



# REMERCIEMENTS

---

Aux Professeurs Valérie Sautou et Olivier Bourdon de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et pour me faire l'honneur d'être les rapporteurs de ce document. Soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Éric Maury pour avoir accepté d'être examinateur de ce travail. C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse.

Au Professeur Pascal Odou pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous suis reconnaissant pour m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire durant ces années riches en expériences. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux Professeurs Gilles Lebuffe et Bertrand Décaudin pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Merci pour votre lecture attentive, votre disponibilité, vos précieux conseils et le soutien que vous m'avez prodigués durant ces années. Je vous suis extrêmement reconnaissant de m'avoir guidé et d'avoir cru en moi. Soyez assurés de tout mon respect et de ma considération.

Au Professeur Laurent Storme ainsi qu'aux Docteurs Brigitte Nelken et Wadih Abou Chahla pour m'avoir accueilli dans vos services et leur engagement dans les travaux menés ensemble. Je vous en suis extrêmement reconnaissant.

A Monsieur Philippe Buisson pour nos nombreuses collaborations et travaux accomplis.

Merci à Aurélie pour sa lecture attentive, ses conseils et tous les travaux menés ensemble.

A toutes l'équipe du laboratoire : Christine, Nicolas, Damien, Stéphanie, Maryline, Carine, Frédéric, Héloïse, Pauline, Nicole, MAM, sans oublier les Erasmus italiennes qui sont passées, Agnese, Francesca et Ana !

A mes parents, merci pour votre confiance, votre écoute et vos encouragements pendant ces années. Je vous dédie cette thèse. Cette fois-ci, je peux vous dire que c'est fini !

A Lucie et Laura, mes sœurs. Merci pour votre compréhension, votre lointaine présence et votre amour. Je vous souhaite tout le bonheur et la réussite que la vie m'apporte.

A toute ma famille, en particulier mes grands-parents ! Merci également à Maria et Niceforo qui font partis de la famille.

A Luciola, que j'aime tant ! Merci pour ta présence, ton réconfort et ton amour durant toutes ces années. Tu m'as soutenu et encouragé, dans les bons et les mauvais moments. Que notre vie soit la plus belle possible.

Un merci tout particulier à Julie et Morgane, mes babies douceur et intense, pour toute la joie et la bonne humeur qu'elles apportent au labo et en dehors ! Vous resterez toujours mes petites protégées ! Je dédie cette thèse à la petite Crevette.

A tous mes amis, pour tous les bons moments passés ensemble depuis tant d'années et votre soutien, en particulier Laura, Valentin, Matthieu, César, MaxF, Grég, Stan, Hélène, Laurine, Thomas, Aurélie, ainsi que les petits derniers, Anthony, Lucie, Valentine et Basile !

# PUBLICATIONS ET TRAVAUX

---

## Publications en relation avec le sujet de la thèse

---

1. Compatibility of medications during multi-infusion therapy : a controlled *in vitro* on a multilumen infusion device. **Perez M**, Décaudin B, Foinard A, Barthélémy C, Debaene B, Lebuffe G, Odou P. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015;S2352-5568(15)00036-3. doi: 10.1016/j.accpm.2014.06.003.
2. *In vitro* analysis of overall particulate contamination exposure during multidrug IV therapy : impact of infusion sets. **Perez M**, Décaudin B, Abou Chahla W, Nelken B, Barthélémy C, Lebuffe G, Odou P. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(6):1042-7. doi: 10.1002/pbc.25442.
3. *In vitro* assessment of interaction between amino acids and copper in neonatal parenteral nutrition. Foinard A, **Perez M**, Barthélémy C, Lannoy D, Flamein F, Storme L, Addad A, Bout MA, Décaudin B, Odou P. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015. pii: 0148607115571967.

## Communications orales sur invitation en relation avec le sujet de la thèse

---

1. Atelier « Interactions médicamenteuses : que deviennent les particules ? ». Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (JFRN). Décembre 2014, Paris, France.
2. Interactions médicamenteuses : comment prévenir la perfusion de particules aux patients ? 8<sup>ème</sup> Rencontre Annuelle d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre – CHRU de Lille. Octobre 2014, Lille, France.

3. Symposium « Perfusion, Médicaments et Incompatibilités ». XV<sup>e</sup> Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Février 2014, Grenoble, France.
4. Apport des dispositifs de perfusion multi-lumières dans la gestion des incompatibilités médicamenteuses. Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (JFRN). Décembre 2013, Paris, France.

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

---

1. Impact of multi-lumen infusion device on the occurrence of physical drug incompatibilities : a controlled *in vitro* study. **Perez M**, Foinard A, Barthélémy C, Debaene B, Décaudin B, Odou P. 18<sup>th</sup> Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Mars 2013, Paris, France.
2. Heparin stability in parenteral nutrition bags prepared in a neonatal intensive care unit. Foinard A, **Perez M**, Décaudin B, Barthélémy C, Tournoys A, Storme L, Odou P. 34<sup>th</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM). Mars 2014, Bruxelles, Belgique.
3. Reducing the overall particulate contamination exposure in paediatric patients : the advantage of using multilumen infusion sets. **Perez M**, Décaudin B, Abou Chahla W, Nelken B, Barthélémy C, Lebuffe G, Odou P. 20<sup>th</sup> Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Mars 2015. Hambourg, Allemagne.
4. Blackening effect of in-line IV filter on its filter capacity in a neonatal intensive care unit. Foinard A, **Perez M**, Barthélémy C, Lannoy D, Flamein F, Storme L, Décaudin B, Odou P. 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Juin 2015, Vilnius, Lituanie.

5. Precipitation of trace elements in binary parenteral nutrition bags in a neonatal intensive care unit. Foinard A, **Perez M**, Barthélémy C, Lannoy D, Flamein F, Storme L, Addad A, Gilbert G, Décaudin B, Odou P. 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Juin 2015, Vilnius, Lituanie.

