringue pour administration intraveineuse continue

Selon des recommandations de Bonnes Pratiques, chez l'adulte, seules les solutions contenant 1 UI/mL doivent être préparées [134]. Il est recommandé de diluer la solution à 100 UI/mL dans du NaCl 0,9% de façon à obtenir une concentration de 1 UI/mL pour l'administration intraveineuse. Il est clairement recommandé de ne pas utiliser la solution si elle n'est pas absolument limpide [132]. L'adsorption d'insuline sur les poches en PVC est largement décrite

dans la littérature. C'est pourquoi il est fortement recommandé d'utiliser des seringues en polypropylène. Le protocole de préparation consiste à remplir une seringue adaptée à un PSE par 49,5 mL de NaCl 0,9% et prélever 50 unités (soit 0,5 mL) d'insuline dans une seringue à insuline et de l'ajouter à la première seringue contenant la solution saline. Il est ensuite conseillé de boucher la seringue et de bien mélanger de façon à obtenir une concentration homogène de 1 UI/mL. La solution doit être limpide et transparente. Il est recommandé d'inspecter visuellement l'absence de particule ou de coloration avant de procéder à l'administration. Le cas échéant la seringue doit être détruite. La solution doit être préparée extemporanément avec une stabilité validée à 24 heures à température ambiante [134].

Il arrive cependant des situations cliniques où l'infirmier est contraint de préparer des seringues contenant une insuline plus diluée ou plus concentrée. En effet, bien que l'on ne tienne pas compte des dilutions pédiatriques, il est courant qu'un patient nécessite de telles doses d'insuline que la seringue serait à renouveler trop souvent. C'est alors que l'infirmier a pour habitude de préparer des seringues à 2 UI/mL pour permettre de continuer à administrer à un débit classique. *A contrario*, lorsque les besoins en insuline du patient sont très faibles, il est habituel de diluer l'insuline à 0,5 UI/mL afin de perfuser à des débits qui satisfont aux caractéristiques des PSE, généralement à un débit supérieur à 1 mL/h.

Il est nécessaire de suivre le taux de glucose très régulièrement afin d'atteindre une efficacité et un dosage appropriés. Il faut toujours surveiller la survenue d'hypoglycémie. Deux unités d'expression du taux de glucose sanguin sont utilisés en pratique : le mmol/L et le mg/dL (ou g/L). A savoir que 1 mg/dL correspond à 0,0555 mmol/L.

Le tableau 20 représente un exemple de protocole d'administration de l'insuline intraveineuse en continu.

Glucose capillaire (mmol/L)	Débit d'administration de l'insuline (UI/h)
0 – 4	0,5
4,1 – 7	1
7,1 – 11	2
11,1 – 14	3
14,1 – 17	4
17,1 – 20	5
> 20	6

Tableau 20 : Exemple de protocole d'administration pour une perfusion d'insuline à dose variable, d'après l'Injectable drugs guide [134]

En revanche, dans un ouvrage dédié à l'administration des thérapeutiques dans des services de soins intensifs, les cibles sont légèrement différentes (tableau 21). Il est donc très important de déterminer le protocole d'adaptation du débit d'administration de l'insuline en fonction du profil patient du service, en privilégiant une seule et unique méthode de préparation de la seringue, à une seule concentration, dans un unique diluant (NaCl 0,9%), avec une fréquence de renouvellement de la seringue clairement établi.

Glucose sanguin (mmol/L)	Débit d'administration (UI/h)
< 3,5	0
3,6 – 5,5	1
5,6 – 7,0	2
7,1 – 9,0	3
9,1 – 11,0	4
11,1 – 17,0	5
> 17,0	6

Tableau 21 : Protocole d'administration de l'insuline chez des patients relevant de soins intensifs, d'après Paw et Shulman [135]

2.4. Les modalités de surveillance du glucose

La technique de mesure du taux de glucose à privilégier restera toujours la mesure dans le sang artériel ou le sang veineux. Toutefois, en pratique il est difficilement envisageable d'attendre qu'un prélèvement sanguin ne soit envoyé pour analyse au laboratoire de l'hôpital et que le médecin attende patiemment le résultat avant d'agir face à des signes d'hypoglycémie, par exemple. Il existe donc une autre technique rapide et fiable de mesure du taux de glucose dans le sang : la mesure de la glycémie capillaire.

La mesure de la glycémie peut s'effectuer selon différentes techniques, y compris la spectrométrie de masse ou la spectroscopie par infrarouge qui sont les techniques de référence. Néanmoins, en routine, cette mesure est réalisée à l'aide de 3 types d'appareils : l'automate du laboratoire central de biochimie, l'analyseur de gaz du sang et le lecteur de glycémie portable au lit du malade. Ces analyses utilisent sur des méthodes enzymatiques permettant de quantifier la glycémie. Les automates des laboratoires de biochimie utilisent préférentiellement l'hexokinase, dont la réaction ne va provoquer que peu d'interférences avec le plasma. Les analyseurs de gaz du sang mesurent simultanément le pH, la PO₂, la PCO₂, les bicarbonates, la glycémie et d'autres composés sanguins à partir d'un échantillon.

La glycémie est mesurée par méthode enzymatique, souvent via la glucose-déshydrogénase, et la technique est habituellement considérée comme satisfaisante.

Mais la méthode la plus couramment utilisée en réanimation reste la mesure par lecteur de glycémie portable, utilisant soit la glucose-déshydrogénase, soit la glucoseoxydase, le tout couplé à un détecteur ampérométrique, ceci afin de mesurer la glycémie de manière rapprochée dans le temps, à l'aide de prélèvements capillaires. Pourtant il existe un risque non négligeable d'imprécisions, en particulier en réanimation, du fait de nombreuses interférences physico-chimiques possibles (dépendant de l'enzyme utilisée), de l'interaction avec certains médicaments, des variations de concentration en glucose selon le site de prélèvement (capillaire, artériel ou veineux) et l'état circulatoire du patient, et de la survenue d'hypoglycémies où la validation des mesures peut être sujette à caution. En plus de toutes ces considérations techniques, il est nécessaire de bien évaluer l'impact clinique des mesures faites et les éventuels biais existants selon la méthode de mesure. La mise au point d'outils statistiques précis a permis une évaluation de la performance des différents lecteurs de glycémie à disposition, en

rapportant les résultats à des normes d'agrément édictées par plusieurs sociétés internationales [136]. Le risque d'hypoglycémie, et de toutes ses conséquences cliniques, fait qu'il est primordial de s'assurer de la fiabilité de la mesure de la glycémie capillaire et de trouver une technique alternative si nécessaire, tout en conservant un système simple et rapide en comparaison à la technique de référence qu'est la mesure de la glycémie au laboratoire. Plusieurs études ont évalué l'agrément de la glycémie capillaire vis-à-vis de la glycémie veineuse [137–139] ou de la glycémie artérielle [140] et certaines ont même cherché à évaluer l'intérêt de la mesure de la glycémie artérielle sur lecteur portable [141,142].

Le véritable enjeu dans l'optimisation de l'insulinothérapie en soins intensifs, vient de l'amélioration des modalités d'administration de l'insuline, de l'adéquation des algorithmes d'insulinothérapie à la pratique des soignants, mais il convient aussi de s'assurer de la fiabilité et de la reproductibilité des méthodes de mesure de la glycémie [143].

2.5. L'insuline en unité de soins intensifs

L'insuline joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme carboné, protéique et lipidique. L'hyperglycémie et l'insulino-résistance sont classiquement rencontrés chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI), même s'ils n'ont jamais présenté auparavant de diabète. Deux études ont montré que le contrôle glycémique strict (taux de glucose compris entre 4,4 et 6,1 mmol/L) réduisait la mortalité des patients demeurant hospitalisés plus de trois jours en USI. L'incidence des complications comme la septicémie, l'insuffisance rénale aiguë, la polyneuropathie du patient d'USI, est alors réduite [104,144]. Cependant de nombreux centres ont estimé comme problématique ce contrôle glycémique strict en raison du risque important d'hypoglycémie. D'ailleurs l'étude NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Regulation), menée en 2009, rapportait une augmentation de la mortalité lors de la pratique du contrôle glycémique strict [145].

Seules trois indications sont retenues spécifiquement pour la prise en charge de patients d'USI par l'insuline : l'hyperglycémie, le contrôle glycémique strict, le traitement de l'hyperkaliémie. Une surveillance toutes les deux heures est recommandée, jusqu'à stabilisation de la glycémie, avec ensuite une surveillance toutes les quatre heures. Le potassium sérique doit être mesuré toutes les 12 heures.

Il est fortement recommandé de surveiller la glycémie des patients lorsque ceux-ci sont transférés dans des services pour y subir un scanner par exemple. En effet, si le patient reçoit une perfusion d'insuline pendant une nutrition parentérale, si cette nutrition est arrêtée durant l'examen du patient, il sera nécessaire de diminuer le débit d'administration d'insuline à son retour et de procéder à nouveau à une surveillance rapprochée de la glycémie dans le but de limiter la survenue de phénomènes d'hypoglycémie [135].

Les nombreuses contradictions, évoquées précédemment, concernant le bien-fondé d'un contrôle strict de la glycémie amènent à envisager une explication qui n'a encore jamais été abordée jusqu'ici dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée : la ligne de perfusion de l'insuline. La variabilité glycémique pourrait aisément être corrélée à une mauvaise administration de l'insuline, qui provoque une instabilité glycémique chez le patient. C'est pourquoi l'insuline représente un médicament idéal afin d'évaluer la performance de la ligne de perfusion. En parvenant à limiter la variabilité glycémique, le montage de perfusion pourra alors être considéré comme optimisé par rapport au montage classique de perfusion sur voie distale de CVC.

3. Protocole de recherche biomédicale GLAIVE

Le protocole GLAIVE (**GL**ycémie **Ad**ministration **Insuline** **V**ariabilité **E**tude) est un protocole de recherche biomédicale (Eudract n°2012-A00188-35), dont le promoteur est le CHRU de Lille, ayant reçu l'autorisation de l'ex AFSSaPS, actuellement ANSM, qui vise à étudier la variabilité glycémique des patients en soins intensifs péri-opératoires lors de l'administration d'insuline selon deux montages de perfusion. Il s'agit d'une recherche biomédicale prospective contrôlée randomisée en deux groupes parallèles comparant deux modalités de perfusion, menée dans un service de soins intensifs péri-opératoires du CHRU de Lille. Chaque patient inclus s'est vu attribué par randomisation une des deux méthodes de perfusion.

Le Pr Gilles Lebuffe est l'investigateur principal. Le protocole a débuté en Septembre 2012 et a duré 15 mois.

3.1. Justification scientifique et description générale de la recherche

3.1.1. Contexte

Les conditions de mise en œuvre de la perfusion et notamment le type de montage utilisé affectent directement les variations de débit massique des médicaments perfusés. Certaines phases sont particulièrement critiques : le démarrage de la perfusion et le changement de seringue.

Plusieurs travaux menés *in vitro* ont montré l'existence de perturbations du débit massique lors de ces phases [13,48]. L'importance de ces perturbations varie selon les caractéristiques du montage en particulier selon trois paramètres qui sont la présence ou non de valve anti-retour, l'importance des volumes internes des tubulures et la présence de lumières de perfusion séparées.

Ces perturbations peuvent être à l'origine d'événements indésirables pour le patient, notamment des fluctuations entre des épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie chez des patients placés dans une stratégie d'insulinothérapie intensive dans le contexte des soins

intensifs ou de la réanimation. Les symptômes d'alerte des hypoglycémies en rapport avec l'activation du système nerveux végétatif ne sont pas spécifiques et les symptômes de neuroglycopenie peuvent être masqués par la sédation. Aussi, une surveillance rapprochée de la glycémie et/ou du glucose interstitiel est indispensable pour détecter les épisodes d'hypoglycémie.

De récentes études ont démontré qu'il existait une corrélation entre l'importance des fluctuations glycémiques (variabilité glycémique) et la mortalité en réanimation. La corrélation entre variabilité glycémique et morbidité postopératoire reste à évaluer dans les secteurs de soins intensifs péri-opératoires. Toutefois, toute prise en charge susceptible de limiter les fluctuations glycémiques postopératoires ne peut être que bénéfique pour le patient.

3.1.2. Justification de l'étude

Le service de Soins Intensifs Péri-Opératoires (SIPO) du CHRU de Lille est un service comprenant 15 lits, assurant la prise en charge des patients ayant subi une chirurgie digestive, vasculaire ou endocrinienne. Quatre principaux services de chirurgie se partagent les lits : chirurgie digestive et transplantation, chirurgie générale et vasculaire, chirurgie générale et digestive, chirurgie générale et endocrinienne.

Les patients sont hospitalisés aux SIPO en lien avec la lourdeur de la chirurgie et/ou la présence de co-morbidités. Il s'agit donc de patients à haut risque chirurgical qui sont exposés à la survenue de complications postopératoires.

A ce jour, il n'existe aucune étude portant sur les dispositifs de perfusion de l'insuline. Il n'existe pas de recommandation concernant un mode préférentiel de perfusion continue de l'insuline. Ce travail vise à comparer deux lignes de perfusion : un montage standard habituellement utilisé dans le contexte des soins intensifs péri-opératoires et un dispositif innovant multilumières en évaluant leur impact sur la variabilité glycémique.

3.2. Objectifs de la recherche

3.2.1. Objectif principal

Cette étude compare deux modalités de perfusion de l'insuline par pousse-seringues électriques afin d'évaluer l'impact des dispositifs médicaux de perfusion sur la variabilité glycémique chez les patients placés sous insulinothérapie intraveineuse aux soins intensifs péri-opératoires. L'objectif principal de l'étude est de montrer la supériorité du montage « ligne dédiée » sur le montage « standard » en termes de contrôle de la variabilité glycémique.

3.2.2. Objectifs secondaires et hypothèses générées

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des dispositifs médicaux de perfusion sur la survenue des épisodes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, de même que l'impact sur la morbi-mortalité des patients. Ce travail doit permettre d'envisager un mode de perfusion continue préférentielle de l'insuline, associé à une moindre variabilité glycémique.

3.3. Conception de la recherche

3.3.1. Critère d'évaluation

3.3.1.1. Critère principal

Le critère de jugement principal est l'index GLI (Glycemic Lability Index).

Cet index se calcule à partir des glycémies capillaires mesurées systématiquement toutes les 3 heures, conformément aux données de la littérature.

$$GLI = \sum_{n=1}^N \left(\frac{(\text{Gluc}_n - \text{Gluc}_{n+1})^2}{h_{n+1} - h_n} \right)$$

Gluc_n: glycémie au temps *n*

h_n : heure au temps *n*

3.3.1.2. Critères secondaires

Les critères secondaires étaient l'incidence et la prévalence des épisodes d'hypoglycémie modérés (glycémie < 60 mg/dL) et majeurs (glycémie < 40 mg/dL), des épisodes d'hyperglycémie

(glycémie > 200 mg/dL), la survenue d'une défaillance d'organe (score SOFA : Sequential Organ Failure Assessment), le taux de décès, la durée d'hospitalisation, la nécessité d'une ventilation invasive ou non, la durée de ventilation, la nécessité de transfert en réanimation, le nombre de changements de dose d'insuline ainsi que les interventions réalisées sur la ligne de perfusion. Deux autres paramètres d'évaluation de la variabilité glycémique (le Mean Amplitude Glycemic Excursions dit MAGE et l'écart-type des glycémies capillaires nommé SD) étaient également calculés, à partir des glycémies capillaires, selon les formules décrites ci-dessous :

$$MAGE = \sum_{n=1}^N |Gluc_n - Gluc_{n-1}| \cdot N^{-1} \text{ pour } Gluc_n - Gluc_{n-1} > 1 \text{ SD}$$

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N ((Gluc_n - \overline{Gluc})^2)}$$

Gluc_n: glycémie au temps *n*

N: nombre de mesures de glycémies par jour

\overline{Gluc} : Moyenne journalière des glycémies

Les différents résultats (index GLI, MAGE, SD, score SOFA) étaient calculés en aveugle sans connaissance du protocole de perfusion par un pharmacien.

3.3.2. Seuils de glycémie

Le protocole définissait une comparaison des deux techniques d'administration de l'insuline sur le nombre d'hypoglycémies sévère ou modérée ainsi que d'hyperglycémies survenant au cours d'un traitement par insuline pendant 48h. Entre la rédaction du protocole et la période d'inclusion, les valeurs seuils définissant une hypoglycémie ou une hyperglycémie ont été revues par la société américaine d'endocrinologie. Les seuils retenus pour l'analyse des résultats sont : hypoglycémie sévère quand glycémie < 54 mg/dL, hypoglycémie modérée pour une valeur < 70 mg/dL et hyperglycémie pour une valeur > 180 mg/dL.

3.4. Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective contrôlée randomisée en deux groupes parallèles comparant deux modalités de perfusion de l'insuline menée dans le service de SIPO du CHRU de Lille.

Chaque patient inclus s'est vu attribuer par randomisation une modalité de perfusion.

Le médecin anesthésiste posait l'indication de mise en route d'un traitement par insuline et prescrivait le débit massique selon le protocole en vigueur dans le service.

L'infirmière posait le capteur de glucose interstitiel au niveau de la face externe du bras du patient, dans le sens du muscle (Annexe 3).

L'infirmière préparait la seringue conformément au protocole et la ligne de perfusion d'insuline. Elle indiquait, sur le cahier de suivi, l'heure de mise en route de chaque perfusion et la concentration de la solution d'insuline présente dans la seringue ainsi que toute modification du débit ou toute autre intervention sur la ligne de perfusion.

Le patient bénéficiait de la surveillance habituelle au sein du service. Concernant le suivi glycémique, le contrôle habituel par glycémie capillaire était complété par un enregistrement en continu du glucose interstitiel. Les données étaient recueillies *a posteriori* et exploitées par un logiciel dédié à cet effet.

3.4.1. Déroulement pratique de la recherche

Les inclusions étaient effectuées par le Professeur Gilles Lebuffe et les anesthésistes réanimateurs participant à l'activité des SIPO du CHRU de Lille. Après compréhension et acceptation du protocole par le patient lors de la consultation de pré-anesthésie ou de la pré-visite, celui-ci était inclus dans l'étude. Les patients étaient affectés après randomisation à l'un des deux groupes. Le protocole consistait à mettre en œuvre l'une ou l'autre des modalités de perfusion d'insuline par pousse-seringues (groupe montage standard – groupe ligne dédiée) et à enregistrer pendant la durée d'administration de l'insuline les variations de glycémie interstitielle au moyen de capteurs de glucose placés sur le bras du patient. Le patient recevait son traitement par insuline pendant 48 heures, selon le mode de perfusion correspondant au groupe dans lequel il avait été inclus. Au-delà de cette durée, le capteur de glucose interstitiel était retiré du

patient. Cette durée est compatible avec la durée moyenne de séjour des patients des SIPO qui se situe entre 3 et 4 jours.

3.4.2. Durée

La durée prévue pour le recrutement était 12 mois. La durée de l'étude complète incluant l'analyse à l'aveugle des données devait être de 18 mois. La durée de la participation prévue pour un sujet donné était la durée d'administration de l'insuline.

L'essai se terminait lorsque tous les patients étaient inclus (86 sujets par groupe), mais il ne devait pas dépasser 30 mois au total. Le nombre de patients à inclure était corrigé en fonction des risques de sortie précoce.

3.4.3. Bénéfices et risques prévisibles

Cette étude devait permettre de contribuer à la détermination du mode de perfusion préférentielle de l'insuline au sein des services de soins intensifs. Nous n'attendions pas d'événements indésirables graves.

3.4.4. Sélection et exclusion des personnes de la recherche

3.4.4.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients relevant de soins intensifs péri-opératoires, hospitalisés aux SIPO (CHRU de Lille), de 18 à 80 ans, nécessitant un traitement par insuline et pouvant bénéficier d'un capteur de glucose interstitiel et d'une voie veineuse centrale bilumières. L'indication de traitement par insuline correspondait à la pratique en vigueur dans le service des SIPO : l'insulinothérapie intensive était recommandée chez les patients post-opératoires. Cette pratique était appliquée aux SIPO pour l'ensemble des patients admis dans ce service, avec comme exigence un contrôle glycémique toutes les 3 heures.

3.4.4.2. Critères de non-inclusion

Étaient exclus de l'étude certains types de patients :

- Femme enceinte ou allaitante (un test urinaire de grossesse sera proposé aux femmes en âge de procréer avant inclusion dans l'étude)
- Patient non assuré social
- Patient non consentant pour participer à l'étude

- Patient ne pouvant comprendre l'étude et ses objectifs
- Patient sous tutelle, curatelle
- Patient dénutri (IMC < 18 kg/m²)
- Patient à obésité morbide (IMC > 40 kg/m²)
- Patient en état de choc (septique ou hémodynamique)
- Patient refusant de signer le consentement Medtronic relatif au stockage des données personnelles

3.4.4.3. Critères d'arrêt de participation à l'étude

Chaque sujet pouvait sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordonnateur mais aussi par décision d'un co-investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation.

3.4.4.4. Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion

Il n'existait pas d'interdiction de participation simultanée à une autre recherche pendant toute la durée de l'essai. Il n'y avait pas de période d'exclusion.

3.4.5. Procédures étudiées et traitements associés

L'ensemble des dispositifs médicaux utilisés disposent du marquage CE et sont actuellement commercialisés sur le marché français.

3.4.5.1. Groupe ligne standard

L'hydratation du patient était perfusée par pompe volumétrique (Infusomat fmS B.Braun ou équivalent). Le perfuseur pour pompe (Infusomat B.Braun) était connecté à une rampe de 6 robinets (RPB6315, Cair LGL), reliée à un prolongateur (diamètre interne 1,5mm, longueur 150 cm en PE/PVC, Sendal[®]). Ce prolongateur était relié à un prolongateur avec un robinet 3 voies (diamètre interne 2,5 mm, longueur 25 cm, Cair[®]) qui était connecté à la voie veineuse centrale du patient (Figure 40).

La solution d'insuline était préparée dans une seringue luer-lock de 50 mL (Becton-Dickinson) à la concentration de 1 UI/mL (40 unités d'insuline rapide à diluer dans du NaCl 0,9% pour un volume total de 40 mL). La seringue était connectée à un prolongateur simple en polyéthylène (diamètre interne 1,5 mm, longueur 150 cm, Vygon). Ce prolongateur était relié à la

rampe de 6 robinets. L'infirmière purgeait automatiquement le prolongateur avec la solution d'insuline à 1 UI/mL à l'aide de la fonction purge automatique (bouton bolus) du pousse-seringues électrique. Les autres médicaments administrés au patient étaient perfusés sur les autres accès de la rampe de robinet.

L'infirmière programmait le débit du PSE (Pilote A2, Fresenius Vial ou équivalent) contenant la seringue d'insuline afin d'obtenir le débit massique prescrit par le médecin.

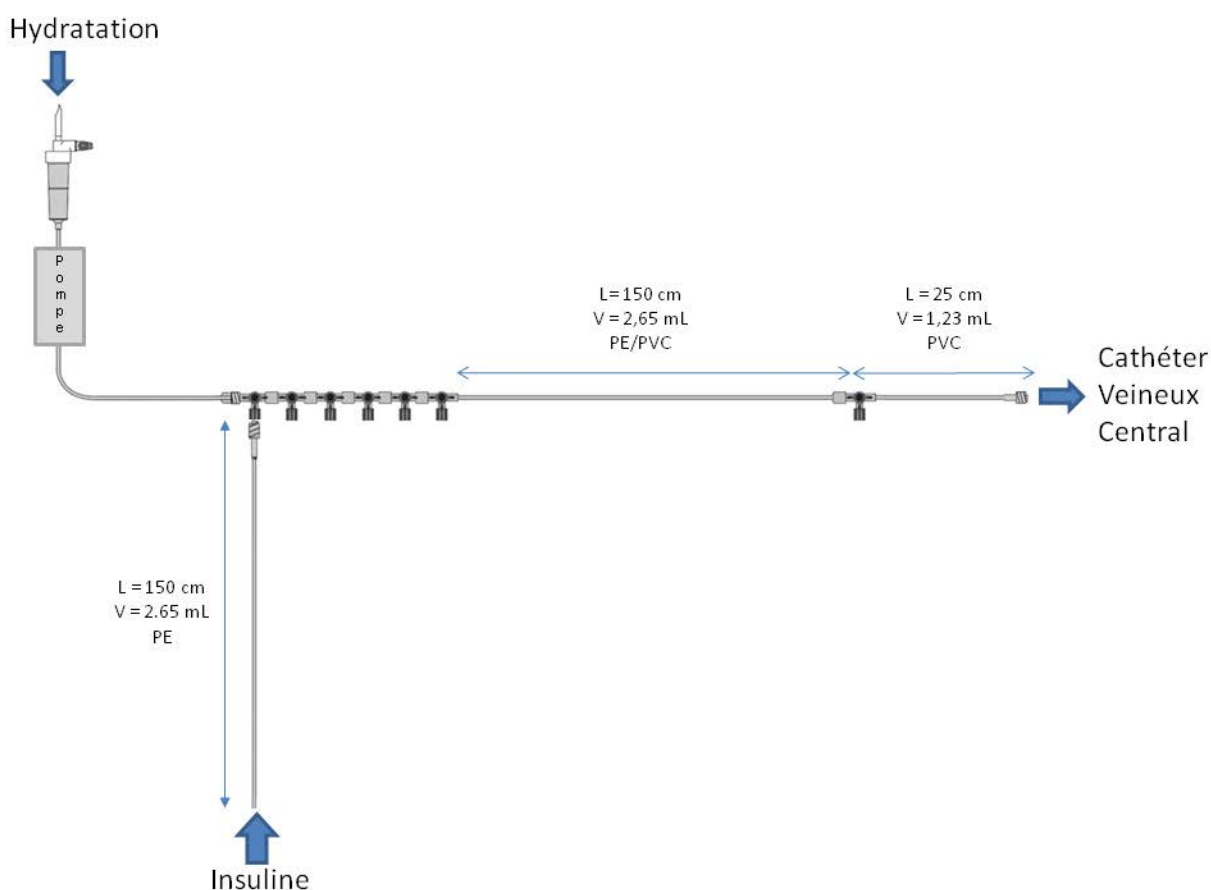


Figure 40 : Montage standard de multiperfusion

3.4.5.2. Groupe ligne multilumières

Dans ce groupe, le prolongateur et la rampe de robinets étaient remplacés par un dispositif médical de perfusion multilumières (Edelvaiss-Multiline-8, Doran International, Toussieu, France). Ce prolongateur est constitué de huit accès connectés au neuf lumières distinctes au sein d'une unique tubulure de 150 cm de long. Sept de ces accès ont chacun un volume résiduel de 0,9 mL, et un des accès est relié à deux lumières de la tubulure, pour un volume interne total

de 2,9 mL (lumières centrale et périphérique, voie HF). Chacun des sept autres accès est connecté à une lumière en périphérie de la lumière centrale (Figure 41).