# AVANT-PROPOS

---

L'idée initiale de ce travail de doctorat était de concevoir et d'évaluer différentes stratégies afin de prévenir les phénomènes d'incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse pouvant être rencontrés dans le contexte de la perfusion continue dans les unités de soins. Ces incompatibilités sont une véritable problématique, et leur maîtrise représente un enjeu majeur dans la prise en charge des patients polymédiqués.

La première partie de ce travail est une analyse de la littérature portant sur les incompatibilités médicamenteuses et leurs principales conséquences sur le plan clinique. A ce titre, un chapitre est dédié à l'ensemble des moyens de prévention de ces problèmes, parmi lesquels l'usage de filtres en ligne pour perfusion ou de dispositifs de perfusion multi-lumières.

Les filtres en ligne pour perfusion constituent une stratégie habituellement utilisée afin de prévenir la perfusion IV de particules aux patients. Toutefois, certaines situations cliniques pourraient remettre en cause leur utilisation. Les équipes soignantes s'interrogent notamment sur la pérennité de l'efficacité de ces dispositifs lors de phénomènes de noircissement pouvant être observés dans un service de réanimation néonatale. Afin de répondre à cette question, le premier volet de la partie expérimentale avait pour but de définir dans un premier temps la nature de l'incompatibilité en cause et de s'assurer, dans un second temps, de l'efficacité des filtres en ligne. L'étude a permis de montrer une interaction spécifique entre certains oligo-éléments et acides aminés ainsi que le maintien de la fonction de filtration des filtres.

La seconde partie de ce travail de thèse est axé sur l'évaluation de l'intérêt d'une autre catégorie de dispositifs de perfusion dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses : les dispositifs de perfusion multi-lumières. Ce travail a porté sur la perfusion, in vitro, de plusieurs médicaments incompatibles au

travers de deux montages de perfusion, l'un correspondant au dispositif classiquement utilisés dans les services de soins, et l'autre reposant sur l'utilisation du dispositif de perfusion Edelvaiss-Multiline®. Nos résultats ont permis de montrer l'importance de la conception de ces dispositifs de perfusion et de la solution d'hydratation perfusée dans la survenue d'incompatibilités physico-chimiques.

Le troisième volet de cette thèse se situe dans la continuité des travaux précédents, appliqué dans le contexte de la pédiatrie, et avait pour but de répondre à une question récurrente posée aux pharmaciens hospitaliers : est-il possible d'administrer simultanément, sur une même voie veineuse, plusieurs médicaments incompatibles, responsables de précipitation. Nous avons proposé une méthode qui permet de montrer *in vitro*, le montage clinique et de voir ainsi à quelle charge particulière sont exposés les patients au cours de thérapeutiques IV. Pour la première fois, un comptage particulière a été réalisé de manière dynamique, permettant de quantifier la charge particulière perfusée aux patients et, par voie de conséquent, de proposer une optimisation du montage de perfusion en jouant sur deux paramètres : les concentrations des médicaments et le type de dispositif de perfusion utilisé.



« C'est le rôle essentiel du professeur  
d'éveiller la joie de travailler et de connaître »

A. Einstein

# TABLE DES MATIERES

---

---

<b>PUBLICATIONS ET TRAVAUX.....</b>	<b>4</b>
<b>AVANT-PROPOS.....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>16</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>23</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>25</b>
<b>LA PERFUSION.....</b>	<b>26</b>
1. HISTOIRE DE LA PERFUSION.....	26
2. LA PERFUSION DE NOS JOURS.....	27
2.1. INTRODUCTION.....	27
2.2. MULTI-PERFUSION ET ERREURS MEDICAMENTEUSES.....	28
2.3. DISPOSITIFS DE REGLAGE DU DEBIT.....	29
2.3.1. La perfusion à écoulement par gravité.....	29
2.3.2. La perfusion à l'aide de dispositifs actifs.....	30
2.3.2.1. <i>Pompe pour perfusion</i> .....	30
2.3.2.2. <i>Pousse-seringue électrique</i> .....	31
<b>CONTAMINATION PARTICULAIRE DES MEDICAMENTS PERFUSES AUX PATIENTS.....</b>	<b>33</b>
1. ORIGINES DES CONTAMINATIONS PARTICULAIRES.....	33
1.1. PARTICULES ISSUES DE CONDITIONNEMENTS EN VERRE.....	36
1.2. PARTICULES ISSUES DES DISPOSITIFS DE PERFUSION.....	39
2. ELEMENTS CONDITIONNANT LE RISQUE PARTICULAIRE.....	42
2.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	42
2.2. VOIES D'ADMINISTRATION.....	42
2.2.1. Voie IV.....	43
2.2.2. Autres voies d'administration.....	43
2.3. NOMBRE ET CARACTERISTIQUES DES PARTICULES.....	45