L'hydratation du patient était perfusée à l'aide d'une pompe volumétrique. Le perfuseur pour pompe était connecté à la voie principale d'hydratation du dispositif multilumières.

La solution d'insuline était préparée dans une seringue luer-lock de 50 mL à la concentration de 1 UI/mL (40 unités d'insuline rapide à diluer dans du NaCl 0,9% pour un volume total de 40 mL). La seringue était connectée à un prolongateur simple en PVC (longueur 150 cm).

Ce prolongateur était relié à l'un des sept accès du prolongateur multilumières. Les six autres accès étaient utilisés pour la perfusion des autres médicaments injectables. L'infirmière purgeait automatiquement le prolongateur avec la solution d'insuline à l'aide de la fonction purge automatique du PSE. Les autres médicaments administrés au patient étaient perfusés à l'aide des autres accès du dispositif (Annexe 4).

L'infirmière programmat le débit du pousse-seringues contenant la seringue d'insuline afin d'obtenir le débit massique prescrit par le médecin.

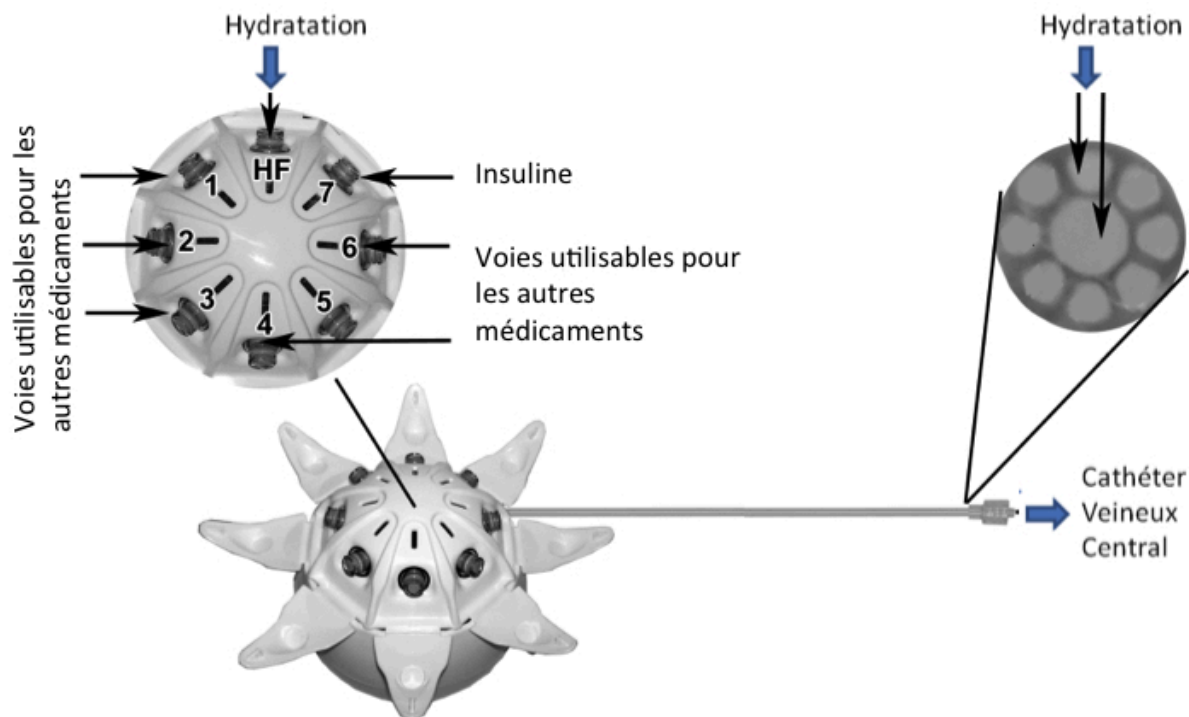


Figure 41 : Montage multilumières de mutiperfusion d'insuline

3.4.6. Monitoring glycémique

Le patient devait être porteur d'un capteur de glucose interstitiel iPro 2 (Medtronic®). Ce dispositif médical invasif était posé à l'arrivée du patient aux SIPO selon la procédure de pose établie (annexe). Le capteur est constitué d'une électrode de mesure de « glucose oxydase », mis en place pour 7 jours dans le tissu sous-cutané de la face externe du bras, dans le sens du muscle, et fixé à la peau par un adhésif hypoallergénique. L'électrode est couplée à un transmetteur qui transfère les données par télémetrie à un moniteur externe. En vue de la calibration du système, au minimum 4 glycémies capillaires journalières doivent être réalisées et enregistrées dans le moniteur. Cela permet de maintenir l'exactitude de mesure dans le temps du capteur. Les concentrations estimées sont moyennées toutes les 5 minutes, sur une plage allant de 40 à 400 mg/dL. Les données stockées dans le moniteur étaient ensuite téléchargées sur un ordinateur et analysées avec l'aide d'un logiciel spécifique.

3.5. Statistiques

3.5.1. Calcul du nombre de sujets

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur la différence attendue sur le critère de jugement principal qui est l'index GLI.

Une étude préliminaire réalisée sur 26 patients du service montrait que l'index GLI était de 1070 (mg/dL)²/h.j⁻¹ avec une déviation standard égale à 743 (mg/dL)²/h.j⁻¹.

La différence attendue entre les 2 groupes était estimée à 30%.

Considérant un test de Student bilatéral, un risque alpha de 5%, une différence de 321, une déviation standard de 743 et une puissance de 80%, il fallait inclure exactement 86 sujets par groupe.

3.5.2. Réalisation pratique

Les analyses statistiques prévues sont mentionnées ci-dessous:

- 1) Analyse descriptive et contrôle des données : les variables numériques seront décrites par leur moyenne et leur déviation standard, les variables qualitatives par les fréquences et les pourcentages.

- 2) Objectif principal : l'index GLI sera comparé selon les 2 groupes (les 2 modalités de perfusion) à l'aide du test de Student. Nous calculerons l'intervalle de confiance à 95% de la différence.
- 3) Objectifs secondaires (analyses bivariées) : Les comparaisons de moyennes seront réalisées à l'aide du test de Student pour les variables numériques, les comparaisons de fréquences par le test du Chi² ou Fisher exact si nécessaire.
- 4) Analyse ajustée : Les variables dont le niveau de signification sera inférieur à 0,2 dans les analyses bivariées seront considérées comme covariables d'ajustement pour l'index GLI. L'analyse ajustée sera réalisée à l'aide d'une analyse de la covariance avec pour variable à expliquer l'index GLI et pour variables explicatives le groupe de traitement et les covariables sélectionnées.

Les tests statistiques seront utilisés en situation bilatérale avec un risque α égal à 5 %.

3.5.3. Randomisation

La randomisation était effectuée par une table de randomisation par blocs de 6 patients. La table de randomisation était fournie par le promoteur de l'étude.

3.5.4. Résultats attendus et implications possibles

Cette étude doit permettre de contribuer à la détermination du mode de perfusion préférentielle de l'insuline au sein des services de soins intensifs.

3.6. Résultats

Les résultats présentés ci-dessous concernent l'analyse des données réalisée en septembre 2014 sur les paramètres de variabilité glycémique (score GLI, glycémie moyenne sur 48h, déviation standard de la glycémie moyenne sur 48h, score MAGE) ainsi que sur les critères de tolérance au traitement par insuline (nombre d'hypo- ou hyperglycémie, temps passé en hypo- ou hyperglycémie, densité d'incidence du nombre d'hypoglycémies pour 1000h de traitement, temps passé en hypoglycémie pour 1000h de traitement). Les données relatives à l'analyse sur la morbi-mortalité seront disponibles ultérieurement après analyse exhaustive des dossiers patients.

3.6.1. Présentation de la population

Les inclusions ont été réalisées sur une période allant de septembre 2012 à décembre 2013. Sur les 172 patients inclus, seuls 158 dossiers sont exploitables. Les données de 14 patients ont été exclues de l'étude pour diverses causes (Figure 42).

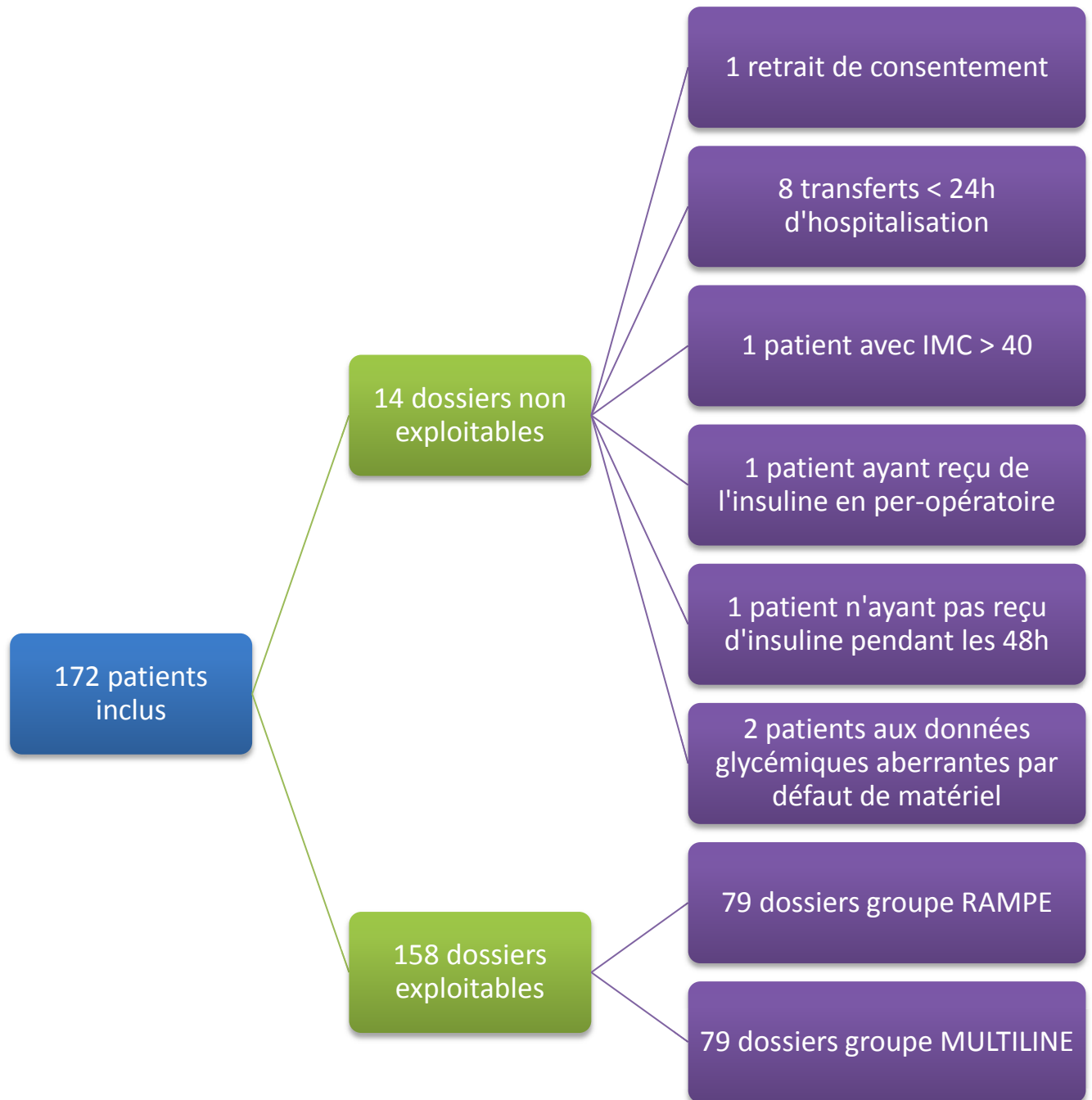


Figure 42 : Devenir des données des patients inclus dans le protocole

Le nombre de patients est identique dans les deux groupes. Les caractéristiques des patients inclus ne diffèrent pas entre les groupes (Tableau 22).

	Rampe (n = 79)	Multiline (n = 79)	p
Sexe ratio (H/F)	1,47	2,29	0,183
Age (ans)	63±10	62±10	0,319
Poids (Kg)	73±18	74±15	0,622
Taille (cm)	169±9	171±9	0,867
IMC (Kg/m ²)	27,8±5,6	25,6±4,2	0,494
Score ASA	2,1±0,6	2,0±0,6	0,082
Type de chirurgie			0,998
Duodéno pancréatectomie céphalique	7	7	
Œsophage	32	31	
Foie	30	29	
Autres	10	10	

Tableau 22 : comparaison des deux populations selon leurs caractéristiques anthropomorphiques. Les analyses statistiques sont réalisées par un test t de Student pour les variables paramétriques et pour un test du Chi-deux pour le type de chirurgie

Le traitement par insuline (dose totale d'insuline administrée en 48h et nombre de changements de débit d'insuline) ne diffère pas entre les deux groupes étudiés (Tableau 23). On note une différence statistiquement significative entre le nombre de perfusions réalisées sur la ligne entre les deux groupes, le dispositif Multiline étant associé à un nombre plus important de perfusions simultanées à l'insuline.

	Rampe	Multiline	p
Dose d'insuline sur 48h (UI)	70,78±25,98	77,94±29,49	0,1015
Nombre de changements de débit d'insuline sur 48h	6,38±2,64	7,16±3,22	0,0958
Nombre de perfusions sur la ligne de perfusion	23,68±7,08	26,28±7,78	0,0299

Tableau 23 : Les résultats sont présentés sous forme de moyenne +/- déviation standard et ont été comparés par un test de Student. Le nombre de perfusions sur la ligne de perfusion correspond à toutes les perfusions connectées sur la ligne de perfusion pendant les 48h

3.6.2. Critères d'évaluation de la variabilité glycémique

Il n'existe pas de différence statistiquement significative du score GLI entre les groupes Rampe et Multiline (Tableau 24).

	Rampe	Multiline	p
GLI sur 48H [(mg/dL) ² .h ⁻¹]	213,29 [141,42 – 319,86]	201,68 [140,41 – 319,59]	0,8702
GLI à J1 [(mg/dL) ² .h ⁻¹]	230,98 [142,69 – 358,65]	243,79 [153,16 – 408,80]	0,5616
GLI à J2 [(mg/dL) ² .h ⁻¹]	130,26 [70,43 – 311,04]	120,26 [73,20 – 220,42]	0,4555

Tableau 24 : Comparaison des deux groupes selon le critère principal d'évaluation calculé sur les données de glucose capillaire par un test U de Mann-Whitney. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [Q1 - Q3]

Les autres paramètres d'évaluation de la variabilité glycémique que sont la glycémie moyenne sur 48h (mesure par glucomètre ou capteur de glucose interstitiel), sa déviation standard et le paramètre MAGE ne présentent pas non plus de différence statistiquement significative entre les deux groupes (Tableau 25).

Variable	Rampe	Multiline	p
Glycémie moyenne capillaire sur 48h (mg/dL)	131,76 [117,47 – 149,25]	133,84 [122,50 – 147,21]	0,48457
Glycémie moyenne interstitielle sur 48h (mg/dL)	123,96 [111,01 – 142,14]	128,93 [116,72 – 139,07]	0,23638
Déviations standard capillaire sur 48h (mg/dL)	28,51 [24,68 – 36,21]	29,04 [22,51 – 37,61]	0,97503
Déviations standard interstitielle sur 48h (mg/dL)	20,7 [18,35 – 25,44]	21,16 [17,35 – 28,79]	0,67368
MAGE sur 48h (mg/dL)	8,67 [5,60 – 12,18]	8,69 [5,28 – 12,28]	1

Tableau 25 : comparaison des paramètres secondaires d'évaluation de la variabilité glycémique par un test U de Mann-Whitney. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [Q1 - Q3]

Le paramètre MAGE est un score de variabilité glycémique qui, comme le score GLI, n'est calculé que sur les valeurs de glycémie capillaire. Il n'existe pas de différence entre les deux groupes.

3.6.3. Critères d'évaluation de la tolérance au traitement par insuline

		Rampe		Multiline		p
		Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
		±DS	[Q1 – Q3]	±DS	[Q1 – Q3]	
Données capillaires	Nombre d'hypoglycémies modérées par patient	0,18±0,52	0 [0 – 0]	0,05±0,22	0 [0 – 0]	0,087
	Nombre d'hypoglycémies sévères par patient	0,02±0,16	0 [0 – 0]	0,04±0,19	0 [0 – 0]	0,655
	Nombre d'hyperglycémies par patient	1,93±1,98	1 [0 – 3]	2,44±3,31	2 [0 – 3,5]	0,702
Données interstitielles	Nombre d'hypoglycémies modérées par patient	4,22±11,53	0 [0 – 0,75]	2,39±8,13	0 [0 – 0]	0,058
	Nombre d'hypoglycémies sévères par patient	1,38±6,87	0 [0 – 0]	0,08±0,71	0 [0 – 0]	0,178
	Nombre d'hyperglycémies par patient	37,05±56,05	9 [0 – 56]	51,65±103,21	6 [0 – 56,25]	0,596
	Temps passé en hypoglycémie modérée sur 48h (h)	0,35±0,96	0 [0 – 0,06]	0,20±0,68	0 [0 – 0]	0,058
	Temps passé en hypoglycémie sévère sur 48h (h)	0,11±0,57	0 [0 – 0]	0,01±0,06	0 [0 – 0]	0,178
	Temps total passé en hypoglycémie sur 48h (h)	0,44±1,17	0 [0 – 0]	0,19±0,67	0 [0 – 0]	0,042
	Temps passé en hyperglycémie sur 48h (h)	3,09±4,67	0,75 [0 – 4,67]	4,32±8,60	0,5 [0 – 4,81]	0,923

Tableau 26 : Comparaison des différents paramètres évaluant la tolérance des patients à l'administration de l'insuline selon les deux montages de perfusion selon le test U de Mann-Whitney.

Les résultats portant sur les hypo et les hyperglycémies sont consignés dans les tableaux 26 et 27.

En raison du faible nombre d'évènements hypoglycémiques par patient, l'analyse statistique a été réalisée en sommant le nombre d'hypoglycémies modérée et sévère. Il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant le nombre d'hypo et d'hyperglycémie par patient entre les deux groupes (tableau 24).

	Rampe		Multiline		P
	Moyenne±DS	Médiane [Q1 – Q3]	Moyenne±DS	Médiane [Q1 – Q3]	
Temps passé en hypoglycémie pour 1000h d'insulinothérapie (h)	9,10±21,30	0 [0 – 0]	3,91±13,94	0 [0 – 0]	0,042

Tableau 27 : Comparaison des deux groupes selon le temps passé en hypoglycémie pour 1000h d'insulinothérapie calculé à partir des données capillaires selon un test U de Mann-Whitney.

Le temps passé en hypoglycémie pour 1000 h d'insulinothérapie diffère entre les deux groupes. Il est plus de deux fois plus faible dans le groupe Multiline.

3.7. Discussion

3.7.1. Méthode

L'étude GLAIVE est la première étude clinique évaluant le nouveau dispositif médical Edelvaiss Multiline-8. Elle montre l'intérêt de ce dispositif dans le contrôle glycémique des patients sous insulinothérapie aux soins intensifs péri-opératoires. Des études menées en laboratoire [146] et *in vivo* [147] ont déjà démontré l'intérêt de ce dispositif médical dans la limitation des fluctuations de débit massique par rapport à une rampe de robinets 3 voies. L'utilisation de ce dispositif avait pour vocation d'évaluer en clinique cet intérêt en appréciant son impact sur la variabilité glycémique des patients bénéficiant d'une insulinothérapie en post-opératoire. De nombreuses études se contredisent quant à la nécessité de contrôler de façon stricte la glycémie en post-opératoire. Néanmoins, il a été démontré que le facteur de morbi-mortalité était plus la variabilité glycémique que le temps passé en hyperglycémie. La chirurgie

induit un effet de stress sur le corps en partie par un état d'énergie catabolique. À son tour, la glycémie peut augmenter à des niveaux qui ont été associés à la morbidité majeure [148] et de mortalité [112]. Un nombre croissant de preuves suggère que la thérapie intensive à l'insuline pour le contrôle serré des niveaux de glucose dans le sang chez certaines populations de patients en chirurgie et soins intensifs peut améliorer les résultats de mortalité et de morbidité choisis par rapport aux patients recevant un traitement à l'insuline conventionnelle et la gestion de la glycémie. Le contrôle glycémique strict développé en 2001 par l'équipe de Louvain a longtemps été controversé en raison du risque d'hypoglycémies majoré et donc d'un effet délétère sur la morbi-mortalité. En revanche, le mode d'administration de l'insuline n'avait jamais été évoqué dans les études, et surtout pas le montage de perfusion. Les précédentes études de notre laboratoire ont largement démontré la nécessité de minimiser les volumes des espaces communs aux médicaments perfusés simultanément dans le but de limiter les perturbations de débit massique. La variabilité glycémique est, par définition, provoquée par une variation de la quantité d'insuline délivrée au patient. Notre travail montre que la prévention des variations intempestives de débit d'administration des médicaments, rendue possible par l'utilisation du dispositif Edelvaiss Multiline-8, permet de limiter le temps passé en hypoglycémie. Ces variations intempestives de débit surviennent essentiellement dans les contextes de démarrage ou d'arrêt de perfusions simultanées. Il convient de noter que ce résultat favorable au dispositif Edelvaiss Multiline-8 est obtenu alors que les patients, ayant été perfusé à l'aide de ce dispositif, ont fait l'objet de davantage de perfusions et donc de connexion/déconnexion sur la ligne de perfusion.

3.7.2. Techniques de mesure du glucose

Deux techniques de mesure du glucose ont été utilisées. Le capteur de glucose interstitiel était utilisé comme un « indicateur » permettant d'apprécier la qualité du contrôle glycémique et déceler des éventuelles excursions glycémiques survenant entre deux mesures de glycémie capillaire. Les données recueillies en temps réel par le dispositif ne sont pas visibles par les soignants. C'est pourquoi il n'existe pas de biais dans le calcul des paramètres secondaires par rapport au critère principal. Aucun ajustement de dose d'insuline ne pouvait être effectué par le personnel soignant sur la base des données de glucose interstitiel. Conformément à la prise en charge habituelle des patients, seules les données de glycémie capillaire permettaient une adaptation de la posologie d'insuline. Grâce à l'utilisation du capteur de glucose interstitiel, le temps passé en hypoglycémie pour 1000 heures d'insulinothérapie a été calculé et montre tout l'intérêt d'utiliser un dispositif permettant de minimiser les volumes des espaces communs aux

médicaments perfusés simultanément tel que le Multiline-8. Dédier une voie à l'administration de l'insuline sur la ligne de perfusion permet donc de réduire significativement le temps passé en hypoglycémie. Il est d'autant plus important de recourir à ces dispositifs quand on sait que ce n'est pas tant le nombre d'hypoglycémies qui est un facteur délétère pour le patient mais le temps passé hors de seuils glycémiques. Cette étude est donc la première à évaluer cliniquement ce dispositif de perfusion et à montrer un premier intérêt en termes de morbidité.

3.7.3. Seuils de glycémie

Le besoin de contrôle péri-opératoire de la glycémie est maintenant prouvé depuis une quinzaine d'années [104,149–151]. Cependant, la définition des seuils caractérisant une hypoglycémie modérée, sévère ou une hyperglycémie est très délicate. Le protocole GLAIVE a été élaboré en prenant comme seuils ceux qui sont couramment utilisés dans le service de soins intensifs péri-opératoires et autres services de réanimation française pratiquant une insulinothérapie systématique en post-opératoire. Cependant de récentes études tendent à reconsidérer ces seuils vers des valeurs plus strictes. Aussi une hypoglycémie modérée est plus volontiers définie par une valeur inférieure à 70 mg/dL que 60 mg/dL. De la même façon, une hyperglycémie est déterminée par une valeur supérieure à 180 mg/dL (seuil auparavant fixé à 200 mg/dL). Il est délicat de considérer les seuils définis pour un patient diabétique comme ceux à appliquer pour un patient sous insulinothérapie en raison de son hospitalisation et de l'indication chirurgicale. En 2009, l'insulinothérapie intensive (ITI) fut très controversée par les résultats de l'étude NICE-SUGAR en raison de l'augmentation significative de la mortalité entre le groupe ITI et le groupe contrôle (27,5% vs 24,9%) avec la survenue d'hypoglycémies sévères dans 6,8% des cas vs 0,5% dans le cas d'une insulinothérapie standard [145]. Même si, en 2008, Finfer *et al.* démontraient l'intérêt d'une stratégie insulinique agressive pour un seuil glycémique compris entre 75 et 120 mg/dL, la survenue majeure d'hypoglycémies inférieures à 40 mg/dL augmentait significativement la morbi-mortalité des patients [152].