2.3.1. Nombre de particules .....	45
2.3.2. Nature des particules.....	45
2.3.3. Charge électrique des particules .....	46
2.3.4. Taille et forme des particules.....	48
3. CONSEQUENCES CLINIQUES DE LA PERFUSION IV DE PARTICULES .....	50
3.1. IMPACT CLINIQUE AU NIVEAU PERIPHERIQUE .....	50
3.2. IMPACT CLINIQUE AU NIVEAU SYSTEMIQUE .....	51
3.2.1. Granulomes.....	51
3.2.2. Microcirculation .....	52
3.2.3. Inflammation.....	54
3.2.4. Défaillances d'organes et complications générales .....	59
<b>LES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES D'ORIGINE</b>	
<b>MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>61</b>
1. GENERALITES.....	61
1.1. INCOMPATIBILITES CHIMIQUES .....	61
1.2. INCOMPATIBILITES PHYSIQUES.....	61
2. LES DIFFERENTES CAUSES DE PRECIPITATION .....	63
2.1. LES REACTIONS ACIDO-BASIQUES .....	63
2.2. SELS NON DISSOUS D'IONS ORGANIQUES .....	65
2.3. RELARGAGE DES IONS (SALTING OUT) .....	66
2.4. SELS D'IONS BIVALENTS INORGANIQUES .....	67
<b>PREVENTION DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES.....</b>	<b>72</b>
1. OUTILS A DISPOSITION DU PERSONNEL MEDICAL .....	72
2. IDENTIFICATION DES MEDICAMENTS A RISQUE PAR UN CODE-COULEUR	73
3. CATHETERS ET DISPOSITIFS DE PERFUSION MULTI-LUMIERES .....	74
3.1. CATHETERS MULTI-LUMIERES.....	74
3.2. DISPOSITIFS DE PERFUSION MULTI-LUMIERES (OU PROLONGATEURS MULTI-VOIES) .....	78
3.2.1. Rampes de robinets .....	78
3.2.2. Prolongateurs courts à faible volume résiduel .....	78
3.2.3. Prolongateurs longs à faible volume résiduel.....	79
4. FILTRATION EN LIGNE .....	85
4.1. CARACTERISTIQUES DES FILTRES .....	86
4.1.1. Porosité .....	86
4.1.2. Membranes filtrantes .....	87

4.2. INCOMPATIBILITES ENTRE FILTRES POUR PERFUSION ET MEDICAMENTS	
89	
4.3. PLACE DE LA FILTRATION EN LIGNE DANS LE CONTEXTE DE LA PERFUSION IV .....	91
4.3.1. Sur le plan infectieux .....	91
4.3.2. Sur le plan particulaire .....	92
5. QUELS ROLES POUR LE PHARMACIEN ?.....	93
<b>METHODES DE DETECTION DES PARTICULES .....</b>	<b>96</b>
1. DETECTION DES PARTICULES VISIBLES A L'ŒIL NU .....	96
1.1. SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE.....	96
1.2. LIMITES DE LA DETECTION DES PARTICULES VISIBLES SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE .....	98
2. DETECTION DES PARTICULES NON VISIBLES A L'ŒIL NU.....	99
2.1. SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE.....	99
2.1.1. Essai de comptage des particules par blocage de la lumière (méthode 1).....	100
2.1.2. Essai de comptage des particules au microscope optique (méthode 2).....	101
2.1.3. Différences entre le compteur optique et la microscopie.....	102
2.2. SELON DES METHODES ALTERNATIVES .....	102
2.2.1. Limites des méthodes de référence .....	102
2.2.2. La diffraction laser .....	103
2.2.3. Diffusion dynamique de la lumière .....	104
2.2.4. Analyse par comptage Counter .....	104
2.2.5. Analyse par le système de comptage Qicpic®.....	104
<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>107</b>
<b>CARACTERISATION D'UNE INCOMPATIBILITE ET QUESTION DU MAINTIEN DES PERFORMANCES DU FILTRES : EXEMPLE <i>IN VIVO</i> D'UN CAS DE PRECIPITATION VISIBLE DANS UN SERVICE DE REANIMATION NEONATALE .....</b>	<b>108</b>
1. INTRODUCTION .....	108
2. MATERIELS ET METHODES.....	110
2.1. MISE EN PLACE D'UNE COLLABORATION PLURIDISCIPLINAIRE .....	110
2.2. PREPARATION <i>IN VITRO</i> DES Poches de nutrition parenterale ..	112
2.3. TRAVAUX PRELIMINAIRES .....	112
2.4. ANALYSE DES MELANGES DE NPB PAR MICROSCOPIE ELECTRONIQUE À BALAYAGE ET SPECTROMETRIE A DISPERSION D'ENERGIE. ....	116

2.5. ANALYSE DES MELANGES DE NPB PAR LA REALISATION D'AMINOGRAMMES .....	117
2.6. EVALUATION DU MAINTIEN DE L'EFFICACITE DE LA FONCTION FILTRANTE DES FILTRES AU COURS DU NOIRCISSEMENT DES MEMBRANES FILTRANTES 119	
3. RESULTATS.....	119
3.1. TRAVAUX PRELIMINAIRES .....	119
3.2. ANALYSES MEB ET EDS .....	121
3.3. AMINOGRAMMES .....	127
3.4. EVALUATION DU MAINTIEN DE LA FONCTION FILTRANTE LORS DU NOIRCISSEMENT DES MEMBRANES DES FILTRES EN LIGNE.....	128
4. DISCUSSION .....	129
5. PUBLICATIONS ET TRAVAUX ASSOCIES .....	131
<b>PREVENTION DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES : EVALUATION IN VITRO DE L'IMPACT DES DISPOSITIFS DE PERFUSION ET DE LA SOLUTION D'HYDRATATION .....</b>	<b>132</b>
1. INTRODUCTION .....	132
2. MATERIELS ET METHODES.....	133
2.1. MEDICAMENTS ET DISPOSITIFS DE PERFUSION .....	133
2.2. PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	136
2.2.1. Mélanges extemporanés .....	136
2.2.2. Evaluation de la formation d'un précipité selon les conditions de simulation de perfusion.....	136
3. RESULTATS.....	140
3.1. MELANGES EXTEMPORANES.....	140
3.2. SIMULATIONS DE PERFUSION.....	144
3.2.1. Conditions de perfusion utilisant le sérum salé isotonique.....	144
3.2.2. Conditions de perfusion utilisant la solution de Ringer.....	145
3.2.3. Conditions de perfusion utilisant la solution de glucose à 5 % .....	145
4. DISCUSSION .....	148
5. PUBLICATIONS ET TRAVAUX ASSOCIES .....	152
<b>OPTIMISATION DU MONTAGE DE PERFUSION LORS DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE D'UNE ALLOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE EN ONCO-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE.....</b>	<b>153</b>
1. INTRODUCTION .....	153

2. CAS D'INCOMPATIBILITE PHYSICO-CHIMIQUE ENTRE MEDICAMENTS AU SEIN D'UN SERVICE D'ONCO-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE .....	153
3. OBJECTIF .....	155
4. MATERIELS ET METHODES.....	155
4.1. MISE EN PLACE D'UNE COLLABORATION PLURIDISCIPLINAIRE .....	155
4.2. REALISATION <i>IN VITRO</i> DU PROTOCOLE THERAPEUTIQUE .....	156
4.3. EVALUATION DES MONTAGES COMPLEXES DE PERFUSION.....	159
4.3.1. Un montage de perfusion « standard ».....	159
4.3.2. Un montage de perfusion innovant.....	161
4.4. ANALYSE PARTICULAIRE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES.....	164
4.5. CONCEPTION, ESSAIS ET AJUSTEMENT DE LA NOUVELLE LIGNE DE PERFUSION.....	166
4.6. ANALYSE STATISTIQUE.....	166
5. RESULTATS.....	166
5.1. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION OPTIMALE DE VANCOMYCINE	166
5.2. EVALUATION DE LA CHARGE PARTICULAIRE DES MONTAGES DE PERFUSION.....	168
5.2.1. Charges particulières.....	169
5.2.1.1. <i>Comparaison de la charge particulaire entre les protocoles thérapeutiques standard et optimisé (montage de perfusion standard)</i> .....	169
5.2.1.2. <i>Protocole thérapeutique optimisé : comparaison de la charge particulaire entre les deux montages de perfusion</i> .....	171
5.2.2. Distribution granulométrique.....	172
5.2.3. Relargage particulaire lors d'administrations discontinues.....	174
6. DISCUSSION .....	176
7. PUBLICATIONS ET TRAVAUX ASSOCIES .....	180
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>181</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>183</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>196</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

---

AA	Acide aminé
AIVOC	Anesthésie Intraveineuse à objectif de concentration
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
CVC	Cathéter veineux central
DCI	Dénomination commune internationale
DM	Dispositif médical
EPPI	Eau pour préparation injectable
G5%	Solution de glucose à 5%
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IV	Intraveineux
LEFI	Longueur de fibre
MEB	Microscope électronique à balayage
ML-x	Edelvaiss Multiline-x
NPT	Nutrition parentérale totale
PE	Polyéthylène
Ph. Eur.	Pharmacopée européenne
PSE	Pousse-seringue électrique
PVC	Polychlorure de vinyle
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
Réf.	Référence
SDE	Spectrométrie par dispersion d'énergie
SIRS	Syndrome inflammatoire de réponse systémique
SSI	Sérum salé isotonique (ou NaCl 0,9%)
USI	Unité de soins intensifs
V	Volume interne

# LISTE DES FIGURES

---

---

- Figure 1.** Charge particulaire après ouverture des ampoules de 1 et 2 mL (n = 10). Les histogrammes H correspondent aux charges particulières observées lors de l'ouverture manuelle des ampoules. Les histogrammes suivants ont été obtenus lors de l'ouverture sous vide des ampoules, à des intensités croissantes. Inspiré de Lee *et al.* [12]..... 38
- Figure 2.** Identification de deux particules de verre (pics de silice) par microscopie électrique couplée à la spectroscopie par dispersion d'énergie. Inspiré de Yorioka *et al.* [18]. ..... 39
- Figure 3.** Evolution de la contamination particulaire des tubulures pour hémodialyse au cours du temps. Le graphique indique le nombre de particules détectées pour des tailles  $\geq 2 \mu\text{m}$ ,  $5 \mu\text{m}$  et  $10 \mu\text{m}$  à différents moments de la perfusion : rinçage (trait plein), t = 0 correspondant aux premiers 200 mL (traits pointillés), t = 6h (traits pointillés + ronds). Inspiré de Pavanetto *et al.* [19]..... 40
- Figure 4.** Photographie d'une particule observée au microscope électronique. Le diamètre d'un capillaire pulmonaire (environ 6 à 8  $\mu\text{m}$ ) est symbolisé par le rond rouge. Inspiré de Jack *et al.* [22]. ..... 43
- Figure 5.** Observation microscopique de particules d'argent phagocytées par les macrophages alvéolaires de rats (A). Les rats ont reçu 50  $\mu\text{g}$  de particules par instillation intratrachéale. Grossissement de l'image (B). Inspiré de Takenaka *et al.* [24]..... 44
- Figure 6.** Clairance sanguine des particules au cours du temps. Ronds noirs : particules chargées positivement ; triangles : coacervats ; ronds blancs : particules chargées négativement. Inspiré de Wilkins *et al.* [35]. ..... 47
- Figure 7.** Scintigraphie exposant la distribution des particules après 10 minutes de perfusion. Poumons : 15,8  $\mu\text{m}$ . Foie : 1,27  $\mu\text{m}$  (tailles moyennes). A noter la distinction des deux lobes pulmonaires (à gauche). Inspiré de Ilium *et al.* [23]. 49
- Figure 8.** Forest Plot portant sur le lien entre le cathétérisme périphérique avec ou sans filtration, et le risque de survenue de phlébites (risque relatif 0,66 ; intervalle de confiance à 95% : 0,43 – 1,00). Inspiré de Niël-Weise *et al.* [43].. 51