3.7.4. Critère principal

Le score GLI est un nouveau score de diabétologie permettant d'apprécier la variabilité glycémique des patients diabétiques. De nombreux autres paramètres comme l'écart-type de la glycémie moyenne sont déjà largement utilisés dans la pratique courante. Le score GLI est un score qui n'est pas proactif donc difficilement utilisable en routine pour évaluer la variabilité glycémique du patient diabétique au long cours. En revanche, il apparaît très utile *a posteriori*

pour notre étude. Nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative entre les scores GLI dans le groupe contrôle et dans le groupe Multiline-8. Toutefois, cela rejoint les remarques des diabétologues à ce sujet. En effet, il est largement acté pour les spécialités médicales de diabétologie ou d'anesthésie-réanimation que la variabilité glycémique est délétère pour le patient. Néanmoins, les nombreuses études menées sur des cohortes de patients diabétiques parviennent difficilement à montrer une significativité à leurs données. Les résultats obtenus sur le critère de jugement principal de cette étude corroborent cette problématique. Les résultats obtenus dans l'étude GLAIVE présentent une forte variabilité. Ces données sont, cependant, similaires à la variabilité du GLI retrouvée dans l'étude d'Ali *et al.* [121].

On définit un mauvais contrôle glycémique lorsque le patient présente quatre glycémies successives supérieures à 200 mg/dL [112]. Cependant l'intervalle de temps exigé/recommandé entre deux contrôles n'est pas défini. Grâce au capteur de glucose interstitiel iPro2 permettant de fournir une mesure du glucose toutes les cinq minutes, nous pouvons précisément évaluer le temps passé par un patient en dehors des limites glycémiques tolérées, tant en hypoglycémie qu'en hyperglycémie. Cela permet donc d'apprécier les limites d'un montage de perfusion plutôt qu'un autre malgré l'absence de significativité du critère d'évaluation principal. La faible densité d'incidence d'évènements hypoglycémiques constatée dans les deux groupes témoigne d'une bonne prise en charge de l'insulinothérapie aux SIPO. Malgré un ajustement de la dose d'insuline fondé sur les valeurs de glucomètre mesurées toutes les trois heures, peu d'hypoglycémies ont été recensées au cours de l'étude. L'objectif cible de 140 mg/dL semble être satisfaisant pour limiter l'occurrence de ces évènements délétères pour le patient.

3.7.5. Critères secondaires de variabilité glycémique

La surveillance du traitement par insuline par mesure de la glycémie capillaire toutes les 3 heures semble satisfaisante car peu génératrice d'hypoglycémies. Néanmoins, le Multiline-8 permet de réduire le temps passé en hypoglycémie, sans qu'il ne soit possible d'évaluer l'impact sur la variabilité glycémique. La variabilité glycémique est majoritairement appréciée par la déviation standard de la glycémie moyenne des patients [143,153]. Dans notre population, la glycémie moyenne est supérieure aux valeurs attendues usuelles, quel que soit le montage de perfusion étudié. De plus, la DS de la glycémie moyenne est nettement supérieure aux données retrouvées dans la population générale (10 à 12 mg/dL). Dans la population diabétique cette DS oscille entre 10 et 40 mg/dL. Notre population présente une DS de l'ordre de 30 mg/dL. Il sera

donc intéressant de poursuivre cette analyse avec les paramètres évaluant la morbi-mortalité des patients. Il semblerait que les patients, même non diabétiques, présentent en post-opératoire un statut glycémique proche de celui d'un patient diabétique.

L'hyperglycémie est associée à la mortalité par une augmentation du stress oxydatif, une toxicité neuronale, des dommages mitochondriaux et une activité anticoagulante [143,154–156]. Eslami *et al.* ont effectué une revue de la littérature portant sur la corrélation entre de la variabilité glycémique et la mortalité. Les indicateurs de variabilité glycémique largement rencontrés dans les publications analysées étaient : la DS de la glycémie avec une corrélation significative avec la mortalité pour 5 cas sur 6 ; la survenue d'hypo-hyperglycémie chez un patient avec des seuils variables d'hypoglycémie (< 60 mg/dL, < 72 mg/dL, < 81 mg/dL) ou d'hyperglycémie (> 150 mg/dL, > 180 mg/dL, > 216 mg/dL) [153]. L'étude GLAIVE révèle une différence non significative entre le nombre d'hyperglycémies survenant lorsque l'insuline est administrée par le Multiline-8 et lorsque la rampe de robinets est utilisée. Toutefois, il n'existe pas de différence statistiquement significative dans le temps total passé en hyperglycémie sur 48h d'évaluation (données interstitielles). Le Multiline-8 ne semble donc pas délétère pour le patient sur ce critère, tandis que sans l'utilisation d'un capteur de glucose interstitiel les conclusions auraient été toutes autres.

La glycémie moyenne calculée sur 48h n'est pas différente entre les deux méthodes de perfusion de l'insuline. Toutefois, il est important de souligner que celle-ci correspond à l'objectif ciblé par le protocole d'insulinothérapie du service. D'ailleurs, les glycémies moyennes retrouvées dans l'étude GLAIVE sont inférieures à celles publiées dans les études faisant référence en termes de variabilité glycémique. Egi *et al.* ont retrouvé en 2006 dans quatre centres hospitaliers différents des glycémies moyennes allant de 142 à 149 mg/dL. Cela témoigne donc d'un meilleur contrôle glycémique par notre protocole d'administration de l'insuline, quel que soit le montage de perfusion utilisé. En revanche, notre variabilité glycémique appréciée par la DS ne diffère pas de leurs résultats (leur DS est de l'ordre de 30 mg/dL) [143]. Ces derniers résultats permettent par ailleurs de démontrer que le protocole d'insulinothérapie aux SIPO paraît satisfaisant en maintenant un niveau glycémique dans les normes, tout en limitant la survenue d'évènements hypoglycémiques. Reste alors à optimiser le mode de perfusion de l'insuline pour minimiser la variabilité glycémique.

Les données de la littérature suggèrent que l'hypoglycémie, qu'elle soit sévère ou prolongée, peut engendrer des dommages neuronaux par divers mécanismes, de même qu'elle peut conduire à des arythmies cardiaques et des effets myocardiques par son action sur le système sympathique. Cependant, l'effet sur la mortalité (doublement du taux de mortalité pour les patients présentant une hypoglycémie selon Egi *et al.*) n'a pas de mécanisme élucidé [143].

3.8. Conclusions de l'étude

La variabilité glycémique est une notion complexe, difficile à évaluer sur un seul critère. De nombreuses publications ont montré que la variabilité glycémique était un facteur prédictif indépendant de la mortalité [127,143,157]. Cependant, Ali *et al.* ont démontré en 2008 que le paramètre GLI présentait le meilleur potentiel discriminant pour l'association à la mortalité. Actuellement, il n'est pas possible de prouver que le Multiline-8 améliore la variabilité glycémique des patients. Il reste toutefois à analyser l'impact de l'utilisation du Multiline-8 sur la morbi-mortalité des patients. Il n'en demeure pas moins que ce nouveau dispositif de perfusion, permettant de dédier une voie à une seule thérapeutique, permet de réduire significativement le temps passé en hypoglycémie pour un patient bénéficiant d'un traitement par perfusion continue d'insuline.

QUATRIEME PARTIE

INTEGRATION DES

RESULTATS DANS LA

PRATIQUE HOSPITALIERE :

CONCEPTION D'UN MONTAGE

OPTIMISE DE PERFUSION

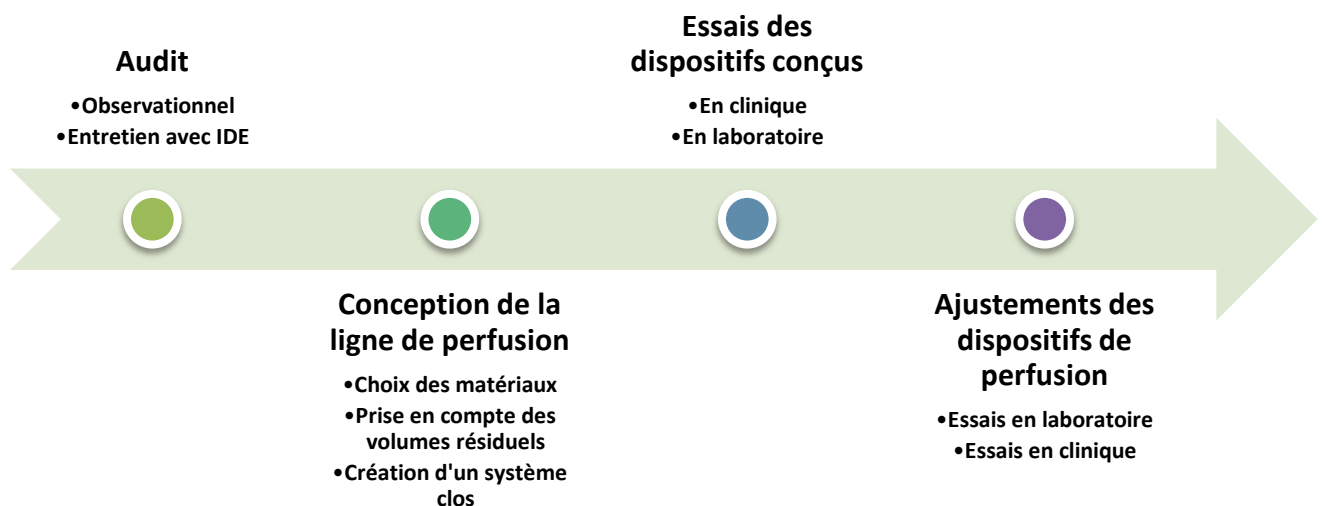
SUR CATHETER VEINEUX

CENTRAL

1. Introduction

Les patients chirurgicaux de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille nécessitent l'administration de thérapeutiques sur CVC majoritairement bilumières. Afin d'harmoniser les pratiques de perfusion et sécuriser l'administration des médicaments, le montage de perfusion a été repensé et réévalué. Plusieurs critères ont été pris en considération, à savoir la géométrie de la ligne de perfusion, la nature des matériaux des dispositifs de perfusion utilisés, la conception d'un système clos sur la ligne de perfusion.

La méthodologie d'optimisation et de sécurisation du montage de perfusion de la CVC est décrite dans le schéma ci-dessous (Figure 43).



*Figure 43 : Schématisation du processus d'optimisation et de sécurisation des voies veineuses centrales.
IDE : infirmier diplômé d'état*

L'objectif de ce travail est de prendre en considération les résultats des études présentées précédemment, de même que les données de la littérature afin de les mettre en adéquation avec les exigences des services accueillant les patients chirurgicaux et définir un montage optimal de perfusion des CVC.

2. Conception de la nouvelle ligne de perfusion sur voie veineuse centrale

2.1. Evaluation des pratiques professionnelles

Une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur la gestion des CVC a d'abord été effectuée afin d'évaluer les besoins des services et de mesurer la qualité des pratiques de soins.

L'EPP s'est présentée sous la forme d'un audit clinique (Annexe 5). La grille d'audit était établie d'après les données bibliographiques portant sur les CVC et d'après les observations préliminaires faites dans les services concernés par l'audit. Le questionnaire se divisait en deux parties principales. La première partie comportait des critères observationnels portant sur le CVC, le montage de perfusion. La seconde partie comprenait une série d'items renseignés au terme d'un entretien avec les infirmiers. Les questions abordaient les pratiques de perfusion et de prélèvements sur le CVC, ainsi que les difficultés rencontrées lors de la manipulation du CVC au quotidien.

La conception de la nouvelle ligne de perfusion sur CVC a ensuite été envisagée, suite aux résultats de l'EPP, en tenant compte des données bibliographiques et expérimentales portant :

- sur les montages de perfusion optimisés (impact des volumes résiduels, des lignes, des valves anti-retour),
- sur les compatibilités matériau de ligne de perfusion - médicament,
- et sur la constitution d'un système clos.

Les exigences en termes de prise en charge du patient, selon son parcours dans les différentes unités d'hospitalisation, ont également été prises en compte pour la conception du nouveau montage de perfusion (prise en charge plus ou moins lourde selon les secteurs de soins).

Un état des lieux du marché des multivoies, de petite longueur, composées de matériau autre que le PVC, a permis de déterminer quels fournisseurs seraient à même de répondre à nos exigences. La société Doran International propose des dispositifs en PE/PVC coextrudé. Il a été demandé si un façonnage à la demande était réalisable. A partir de dispositifs déjà commercialisés, des modifications ont été apportées en tenant compte des exigences des services, ce qui a abouti aux prototypes présentés plus tard dans cette partie.

Selon diverses études, la fréquence de survenue d'erreurs médicamenteuses pourrait être de l'ordre de une à deux par patient et par jour [158]. Les médicaments les plus couramment impliqués dans des erreurs médicamenteuses sont les antibiotiques, les électrolytes (notamment le chlorure de potassium), les analgésiques (surtout les opiacés), l'insuline, les anticoagulants et les médicaments cardio-actifs [159,160,160–163]. De nombreuses équipes de pharmaciens ont tenté d'introduire des règles de bonnes pratiques de perfusion afin de garantir la qualité et la sécurité de l'administration des médicaments et de réduire le risque d'incidents [10], permettant ainsi d'assurer le bon usage du médicament. Pour exemple, les PSE de dernière génération (intégrés dans les stations de perfusion de type Orchestra, Fresenius-Vial) présentent des fonctionnements sophistiqués qui requièrent une formation particulière afin de garantir une bonne utilisation. Ces systèmes ont, d'une part, l'avantage d'assurer une meilleure sécurité du patient et d'optimiser la perfusion mais ils nécessitent, d'autre part, une connaissance approfondie et une formation continue pour ceux qui les utilisent [11].

La préparation des médicaments injectables dans une poche ou une seringue reste un acte à risque qui fait l'objet de recommandations spécifiques dans les Bonnes Pratiques de Préparation [12]. En effet, le maintien des conditions d'hygiène et donc la réduction du risque d'infection pour le patient, de même que l'utilisation sécuritaire des dispositifs de perfusion sont des paramètres indispensables à prendre en compte.

La prévention des incompatibilités médicamenteuses est également un point d'attention particulièrement important lorsque l'on envisage la conception d'une ligne de perfusion. Ce phénomène d'incompatibilités est une problématique récurrente dans les unités de soins intensifs [164–166]. C'est pourquoi de nombreux paramètres doivent être pris en considération afin de construire un montage de perfusion qui puisse garantir le bon usage du médicament.

2.2. Paramètres à prendre en compte

2.2.1. Les incompatibilités physico-chimiques

Une incompatibilité physico-chimique médicamenteuse est une réaction chimique ou physico-chimique reproductible entre un ou plus plusieurs composants de médicaments mis en contact à l'occasion d'une administration concomitante par la même voie. Elle se produit généralement entre produits injectables (principes actifs ou solvants de dilution) qui peuvent entraîner une précipitation ou une coloration mais également des réactions chimiques invisibles

conduisant par exemple à un pH inadapté ou à une dénaturation des substances [167]. Cette instabilité médicamenteuse peut être le résultat d'une solubilité inadéquate comme d'une réaction acide-base formant des substances non ionisées peu solubles ou des co-précipités d'ions [164].

On caractérise l'incompatibilité selon le phénomène engendré (dénaturation, agrégation, précipitation, adsorption, complexation) et la nature de la manifestation du phénomène (changement de couleur, apparition d'un précipité ou de flocons, crémage, émission d'un gaz ou encore apparition d'une turbidité). Les conséquences cliniques de telles réactions physico-chimiques vont de l'obstruction de cathéters à l'inefficacité thérapeutique, la formation de dérivés toxiques, le risque d'embolie potentiellement mortelle, le dépôt de cristaux dans certains organes ou encore la survenue d'un syndrome inflammatoire [160,164,168–170].

Certains articles dans la littérature [171–173] tendent à démontrer qu'il est peu probable que l'injection d'un précipité dans le sang ait des conséquences immédiates (les phlébites mises à part). Cependant, de récentes études, menées notamment par l'équipe de Jack *et al.* ont montré l'impact des incompatibilités médicamenteuses sur les patients de réanimation pédiatrique [172,173]. Il n'en demeure pas moins que des effets à long terme, peu connus, sont possibles.

Les incompatibilités sont parfois réversibles et peuvent être prévenues en évitant les mélanges, d'autant plus qu'elles dépendent de la concentration des produits [94,174,175]. C'est pourquoi, si les services de soins ont recours à des tableaux de compatibilité, il est nécessaire que les données y figurant se rapportent aux concentrations effectivement utilisées en pratique. Malheureusement, l'inspection visuelle ne caractérise pas toujours l'étendue réelle de la décomposition du principe actif. Des incompatibilités chimiques, non détectables à l'œil nu, peuvent toujours survenir (oxydoréduction, hydrolyse, photolyse, racémisation ou désamination). C'est le cas notamment de l'oxydation des catécholamines. Malheureusement, ce type de réaction est irréversible et plus difficilement évitable [175].

2.2.2. Impact du choix du matériau

Plusieurs notions sont à considérer lorsque l'on choisit un matériau destiné à être utilisé dans un dispositif de perfusion : son inertie vis-à-vis du produit avec lequel il est en contact, ses propriétés physico-chimiques qui lui permettent d'être façonné selon les besoins. Le polychlorure de vinyle (PVC) est un des matériaux majoritairement utilisé dans la conception des

matériaux de perfusion. Il expose à deux types d'interaction : les phénomènes de sorption (adsorption, absorption et désorption) et de relargage. L'adsorption correspond à une interaction entre le principe actif ou tout autre excipient contenu dans le médicament et la surface du dispositif. Cette interaction survient essentiellement avec les molécules présentant un noyau aromatique. L'absorption correspond à la pénétration du principe actif à l'intérieur du dispositif. Cette interaction survient essentiellement avec les molécules lipophiles. Parmi les médicaments concernés, on peut citer les dérivés nitrés, les benzodiazépines, l'insuline, la carmustine [176]. La désorption correspond à la traversée du produit au travers du contenant vers l'extérieur. Le relargage ou extraction correspond au relargage de plastifiants et d'autres additifs ajoutés au PVC afin de lui conférer des propriétés physico-chimiques adéquates. Il ne concerne pas uniquement le PVC. Cette interaction survient essentiellement en présence de tensio-actifs et de produits lipophiles (transfusion, circulation extracorporelle, dialyse, nutrition parentérale, perfusion de médicaments, et plus particulièrement ceux à caractère lipophile. Parmi les médicaments concernés, on peut citer le paclitaxel dont l'excipient (huile de ricin - crémosphor) présente un risque élevé d'interaction.

2.2.2.1. Problématique du relargage des plastifiants

Les phtalates sont des composés obtenus par estérification de l'acide phtalique. Ils sont utilisés comme plastifiants du PVC afin de lui conférer souplesse, extensibilité et élasticité désirées. Cet ajout permet l'obtention d'un PVC souple malgré une température de transition vitreuse du PVC natif qui est de 80°C. Ces phtalates se retrouvent dans de nombreux articles en PVC de consommation courante car ils entrent dans la composition des revêtements de sols, des peintures, des câbles, des emballages alimentaires, des produits cosmétiques, des enrobages de médicaments gastrorésistants, mais également dans la composition des dispositifs médicaux. Jusqu'à maintenant, pour des raisons tant industrielles qu'économiques, le di (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) était le plastifiant le plus largement utilisé dans les dispositifs médicaux en PVC. Néanmoins, sur la base de travaux européens publiés en 2008 [177] faisant le bilan du risque lié à l'utilisation du DEHP dans les dispositifs médicaux et considérant les exigences essentielles introduites par la directive européenne 2007/47/CE [33], cette situation a évolué notamment pour les dispositifs destinés à administrer, retirer, stocker ou transporter des fluides biologiques ou des médicaments contenant des phtalates.

Les dispositifs médicaux doivent répondre à des règles de sécurité, appelées exigences essentielles, vis-à-vis du patient et des utilisateurs. Le lien entre dispositif médical et médicament est évident dans le domaine de la perfusion. Les études d'interactions contenu-contenant permettent de qualifier et de quantifier les phénomènes de sorption et d'extraction observés lors du contact entre un médicament et un dispositif médical. Les travaux portant sur le phénomène de relargage des plastifiants entrent dans le champ des études sur l'extraction des composants du dispositif médical. Ce phénomène survient lors du contact entre certains composés avec le contenant par solubilisation de certains additifs du matériau plastique qui migrent dans le solvant après ajout d'un principe actif et peuvent provoquer, soit une modification de la composition, soit une toxicité. Cette toxicité est aujourd'hui mise en avant par les autorités européennes ; le rapport bénéfice/risque du DEHP apparaissant défavorable dans plusieurs situations. L'expérience montre qu'il est possible, à des coûts plus ou moins élevés, de remplacer le DEHP par d'autres composés. D'un point de vue purement technique, une telle substitution est cependant délicate, dans la mesure où le DEHP couvre un grand nombre d'usages. De plus, il s'agit de rechercher des substances compatibles avec le PVC, présentant des propriétés plastifiantes et des caractéristiques mécaniques et thermiques satisfaisantes, peu volatiles, pas ou peu susceptibles d'être extraites par l'eau ou tout autre liquide, ou de migrer vers les produits avec lesquels le PVC souple est en contact. Il est généralement reproché aux produits de substitution disponibles sur le marché d'être trop chers ou introduits en trop grande quantité pour obtenir la flexibilité souhaitée, d'être moins généralistes que le DEHP, d'avoir une influence néfaste sur la stabilité du PVC, de toxicité inconnue pour certains d'entre eux. Quelques-uns de ces inconvénients tendent à s'estomper. En particulier, le prix de certains plastifiants qui décroît du fait que leur marché est en pleine expansion. Des groupes d'experts ont évoqué des interrogations en notant une possible contamination des solutions de Trioctyl trimellilate (TOTM) par du DEHP, ce qui entraînerait des taux de DEHP dans les dispositifs médicaux supérieurs aux seuils de contamination habituellement définis.

Jusqu'en 2010, de nombreux dispositifs médicaux en PVC contenaient du DEHP. Mais, comme nous l'avons vu, ce composé est susceptible de migrer et d'entrer en contact avec le patient. Classé parmi les produits à risque cancérigène, mutagène ou reprotoxique (CMR), l'utilisation du DEHP (reprotoxique 1B) à des fins médicales est désormais restreinte et soumise aux dispositions de la directive européenne 2007/47/CE [33]. Pour se conformer aux nouvelles exigences essentielles, les industriels ont été contraints d'adopter très rapidement des solutions

alternatives afin conserver la souplesse du PVC contenu dans leurs produits. Divers plastifiants ont été intégrés, sur la base d'une liste proposée dans un rapport d'experts [177], au regard d'une évaluation du rapport bénéfice/risque établi à partir de données bibliographiques. Cependant ces éléments se révèlent incomplets car ils ne fournissent aucune indication sur les risques de migration, ni sur les données d'exposition et de toxicité humaine. Aussi, il n'est pas possible actuellement d'en certifier l'innocuité. L'étude de Genay *et al.* [178] menée en 2010 lors du changement de réglementation a mis en évidence la présence de traces de DEHP à des taux supérieurs à ceux tolérés par la réglementation européenne. Néanmoins, la répercussion de tels taux pour des patients exposés à répétition, sur une longue durée, n'a encore jamais été évaluée. Pour connaître et hiérarchiser les risques liés à la présence de plastifiants, l'ANSM a décidé de supporter financièrement le projet d'évaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié – *Assessment and Risk Management of Medical Devices in plasticized polyvinylchloride (ARMED)* [179]. Cette étude a été lancée début janvier 2013 par le CHU de Clermont-Ferrand, avec la collaboration des équipes universitaires de Lille et Nantes. Elle apportera les éléments essentiels pour prévenir tout risque de toxicité, étudiera la nocivité des plastifiants alternatifs au DEHP en s'appuyant sur la détermination de leur capacité migratoire à partir des dispositifs médicaux, sur l'évaluation de l'exposition des patients à ces plastifiants en situation clinique et sur la mesure de leur toxicité au regard des doses auxquelles les patients sont exposés.

Perfuseurs, lignes de dialyse, tubulures de nutrition... les plastifiants contenus dans les consommables utilisés tous les jours par les équipes d'anesthésie-réanimation ont un potentiel toxique encore méconnu car les experts ne disposent pas d'informations précises sur leur toxicité potentielle. Aussi, devant ce manque d'information, et dans l'attente des résultats que le projet ARMED nous fournira, il semble prudent de privilégier des matériaux alternatifs au PVC afin de limiter les risques d'exposition des patients à tous ces plastifiants.

2.2.2.2. Problématique de sorption des médicaments

De nombreuses études rapportent des phénomènes de sorption de médicaments, majoritairement avec le PVC, même si ces phénomènes peuvent être également rencontrés avec d'autres matériaux tels que le polyuréthane, le polyéthylène ou encore le silicone [176,180–186]. La sorption est une liaison qui s'établit entre un soluté et un plastique. Ce phénomène physico-chimique dépend des propriétés du plastique et de la nature chimique du médicament ou des

autres composants solubles de la préparation. La forte activité de nombreux médicaments conduit à utiliser des formes relativement diluées, de sorte que toute perte notable par sorption peut avoir des conséquences thérapeutiques. Les facteurs auxquels on a pu attribuer un rôle déterminant dans la sorption comprennent le pH, la nature du solvant, la concentration du soluté, la température ainsi que la structure chimique du polymère [187].