<b>Figure 9.</b> Coupe histologique de poumon de nouveau-né, montrant la présence de granulome associée à des cellules géantes à proximité de l'artériole pulmonaire. Inspiré de Puntis <i>et al.</i> [47].	52
<b>Figure 10.</b> Densité capillaire fonctionnelle (DCF) des muscles striés après administration IV de solution saline ou de différents filtrats de solutions de céfotaxime (A, B et C). A) Muscle strié normal. B) Muscle ischémié. Inspiré de Lehr <i>et al.</i> [51].	53
<b>Figure 11.</b> Examen histologique des tissus musculaires lésés des hamsters, montrant la présence de particules biréfringentes au sein des microvaisseaux irriguant les muscles. Inspiré de Lehr <i>et al.</i> [51].	54
<b>Figure 12.</b> Figure illustrant la relation qui existe entre les SIRS et les sepsis. Inspiré de Bone <i>et al.</i> [52].	55
<b>Figure 13.</b> Technique d'injection par voie IV de particules provenant d'une solution antibiotique ayant été filtrée. Inspiré de Dorris <i>et al.</i> [54].	57
<b>Figure 14.</b> Schéma représentant la randomisation des patients selon deux groupes contrôle et témoin (filtre) au cours de l'étude de Jack <i>et al.</i> [55].	58
<b>Figure 15.</b> Hasard ratio des critères de jugement primaires évalués lors de l'étude allemande de Jack <i>et al.</i> ARDS = Syndrome de détresse respiratoire aigu. Inspiré de Jack <i>et al.</i> [55].	58
<b>Figure 16.</b> Exemple d'incompatibilité acido-basique entre l'oxacilline sodique et le chlorure de diphenhydramine, pouvant résulter de l'administration simultanée par voie IV (notamment par mélange dans la même seringue ou poche). Le précipité formé pourrait ainsi être injecté au patient. Inspiré de Roche VF [98].	64
<b>Figure 17.</b> Série de Hofmeister (inspiré de Zhang <i>et al.</i> ), décrivant les effets relatifs de différents ions sur la précipitation des protéines. De gauche à droite, on retrouve le phénomène de « salting out » favorisant les interactions hydrophobes (effet anti chaotropique), tandis que de droite à gauche est observé l'effet chaotropique « salting in » avec diminution de ces interactions.	67
<b>Figure 18.</b> Dissociation des ions phosphates et interactions avec les ions calcium, montrant l'équilibre qui s'établit avec les trois ions phosphates. Le pH représente un facteur important pouvant influencer la solubilité du phosphate de calcium : plus il augmente, plus les risques de précipitation augmentent. Inspiré de Allwood <i>et al.</i> [70].	68

<b>Figure 19.</b> Courbes de précipitation en présence de sels organiques et inorganiques de phosphate de calcium. Inspiré de Bouchoud <i>et al.</i> [73]. .....	71
<b>Figure 20.</b> Etiquetage des médicaments avec des points / rubans colorés en fonction de leur pH. Inspiré de Kahmann <i>et al.</i> [76]. .....	74
<b>Figure 21.</b> Forest plot portant sur les taux d'ILC (à gauche) et de colonisations de cathéters (à droite) en tenant compte de l'ensemble des études (en haut) et uniquement des études de haute qualité (en bas). Inspiré de Dezfulian <i>et al.</i> [80]. .....	77
<b>Figure 22.</b> Exemple de prolongateur court Edelvaiss-CW3+® (Doran International). Le prolongateur est muni d'une valve anti-retour et de deux valves bidirectionnelles. Le dispositif présente 3 tubes en PE/PVC dont 2 ont un volume interne de 0,19 mL et un dont le volume interne est 0,54 mL.....	79
<b>Figure 23.</b> Photographie du dispositif Edelvaiss-Multiline® 8 voies (ML-8®) avec son support de fixation. ....	80
<b>Figure 24.</b> Photographie des deux dispositifs de perfusion multi-lumières Edelvaiss Multiline 3 voies (à gauche) et 5 voies (à droite), munis de valves unidirectionnelles et de tube multivoies d'une longueur de 150 cm.....	80
<b>Figure 25.</b> Représentations schématiques des DM de perfusion étudiés par Foinard <i>et al.</i> [85]. A, Dispositif standard (rampe de robinets). B, Dispositif tri-lumières (VSET+M®). C, Dispositif multi-lumières (Edelvaiss Multiline-8®). A noter que le dispositif tri-lumières VSET+M® n'est plus commercialisé actuellement (remplacé par la gamme CW+). Inspiré de Foinard <i>et al.</i> [86]......	82
<b>Figure 26.</b> Résultats montrant les plus faibles débits de perfusion de SSI permettant de s'affranchir de toute réaction de précipitation, entre les trois DM de perfusion étudiés. Concernant le ML-8®, seule figure la combinaison de furosémide et de midazolam employant les accès les plus proches de la voie d'hydratation. ....	83
<b>Figure 27.</b> Confirmation de l'hypothèse de la prévention des incompatibilités médicamenteuses grâce à la géométrie interne du prolongateur multi-lumières, réalisée par la simulation informatique des flux hydrique et médicamenteux. Vert : midazolam, jaune : furosémide, bleu : SSI. Réalisé par le fabricant Doran International.....	84
<b>Figure 28.</b> Montage de perfusion IV rétrograde utilisé pour prévenir les incompatibilités physico-chimiques au cours de la perfusion. Les solutions médicamenteuses incompatibles sont administrées par le robinet B (2 x 2 mL).	

Entre chaque administration, un volume d'environ 2 mL d'hydratation exerce un effet de barrière hydrique entre les 2 médicaments incompatibles. Inspiré de Johnson <i>et al.</i> [87].	85
<b>Figure 29.</b> Principe de fonctionnement d'un filtre liquide. Le schéma montre l'arrivée du liquide (contenant les particules et les bulles d'air) à gauche. La membrane hydrophobe permet l'élimination de l'air tandis que la membrane hydrophile assure la rétention particulaire. Inspiré de Legros <i>et al.</i> [89].	88
<b>Figure 30.</b> Schéma représentant la table de mirage utilisée pour la détection des particules visibles. Inspiré de la Pharmacopée européenne [100].	97
<b>Figure 31.</b> Performances de l'inspection visuelle des particules. Inspiré de Melchore A [101].	98
<b>Figure 32.</b> Présentation du système d'analyse particulaire Qicpic® (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld).	105
<b>Figure 33.</b> Présentation des embouts Luer-lock situés au niveau du système d'analyse particulaire Qicpic®.	105
<b>Figure 34.</b> Principe de fonctionnement du Qicpic®.	106
<b>Figure 35.</b> Montage de perfusion utilisé dans le service de réanimation néonatale.	109
<b>Figure 36.</b> Microscope électronique à balayage FEG-SEM S-4700 (Hitachi) utilisé au cours de l'étude. Il permet d'obtenir des images de très haute résolution et effectue des analyses par dispersion d'énergie (SDE) pour les éléments chimiques.	117
<b>Figure 37.</b> Observation macroscopique des changements de couleur des membranes filtrantes lors de la perfusion de différents types de mélanges de NP. (A) Mélange n°1: formulation conventionnelle (référence). (B) Mélange n°2: formulation conventionnelle avec absence d'AA. (C) Mélange n°3 : G50% + AA. (D) Mélange n°4 : G50% + héparine sodique. (E) Mélange n°5 : AA + oligoéléments.	120
<b>Figure 38.</b> Observations macroscopiques des filtres en ligne utilisés lors de la perfusion de poches de formule conventionnelle à (A) T0 + 5h, (B) T0 + 24h, (C) T0 + 48h et (D) T0 + 72h (à noter la présence de particules visibles autour de la membrane filtrante).	121
<b>Figure 39.</b> Observations de membranes filtrantes par microscopie électronique à balayage à différents grossissements. Plusieurs types de membrane ont été	

analysés : (A) Filtre seul (référence), (B) Membrane filtrante après perfusion du mélange AA + oligo-éléments et (C) Membrane filtrante après perfusion du mélange conventionnel (cf. mélange n°1). .....	123
<b>Figure 40.</b> Spectres EDS des membranes filtrantes, correspondant à (A) Filtre seul (référence), (B) Membrane filtrante après perfusion du mélange AA + oligo-éléments et (C) Membrane filtrante après perfusion du mélange conventionnel. L'analyse spectrale de la membrane ayant filtré le mélange n°5 (AA + oligo-éléments) révèle la présence majoritaire de soufre (S) et de cuivre (Cu) dans les particules isolées. ....	125
<b>Figure 41.</b> Vue microscopique de la membrane filtrante, avec représentation de la zone analysée. ....	125
<b>Figure 42.</b> Cartographies élémentaires portant sur une partie isolée de la membrane : carbone (bleu), sodium (rouge), soufre (vert), cuivre (jaune) et aluminium (orange). Sont également représentées les particules visibles en MEB (image en bas à droite). ....	126
<b>Figure 43.</b> Représentation graphique des concentrations moyennes des AA contenus dans les poches de NPB au niveau des poches à T0, T0 + 24h après administration et au niveau des éluats en sortie de montage à T0 + 24h après filtration. Les résultats sont exprimés en pourcentage en fonction de la valeur théorique attendue pour chaque AA. ....	127
<b>Figure 44.</b> Représentation graphique du relargage particulaire de filtres en ligne maintenus jusqu'à 72 heures après administration de poches de NPB. Les photos illustrent le noircissement progressif de la membrane filtrante aux différents temps de prélèvement. ....	128
<b>Figure 45.</b> Représentation schématique des dispositifs de perfusion utilisés dans l'étude. A) Rampe de robinets, B) Dispositif multi-lumières Edelvaiss Multiline-8. ....	135
<b>Figure 46.</b> Plan d'expérience suivi pour chaque nouvelle condition testée. ....	139
<b>Figure 47.</b> Mélanges extemporanés correspondant à : A) furosémide + midazolam (opacité blanche immédiate), B) amoxicilline/acide clavulanique + midazolam (trouble) et C) pantoprazole + amoxicilline/acide clavulanique + amiodarone + midazolam (limpide). ....	143
<b>Figure 48.</b> Graphiques en radar représentant les valeurs les plus basses de débit de perfusion de chaque véhicule de perfusion (en mL/h) pour lesquelles la solution	

perfusée satisfait à l'observation visuelle et au comptage particulaire. Bleu : SSI, Vert : solution de Ringer, Rouge : solution de G5%. L'identification des combinaisons est présentée dans le tableau X. ....	147
<b>Figure 49.</b> Représentation schématique du montage de perfusion dit "standard", consistant en 2 rampes de 4 robinets associés à leur prolongateur.....	160
<b>Figure 50.</b> Photographie du montage de perfusion reproduit <i>in vitro</i> au laboratoire. ....	160
<b>Figure 51.</b> Représentation schématique du dispositif de perfusion multi-lumières ML-5 (Doran International).....	161
<b>Figure 52.</b> Design du ML-5 <sup>®</sup> . Les flux médicamenteux sont représentés par des codes couleur, tandis que la solution d'hydratation est véhiculée dans les canaux représentés par le chiffre 1. Représentation à droite d'une coupe transversale du prolongateur multi-lumières.....	162
<b>Figure 53.</b> Perfusion des différentes solutions colorées avec le ML-5. Il est possible d'observer une séparation des flux colorés au niveau du prolongateur.....	163
<b>Figure 54.</b> Distribution des flux colorés au sein du robinet 3 voies du montage de perfusion (à gauche). Photographie d'une goutte sortant du prolongateur multi-lumières (à droite). ....	163
<b>Figure 55.</b> Représentation informatique des flux médicamenteux (couleurs jaune, rouge, vert) séparés par la barrière hydrique correspondant à l'hydratation (en bleu). ....	163
<b>Figure 56.</b> Conditions de perfusion testées (n = 5 pour chaque condition). ....	164
<b>Figure 57.</b> Granulomètre Qicpic <sup>®</sup> avec système de dispersion LIXELL (à gauche). Cathéter Broviac <sup>®</sup> directement connecté au système d'analyse Qicpic <sup>®</sup> (à droite). ....	165
<b>Figure 58.</b> Précipitation au sortir du montage lorsque la vancomycine est concentrée (41,67 mg/mL). ....	167
<b>Figure 59.</b> Précipitation d'intensité plus faible au sortir du montage lorsque la vancomycine est utilisée à une concentration de 8,00 mg/mL. ....	167
<b>Figure 60.</b> Comparaison des niveaux de contamination particulaire totale des protocoles thérapeutiques standard et optimisé, mesurés pendant 24h, lors de l'utilisation du montage de perfusion standard.....	170
<b>Figure 61.</b> Idem que figure 60, portant spécifiquement sur les particules de grande taille. Particules dont la taille est $\geq 10 \mu\text{m}$ (A) et $\geq 25 \mu\text{m}$ (B). ....	170