Cependant, cette notion ne touche pas seulement le principe actif. En effet, dans une présentation galénique, nous retrouvons des excipients qui peuvent aussi être à l'origine de ces phénomènes de sorption. Toucher à l'intégrité de la formulation galénique peut être néfaste pour le patient, notamment lorsque le conservateur ou le stabilisant est impacté. Les phénomènes d'adsorption de l'insuline sur le PVC sont largement décrits dans la littérature [188–194]. Pour autant, il a été démontré que ce phénomène ne touchait pas systématiquement la molécule d'insuline mais plutôt son agent conservateur (phénol ou métracésol) [195,196]. Il a également été prouvé que la composition du PVC avait elle-même un impact sur l'adsorption du médicament [186].

Le phénomène d'adsorption est saturable. Toutefois, la cinétique de saturation des sites de liaison de la molécule avec le PVC est dépendant de la structure chimique de la molécule. Aussi, certaines équipes ont conseillé de prétraiter les tubulures d'administration de l'insuline afin de saturer les sites de fixation et ensuite garantir une concentration satisfaisante parvenant au patient [188,189,197,198]. Cependant cette solution reste limitée aux seules tubulures testées dans leurs études et sont difficilement transposables dans nos pratiques, puisque la composition des PVC varie d'un fournisseur à l'autre. Il apparaît alors indispensable de s'affranchir de cette problématique et de recourir, tant que faire se peut, à des matériaux alternatifs comme le polyéthylène, le silicone, le polyuréthane.

2.2.3. Exigences s'appliquant aux thérapeutiques administrées sur la voie proximale du cathéter veineux central

Comme il a été mentionné dans la première partie de ce document, la voie proximale d'une voie veineuse centrale est réservée à l'administration des médicaments tels que les catécholamines. L'étude portant sur l'évaluation des différentes méthodes d'administration de la noradrénaline a montré une supériorité de la technique du double chariot qui permet

d'optimiser la réactivité du système de perfusion lors de la mise en route de la perfusion ou encore lors d'un changement de débit, mais permet également de réaliser des relais de seringue dans des conditions limitant au mieux les instabilités hémodynamiques générées par ce phénomène. C'est pourquoi il a été décidé de positionner au niveau du raccord proximal de la voie proximale du CVC un tripode à très faible volume résiduel, muni de valves bidirectionnelles à septum fendu, transparentes.

2.2.4. Exigences s'appliquant aux thérapeutiques administrées sur la voie distale du cathéter veineux central

La voie distale d'un CVC est majoritairement dédiée à l'administration de l'ensemble des médicaments non cardio-actifs. Il est usuel, pour des patients relevant d'une prise en charge anesthésique, de nécessiter l'administration de plusieurs thérapeutiques de façon concomitante. Les résultats de l'étude exposée précédemment dans ce manuscrit nous ont démontré le bénéfice à limiter les zones de mélange des thérapeutiques lors d'une multiperfusion. Le simple fait de dédier une voie à une molécule à marge thérapeutique étroite comme l'insuline a permis de réduire significativement la durée d'hypoglycémie du patient. Or, la littérature nous a déjà largement démontré le lien entre la survenue d'évènements hypoglycémiques lors d'une insulinothérapie et la morbi-mortalité des patients. Aussi, dans un département d'anesthésie, tout l'intérêt est de garantir une administration sécurisée de chacun des médicaments administrés au patient. Au regard de la littérature, la minimisation des volumes internes d'une ligne de perfusion, de même qu'une limitation du risque d'incompatibilités médicamenteuses, sont des facteurs indissociables pour concevoir un montage optimisé de perfusion. Aussi, il est nécessaire de s'intéresser à tous ces nouveaux dispositifs médicaux de perfusion multivoies qui offrent de nombreuses possibilités dans la conception de ces montages de perfusion.

2.3. Premiers essais et ajustements du dispositif

La mise en place du nouveau dispositif de perfusion optimisé a nécessité une formation des infirmiers et des anesthésistes-réanimateurs à son utilisation. La formation avait également pour but d'expliquer le rationnel du projet aux équipes, notion indispensable pour obtenir l'adhésion de l'ensemble du personnel au projet.

L'évaluation du nouveau montage de perfusion a été réalisée de manière progressive, patient par patient, à l'aide d'une fiche d'essai (Annexe 6). Pour chaque item, il était demandé d'entourer le chiffre correspondant au niveau de satisfaction (de 1 : médiocre à 5 : excellent). Lorsque l'organisation du service le permettait, cette fiche était remplie au terme d'un entretien avec les manipulateurs (anesthésistes lors de la pose au bloc, infirmiers). Dans le cas contraire, toutes les personnes amenées à manipuler le montage étaient invitées à remplir la fiche d'essai après avoir reçu une explication du pharmacien ou de l'interne porteur du projet sur l'ensemble des items de la fiche.

Ces premiers essais étaient accompagnés d'une présence active tout au long du parcours du patient (du bloc jusqu'au service de chirurgie conventionnelle). Un passage de l'évaluateur à chaque changement de poste des infirmiers était planifié, hormis pour les postes où l'équipe soignante avait déjà été rencontrée. A cette occasion, les points d'attention liés à l'utilisation du nouveau montage de perfusion étaient rappelés pour garantir la bonne utilisation du matériel, répondre aux questions éventuelles des équipes et recueillir leur évaluation du dispositif.

Le but de ces premiers essais était d'évaluer la faisabilité du déploiement du dispositif pour l'ensemble des services et, le cas échéant, de réaliser des ajustements du montage si besoin. Il était donc nécessaire de réaliser les évaluations, chez différents patients requérant des prises en charge plus ou moins lourdes au niveau des thérapeutiques à administrer sur le CVC et reflétant au mieux la diversité des profils de patients impactés par ce projet.

3. Résultats

3.1. Etat des lieux des besoins et des pratiques

3.1.1. Réalisation de l'audit

L'audit a été réalisé du 29 novembre au 11 décembre 2013 auprès des infirmiers des services de chirurgie conventionnelle (chirurgie générale, digestive, urologique, endocrinienne et vasculaire), des soins intensifs péri-opératoires (SIPO), des soins continus (SC) et de l'unité de transplantation d'organes (UTO) de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille.

3.1.1.1. Population auditée

Sur la période d'évaluation, 52 montages de perfusion de CVC ont été observés et 58 infirmiers ont été audités, représentant 59% de l'effectif infirmier affecté à un poste de jour au moment de l'étude. Le nombre d'infirmiers audités (en % de l'effectif) par service est détaillé dans la figure 44.

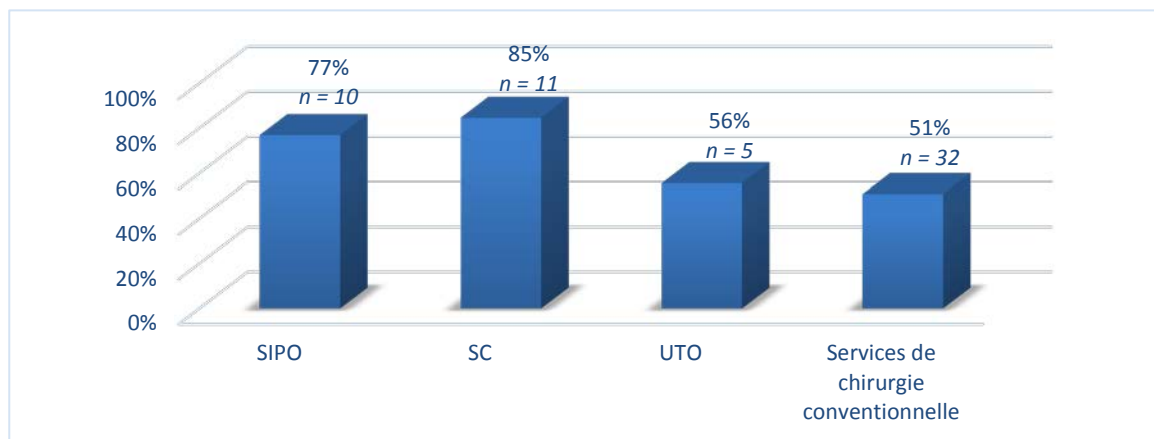


Figure 44 : Taux d'infirmiers audités par service. SIPO : Soins Intensifs Péri-Opératoires, SC : Soins Continus, UTO : Unité de Transplantation d'Organes

3.1.1.2. Montage de perfusion de la voie veineuse centrale

Les CVC bi-lumières étaient les plus fréquemment rencontrés (58%, n=30), venaient ensuite les CVC mono-lumières dans 25% des cas (n=13) puis les cathéters tri-lumières dans 17% des cas (n=9).

3.1.1.2.1. Caractéristiques des montages et dispositifs utilisés

Les montages rencontrés lors de l'audit sont présentés dans le tableau 28. La majorité des CVC étudiés ne présentaient un montage de perfusion que sur la voie distale. La voie proximale était non utilisée et dépourvue de DM de perfusion, hormis dans les situations 4 et 6.

Situation		Fréquence	n
1	Robinet proximal en PVC 25 cm + Rampe 6 robinets, prolongateur de rampe en PE/PVC de 150 cm	46%	24
2	Robinet proximal en PVC 25 cm + Rampe 4 robinets, prolongateur de rampe en PE/PVC de 150 cm	31%	16
3	Robinet proximal en PVC 25 cm + Rampe 4 robinets, prolongateur de rampe en PE/PVC de 100 cm	15%	8
4	Robinet proximal en PVC 25 cm	4%	2
5	Robinet proximal en PVC 25 cm + Rampe 2 robinets, prolongateur de rampe en PE/PVC de 150 cm	2%	1
6	Robinet proximal en PVC 25 cm + Rampe 6 robinets, prolongateur de rampe en PE/PVC de 150 cm sur la voie distale Robinet proximal en PVC 25 cm + Rampe 2 robinets, prolongateur de rampe en PE/PVC de 150 cm sur la voie proximale	2%	1

Tableau 28 : Types de montage de perfusion de cathéter veineux central rencontrés

Un schéma du type de montage de CVC classiquement retrouvé est proposé en figure 45.

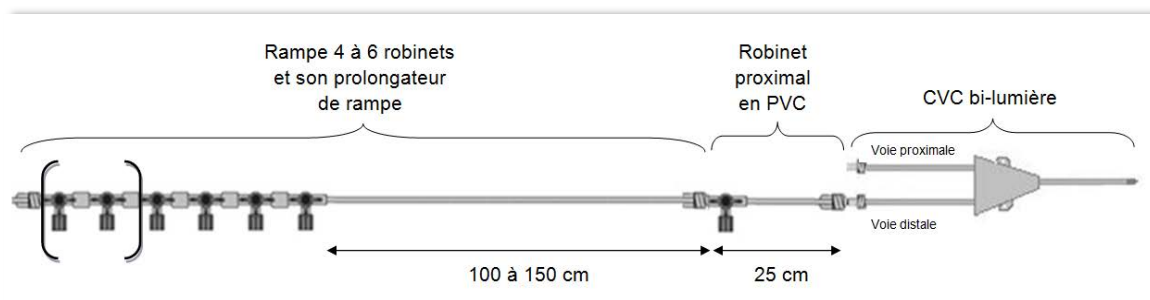


Figure 45 : Schéma du montage de CVC classiquement rencontré lors de l'audit

Les prolongateurs de seringues utilisés étaient dans la quasi-totalité des cas en PVC (96%, n=24). La rampe était accrochée au pied à perfusion dans 98% des cas (n=49), ce qui est conforme aux recommandations de la société française d'hygiène hospitalière (SF2H) [199].

3.1.1.2.2. Nombre moyen de voies disponibles et utilisées

Parmi le nombre total de voies disponibles, le nombre de voies réellement utilisées au moment de l'audit a été identifié par type de service dans la Figure 46, en détaillant également le mode de perfusion utilisé (perfusion par gravité, par PSE, par pompe).

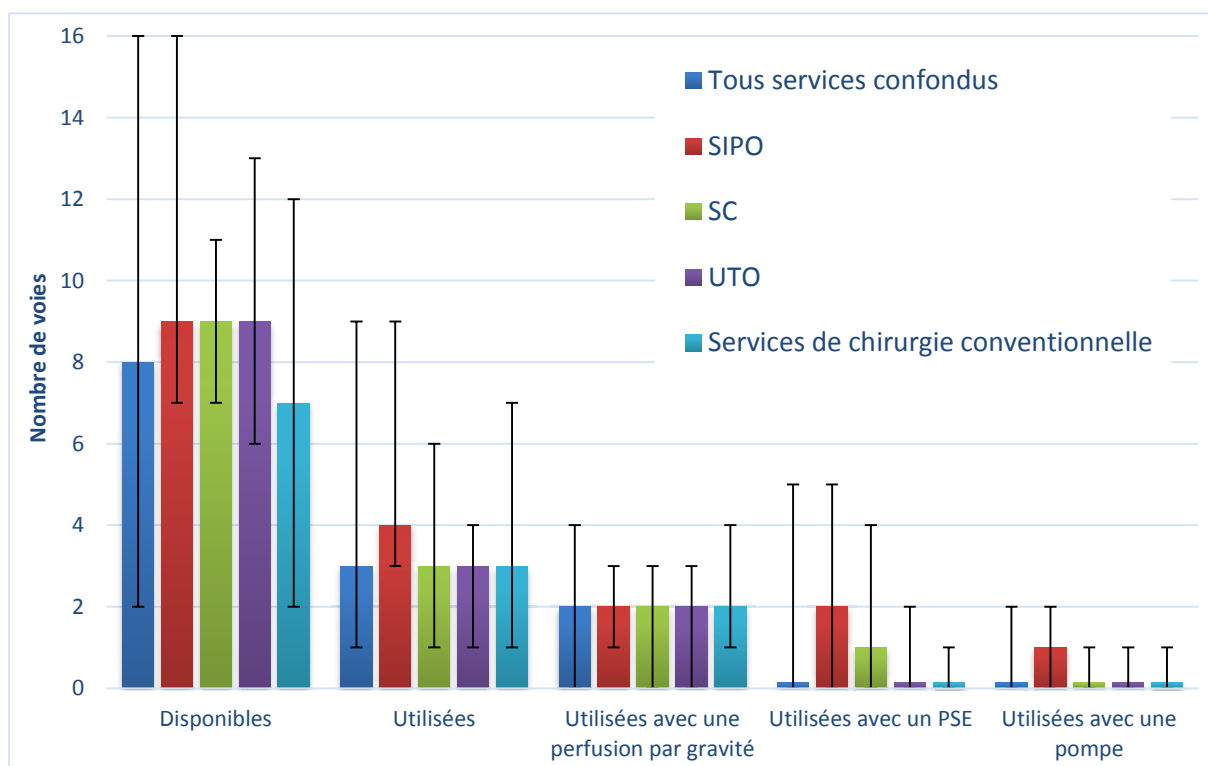


Figure 46 : Comparaison du nombre de voies disponibles et utilisées par type de service. Les résultats sont exprimés en médiane (min - max).

La moitié des voies disponibles n'étaient en général pas utilisées. Le *Centers for disease control and prevention* (CDC) recommande pourtant de limiter le nombre de voies au minimum nécessaire pour la prise en charge du patient [46]. Les services de « lits chauds⁴ » (SIPO, SC, UTO) requièrent théoriquement plus de voies pour la prise en charge du patient. Cette notion n'est pas statistiquement mise en évidence pour les services des SC et l'UTO. On peut alors se demander si les patients, pour lesquels les montages ont été observés durant l'audit, n'étaient pas en fin de prise en charge pour ces services. En revanche, on observe bien une différence significative entre les services de chirurgie conventionnelle et les SIPO concernant le nombre de voies disponibles ($p = 0,006$), le nombre de voies utilisées ($p = 0,005$) et le nombre de voies utilisées pour les

⁴ La notion de lit chaud renvoie à un service de soins nécessitant une prise en charge lourde du patient, tel qu'un service de soins intensifs ou de réanimation.

perfusions par PSE ($p = 0,002$). Il n'existe aucune différence significative entre les différents services pour les voies utilisées pour les perfusions par gravité.

On peut remarquer que le nombre de voies utilisées pour les perfusions par pompe est faible alors que les patients requièrent fréquemment une nutrition parentérale. Cela souligne que le parc de pompes est insuffisant dans les services de chirurgie pour permettre une administration médicamenteuse adaptée.

3.1.1.2.3. Cas des voies non utilisées

Cinquante et un montages (98,1%) présentaient au moins une voie non utilisée. Dans ce cas, la présence d'une attente ou « garde-veine » a été retrouvée ($n=2$). Cette donnée est cependant à prendre avec précaution car la distinction entre voie principale et voie secondaire n'a pas été faite lors de l'élaboration de la grille d'audit. Ainsi, l'absence du garde-veine sur un des robinets de la rampe, en cas de non-utilisation de celui-ci, est justifiée.

En cas de voie non utilisée, le robinet était fermé dans 80% des cas ($n=41$). Sur les 10 voies où le robinet était ouvert, six présentaient une valve bidirectionnelle sans pression positive, un présentait un bouchon et trois présentaient les bouchons d'origine. Or certains bouchons présents à l'origine sur les dispositifs de perfusion peuvent être percés afin de permettre le passage de l'oxyde d'éthylène lors du processus de stérilisation du dispositif par le fabricant. Une sensibilisation des soignants amenés à manipuler les lignes de perfusion apparaît nécessaire sur ce point précis. Il a donc été envisagé de rappeler cette notion lors de la formation des équipes.

3.1.1.2.4. Présence des valves sur le montage

Des valves bidirectionnelles (VBD) à pression positive figuraient sur les premiers raccords du CVC dans 87% des cas. Ces valves sont normalement placées lors de la pose de la CVC et restent en place durant toute la durée de vie du CVC.

Aucun montage de perfusion ne présentait de valve anti-retour (VAR) hormis ceux où une ligne pour l'administration de morphinique était présente. Dans ce cas, l'utilisation d'une VAR était systématique ($n=7$).

L'utilisation des valves et des bouchons n'était pas homogène et la coexistence de valves, bouchons et bouchons d'origine sur une même rampe de robinet a été rencontrée (Figure 47). L'intérêt des VBD au niveau des rampes, par la création d'un système clos, ne se justifie plus si celles-ci ne sont pas placées au niveau de chaque voie.

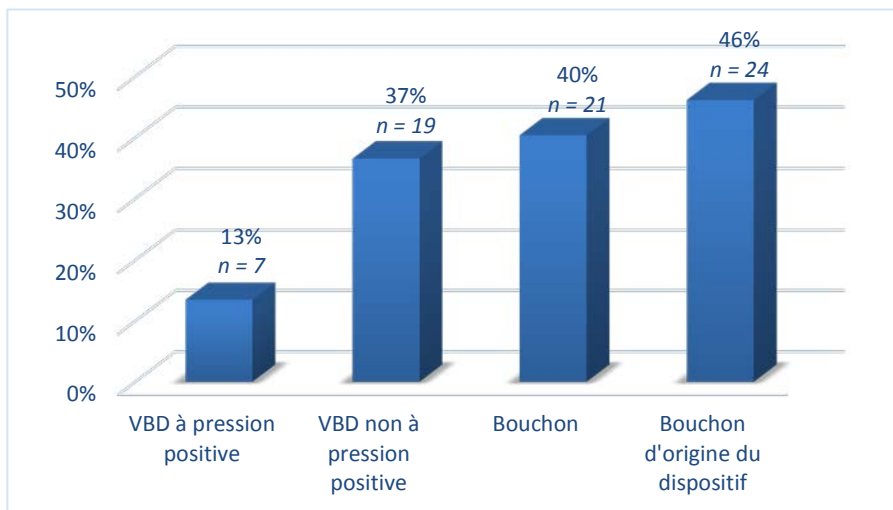


Figure 47 : Utilisation des valves et des bouchons sur les montages de perfusion. VBD : valve bidirectionnelle

Ces résultats montrent l'intérêt de rappeler le site où chaque type de valves doit être positionné afin d'homogénéiser et de sécuriser les lignes de perfusion.

3.1.1.3. Gestion et entretien des lignes

3.1.1.3.1. Rythme de changement des lignes

Les rythmes de changement des lignes de perfusion des CVC que les infirmiers ont déclarés appliquer lors de l'audit sont résumés sur la Figure 48.

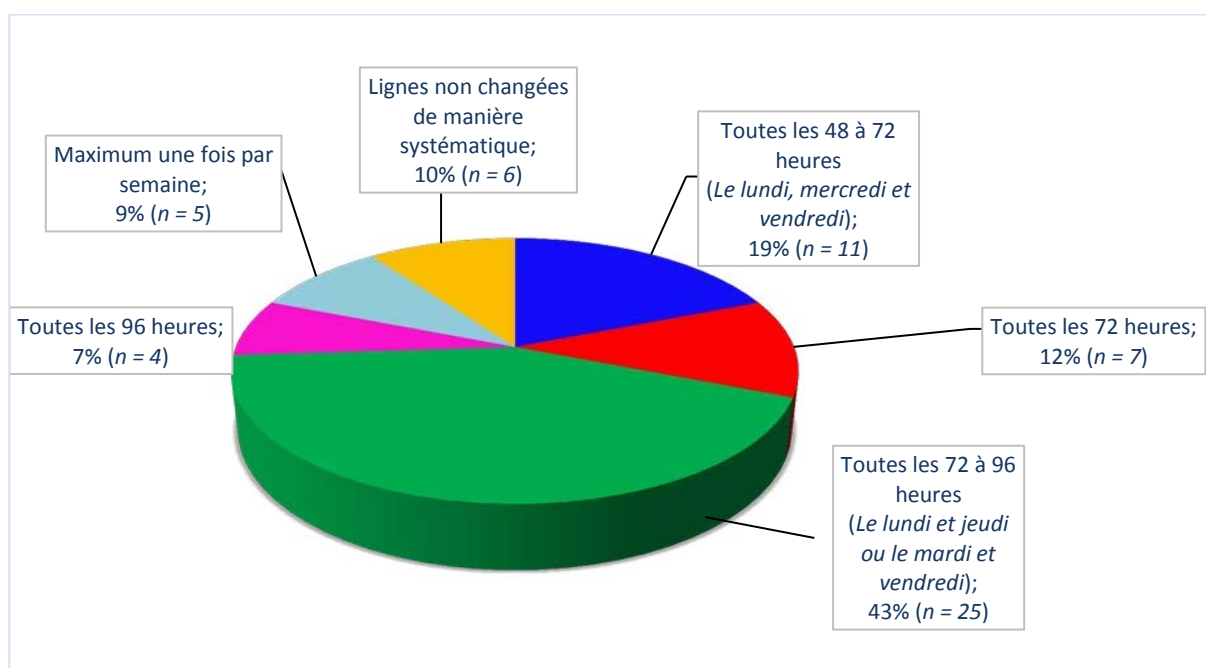


Figure 48 : Rythmes de changement des lignes de perfusion de la voie veineuse centrale

Dans la majorité des cas, le rythme de réfection des lignes appliqué était conforme aux recommandations de la SF2H qui stipulent un changement des lignes toutes les 96 heures maximum (Recommandation 78) [199]. Cependant, cette recommandation peut être soumise à débat car, dans un autre document de la SF2H concernant la gestion du cathéter central à insertion périphérique (PICC), il est recommandé de ne pas changer la ligne principale plus souvent que tous les 4 jours (Recommandation 69) tandis qu'il est également recommandé de changer les tubulures des lignes secondaires tous les 4 jours (soit 96 heures) en cas de perfusion continue d'un médicament (Recommandation 80) [200].

Par contre, le changement des lignes à des jours dédiés de la semaine pose le problème d'un changement trop précoce de la ligne en cas de transfert du patient dans le service la veille du jour de changement des lignes, entraînant un surcoût et une perte de temps infirmier ; ou même encore un oubli de changement des lignes par omission du jour consacré au changement.

Aucun infirmier n'a déclaré changer la ligne principale de perfusion après passage de lipides ou de produits sanguins mais ils déclaraient administrer, si possible, les produits sanguins sur une VVP, sur la voie proximale du CVC ou sur le robinet proximal de la voie distale du CVC. La SF2H recommande à ce sujet, en l'absence de réseau veineux périphérique, de perfuser le sang, les dérivés sanguins et les émulsions lipidiques sur le site proximal afin de faciliter le rinçage du dispositif de perfusion [199].

3.1.1.3.2. Rinçage des tubulures en fin de perfusion par gravité

Aucun infirmier n'a signalé réaliser un rinçage des tubulures du perfuseur en fin de perfusion par gravité. Le rinçage de la ligne de perfusion est pourtant recommandé dans les bonnes pratiques de perfusion du CHRU de Lille. L'absence de cette pratique, lors de l'utilisation de systèmes traditionnels de perfusion par gravité, est responsable de la non-administration d'une quantité non négligeable de produit actif : le pourcentage de médicaments non administrés peut atteindre jusqu'à 20% de la dose de principe actif [201,202]. On comprend bien que ce sous-dosage peut être préjudiciable, comme par exemple dans le cas de l'administration intraveineuse des antibiotiques concentration-dépendants.

Néanmoins, le rinçage des lignes de perfusion génère un apport hydrique journalier « non prescrit » supplémentaire et une dépense non négligeables [203]. Pour pallier ces phénomènes, Desachy *et al.* proposent de revoir l'administration optimale des traitements les plus fréquemment prescrits au profit d'une administration en IV directe lorsque le produit le permet

[203]. L'administration par PSE peut être également proposée dans la mesure où le parc de PSE du service est suffisant.

Ce point d'attention a été ajouté dans le diaporama de formation afin de sensibiliser les infirmiers à ce sujet.

3.1.1.3.3. Prélèvements sanguins sur le cathéter veineux central

L'intégralité des infirmiers ont répondu effectuer des prélèvements sanguins sur le CVC. 98% d'entre eux (n=57) disaient réaliser une purge avant le prélèvement et un rinçage après le prélèvement. Cette dernière affirmation reste à considérer avec précaution car lorsque les infirmiers étaient interrogés sur les modalités de ce rinçage, on constate que 44% d'entre eux ont signalé accélérer le débit de l'attente pour rincer la ligne principale. Les recommandations de la SF2H autorisent les prélèvements sanguins sur CVC sous réserve de réaliser un rinçage efficace immédiat par injection de 10 mL de NaCl à 0,9% de manière pulsée par poussées successives [199]. Il apparaît donc nécessaire que la technique de rinçage des CVC soit revue lors de la formation des soignants.

3.1.1.3.4. Difficulté de mobilisation du patient liée à la complexité du montage de perfusion

Dans 50% des cas (n=29), les infirmiers ont signalé rencontrer des difficultés de mise au fauteuil des patients liées à la longueur des tubulures de perfusion. Certains considéraient que cette problématique concerne les aides-soignants, tout en sachant que le montage de perfusion n'était pas forcément le seul responsable de cette difficulté : les patients pouvant être également porteurs de drains dont la longueur est aussi responsable de difficultés lors de la mobilisation du patient.

3.1.1.3.5. Obstruction du cathéter veineux central

Quatre-vingt-six pourcent des infirmiers interrogés (n=50) ont dit avoir déjà rencontré une obstruction de CVC. Les circonstances de cette obstruction sont variées. En effet, tous les cas de figure ont été cités (voie utilisée ou non ; en cas de voie non utilisée, présence d'un « garde veine » ou non ; présence d'une VBD ou non). La formulation de la question dans la grille d'audit et le caractère rétrospectif de la question ne nous permettent pas d'interpréter de manière pertinente ce critère afin de savoir si l'absence d'un « garde-veine » ou la présence d'une VBD

avaient une influence sur le taux d'obstruction de cathéter. Seule une étude prospective comparative permettrait d'évaluer ce fait.

3.1.1.4. Particularités d'administration des médicaments

3.1.1.4.1. Utilisation de voies dédiées pour certains médicaments

Soixante-deux pourcent des infirmiers (n=36) ont déclaré dédier une voie pour certains médicaments. Ainsi, la voie proximale était citée pour l'administration des catécholamines, conformément aux recommandations des sociétés savantes, mais aussi pour le remplissage vasculaire ou l'administration d'héparine. La voie distale était citée pour la nutrition parentérale.

L'utilisation, si possible, d'une voie isolée, sans mentionner une voie particulière, était évoquée pour l'administration de certains antibiotiques (vancomycine, pipéracilline/tazobactam, gentamicine, érythromycine), du mycophénolate mofétil, du furosémide, de la nicardipine et du phosphate dipotassique. Les infirmiers ont signalé observer des phénomènes d'incompatibilités médicamenteuses (sous forme de précipités) lors de la coperfusion de ces molécules entre elles ou avec le reste des thérapeutiques administrées au patient, ce qui les a incités à l'emploi d'une voie dédiée.

3.1.1.4.2. Dilution de médicaments dans la poche de nutrition parentérale

Cinquante-deux pourcent des infirmiers (n=30) ont admis diluer des médicaments (néfopam, phloroglucinol, clonidine, clorazépate) dans la poche de nutrition parentérale sur prescription médicale. La stabilité de ces molécules dans le mélange de nutrition parentérale n'a pourtant pas été prouvée. Par ailleurs, l'ajustement de la dose administrée est alors difficilement réalisable.

3.1.1.4.3. Mode de perfusion des catécholamines

Soixante-quatre pourcent des infirmiers (n=37) ont déclaré ne pas administrer de catécholamines. Cette pratique n'est en effet pratiquement jamais rencontrée dans des services de chirurgie conventionnelle, car elle nécessite un monitoring hémodynamique constant réalisé dans les services spécialisés (soins intensifs, soins continus).

Lorsque les catécholamines sont administrées dans les services, le relais des seringues par la méthode dite « clic-clac » a été citée dans 52% des cas (n=11). Cette technique consiste à remplacer la seringue (+/- son prolongateur) par une autre, soit sur le même PSE, soit avec deux PSE [57]. Le relais manuel double dit à double chariot a été mentionné dans 48% des cas (n=10).

Il consiste, avant la fin de la première seringue, à mettre en route une deuxième seringue. Le débit de la deuxième seringue est augmenté progressivement, et celui de la première diminué parallèlement [57]. L'utilisation de ce type de relais nécessite l'utilisation d'un prolongateur tripode afin de disposer de deux voies pour les seringues de catécholamines et d'une voie pour le sérum salé isotonique (SSI).

3.1.1.5. Conclusion de l'état des lieux des besoins et des pratiques

Cet audit a permis de souligner l'absence de pratiques homogènes au sein des services. Bien que leurs besoins varient en raison du degré de prise en charge des patients, on remarque des non-conformités aux protocoles de gestion du CVC. Cela a également permis de mettre en évidence certaines difficultés rencontrées au quotidien par les soignants, dont on n'a pas forcément connaissance si celles-ci ne sont pas notifiées.

3.2. Conception de la nouvelle ligne de perfusion

3.2.1. Concepts

La conception de la nouvelle ligne de perfusion a nécessité de prendre en compte les caractéristiques permettant d'optimiser les montages de perfusion (volumes résiduels, VAR, VBD, matériau) et d'identifier des voies pour des médicaments ciblés (médicaments à marge thérapeutique étroite). La mise en place de ce nouveau montage a nécessité également de prendre en compte :

- le parcours patient,
- le degré d'expérience des équipes dans la gestion des CVC,
- et le renouvellement permanent (*turnover*) du personnel soignant qui peut être important.

Le parcours classique d'un patient dans les services concernés par le projet d'optimisation et de sécurisation des CVC est schématisé ci-dessous (Figure 49).

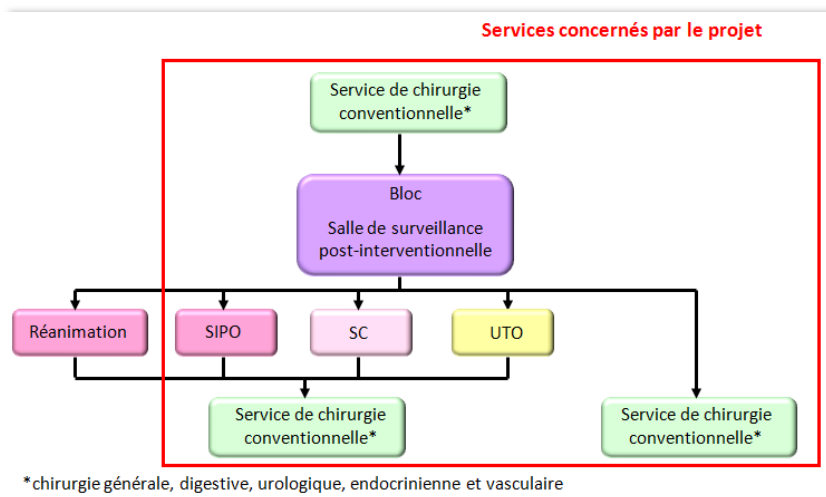


Figure 49 : Schématisation du parcours du patient ayant subi une chirurgie dans les différents services d'hospitalisation

Le transfert des patients *via* les services de réanimation, soins-intensifs, soins continus ou directement dans le service de chirurgie conventionnelle est fonction du type de chirurgie, des exigences réglementaires ainsi que de l'état clinique du patient. Par exemple, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) recommande de surveiller le patient au moins 24 heures en salle de surveillance post-interventionnelle ou en unité de soins intensifs après une chirurgie bariatrique, en particulier en cas de poids extrême ou de comorbidités [204]. Ainsi, le patient peut être amené à être pris en charge dans des services de typologie différente, nécessitant des besoins en matière d'accès veineux différents :

- *Au bloc opératoire*, le CVC est surtout destiné à la sédation, l'administration d'amines vaso-actives et/ou d'une antibioprophylaxie et, en cas de VVP indisponible, au remplissage.
- *Aux SIPO et SC*, les thérapeutiques administrées *via* le CVC sont nombreuses : nutrition parentérale, amines vaso-actives, antibiotiques, insuline, anticoagulants, antihypertenseurs, antalgiques...
- *Dans les services de chirurgie conventionnelle*, on observe un allègement des thérapeutiques administrées *via* le CVC avec relais au traitement *per os* dès que possible.

Les dispositifs optimisés et façonnés selon nos demandes auprès du laboratoire Doran International sont présentés ci-dessous (Figure 50), les caractéristiques de ces montages sont présentées dans le tableau 29.

Dispositif ET4T et Dispositif ET4T3

Composition et caractéristiques des différents éléments		
1	Bouchon	Polyéthylène
2	Embout terminal	Luer-lock triple lumières ABS*
3	Tube	PE/PVC $\varnothing = 1,3 \times 2,3$ mm L = 10 cm Volume résiduel = 0,13 mL
4	Tube	PE/PVC $\varnothing = 0,7 \times 1,7$ mm L = 12 cm Volume résiduel = 0,05 mL
5	Embout femelle	ABS
6	Embout femelle	ABS
7	Valve bidirectionnelle	Polycarbonate-Silicone Volume d'amorçage = 0,09 mL
8-1	Valve anti-retour	ABS-Silicone
8-2	Valve anti-retour	Polycarbonate-Silicone
9	Tube	TPE** sans phtalate sans PVC $\varnothing = 3,0 \times 4,1$ mm L = 15 cm
10	Robinet 3 voies	Polycarbonate/HDPE***
11	Valve anti-retour	Polycarbonate-Silicone
12	Obturateur non étanche	Polypropylène
<i>*ABS : Acrylonitrile butadiène styrène **Elastomères thermoplastiques ***Polyéthylène Haute densité</i>		
Mode de stérilisation		Oxyde d'éthylène
Marquage CE		
Classe du dispositif		IIA
Nom et numéro de l'organisme notifié		LNE/G-MED N°0459

Tableau 29 : Caractéristiques des dispositifs de perfusion optimisés

Les deux références diffèrent par le nombre de voies disponibles au niveau des tubulures à faible volume résiduel. L'ensemble des éléments du dispositif sont thermocollés et ne peuvent donc pas être démontés. Cette option de dispositif « prêt à l'emploi » a été choisie volontairement pour faciliter la pose et empêcher toute déconnexion des éléments, comme les valves par exemple.

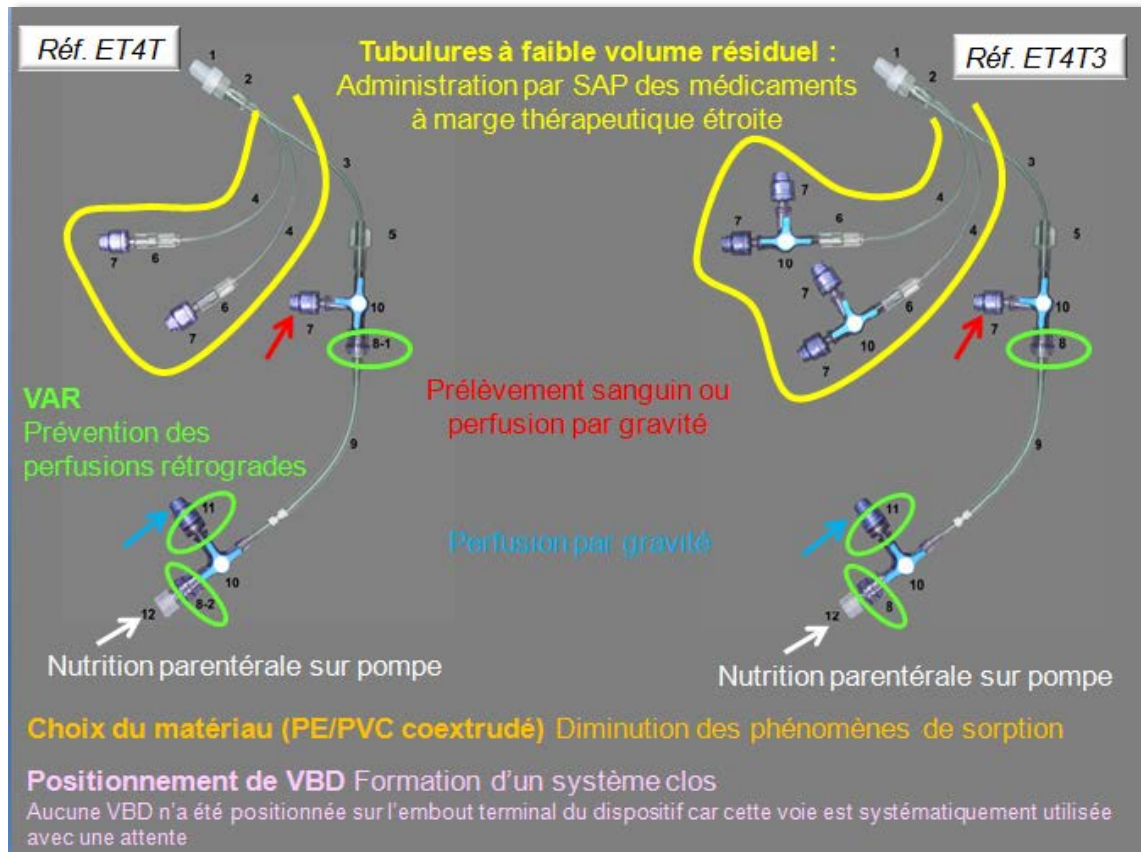


Figure 50 : Dispositifs de perfusion optimisés

Les procédures internes à l'hôpital mentionnaient un changement des lignes ayant servi à l'administration d'émulsions lipidiques toutes les 24 heures, conformément aux recommandations des sociétés savantes. La nutrition parentérale étant administrée à l'extrémité distale des rampes, cette mesure impliquait alors le changement de la ligne principale de perfusion tous les jours, ce qui était non envisageable d'un point de vue temps infirmier et coût en dispositifs de perfusion engendrés. L'administration des émulsions lipidiques au niveau de la partie la plus proximale du montage ou sur une voie dédiée du CVC par la pose d'un CVC ayant une lumière supplémentaire a alors été évoquée. Le perfuseur permettant l'administration des lipides aurait été changé toutes les 24 heures et la ligne principale toutes les 96 heures. Cette dernière solution n'a cependant pas été retenue car elle nécessitait l'administration d'une solution d'hydratation d'un minimum de 500 mL par jour au niveau de la partie distale du montage pour assurer l'entraînement des autres thérapeutiques administrées sur le montage, et donc un apport hydrique supplémentaire incompatible avec la clinique des patients pris en charge dans les services concernés par le projet (problème de mobilisation, problème de surcharge hydrique). Finalement, un compromis entre la gestion du risque infectieux lié à la nutrition parentérale et la clinique a été conclu, à savoir le maintien de l'administration de la

nutrition parentérale au niveau de la partie distale de la ligne principale avec une fréquence de changement de la ligne toutes les 96 heures. Ce compromis est uniquement valable pour les patients ne supportant pas un apport hydrique supplémentaire. Dans le cas contraire, la nutrition parentérale doit être administrée au niveau de la partie proximale du montage de perfusion (au plus près du patient) ou sur une voie dédiée du CVC.

3.2.2. Premiers essais et ajustement du dispositif

3.2.2.1. Patients tests

L'organisation du planning opératoire lors du lancement des essais a conduit à réaliser les essais chez deux patients :

- Une patiente ayant bénéficié d'une chirurgie lourde (duodéno pancréatectomie et splénectomie) transitant par le service des SIPO avant son transfert dans le service de chirurgie conventionnelle,
- Un patient ayant bénéficié d'une amputation abdomino-périnéale, d'une iléostomie et d'une cure d'événtration transitant par le service des SC avant son hospitalisation en service de chirurgie digestive. Ce patient a requis une prise en charge plus légère au niveau des thérapeutiques à administrer au niveau du CVC.

3.2.2.2. Participation aux essais

Au cours des essais, deux fiches d'essai ont été remplies par des anesthésistes après la pose du CVC au bloc opératoire et 22 fiches ont été renseignées par des infirmiers au décours de l'hospitalisation des deux patients (neuf fiches au niveau des services de « lits chauds » et onze fiches au niveau des services de chirurgie conventionnelle).

3.2.2.3. Voie d'abord et caractéristiques des dispositifs posés

Les CVC ont été posés par l'abord sous-clavier pour les deux patients. La seconde partie de la fiche d'essai, reprenant les items d'évaluation du nouveau pansement pour la voie jugulaire, n'a donc pu être renseignée. Cependant, le pansement a tout de même été utilisé sur des patients bénéficiant d'une CVC en jugulaire et présentant le montage de perfusion actuel. Ces essais ont montré que le nouveau pansement ne satisfait pas aux besoins en termes de tenue et de maniabilité et que d'autres alternatives devront être testées.

Au bloc opératoire, un CVC trilumières et un dispositif ET4T3 ont été posés pour la première patiente et un CVC bilumières et un dispositif ET4T pour le second patient.

3.2.2.4. Notes attribuées

Les résultats des notes attribuées aux dispositifs suite à l'analyse des fiches d'essai sont présentés sur la Figure 51. La présentation des résultats est volontairement séparée pour les deux patients car la prise en charge qui leur était associée était différente.

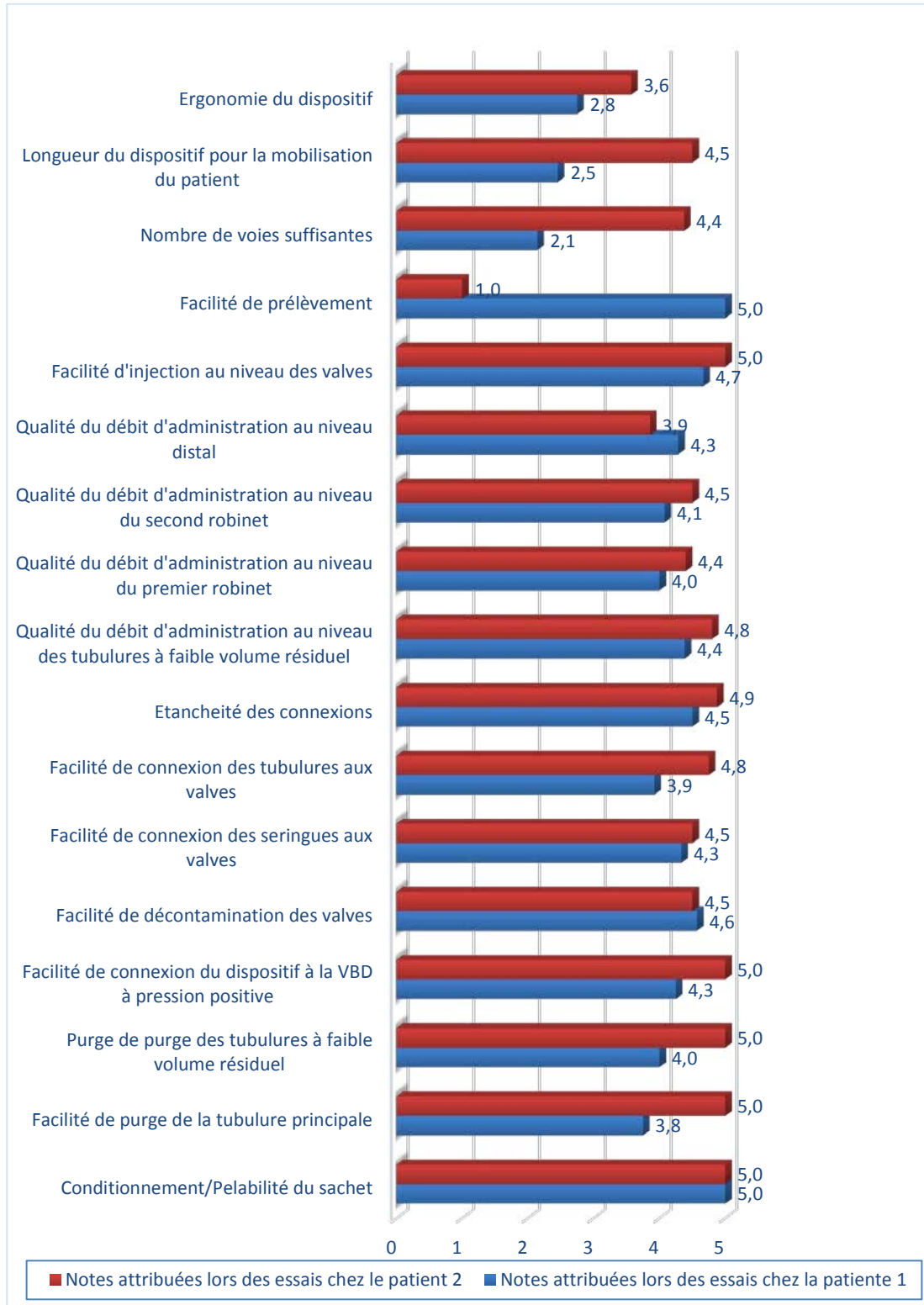


Figure 51 : Résultats des notes attribuées pour les dispositifs lors des essais

3.2.2.5. Remarques des manipulateurs au cours des essais

Plusieurs commentaires ont été rajoutés par les manipulateurs au niveau des fiches d'essai. Ils sont le reflet des moins bonnes notes attribuées aux dispositifs :

- Huit infirmiers se sont plaints que le dispositif était posé à même dans le lit des patients en argumentant les problèmes d'hygiène. Ils ont également mentionné la mauvaise ergonomie du dispositif, notamment concernant la longueur des tubulures jugée comme insuffisante pour diverses raisons : les infirmiers doivent se baisser pour pouvoir manipuler le dispositif contrairement aux manipulations au niveau de la rampe accrochée au pied à perfusion. Les tubulures ont tendance à s'emmêler entraînant un risque de confusion sur les médicaments en cours d'administration. Et enfin, la longueur du dispositif entraîne des difficultés pour mobiliser les patients.

- Quatre infirmiers ont mentionné le nombre insuffisant de voies disponibles pour les perfusions par gravité, les obligeant à repasser plusieurs fois dans la chambre du patient au cours de leur poste pour brancher les perfusions successivement. Cette pratique, pour compenser le nombre insuffisant de voies, ne serait pas gérable avec l'organisation des services dans la pratique courante. Une analyse des prescriptions administrées sur les CVC durant les essais a montré que l'utilisation de l'IVD a été employée quand elle était possible et donc que le manque de voies objectivé est justifié.

- Trois infirmiers ont mentionné la présence d'un retour veineux au niveau des tubulures à faible volume résiduel lorsqu'un prélèvement était réalisé sur le robinet proximal.

- Une infirmière et un médecin ont signalé une perte de débit associée à l'utilisation du dispositif optimisé. La perfusion d'une poche de Ringer en débit libre dans le cadre d'un remplissage aurait, selon l'infirmière, pris 30 minutes au lieu de 15 minutes.

A la fin des essais chez la première patiente test, un incident relevant d'un signalement de matériovigilance a été observé sur le dispositif ET4T3. La tubulure située entre les deux robinets s'est désolidarisée du premier robinet. L'évènement a été découvert lors du passage d'une infirmière dans la chambre de la patiente. Cet incident, qui aurait pu avoir de lourdes conséquences pour la patiente (embolie, infection), n'a heureusement eu aucun impact au niveau clinique. Suite à la déclaration de matériovigilance, le fabricant a demandé d'isoler l'ensemble des dispositifs ET4T3. Seuls les dispositifs ET4T pouvaient encore être employés pour les essais.

3.2.3. Réalisation de tests *in vitro* sur le dispositif optimisé

Afin de vérifier et quantifier la perte de débit signalée par les manipulateurs, des tests *in vitro* ont été réalisés. Ils consistaient à mesurer le temps nécessaire pour écouler les 500 mL d'une poche de Ringer par gravité en débit libre.

Le test a été effectué au niveau du premier robinet et au niveau de l'embout terminal du dispositif optimisé. Ces mesures ont également été réalisées au niveau du robinet (muni d'une VBD non à pression positive) du prolongateur proximal de 25 cm du montage de CVC habituellement rencontré afin de pouvoir constater si le dispositif était à l'origine ou non d'une diminution significative du débit autorisé.

Les dispositifs étaient connectés à un cathéter veineux central monolumière (14 G, 16 cm) *via* une VBD à pression positive. La tubulure du perfuseur était purgée selon la technique de la purge à l'envers. La poche était située à 80 cm de haut par rapport au support de recueil (bêcher). Les mesures ont été répétées cinq fois. Les résultats de ces mesures sont présentés dans le tableau 30.

	Premier robinet du dispositif ET4T	Embout terminal du dispositif ET4T	Robinet proximal du montage de CVC classiquement rencontré
Temps (<i>min : sec</i>)	16:06 [15:58 – 17:07]	20:40 [19:57 – 21:26]	15:25 [14:43 – 16:33]

Tableau 30 : Résultats du test d'écoulement (médiane [min - max])

On observe une augmentation significative du temps d'écoulement (et *à fortiori* une diminution du débit) lorsque la perfusion est connectée au niveau de l'embout terminal du dispositif ET4T par rapport au premier robinet du dispositif ET4T ($p = 0,002$) et par rapport au montage de CVC classiquement utilisé dans les services ($p < 0,0001$). Cette diminution de débit serait donc liée au positionnement des deux VAR sur le trajet de la solution.