<b>Figure 62.</b> Comparaison des niveaux de contamination particulaire totale du protocole thérapeutique optimisé entre les 2 montages de perfusion étudiés.	171
<b>Figure 63.</b> Idem que figure 62, portant sur les particules de grande taille. Particules dont la taille est 10 $\mu\text{m}$ (A) et 25 $\mu\text{m}$ (B).	172
<b>Figure 64.</b> Distributions cumulées des particules entre le protocole initial standard (en trait plein) et le protocole final optimisé (en traits pointillés).	173
<b>Figure 65.</b> Capture-vidéo de particules perfusées lors du protocole standard en présence du dispositif standard. A noter la présence de congglomérats de particules pouvant atteindre près de 600 $\mu\text{m}$ de diamètre.	174
<b>Figure 66.</b> Evolution de la charge particulaire au cours du temps. A. Protocole standard / Montage standard, B. Protocole standard / Montage optimisé, C. Protocole optimisé / Montage standard, D. Protocole optimisé / Montage optimisé.	175
<b>Figure 67.</b> Nouveau montage de perfusion optimisé (prototype Doran) prenant en compte les besoins du service.	179

# LISTE DES TABLEAUX

---

---

<b>Tableau I.</b> Types et sources de contamination particulaire dans les produits injectables. Inspiré de Langille S [11].	35
<b>Tableau II.</b> Signalement des particules de verre dans les récipients injectables. Éléments d'investigation à prendre en compte et mesures préventives pour les industriels. Fiche ANSM.	37
<b>Tableau III.</b> Evaluation de la contamination particulaire (d'après la norme NF EN ISO 8536-4). L'échantillon d'essai à blanc correspond au nombre et la taille particulaire obtenues à partir de 10 équivalents d'eau, soit un volume de 500 mL.	41
<b>Tableau IV.</b> Définitions clinico-biologiques des SIRS et sepsis.	56
<b>Tableau V.</b> Répartition de l'incidence des dysfonctions d'organes survenus entre les deux groupes contrôle et filtre, avec les intervalles de confiance à 95 %. Inspiré de Boehne <i>et al.</i> [57].	60
<b>Tableau VI.</b> Résultats des scores globaux obtenus pour l'ensemble des outils évalués au cours de l'étude. Inspiré de De Giorgi <i>et al.</i> [75].	72
<b>Tableau VII.</b> Liste des médicaments incompatibles avec une filtration 0,22 µm. Liste non exhaustive.	90
<b>Tableau VIII.</b> Exigences des seuils des particules non visibles selon la Pharmacopée européenne (monographie 2.9.19).	101
<b>Tableau IX.</b> Composition des poches de nutrition parentérale binaire préparées <i>in vitro</i> .	115
<b>Tableau X.</b> Liste des médicaments utilisés au cours de l'étude, avec leurs caractéristiques.	135
<b>Tableau XI.</b> Liste des combinaisons médicamenteuses étudiées avec les deux dispositifs de perfusion. Les accès des différentes solutions médicamenteuses sont présentés.	137
<b>Tableau XII.</b> Mélanges extemporanés des solutions médicamenteuses.	141

<b>Tableau XIII.</b> Valeurs les plus basses de débit de perfusion de chaque véhicule de perfusion (en mL/h) pour lesquelles la solution perfusée satisfait à l'observation visuelle et au comptage particulaire. ....	146
<b>Tableau XIV.</b> Données industrielles des médicaments de l'étude.....	156
<b>Tableau XV.</b> Liste des médicaments utilisés au cours de l'étude. Figurent leur dose (en accord avec la pratique clinique), solvant de dilution/reconstitution, concentration finale, débit, type et durée de perfusion, ainsi que le pH final de la solution médicamenteuse.....	158
<b>Tableau XVI.</b> Présentation des différentes conditions d'utilisation de la vancomycine (débits de perfusion, observations macroscopiques et pH).....	168
<b>Tableau XVII.</b> Evaluation des niveaux d'exposition particulaire lors de l'utilisation du dispositif de perfusion standard ( <i>cf.</i> systèmes de rampes) avec les concentrations habituelle (standard) et optimisée de vancomycine. ....	169
<b>Tableau XVIII.</b> Evaluation des niveaux d'exposition particulaire lors du protocole optimisé ( <i>cf.</i> concentration de la vancomycine fixée à 4,00 mg/mL) avec les montages standard et optimisé. ....	171



# **INTRODUCTION**

# LA PERFUSION

---

## 1. HISTOIRE DE LA PERFUSION

---

Le concept d'injection parentérale apparaît au XV<sup>e</sup> siècle lorsque Léonard de Vinci pratique des injections dans les vaisseaux, mais ce n'est que bien plus tard que les lois de la circulation sanguine sont découvertes par William Harvey, qu'il enseigna dès 1616, et rendit publiques en 1628 dans son ouvrage *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* [1]. Ces théories ont bouleversé les conceptions classiques de l'anatomie et de la physiologie. En 1656, la première notion de perfusion intraveineuse (IV) apparaît grâce à Sir Christopher Wren. Ce dernier administre un mélange de vin, de bière, d'opiacés et d'antimoine dans une veine de chien, qui le toléra remarquablement.