3.2.4. Conclusion des essais

Au final, l'évaluation a mis en évidence plusieurs problèmes :

1. Le nombre insuffisant de voies disponibles pour les perfusions par gravité, malgré une évaluation préalable des besoins

2. Une ergonomie du dispositif peu satisfaisante liée à la longueur du dispositif insuffisante
3. Une diminution du débit souhaité par le prescripteur
4. Un reflux sanguin dans les tubulures à faibles volume résiduel lors de la réalisation de prélèvement sanguin

Les problèmes 1 et 4 peuvent être facilement résolus par l'ajout de deux robinets pour l'administration des perfusions par gravité et de clamps au niveau des tubulures à faible volume résiduel pour empêcher le reflux sanguin. Par contre, les problèmes d'ergonomie liée à la faible longueur du dispositif et les problèmes de diminution de débit ne peuvent être solutionnés en gardant les dispositifs optimisés conçus car les problèmes sont inhérents à leur conception (faible longueur pour permettre une adaptation rapide des doses des médicaments administrées et positionnement de VAR pour éviter les perfusions rétrogrades de médicaments).

Le montage optimisé tel qu'il a été conçu ne peut être déployé ni en l'état, ni avec des modifications minimales comme l'ajout de robinets et de clamps. Une nouvelle proposition de montage a donc été pensée, conservant toujours la dichotomie « version lourde » (figure 52) vs « version allégée » (figures 53 et 54). Ces prototypes correspondent tous deux à une version de l'Edelvaiss-Multiline. Le ML-8, comme étudié dans le protocole GLAIVE, est un dispositif trop complexe pour un usage systématique sur tous les patients porteurs d'un CVC. Il ne permet d'ailleurs pas la perfusion par gravité. Ce dispositif est davantage destiné à une prise en charge réanimatoire, dans des services d'ailleurs d'autant mieux équipés en stations de perfusion et pompes volumétriques afin de s'affranchir de la variabilité de perfusion due à la perfusion par gravité.

Il existe depuis peu une version 5 voies : l'Edelvaiss-Multiline 5. Toutefois, il n'est toujours pas envisageable sur cette version d'administrer des perfusions par gravité. C'est pourquoi, là encore, il était nécessaire d'envisager des modifications du dispositif. Cela consistait à ajouter une rampe de robinets munis de VAR à membrane affleurante, maintenant ainsi un système clos sur le montage de perfusion, tout en permettant l'administration de perfusions par gravité. Cela exigeait de se connecter à la voie *High Flow* (centrale) du ML-5. Les trois prototypes sont représentés sur les figures 52, 53 et 54.

Dans un contexte de prise en charge classique péri-opératoire d'un patient porteur d'un CVC, la version allégée semble adaptée. Elle permet, en plus de l'hydratation de base, de coperfuser deux médicaments administrés par gravité, ainsi que deux thérapeutiques administrées par PSE. La différence avec la version lourde réside dans le nombre de voies : on

passe de 2 à 4 robinets sur la rampe, et on passe de 2 à 4 voies sur le ML-5. Ainsi, pour un patient, il est possible de perfuser 4 médicaments par PSE ainsi que 4 perfusions par gravité, en conservant toujours la voie principale servant à la poche d'hydratation ou de nutrition parentérale. La nécessité de disposer d'un robinet proximal muni d'une VBD permettant la réalisation de prélèvements sanguins a été prise en compte : sur la figure 52 on peut voir le robinet en proximal thermocollé à l'extrémité Luer du tube du ML-5.

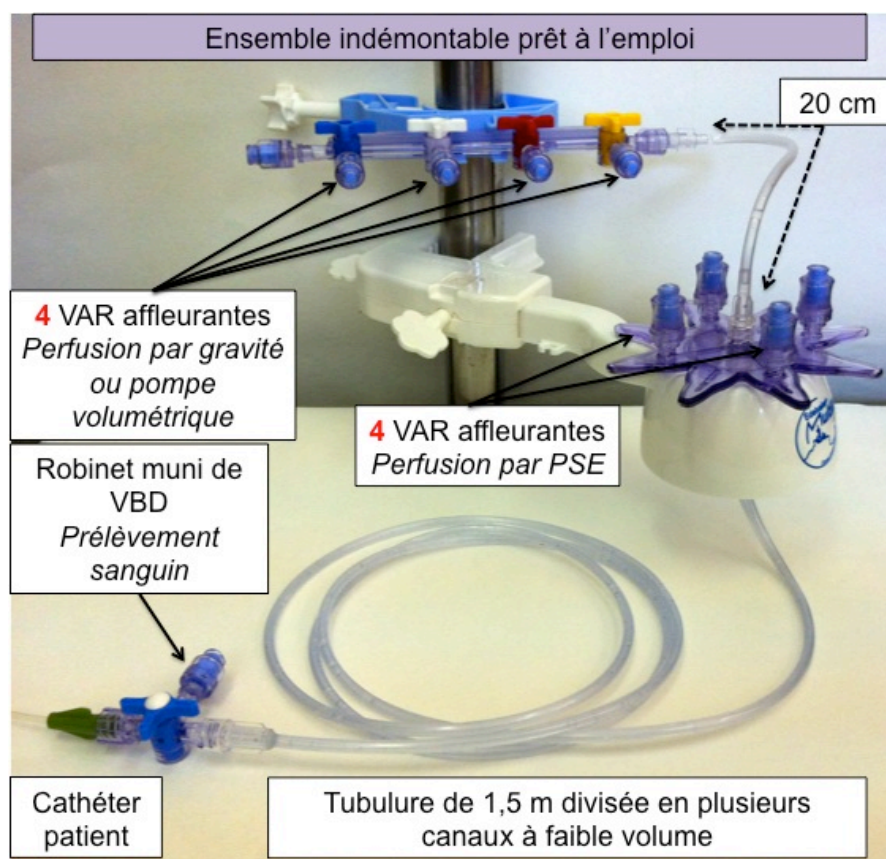


Figure 52 : Montage optimisé pourvu d'un tube multilumières d'Edelvaiss-Multiline-5 « version lourde » permettant la perfusion de 8 médicaments et une hydratation

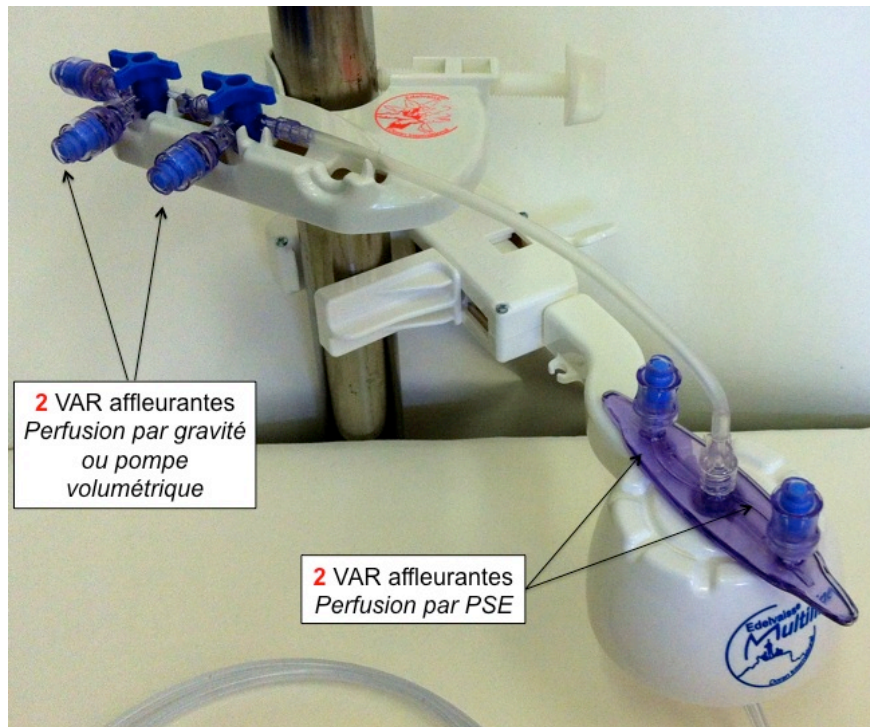


Figure 53 : Montage optimisé pourvu d'un tube multilumière d'une Edelvaiss-Multiline-3 « version allégée » permettant la perfusion simultanée de 4 médicaments et une hydratation

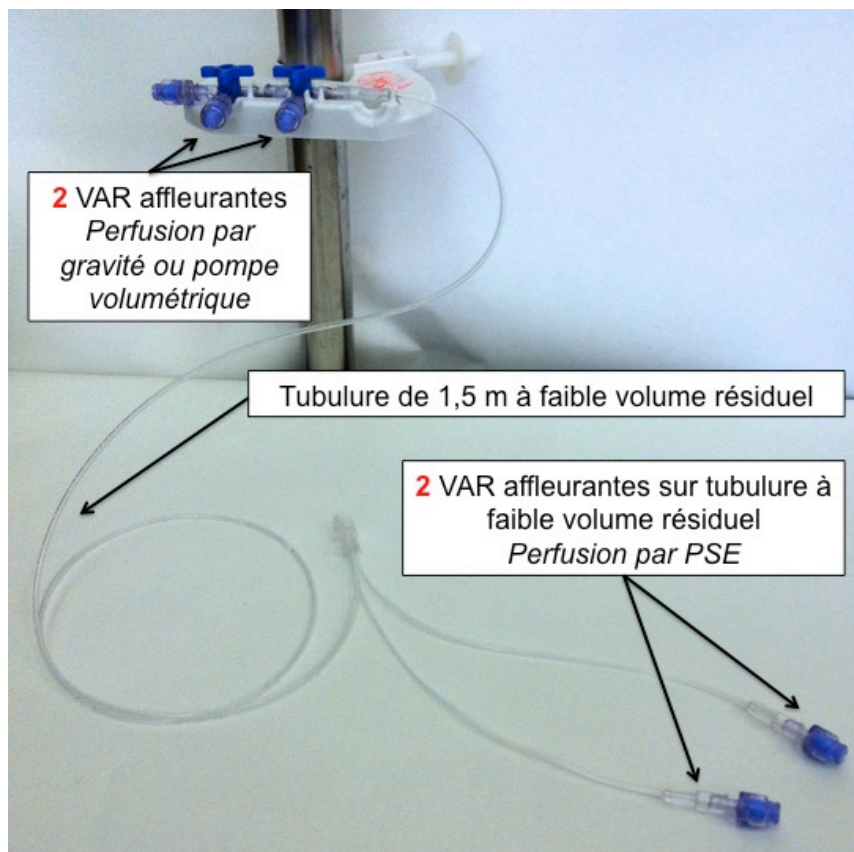


Figure 54 : Montage optimisé pourvu d'un tritube « version allégée », permettant la perfusion de 4 médicaments

Ce montage permet de s'affranchir des problèmes d'ergonomie et de respecter les recommandations en matière d'hygiène car la tubulure mesure 1,5 m et les voies d'accès sont donc à distance du patient, tout en garantissant une adaptation rapide des médicaments à marge thérapeutique étroite car le volume résiduel des petits canaux du dispositif reste limité. Il présente également l'avantage de permettre une administration simultanée des médicaments par PSE dans des lumières indépendantes, limitant ainsi le temps de contact entre les médicaments et donc les phénomènes d'incompatibilités médicamenteuses et de variations de débit.

Toutefois, il était suspecté de constater une perte de débit des perfusions par gravité au vu des données cliniques consécutives aux évaluations des premiers prototypes. Des évaluations *in vitro* de ces nouvelles solutions thérapeutiques, comme la réalisation de tests d'écoulement, ont permis de vérifier l'absence de problème majeur avant de lancer les essais sur des patients ; ou de les corriger si nécessaire. L'évaluation consistait à tester les débits d'écoulement des poches de perfusion selon différents ports du prototype, dans différentes conditions :

- Test 1 : Mesure du temps nécessaire pour effectuer l'écoulement d'une poche de 500 mL d'une solution de Ringer en débit libre sur le robinet proximal
- Test 2 : Mesure du temps nécessaire pour effectuer l'écoulement d'une poche de 50 mL par gravité connectée au robinet bleu de la rampe (débit de 100 mL/h) lorsqu'une hydratation s'écoule à 42 mL/h sur la voie HF
- Test 3 : Mesure du temps nécessaire pour effectuer l'écoulement d'une poche de 50 mL par gravité connectée au robinet jaune bleu de la rampe (débit de 100 mL/h) lorsqu'une hydratation s'écoule à 42 mL/h sur la voie HF
- Test 4 : Mesure du temps nécessaire pour effectuer l'écoulement d'une poche de 50 mL par gravité connectée au robinet bleu de la rampe (débit de 100 mL/h) lorsqu'une autre perfusion de 50 mL à un débit de 100 mL/h est débutée sur le robinet jaune de la rampe, lorsqu'une hydratation s'écoule à 42 mL/h sur la voie HF
- Test 5 : Mesure du temps nécessaire pour effectuer l'écoulement d'une poche de 50 mL par gravité connectée au robinet bleu de la rampe (débit de 100 mL/h) lorsque deux perfusions administrées par PSE à 2 mL/h chacune sur les voies du ML dédiées à cet effet avec une hydratation qui s'écoule à 42 mL/h sur la voie HF

	Montage ML-5	Montage Tritube	Rampe de robinets
Test 1	31:44 [26:48 – 33:30]	28:10 [22:12 – 29:33]	28:58 [20:20 – 31:12]
Test 2	25:38 [20:40 – 31:00]	26:19 [24:36 – 35:14]	26:19 [24:36 – 35:14]
Test 3	25:50 [24:20 – 27:26]	27:41 [21:00 – 33:27]	29:50 [26:26 – 37:00]
Test 4	26:09 [21:00 – 30:11]	25:42 [24:26 – 28:53]	28:47 [21:21 – 32:33]
Test 5	24:00 [19:41 – 37:18]	26:14 [21:46 – 34:08]	NA

Tableau 31 : Comparaison des temps d'écoulement d'une perfusion selon le dispositif étudié. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [min – max]. Les comparaisons sont effectuées selon un test de Kruskal-Wallis avec un risque alpha de 5%.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 3 systèmes de perfusion étudiés : montage optimisé ML-5/ML-3 vs montage optimisé tritube vs montage classique Rampe.

Ces trois derniers montages, s'ils conviennent en pratique, nécessitent tout de même une réflexion et une mesure de l'impact économique engendré dans un contexte budgétaire des établissements de soins souvent déficitaires. Il serait également intéressant d'évaluer l'impact clinique d'un tel montage au niveau de la prise en charge des patients.

CONCLUSION

La diversité et la complexité de la prise en charge d'un patient relevant de soins d'anesthésie-réanimation rendent l'optimisation de la ligne de perfusion d'un cathéter veineux central fastidieuse. De nombreux paramètres sont à prendre en considération. Il convient alors d'établir un rationnel qui permet à un service de concevoir une ligne de perfusion répondant à la fois aux recommandations de bonnes pratiques, de même qu'aux exigences cliniques et de service.

Ce travail démontre tout l'intérêt de se préoccuper de la problématique du bon usage des médicaments et de garantir la bonne administration de ceux-ci. Outre garantir le bon médicament, à la bonne dose, au bon patient, il reste à en assurer la bonne administration. Ceci est d'autant plus important lorsqu'il s'agit de thérapeutiques intraveineuses. Le choix du dispositif médical de perfusion est alors primordial. L'intérêt de mener des essais cliniques dans le but d'évaluer de nouveaux dispositifs médicaux prend tout son sens au travers des résultats rapportés. Cela démontre l'intérêt ou non de leur utilisation au travers de critères cliniques, qui viennent valider les critères techniques apportés par les fabricants.

Les deuxième et troisième parties ont permis de montrer que la voie proximale et la voie distale devaient être considérées indépendamment en raison du type de médicaments destinés à être administrés sur chacune d'elles. Des travaux restent à conduire dans le but de valider les propositions de montage de ligne de perfusion sur la voie proximale. Cela permettra d'établir des recommandations quant à la gestion de l'administration des catécholamines. En revanche, le montage de perfusion de la voie distale peut être uniformisé. Ce travail a permis de valider les caractéristiques clés de la ligne de perfusion définies dans de précédentes études non cliniques : la nature du matériau des dispositifs médicaux utilisés, l'utilisation de valves appropriées, la minimisation des volumes internes des tubulures de perfusion, l'utilisation de systèmes de perfusion automatisés permettant de contrôler au mieux le débit d'administration des médicaments. Enfin, ce travail a démontré la difficulté d'appliquer l'ensemble des recommandations qui peuvent être établies séparément. Il convient d'établir une cartographie des besoins d'un service de soins et des mesures correctives à prioriser afin d'optimiser la ligne de perfusion tout en permettant une continuité de prise en charge selon les pratiques de ce service de soins. Ce seront ensuite l'accompagnement et l'encadrement d'un changement de pratiques qui seront les garants de la réussite d'un tel projet.

BIBLIOGRAPHIE

1. Menu H, Wallard M. Dispositifs médicaux de perfusion en 2008 [Internet]. [cité 16 juin 2011]. Disponible sur: http://www.jlar.com/Congres_anterieurs/JLAR2008/perfusion_surveillance.pdf
2. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:60.
3. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):605-13.
4. Cayot-Constantin S, Constantin J-M, Perez J-P, Chevallier P, Clapson P, Bazin J-E. Description de la prévention et estimation de la fréquence des erreurs de programmation de vitesse d'administration en continu des médicaments en réanimation par une application informatique. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2010;29(3):204-8.
5. Calabrese A, Erstad B, Brandl K, Barletta J, Kane S, Sherman D. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2001;27(10):1592-8.
6. Monnet X, Lefrant J-Y, Teboul J-L. Champ 6. Sécurisation des procédures « circulatoires » (administration des substances vasoactives, utilisation des cathéters artériels, veineux centraux et artériels pulmonaires). *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2008;27(10):e91-9.
7. Brun H, Caruba T, Guerot E, Rossignol E, Prognon P, Pineau J. Implication du pharmacien dans le bon usage des dispositifs médicaux de perfusion. 2) Elaboration et mise en place de recommandations de bonnes pratiques. *J Pharm Clin.* 2007;26(4):241-52.
8. Lannoy D. Optimisation de la qualité et de l'efficacité des dispositifs médicaux de perfusion simple et complexe [Thèse de doctorat]. [Lille]: Lille 2; 2010 [cité 17 avr 2012]. Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/153815949>
9. Cabelguenne D, Cote C, Martin R, Auray JP, Brandon MT. Nécessaire implication du pharmacien dans l'information des utilisateurs de dispositifs médicaux stériles pour un bon usage : exemple du perfuseur. *J Pharm Clin.* 2004;23(4):241-8.
10. Bonnabry P, Stucki C, Sadeghipour F, Fleury-Souverain S. La préparation centralisée de médicaments injectables. *Moniteur Hospitalier.* 2011;(237).
11. Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, Orav EJ, Burdick E, Thompson S, et al. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005;33(3):533-40.
12. ANSM. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. 2007. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Bonnes-pratiques-de-preparation/%28offset%29/2>
13. Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D, Simon N, Secq A, Barthélémy C, et al. Impact of Multiaccess Infusion Devices on In Vitro Drug Delivery During Multi-Infusion Therapy. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1147-55.

14. Neff TA, Fischer JE, Schulz G, Baenziger O, Weiss M. Infusion pump performance with vertical displacement: effect of syringe pump and assembly type. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):287-91.
15. Weiss M, Neff T, Gerber A, Fischer J. Impact of infusion line compliance on syringe pump performance. *Paediatr Anaesth.* 2004;10(6):595-9.
16. Ethgen S, Genay S, Décaudin B, Odou P, Lebuffe G. Incident hémodynamique majeur pendant une perfusion continue de noradrénaline : attention à la ligne de perfusion. Un pic hypertensif postopératoire évitable ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2012; 31(6):550-2.
17. Arino M, Barrington JP, Morrison AL, Gillies D. Management of the changeover of inotrope infusions in children. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20(5):275-80.
18. Argaud L, Cour M, Martin O, Saint-Denis M, Ferry T, Goyatton A, et al. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. *Crit Care.* 2007;11(6):R133.
19. Hurlbut JC, Thompson S, Reed MD, Blumer JL, Erenberg A, Leff RD. Influence of infusion pumps on the pharmacologic response to nitroprusside. *Crit Care Med.* 1991;19(1):98-101.
20. Mann HJ, Fuhs DW, Cerra FB. Effect of infusion pump fill-stroke flow interruption on response to sodium nitroprusside in surgical patients. *Clin Pharm.* 1988;7(3):214-9.
21. Merrer J, Lefrant J-Y, Timsit J-F. [How to improve central venous catheter use in intensive care unit?]. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2006;25(2):180-8.
22. Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1390-6.
23. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001;286(6):700-7.
24. Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, Gregurich MA, Ota DM. Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med.* 1994;331(26):1735-8.
25. Lefrant JY, Bénézet J., Pandolfi J, Eledjam J. *Cathétérisme veineux central.* Paris: Elsevier Masson; 1997. p. 535-43.
26. Décret n°2004-802 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession infirmier. 2004.
27. Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) Paris-Nord. *Le cathétérisme veineux, Guide de bonnes pratiques. Recommandations pour l'élaboration de protocoles de soins sur les voies veineuses.* 2001.
28. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1123-33.
29. Norme Française ISO EN 7886-2. Seringues pour pousse-seringues. AFNOR; 1997.

30. Directive 93/42/cee du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux [Internet]. 1993. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:fr:PDF>
31. Cazalaa JB, Fougère S, Barrier G. Les appareils électriques de perfusion. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1994;13(3):350-9.
32. Cazalaa JB, Fougère S, Barrier G. Appareils électriques de perfusion : critères de choix et analyse comparative de 45 modèles disponibles en France. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1994;13(3):336-49.
33. Directive 2007/47/ce du parlement européen et du conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides [Internet]. 2007. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:fr:PDF>
34. Lannoy D, Décaudin B, Simon N, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The Impact on Drug Mass Flow Rate of Interrupting and Resuming Carrier Fluid Flow. *Anesth Analg*. 2012;114(2):328-32.
35. Hall JM, Roberts FL. An investigation into the reduction in flow rate of intravenous fluid by antireflux valves. *Anaesthesia*. 2005;60(8):797-800.
36. Casey AL, Burnell S, Whinn H, Worthington T, Faroqui MH, Elliott TSJ. A prospective clinical trial to evaluate the microbial barrier of a needleless connector. *J Hosp Infect*. 2007;65(3):212-8.
37. Niël-Weise BS, Daha TJ, van den Broek PJ. Is there evidence for recommending needleless closed catheter access systems in guidelines? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. 2006;62(4):406-13.
38. Yébenes JC, Vidaur L, Serra-Prat M, Sirvent JM, Batlle J, Motje M, et al. Prevention of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients using a disinfectable, needle-free connector: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control*. 2004;32(5):291-5.
39. Bouza E, Muñoz P, López-Rodríguez J, Jesús Pérez M, Rincón C, Martín Rabadán P, et al. A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. *J Hosp Infect*. 2003;54(4):279-87.
40. Chernecky CC, Macklin D, Jarvis WR, Joshua TV. Comparison of central line-associated bloodstream infection rates when changing to a zero fluid displacement intravenous needleless connector in acute care settings. *Am J Infect Control*. 2014;42(2):200-2.
41. Jarvis WR, Murphy C, Hall KK, Fogle PJ, Karchmer TB, Harrington G, et al. Health care-associated bloodstream infections associated with negative- or positive-pressure or displacement mechanical valve needleless connectors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009;49(12):1821-7.

42. Field K, McFarlane C, Cheng AC, Hughes AJ, Jacobs E, Styles K, et al. Incidence of catheter-related bloodstream infection among patients with a needleless, mechanical valve-based intravenous connector in an Australian hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* 2007;28(5):610-3.
43. Maragakis LL, Bradley KL, Song X, Beers C, Miller MR, Cosgrove SE, et al. Increased catheter-related bloodstream infection rates after the introduction of a new mechanical valve intravenous access port. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* 2006;27(1):67-70.
44. Salgado CD, Chinnes L, Paczesny TH, Cantey JR. Increased rate of catheter-related bloodstream infection associated with use of a needleless mechanical valve device at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* 2007;28(6):684-8.
45. Rupp ME, Sholtz LA, Jourdan DR, Marion ND, Tyner LK, Fey PD, et al. Outbreak of bloodstream infection temporally associated with the use of an intravascular needleless valve. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007;44(11):1408-14.
46. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
47. Deville L, Chaignaud-Duquesne C, Postaire M, Singlas E. Utilisation des valves bidirectionnelles en système clos à pression positive à l'hôpital Necker-Enfants malades. Lyon; Europharmat 2005.
48. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The Impact of Carrier Flow Rate and Infusion Set Dead-Volume on the Dynamics of Intravenous Drug Delivery. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1048-55.
49. Norme Française NF S 90-251. Pousse-seringues - Caractéristiques de fonctionnement. AFNOR; 1986.
50. Humbert-Delaloye V. Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire [Internet]. University of Geneva; 2012 [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:27732>
51. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):165-72.
52. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.
53. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2729-32.

54. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2758.
55. SFAR, SRLF. Conférence de consensus commune de prise en charge hémodynamique du sepsis sévère. 2005.
56. Bertholet E., Déres S. Fiche n°8 de la SRLF - Relais de catécholamines. 2011.
57. Ricard J, Martin Y, Botcherby C, Villard S, Kalinowski H, Blivet A, et al. Relais des catécholamines en réanimation. *Réanimation.* 2011;20(2):138-42.
58. Rakza T, Richard A, Lelieur AC, Villaume I, Huyghe A, Nempont C, et al. Factors altering low-flow drug delivery using syringe pumps: Consequences on vasoactive drug infusion in preterm infant. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2005;12(5):548-54.
59. Lovich MA, Kinnealley ME, Sims NM, Peterfreund RA. 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.
60. Lannoy D, Décaudin B, Dewulf S, Simon N, Secq A, Barthélémy C, et al. Infusion Set Characteristics Such as Antireflux Valve and Dead-Space Volume Affect Drug Delivery. *Anesth Analg.* 2010;111(6):1427-31.
61. Pharmacopée européenne 8ème édition. Monographie du tartrate de noradrénaline.
62. Myburgh JA. An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock - old becomes new again. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med.* 2006;8(4):353-60.
63. Palmer K, Pennefather SH. Inotropes. *Anaesth Intensive Care Med.* 2009;10(8):362-6.
64. Katzung BG. Pharmacologie fondamentale et clinique. Padoue: Piccin; 2006. 1169 p.
65. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. 12^e éd. McGraw-Hill Professional; 2010. 1808 p.
66. Vidal. Noradrenaline (tartrate) aguetant 2 mg/ml (sans sulfites) sol diluer p perf.
67. Thériaque. Monographie de actrapid 1000UI/10mL sol inj fl [Internet]. Thériaque. 2012. Disponible sur:
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11082&info=CONSV>
68. Kipnis E, Tavernier B, Vallet B. Sevrage de la noradrénaline dans le choc septique. *Réanimation.* 2010;19(2):146-53.
69. Elliott P. Rational use of inotropes. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2006;7(6):326-30.

70. Johnston AJ, Steiner LA, O'Connell M, Chatfield DA, Gupta AK, Menon DK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dopamine and norepinephrine in critically ill head-injured patients. *Intensive Care Med.* 2003;30(1):45-50.
71. Ensinger H, Stein B, Jäger O, Grünert A, Ahnefeld FW. Relationship between infusion rates, plasma concentrations, and cardiovascular and metabolic effects during the infusion of norepinephrine in healthy volunteers. *Crit Care Med.* 1992;20(9):1250-6.
72. Teboul JL, Asfar P, Bernardin G, Cariou A, Chemla D, De Backer D, et al. Recommandations d'experts de la SRLF «Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire» SRLF experts recommendations Indicators of volume resuscitation during circulatory failure. *Réanimation.* 2004;13:255-63.
73. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993;103(6):1826-31.
74. Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, Backer DD, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care.* 2011;15(5):R222.
75. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-89.
76. Groupe Transversal Sepsis. «Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant». *Réanimation.* 2006;16:S1-21.
77. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner Marcus, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock - The Cochrane Library - Havel - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 avr 2012]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD003709.pub3/abstract>
78. Annane D. Physicians no longer should consider dopamine for septic shock!. *Crit Care Med.* 2012;40(3):981.
79. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique (Adultes - Enfants). Institut Gernez Rieux, CHRU de Lille; Journées Lilloises d'Anesthésie et Réanimation, 1996.
80. Raphaël JC, Antony I, Bellissant E, Bonmarchand G, Cotting J, Fierobe L, et al. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique (adultes-enfants). *Réanimation Urgences.* 1996;5(4):441-50.
81. Merouani M, Guignard B, Vincent F, Borron SW, Karoubi P, Fosse J-P, et al. Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(6):R155.
82. Merouani M. Sevrage de noradrénaline de patients en choc septique par une administration asservie en logique floue à la pression artérielle [Internet] [Thèse d'exercice]. [Toulouse 3]: [Toulouse]; 2007 [cité 16 avr 2012]. Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/11803183X>

83. Bordon S. Sevrage empirique versus sevrage protocolisé de la noradrénaline en réanimation [Internet] [Thèse d'exercice]; 2011 [cité 16 avr 2012]. Disponible sur : <http://www.sudoc.fr/154896411>
84. Navas F, Lemoine D, Po M., Garnier F, Albanese J. Comment gérer les changements de seringues de catécholamines. Disponible sur : www.reanord.org.
85. Neff SB, Neff TA, Gerber S, Weiss MM. Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(7):602-8.
86. De Barbieri I, Frigo AC, Zampieron A. Quick change versus double pump while changing the infusion of inotropes: an experimental study. *Nurs Crit Care.* 2009;14(4):200-6.
87. Powell ML, Carnevale FA. A comparison between single and double-pump syringe changes of intravenous inotropic medications in children. *Dyn Pemb Ont.* 2004;15(4):10-4.
88. Morrice A, Jackson E, Farnell S. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: Part II—How safe is our practice? *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20(4):183-9.
89. Trim JC, Roe J. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: the double pumping or piggyback technique—part one. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20(3):153-60.
90. Cour M, Hernu R, Bénet T, Robert JM, Regad D, Chabert B, et al. Benefits of smart pumps for automated changeovers of vasoactive drug infusion pumps: a quasi-experimental study. *Br J Anaesth.* 2013;111(5):818-24.
91. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet.* 1983;2(8352):741.
92. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):580-8.
93. Tremblay M, Lessard MR, Trépanier CA, Nicole PC, Nadeau L, Turcotte G. Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2008;55(3):163-7.
94. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011. 1661 p.
95. Société Française de Pharmacie Clinique, Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article898>
96. Commission SFSTP. Validation des procédures analytiques quantitatives: Harmonisation des procédures partie II - statistiques. *Pharma pratiques.* 2006;16(1):30-60.
97. Girault F, Garrigue B, Dehu Y, Lejan A, Laborne F., Leblanc K, et al. Sessions orales infirmiers (2). *Réanimation.* 2011;20:247-50.

98. Popescu M, Vialet R, Loundou A, Peyron F, Buès-Charbit M. Imprecision of vancomycin prepared for intravenous administration at the bedside in a neonatal intensive care unit. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2011;30(10):726-9.
99. Bartels K, Moss DR, Peterfreund RA. An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1156-61.
100. Moss DR, Bartels K, Peterfreund GL, Lovich MA, Sims NM, Peterfreund RA. An In Vitro Analysis of Central Venous Drug Delivery by Continuous Infusion: The Effect of Manifold Design and Port Selection. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1524-9.
101. Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM, Peterfreund RA. Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2792-8.
102. Cour M, Hernu R, Bénet T, Robert JM, Regad D, Chabert B, et al. Benefits of smart pumps for automated changeovers of vasoactive drug infusion pumps: a quasi-experimental study. *Br J Anaesth*. 2013; 111(5):818-24.
103. Bauer P. Multiple comparisons – theory and methods. Jason C. Hsu, Chapman & Hall, London, 1996. *Stat Med*. 2000;19(14):1951.
104. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
105. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-8.
106. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):107-24.
107. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med*. 1995;98(1):75-84.
108. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RMH. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest*. 2004;126(3):879-87.
109. Bagry HS, Raghavendran S, Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2008;108(3):506-23.
110. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):663-9.
111. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109(12):1497-502.

112. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology*. 2005;103(4):687-94.
113. Ouattara A. [Glycemic control during the perioperative period]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2009;28(5):e217-9.
114. Weekers F, Giulietti A-P, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*. 2003;144(12):5329-38.
115. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1082-8.
116. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004;114(9):1187-95.
117. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2277-86.
118. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005;365(9453):53-9.
119. Chi A, Lissauer ME, Kirchoffner J, Scalea TM, Johnson SB. Effect of glycemic state on hospital mortality in critically ill surgical patients. *Am Surg*. 2011;77(11):1483-9.
120. Signal M, Le Compte A, Shaw GM, Chase JG. Glycemic levels in critically ill patients: are normoglycemia and low variability associated with improved outcomes? *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1030-7.
121. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2316-21.
122. Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN, Schuster D, Osei K. The effect of glycaemic control and glycaemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(1):85-93.
123. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1021-9.
124. Zuo Y, Kang Y, Yin W, Wang B, Chen Y. The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis. *J Crit Care*. 2012;27(2):146-52.

125. Bilotta F, Rosa G. Optimal glycemic control in neurocritical care patients. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(5):163.
126. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(5):R203.
127. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008-13.
128. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8.
129. Krinsley JS, Meyfroidt G, van den Berghe G, Egi M, Bellomo R. The impact of pre-morbid diabetic status on the relationship between the three domains of glycemic control and mortality in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(2):151-60.
130. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(2):R37.
131. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3251-76.
132. Schull PD. McGraw-Hill's I.V. Drug Handbook. Édition : 1 Spi Har/. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
133. Dussol B. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. *Néphrologie Thérapeutique.* 2010;6(3):180-99.
134. Gray A, Wright J, Goodey V, Bruce L. *Injectable Drugs Guide.* London: Pharmaceutical Press; 2011. 928 p.
135. Paw H, Shulman R. *Handbook of Drugs in Intensive Care: An A-Z Guide.* Édition : 4. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2010. 335 p.
136. Van Herpe T, Mesotten D. Blood glucose measurements in critically ill patients. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(1):22-8.
137. Hoedemaekers CWE, Klein Gunnewiek JMT, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3062-6.
138. Critchell CD, Savarese V, Callahan A, Aboud C, Jabbour S, Marik P. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(12):2079-84.
139. Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest.* 2005;127(5):1749-51.

140. Kulkarni A, Saxena M, Price G, O'Leary MJ, Jacques T, Myburgh JA. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2005;31(1):142-5.
141. Juneja D, Pandey R, Singh O. Comparison between arterial and capillary blood glucose monitoring in patients with shock. *Eur J Intern Med.* 2011;22(3):241-4.
142. Pulzi Júnior SA, Assunção MSC de, Mazza BF, Fernandes H da S, Jackiu M, Freitas FGR, et al. Accuracy of different methods for blood glucose measurement in critically ill patients. *São Paulo Med J Rev Paul Med.* 2009;127(5):259-65.
143. Egi M, Finfer S, Bellomo R. Glycemic control in the ICU. *Chest.* 2011;140(1):212-20.
144. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
145. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
146. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Prevention of drug delivery disturbances during continuous intravenous infusion: an in vitro study on a new multi-lumen infusion access device. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2013;32(9):e107-12.
147. Tsao AC, Lovich MA, Parker MJ, Zheng H, Peterfreund RA. Delivery interaction between co-infused medications: an in vitro modeling study of microinfusion. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(1):33-9.
148. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1408-14.
149. Scherpereel PA, Tavernier B. Perioperative care of diabetic patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(5):277-94.
150. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care.* 2004;27(2):461-7.
151. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(2):319-24.
152. Finfer S, Delaney A. Tight glycemic control in critically ill adults. *JAMA J Am Med Assoc.* 2008;300(8):963-5.
153. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):583-93.

154. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA J Am Med Assoc.* 2006;295(14):1681-7.
155. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25.
156. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*. *Crit Care Med.* 2010;38(3):838-42.
157. Krinsley JS. Glycemic variability in critical illness and the end of Chapter 1. *Crit Care Med.* 2010;38(4):1206-8.
158. Wu AW, Pronovost P, Morlock L. ICU incident reporting systems. *J Crit Care.* 2002;17(2):86-94.
159. Armitage G. Human error theory: relevance to nurse management. *J Nurs Manag.* 2009;17(2):193-202.
160. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses.* 2008;21(2):110-6.
161. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med.* 2005;33(8):1694-700.
162. Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, Barletta JF, Kane SL, Sherman DS. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2001;27(10):1592-8.
163. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med.* 2006;34(2):415-25.
164. 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.
165. Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen TWR. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child.* 2010;95(9):745-8.
166. Chiu MF, Schwartz ML. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1997;54(1):64-5.
167. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(4):348-57.

168. Taxis K, Wirtz V, Barber N. Variations in aseptic techniques during preparation and administration of intravenous drugs-an observation-based study in the UK and in Germany. *J Hosp Infect.* 2004;56(1):79-81.
169. 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):353-9.
170. Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(17):1648-54.
171. Foster JP, Richards R, Showell MG. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. In: *The Cochrane Collaboration, Foster JP, éditeurs. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 20 juill 2012]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005248.pub2>
172. 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.
173. 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(6):1008-16.
174. Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, Hatton RC. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2009;66(15):1369-75.
175. De Giorgi I. Sécurité de Préparation & d'Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie & en Néonatalogie [Internet]. [Genève]: Genève et Lausanne; 2010. Disponible sur: http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/theses/deGiorgi_Isabella_these.pdf
176. Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(2):369-73.
177. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. SCENIHR opinion on the safety of DEHP and its alternatives in medical devices. Sect. European Commission, 2008 p. 91 pages.
178. Genay S, Luciani C, Décaudin B, Kambia N, Dine T, Azaroual N, et al. Experimental study on infusion devices containing polyvinyl chloride: to what extent are they di(2-ethylhexyl)phthalate-free? *Int J Pharm.* 2011;412(1-2):47-51.
179. Study ARMED group. Projet ARMED - Assessment and Risk Management of MEDical Devices in plasticized Polyvinylchloride.
180. Bianchi C, Airaudo CB, Gayte-Sorbier A. Sorption studies of dipotassium clorazepate salt (Tranxène) and midazolam hydrochloride (Hypnovel) in polyvinyl chloride and glass infusion containers. *J Clin Pharm Ther.* 1992;17(4):223-7.

181. Farinotti R. Interactions physicochimiques et mode de conservation du Diprivan®. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1994;13(4):453-6.
182. Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Goudaliez F, et al. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. *J Pharm Biomed Anal*. 2005;37(2):259-64.
183. Lee MG. Sorption of four drugs to polyvinyl chloride and polybutadiene intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm*. 1986;43(8):1945-50.
184. Moorhatch P, Chiou WL. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. I. Sorption studies on 17 drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1974;31(1):72-8.
185. Palmgrén JJ, Mönkkönen J, Korjamo T, Hassinen A, Auriola S. Drug adsorption to plastic containers and retention of drugs in cultured cells under in vitro conditions. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Für Pharm Verfahrenstechnik EV*. 2006;64(3):369-78.
186. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm*. 2009;369(1-2):30-7.
187. Cooper J. Récipients en matière plastique pour les préparations pharmaceutiques: Essai et contrôle [Internet]. 1974 [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: [whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_4_\(part1\)_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_4_(part1)_fre.pdf)
188. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, Groszmann A, Belous A, Inzucchi SE. « Waste not, want not »: determining the optimal priming volume for intravenous insulin infusions. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(5):598-601.
189. Hewson M, Nawadra V, Oliver J, Odgers C, Plummer J, Simmer K. Insulin infusions in the neonatal unit: delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(3):216-20.
190. Mollmann SH, Jorgensen L, Bukrinsky JT, Elofsson U, Norde W, Frokjaer S. Interfacial adsorption of insulin: Conformational changes and reversibility of adsorption. *Eur J Pharm Sci*. 2006;27(2-3):194-204.
191. Seres DS. Insulin adsorption to parenteral infusion systems: case report and review of the literature. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 1990;5(3):111-7.
192. Simeon PS, Geffner ME, Levin SR, Lindsey AM. Continuous insulin infusions in neonates: Pharmacologic availability of insulin in intravenous solutions. *J Pediatr*. 1994;124(5, Part 1):818-20.
193. Trissel LA, Xu QA, Baker M. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2006;63(23):2379-82.

194. Zahid N, Taylor KMG, Gill H, Maguire F, Shulman R. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(3):e11-3.
195. Chantelau E, Lange G, Gasthaus M, Boxberger M, Berger M. Interaction between plastic catheter tubings and regular insulin preparations used for continuous subcutaneous insulin-infusion therapy. *Diabetes Care.* 1987;10(3):348-51.
196. Teska BM, Alarcón J, Pettis RJ, Randolph TW, Carpenter JF. Effects of Phenol and meta-Cresol Depletion on Insulin Analog Stability at Physiological Temperature. *J Pharm Sci.* 2014; 103(8):2255-67.
197. Furberg H, Jensen AK, Salbu B. Effect of pretreatment with 0.9% sodium chloride or insulin solutions on the delivery of insulin from an infusion system. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43(9):2209-13.
198. Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics.* 1998;102(6):1401-6.
199. Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux. *Hygiènes.* 2012;1(XX):92 pages.
200. Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Bonnes pratiques et gestion des risques associées au PICC. *Hygiènes.* 2013;6(XXI):124 pages.
201. Bapteste L, Mohammedi I, Allaouchiche B. [Nearly one fifth of active products are not infused to patients]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2008;27(6):514.
202. Pinturaud M, Genay S, Lannoy D, Lebuffe G, Décaudin B, Odou P. Evaluation de la fraction de médicament non administrée au patient lors d'une perfusion par gravité dans un service de soins intensifs. Lyon; Europharmat 2011.
203. Desachy A, Calvat S. [Cost analysis of intravenous infusion treatment methods in ICU]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2008;27(11):962.
204. Tavernier B, Lebuffe G, Pattou F. Anesthésie et réanimation pour traitement chirurgical de l'obésité. Paris; 2003. p. 427-40.

ANNEXES

Annexe 1 : Rapport d'expertise 1 du dossier PHRC PerPalNor

Désignation du dossier

Numéro du dossier PHRC-12-0369
Nom de l'investigateur principal M. Gilles LEBUFFE
Acronyme du projet PerPAINor
Titre du projet Evaluation des modes de perfusion de la noradrénaline en anesthésie-réanimation

Grille d'évaluation du PHRC 2012

L'ensemble des champs est à renseigner, obligatoirement. Si nécessaire, préciser explicitement l'absence de commentaire dans le champ idoine.

Exceptions, le commentaire est facultatif :

- après la question 6 du PHRIP et du PREPS ou question 10 du PHRC
- après la question portant sur l'amélioration du fond ou de la forme du questionnaire

Eligibilité

1. Le projet est une recherche effectuée chez l'homme. Sa finalité est l'amélioration de sa santé. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

2. Les résultats du projet auront un impact direct sur la prise en charge des patients. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

3. Ce projet est un projet de recherche fondamentale ou à visée purement cognitive. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

Utilité et innovation

Innovation au sens de démarche, de processus ou de résultat, qui s'inscrit dans une perspective applicative

1. Les résultats annoncés du projet constitueront un apport scientifique ET devraient permettre une publication dans une revue à audience internationale. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

2. Les résultats annoncés du projet auront un impact direct sur la santé du patient (mortalité, morbidité ou qualité de vie) OU/ET sur la stratégie de sa prise en charge. *

[English 'Efficacy'. Exemple : measure how well a treatment works in clinical trials or laboratory studies]

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

3. Les résultats annoncés du projet, traduits en pratique courante, représentent un progrès dans le cadre de la prise en charge du patient (mortalité, morbidité ou qualité de vie) OU/ET un impact, en terme individuel, sur la stratégie de sa prise en charge. *

[English 'Effectiveness'. Example : relate how to well a treatment works in practice]

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

4. Les résultats annoncés du projet, traduits en pratique courante, auront un impact, en terme collectif, sur l'efficacité de la prise en charge des patients. *

[English 'Efficiency']

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

Approche de l'investigation

1. L'état de l'art du domaine abordé par le projet, les hypothèses et les objectifs principaux et secondaires qui en découlent sont décrits ET sont liés de manière cohérente. *

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

2. Les critères d'évaluation principal et secondaires correspondent aux objectifs principal et secondaires ET sont décrits de manière précise *

[Note : critères d'évaluation = critères de jugement]

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

3. Les méthodes de mesure des critères d'évaluation principal et secondaires sont décrites dans le projet. *

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

4. Les critères de sélection (inclusion, non inclusion et exclusion) des sujets de la recherche sont décrits ET cohérents avec la population cible du projet. *

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

5. Les méthodes de l'investigation sont décrites et adéquates. *

[Calendriers de l'étude, circuits -patient, données, médicament, biologie, ...-, organisation des ressources humaines mobilisées pour la recherche et autres moyens techniques]

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

6. La capacité de recrutement des centres participants est présentée, justifiée et adéquate, y compris en lien avec le calendrier du projet. *

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

7. L'expertise de l'équipe coordinatrice dans le domaine du projet est documentée. *

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

8. L'équipe coordinatrice et les structures auxquelles elle fait appel ont la capacité de mener à son terme le projet. *

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

9. Les moyens annoncés mobilisés et demandés permettent de conduire le projet à son terme. *

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

10. Au plan éthique, le projet peut vous poser problème ET/OU sa mise en œuvre pourrait poser problème. *

[Note : sans préjudice de l'avis qui pourra être rendu par le CPP ou un comité d'éthique]

Vous êtes :

Totallement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totallement en désaccord

Commentaire :

Il s'agit d'une étude originale qui pourrait apporter un arbitrage clair dans un domaine où l'habitude et les idées préconçues régissent la pratique quotidienne de dizaines de milliers de patients par an. Le protocole est bien décrit, l'aspect méthodologique est clair, le plan expérimental ne pose pas de problème. Les investigateurs ne devraient pas avoir de difficulté à mener cette étude à bout et à la publier dans une revue de haut niveau pour notre spécialité, avec un facteur d'impact supérieur à 5.

Nous avons un seul doute sur le plan méthodologique. Le relai entre 2 seringues de noradrénaline est une période à haut risque, les auteurs l'ont bien spécifié et ont même cité quelques travaux publiés sur le sujet. Si la voie d'administration et le mode d'administration sont des éléments fondamentaux, il semble difficile de s'affranchir de la problématique du relai. En monocentrique ce point n'aurait pas posé de problème, mais sur

une étude multicentrique, même avec une randomisation par centre, je ne suis pas sur que l'impact de la procédure de relais soit négligeable. En d'autres termes, il est dommage qu'aucune procédure standardisée de relais entre les seringues de noradrénaline n'ait été décidée sur la durée du protocole. Ce point de "détail" pourra être discuté dans la publication, mais mériterait d'être revu avant le début des inclusions.

Appréciation générale *

Il s'agit d'un travail très intéressant pour la spécialité dont les résultats changeront et amélioreront les pratiques pour de très nombreux patients. Il faut comprendre que la noradrénaline est probablement la molécule la plus prescrite dans les services de réanimation, avec un index thérapeutique des plus faibles, justifiant au plus vite des recommandations factuelles que permettront, sans aucun doute, les résultats de cette étude.

Observations sur le questionnaire

Appréciation sur la grille

Afin d'améliorer la qualité de l'expertise, merci d'indiquer vos commentaires et/ou suggestions d'amélioration sur le fond et/ou la forme de la grille d'expertise

- Expertise déposée le 03/07/2012 13:11:07 -

Désignation du dossier

Numéro du dossier PHRC-12-0369
Nom de l'investigateur principal M. Gilles LEBUFFE
Acronyme du projet PerPAINor
Titre du projet Evaluation des modes de perfusion de la noradrénaline en anesthésie-réanimation

Grille d'évaluation du PHRC 2012

L'ensemble des champs est à renseigner, obligatoirement. Si nécessaire, préciser explicitement l'absence de commentaire dans le champ idoine.

Exceptions, le commentaire est facultatif :

- après la question 6 du PHRIP et du PREPS ou question 10 du PHRC
- après la question portant sur l'amélioration du fond ou de la forme du questionnaire

Eligibilité

1. Le projet est une recherche effectuée chez l'homme. Sa finalité est l'amélioration de sa santé. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

2. Les résultats du projet auront un impact direct sur la prise en charge des patients. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

3. Ce projet est un projet de recherche fondamentale ou à visée purement cognitive. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

Utilité et innovation

Innovation au sens de démarche, de processus ou de résultat, qui s'inscrit dans une perspective applicative

1. Les résultats annoncés du projet constitueront un apport scientifique ET devraient permettre une publication dans une revue à audience internationale. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

2. Les résultats annoncés du projet auront un impact direct sur la santé du patient (mortalité, morbidité ou qualité de vie) OU/ET sur la stratégie de sa prise en charge. *

[English 'Efficacy'. Exemple : measure how well a treatment works in clinical trials or laboratory studies]

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

3. Les résultats annoncés du projet, traduits en pratique courante, représentent un progrès dans le cadre de la prise en charge du patient (mortalité, morbidité ou qualité de vie) OU/ET un impact, en terme individuel, sur la stratégie de sa prise en charge. *

[English 'Effectiveness'. Exemple : relate how to well a treatment works in practice]

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

4. Les résultats annoncés du projet, traduits en pratique courante, auront un impact, en terme collectif, sur l'efficacité de la prise en charge des patients. *

[English 'Efficiency']

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

Approche de l'investigation

1. L'état de l'art du domaine abordé par le projet, les hypothèses et les objectifs principaux et secondaires qui en découlent sont décrits ET sont liés de manière cohérente. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

2. Les critères d'évaluation principaux et secondaires correspondent aux objectifs principaux et secondaires ET sont décrits de manière précise *

[Note : critères d'évaluation = critères de jugement]

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

3. Les méthodes de mesure des critères d'évaluation principaux et secondaires sont décrites dans le projet. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

4. Les critères de sélection (inclusion, non inclusion et exclusion) des sujets de la recherche sont décrits ET cohérents avec la population cible du projet. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

5. Les méthodes de l'investigation sont décrites et adéquates. *

[Calendriers de l'étude, circuits -patient, données, médicament, biologie, ...-, organisation des ressources humaines mobilisées pour la recherche et autres moyens techniques]

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

6. La capacité de recrutement des centres participants est présentée, justifiée et adéquate, y compris en lien avec le calendrier du projet. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

7. L'expertise de l'équipe coordinatrice dans le domaine du projet est documentée. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

8. L'équipe coordinatrice et les structures auxquelles elle fait appel ont la capacité de mener à son terme le projet. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

9. Les moyens annoncés mobilisés et demandés permettent de conduire le projet à son terme. *

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

10. Au plan éthique, le projet peut vous poser problème ET/OU sa mise en œuvre pourrait poser problème. *

[Note : sans préjudice de l'avis qui pourra être rendu par le CPP ou un comité d'éthique]

Vous êtes :

Totalement en accord Plutôt en accord Plutôt en désaccord Totalement en désaccord

Commentaire :

L'objectif des investigateurs de déterminer la meilleure technique d'administration de la noradrénaline en réanimation est louable car il est vrai que de nombreux incidents sont encore observés, avec des excès (poussées hypertensives) et des défauts d'administration (collapsus). Cependant, on peut se demander s'il est nécessaire d'investir 200.000 euros dans une étude randomisée multicentrique sur 4 ans pour répondre à cette question. De par son design, le RCT oblige à répondre à une seule question. Ici, les auteurs ont choisi celle du délai pour restaurer une PAM > 70 mmHg. Ils ont construit l'étude pour mettre en évidence une différence de 10 minutes entre les différents dispositifs dans l'obtention de cet objectif. Même si tout le monde est d'accord pour penser que plus vite le collapsus est contrôlé, meilleur sera le pronostic du patient, est-ce que cette différence de 10 minutes est un objectif pertinent ? S'il n'est pas associé à un bénéfice pour le patient la réponse est non. Or

l'étude ne permettra pas de le dire. Par ailleurs, le critère principal cible le risque d'hypotension prolongée mais ne prend pas en compte le risque d'hypertension. Un patient à qui l'on ferait un bolus de noradrénaline aurait un délai pour avoir une PAM > 70 mmHg de 2 secondes, par contre il pourrait passer les 30 minutes suivantes à 200 mmHg de PAM.... Il faut donc absolument borner en haut comme en bas l'objectif de PAM pour se prémunir des infusions trop rapides qui sont très dangereuses aussi ! De plus, les relais sont un des moments où les accidents d'hyper et d'hypotension sont possibles et ils ne rentrent pas dans le critère principal. Or il n'y a qu'une seule initiation d'infusion de noradrénaline mais il y a de multiples relais de seringues.

Un des dispositifs étudiés (Edelvaiss) coûte 80 euros l'unité ! Est-ce au PHRC de payer pour cette étude d'efficacité d'un dispositif ? Ce dispositif permet l'administration de 8 produits simultanément sur la même voie : même si chaque voie est isolée jusqu'au bout de la tubulure, lorsque celle-ci est raccordée au cathéter tous les produits se mélangent avec, outre les risques de précipitation des médicaments, le risque qu'un changement de débit sur une des voies altère le débit massique de noradrénaline de façon non désirée le temps de la purge du cathéter lui-même par le « nouveau » mélange. Si l'objectif est de contrôler au mieux le débit massique, quel est le rationnel qui pousse à utiliser ce dispositif cher et autorisant une perte de contrôle (même transitoire) de l'administration de la noradrénaline.

Dans leur rationnel, les auteurs expliquent mal pourquoi les nouveaux dispositifs qu'ils veulent tester sont supérieurs aux montages « de base ». Même si leur volume interne est faible, en quoi cela fera-t-il une différence sur le temps de correction de la PAM par rapport à un prolongateur basique purgé à la noradrénaline ?

Les critères secondaires sont mal décrits. Qu'entend-on par variation de la pression artérielle ? Donnez des chiffres.

Comment les tracés de pressions seront-ils dépouillés et analysés ? Ce point capital n'est pas du tout détaillé : analyse automatique et détection des périodes « hors limites » par un logiciel ? Comment établit-on les limites (valeurs) ?

Appréciation générale *

Au total, je ne suis pas convaincu que le design de l'étude permette de répondre à la question posée : « Quel est le meilleur mode d'administration de la noradrénaline en réanimation ? ».

Observations sur le questionnaire

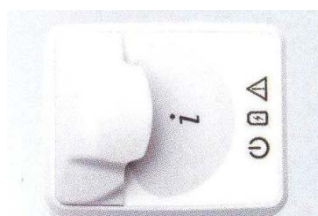
Appréciation sur la grille

Afin d'améliorer la qualité de l'expertise, merci d'indiquer vos commentaires et/ou suggestions d'amélioration sur le fond et/ou la forme de la grille d'expertise

La dernière question n'est pas claire: s'il n'y a pas de problème éthique on est "totalement en désaccord"?
En l'occurrence, je pense qu'il n'y a pas de problème éthique

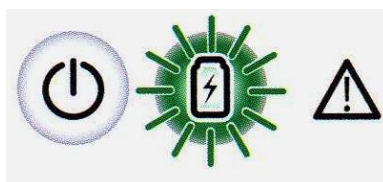
- Expertise déposée le 04/09/2012 16:32:33 -

PROCEDURE DE POSE CAPTEUR DE GLUCOSE INTERSTITIEL iPro2[®]

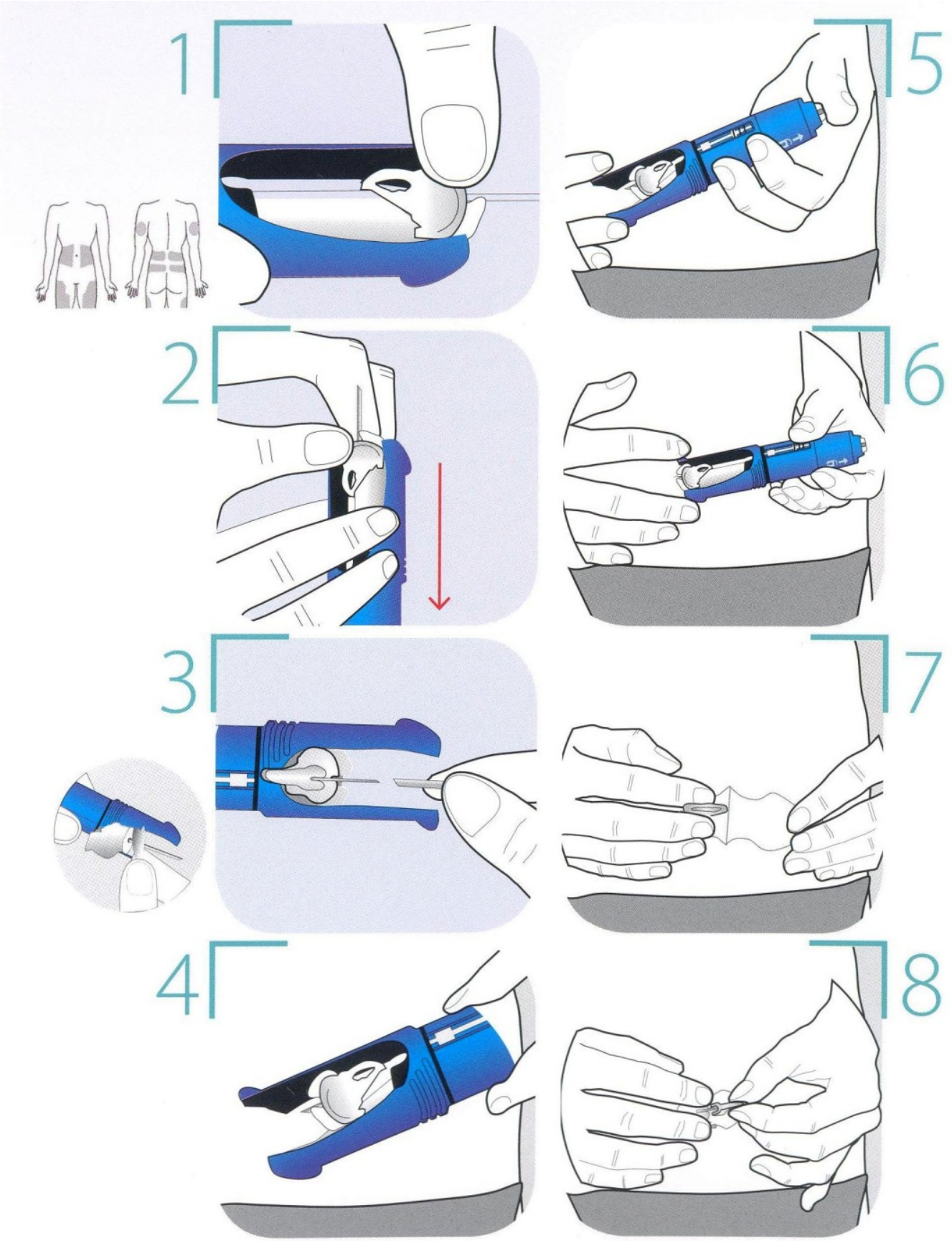


Pose du système :

1. Vérifier que la lumière verte du socle est fixe. L'iPro2[®] est prêt pour la pose lorsqu'il est vide de données et chargé pour 7 jours.



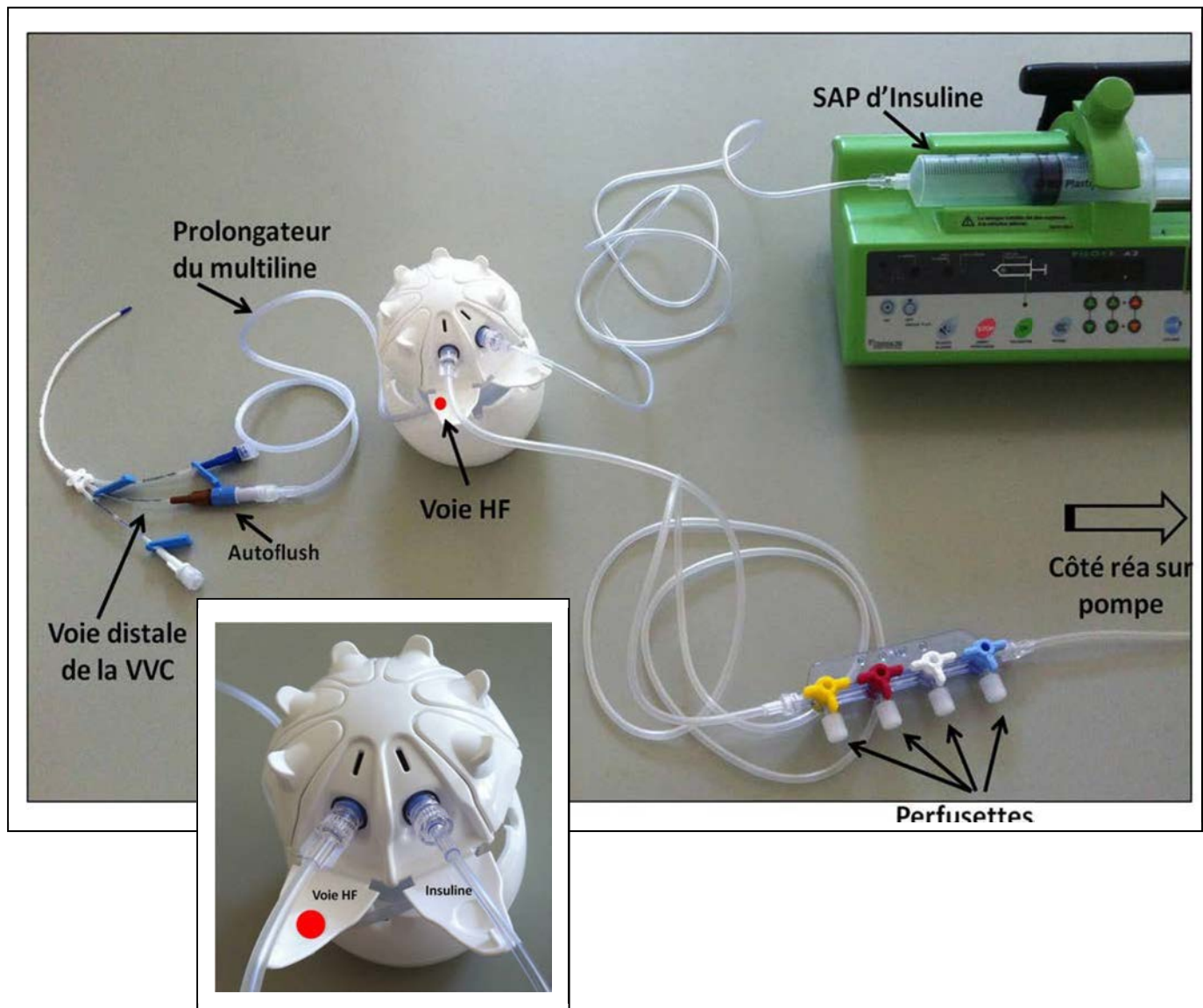
2. Insérer le capteur et **attendre 20 minutes** au minimum pour qu'il s'imprègne de liquide interstitiel.
 - Décontamination de la peau à la Bisepine[®]
 - Cliper le capteur sur le système d'insertion bleu (ne plus voir les joints d'étanchéité noirs)
 - Retirer la première partie adhésive et le recouvre aiguille
 - Tendre la peau
 - Poser l'inserteur à 45-60° avec la peau et appuyer sur le bouton blanc en haut de l'inserteur
 - Maintenir en place le capteur et retirer l'inserteur selon l'angle de pose
 - Retirer l'aiguille en tenant les ailettes dédiées à cet effet selon l'angle d'introduction du capteur
 - Retirer la dernière partie adhésive et la coller sur la peau du patient
 - Laisser reposer **20-30 minutes** le temps que le capteur s'imprègne du liquide interstitiel
 - Connecter l'enregistreur. Une diode verte clignote une dizaine de secondes sur l'enregistreur, témoignant que le capteur est ok.
 - Fixer l'ensemble avec un pansement transparent pour limiter le risque de retrait du capteur.



FICHE TECHNIQUE DE PURGE DU MULTILINE

1. Prendre un **kit B** dans le bureau médical du SIPO
2. Sortir le multiline de son emballage
3. Préparer une seringue de 50 mL de SSI
4. Purger le multiline en commençant par la voie HF après avoir retiré le bouchon distal du tube: **Décontamination des valves avant et après utilisation**
 - Ouvrir le capuchon de la voie HF et coller une **gommette rouge** sur l'intérieur du capuchon
 - Purger la voie HF après décontamination de la valve par **6 mL** de SSI
 - Laisser le capuchon ouvert
 - Procéder à la purge de chaque autre voie par **3 mL** de SSI une à une, en laissant le capuchon ouvert dès qu'une voie est purgée (cela évite d'en oublier une)
5. Connecter une **rampe de 4 robinets+bionecteurs** préalablement purgée **sur la voie HF** (cf photo)
6. Connecter le perfuseur de la réa sur l'entrée de la rampe de 4 robinets
7. Connecter le prolongateur de la **SAP d'insuline** sur un site encadrant la **voie HF** (cf photo) : à droite ou à gauche de HF, indépendamment

8. Connecter tous les prolongateurs des autres SAP sur les différents sites du multiline
9. Connecter toutes les **perfusettes** sur la **RAMPE** de robinets **UNIQUEMENT**
10. Connecter le prolongateur du multiline au patient une fois que **TOUTES** les voies ont été purgées ! Refermer les capuchons de chaque voie de multiline non utilisée.



- ◆ **Ne pas brancher de Noradrénaline sur le multiligne.**
- ◆ **Ne pas poser de prolongateur de 25cm entre le multiligne et la VVC du patient.**
- ◆ **Aucun prélèvement sur la voie distale de la VVC.**
 - ◆ **Ne pas tester le retour veineux.**
 - ◆ **Ne pas clamper.**

GRILLE D'AUDIT VOIE VEINEUSE CENTRALE



Service/UF : _____

Date : _____

A OBSERVATIONS

Ces items sont renseignés par observation de circuits de perfusion en place

Dispositifs médicaux utilisés

	O	N	NA	Commentaires
--	---	---	----	--------------

Cathéter central

Critère 1

Voie d'abord

voie jugulaire	U	U		
----------------	---	---	--	--

voie sous-clavière	U	U		
--------------------	---	---	--	--

voie fémorale	U	U		
---------------	---	---	--	--

Critère 2

Nombre de voies

cathéter monolumière	U	U		
----------------------	---	---	--	--

cathéter bilumière	U	U		
--------------------	---	---	--	--

cathéter trilumière	U	U		
---------------------	---	---	--	--

Prolongateur

Prolongateur avec robinet proximal

Référence :

Critère 3

Matériau

PVC	U	U		
-----	---	---	--	--

PVC/PE	U	U		
--------	---	---	--	--

PE	U	U		
----	---	---	--	--

Critère 4

Longueurcm

Prolongateur de rampe

Référence :

Critère 5

Matériau

PVC/PE	U	U		
--------	---	---	--	--

Critère 6

Longueurcm

Prolongateur de SAP

Référence :

Critère 7

Matériau

PVC	U	U		
-----	---	---	--	--

PE	U	U		
----	---	---	--	--

Critère 8

Longueurcm

Rampe

Critère 9

Matériau

PVC	U	U		
-----	---	---	--	--

PVC/PE	U	U		
--------	---	---	--	--

PE	U	U		
----	---	---	--	--

Critère 10				
Nombre de voies				
	rampe 2 robinets	U	U	
	rampe 3 robinets	U	U	
	rampe 4 robinets	U	U	
	rampe 5 robinets	U	U	
	rampe 6 robinets	U	U	
Critère 11				
position de la rampe				
	rampe accrochée au pied à perfusion	U	U	
	rampe dans le lit du malade	U	U	
	rampe protégée par un boîtier ou une compresse	U	U	
Critère 12				
Nombre total de voies disponibles			
Nombre total de voies utilisées :			
	avec une perfusion par gravité		
	avec une SAP		
	avec une pompe		
Critère 13				
En cas de voie non utilisée?				
	présence d'une attente	U	U	
	robinet fermé	U	U	
Valves				
Critère 14				
Présence d'une valve bidirectionnelle à pression positive en sortie de cathéter		U	U	
Critère 15				
Présence de valve anti-retour				
	ligne morphinique	U	U	U
	autre	U	U	
Critère 16				
Présence de valve bidirectionnelle sur le montage				
	VBD à pression positive	U	U	
	VBD <u>non</u> à pression positive	U	U	
	Si non, présence d'obturateur ROUGE	U	U	U
Voie veineuse périphérique				
Critère 17				
Présence d'une voie veineuse périphérique		U	U	
Si oui, à quelle fin est-elle présente (injection, prélèvement)?			
Pansement				
Critère 18				
Type de pansement				
	Pansement opaque absorbant adhésif stérile COSMOPORE	U	U	
	Pansement transparent adhésif stérile VISULIN/OPSITE	U	U	
	Pansement transparent adhésif stérile TEGADERM	U	U	
Critère 19				
Taille du pansement			

Critère 20				
Localisation du pansement				
un pansement protège le point d'insertion du cathéter central (collé à la peau du patient) de manière hermétique	U	U		
un(des) pansement(s) protège(ent) le(s)1 ^{er(s)} raccord(s) du cathéter central (pansement portefeuille/pansement sandwich)	U	U		
Critère 21				
La date de pose du pansement est inscrite				
sur le pansement	U	U		
dans le dossier patient	U	U		
Si oui, à quelle date le pansement a-t-il été changé?				
.....				
Critère 22				
Tenue du pansement				
correcte	U	U		
pansement décollé	U	U		
pansement souillé	U	U		
Critère 23				
Etat du point d'insertion du CVC				
inflammatoire (rougeur)	U	U		
non inflammatoire	U	U		
Schéma du montage (faire photo si possible) Merci d'y inscrire les médicaments perfusés ou autres				

B ENTRETIEN

Ces items sont renseignés au terme d'un entretien avec les infirmières

	O	N		Commentaires
Critère 24				
A quel rythme changez-vous le pansement ?				
24 heures	U	U		
48 heures	U	U		
72 heures	U	U		
96 heures	U	U		
7 jours	U	U		
si pansement souillé, mouillé, décollé	U	U		
Critère 24 certitude				
Pourriez-vous nous indiquer sur une échelle de 1 à 5 votre certitude sur le bien fondé de cette affirmation?			
Critère 25				
Dans quelles conditions effectuez-vous le changement du pansement? (règles d'hygiène prises)				
HDM	U	U		
port de masque par le soignant	U	U		
port de masque par le patient	U	U		
Type d'antiseptique utilisé pour la préparation cutanée ?				
ATS alcoolique (chlorhexidine, bétadine alcoolique)	U	U		
ATS dermique (bétadine dermique)	U	U		
Comment procédez-vous pour la préparation cutanée?			
Critère 25 certitude				
Pourriez-vous nous indiquer sur une échelle de 1 à 5 votre certitude sur le bien fondé de cette affirmation?			
Critère 26				
Rencontrez-vous des problèmes à la mise en place du pansement?	U	U		
Si oui, lesquels?			
Critère 27				
Rencontrez-vous des problèmes au retrait du pansement?	U	U		
Si oui, lesquels?			
Critère 28				
A quel rythme effectuez-vous la surveillance du point de ponction?				
tous les jours	U	U		
à chaque changement de pansement	U	U		
Critère 29				
A quel rythme changez-vous les lignes de perfusion connectées au cathéter central?				
24 heures	U	U		
48 heures	U	U		
72 heures	U	U		
96 heures	U	U		
Systématiquement en cas de passage de lipides	U	U		
Systématiquement en cas de produits sanguins	U	U		
Critère 29 certitude				
Pourriez-vous nous indiquer sur une échelle de 1 à 5 votre certitude sur le bien fondé de cette affirmation?			

Critère 30 La date de pose de la ligne est inscrite dans le dossier patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Critère 31 Quelles mesures prenez-vous pour la manipulation des lignes de perfusion?				
HDM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Port de gants stériles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Port de gants non stériles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Utilisation d'une compresse stérile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Utilisation d'une compresse non stérile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Quel ATS est utilisé pour imbiber la compresse ?				
ATS alcoolique (chlorhexidine, bétadine alcoolique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ATS dermique (bétadine dermique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Critère 31 certitude Pourriez-vous nous indiquer sur une échelle de 1 à 5 votre certitude sur le bien fondé de cette affirmation?			
Critère 32 En cas d'utilisation de valves bidirectionnelles ou système clos :				
1) désinfectez vous le site avant la mise en place ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2) désinfectez vous le site après la mise en place ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
si oui à 1) ou 2), comment faites-vous? Avec quel ATS?			
3) faites vous un rinçage après utilisation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
si oui à 3), comment faites-vous?			
Critère 32 certitude Pourriez-vous nous indiquer sur une échelle de 1 à 5 votre certitude sur le bien fondé de cette affirmation?			
Critère 33 Faites vous un rinçage en fin de perfusion par gravité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Critère 34 Utilisez-vous la voie centrale pour effectuer des prélèvements?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui, éliminez-vous le premier tube prélevé?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui, effectuez-vous un rinçage en fin de prélèvement?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Critère 35 Dédiez-vous une voie en particulier pour certains médicaments (catécholamines, nutrition parentérale)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui, quelle voie pour quel médicament?			
Critère 36 Vous arrive t-il d'effectuer une dilution de médicament dans la poche de nutrition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui, laquelle?			

Critère 37 Avez-vous remarqué des incompatibilités médicamenteuses lors de perfusion (précipitation, obstruction)?	U	U		
Si oui, lesquelles?			
Critère 38 <i>cas particulier des catécholamines</i> : quel mode de perfusion utilisez-vous?				
simple charriot	U	U		
double charriot	U	U		
si utilisation du mode double charriot, utilisez-vous la petite voie pour la noradrénaline et la grosse voie pour le SSI?	U	U		
Critère 39 Rencontrez-vous des difficultés de mise au fauteuil lié au montage de perfusion?	U	U		
Critère 40 Vous arrive t-il de rencontrer des obstructions de cathéter?	U	U		
si oui, dans quelles conditions?				
voie utilisée	U	U		
voie non utilisée avec	U	U		
présence d'une attente	U	U		
présence d'une VBD	U	U		
Critère 41 Lorsque le cathéter est retiré pour suspicion d'infection sur cathéter, envoyez vous systématiquement le cathéter pour mise en culture?	U	U		
si oui, dans quelles conditions?				
retrait de manière aseptique	U	U		

Evaluation du matériel

Pour chaque item, entourer le chiffre correspondant à votre niveau de satisfaction sachant que 1 : Médiocre et 5 : Excellent

Date de l'évaluation |_|_|/|_|_|/|_|_|
 Poste Matin Après-midi Nuit
 Secteur de l'évaluation Bloc SIPO/SC /UTO
 Secteurs de chirurgie conventionnelle

Matériel concerné : Dispositif de perfusion multiaccès sécurisés

Fournisseur : Doran international

Référence fournisseur : EDELVAISS-Et4T EDELVAISS-Et4T3



Voie du CVC sur laquelle le dispositif de perfusion est connecté :

voie proximale voie médiale voie distale

ITEMS D'EVALUATION COMMUNS A TOUS LES SECTEURS**Technique de pose**

Conditionnement/Pelabilité du sachet	1	2	3	4	5	NA
Facilité de purge de la tubulure principale	1	2	3	4	5	NA
Facilité de purge des tubulures à très faible volume résiduel	1	2	3	4	5	NA
Facilité de connexion à l'AUTOFLUSH®	1	2	3	4	5	NA

Utilisation/Manipulation

Facilité de décontamination des valves	1	2	3	4	5	NA
Facilité de connexion des seringues aux valves	1	2	3	4	5	NA
Facilité de connexion des tubulures aux valves	1	2	3	4	5	NA
Étanchéité des connexions	1	2	3	4	5	NA
Qualité du débit d'administration des médicaments :						
o au niveau des tubulures à faible volume résiduel	1	2	3	4	5	NA
o au niveau du premier robinet	1	2	3	4	5	NA
o au niveau du second robinet	1	2	3	4	5	NA
o au niveau distal	1	2	3	4	5	NA
Facilité d'injection au niveau des valves	1	2	3	4	5	NA
Facilité de prélèvement	1	2	3	4	5	NA
Nombre de voies suffisantes	1	2	3	4	5	
Nécessité de rajouter une rampe ou un robinet ?						<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Si oui, combien de voies nécessaires?	_____					
Si oui, combien de voies manquent t-il par type d'administration?	_____					
_ gravité _ SAP _ pompe						

ITEMS D'EVALUATION SPECIFIQUES "HORS BLOC"

Longueur du dispositif pour la mobilisation du patient	1	2	3	4	5	NA
Ergonomie (Accès aux différentes voies du dispositif)	1	2	3	4	5	

Commentaires _____

Ce produit vous convient-il? Oui Non