Plus tard, Jean César le Gallois, physiologiste français, a résumé l'ensemble de ses recherches en 1812 dans *Expériences sur le principe de la vie* [2], dans lequel il expose une série d'expériences, notamment sur le cœur. Il découvrit la technique de réanimation, qui consiste à remplacer le travail du cœur par l'injection IV de sang, ou de tout autre liquide pouvant le remplacer.

Au cours de la seconde pandémie de choléra de 1831-1832, le développement de la perfusion IV prend une tournure importante lorsque le docteur Thomas Latta entreprend l'injection, à la seringue, de 3 litres d'eau et de chlorure de potassium. Le succès de cette méthode apporte la preuve qu'il est possible, à l'aide d'un apport veineux, de compenser les pertes hydroélectrolytiques. Il s'agit de l'ancêtre du soluté de perfusion. Par la suite, d'autres produits seront utilisés : lait, sucre, ammoniac, ainsi que le chloral lors de la première anesthésie réalisée par le docteur Gabriel Oré de Bordeaux. En France, les premières notions de filtration des solutés de perfusion apparaissent en 1873 grâce aux travaux de Laborde,

préconisant ainsi de filtrer le lait injecté afin de s'affranchir des globules. Dans les années 1890, de nombreux cas d'infections liées aux actes de perfusion sont rapportés, confirmant la nécessité de stériliser ces préparations par filtration.

Jusqu'au milieu du XXe siècle, les injections IV étaient réalisées à l'aiguille creuse ou à la canule métallique, ce qui était à l'origine d'embolie gazeuse. Les progrès thérapeutiques permettront d'améliorer la tolérance au point de perfusion grâce à l'avènement du cathétérisme central et à l'introduction de matériel à usage unique pour la perfusion.

## **2. LA PERFUSION DE NOS JOURS**

---

### **2.1. INTRODUCTION**

La perfusion IV occupe une large place dans l'arsenal thérapeutique moderne. Elle se définit comme un acte de soins consécutif à une prescription médicale consistant à administrer par voie parentérale une préparation injectable, à l'exclusion du sang et de ses dérivés labiles<sup>1</sup>, contenue dans un récipient et transférée au moyen d'un dispositif approprié reliant ce récipient au système veineux du patient. La perfusion IV est employée lorsque le recours à la voie orale est difficile, voire impossible<sup>2</sup>, aux conditions cliniques du patient, ou lorsqu'il n'existe aucune forme galénique adéquate, notamment dans le contexte de la pédiatrie et de la néonatalogie. De plus, cette voie d'administration permet d'obtenir une réponse rapide recherchée dans certaines situations cliniques.

La perfusion IV fait l'objet d'une attention particulière en termes de gestion des risques à l'hôpital, en raison de sa fréquence, de sa complexité lors de l'administration simultanée de plusieurs médicaments (dose, débit de perfusion, interactions médicamenteuses et physico-chimiques ...) et des risques potentiels encourus (surdosage, sous-dosage, embolie gazeuse, infection ...). Ainsi, en milieu

---

<sup>1</sup> On parle alors de transfusion.

<sup>2</sup> Dans certaines situations d'urgence, il sera possible de recourir à la voie intra-osseuse.

hospitalier, les protocoles thérapeutiques sont de plus en plus complexes et nécessitent souvent l'administration simultanée de plusieurs médicaments par voie parentérale. Le nombre d'accès veineux est souvent limité, en particulier au sein des populations néonatale et pédiatrique, mais également âgées, nécessitant ainsi l'administration de plusieurs médicaments sur un même accès veineux. On parle alors de multiperfusion, définie comme l'administration simultanée de plusieurs médicaments injectables sur une voie veineuse unique. Ces montages complexes de perfusion sont composés généralement d'une ligne principale (ou primaire) et d'une ou plusieurs ligne(s) en dérivation (ou secondaires).

## **2.2. MULTI-PERFUSION ET ERREURS MEDICAMENTEUSES**

Cette polymédication constitue un réel problème de santé publique et est devenue un sujet de préoccupation croissante pour les médecins prescripteurs. Les conséquences peuvent être dramatiques, notamment chez les enfants, en raison de leur physiologie et de leurs mécanismes de métabolisation des médicaments immatures, à la différence des populations adultes [3]. De plus, la complexité des traitements et des montages de perfusion peut être à l'origine d'erreurs dans la prise en charge médicamenteuse des patients.

L'ANSM a défini l'erreur médicamenteuse comme étant « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient ».

Au sein de l'ensemble du processus de prise en charge des patients, chaque étape peut être à l'origine d'erreurs médicamenteuses. En 2001, une méta-analyse menée dans le but d'évaluer l'efficacité des traitements instaurés dans les services de pédiatrie a ainsi montré un lien entre le nombre de lignes de traitements et la survenue d'erreurs médicamenteuses [4]. Plus récemment, une étude multicentrique et internationale menée par Rashed *et al.* [5] a mis en exergue que l'utilisation de plus de 5 médicaments « de faible risque » ou plus de 3 médicaments « de haut risque » constituait un important facteur de prédiction d'erreurs médicamenteuses. A

ce titre, les principaux responsables de ces erreurs peuvent être aussi bien les médecins que les infirmiers ou les pharmaciens. Les erreurs d'administration liées à des problèmes d'incompatibilités physico-chimiques représentent entre 18 et 25% des erreurs selon les études [6,7], et peuvent, dans certains cas, avoir des conséquences potentiellement graves pour les patients.

## **2.3. DISPOSITIFS DE REGLAGE DU DEBIT**

On distingue trois catégories de dispositifs selon les prescriptions des normes et les performances techniques :

- Dispositifs à écoulement par gravité ;
- Diffuseurs à membrane élastomérique élastique ou à ressort ;
- Et les dispositifs de perfusion actifs avec source d'énergie électrique : pousse-seringues et pompes volumétriques.

Nous évoquons, ci-dessous, les dispositifs les plus utilisés.

### **2.3.1. La perfusion à écoulement par gravité**

La perfusion des médicaments par gravité naît à partir des découvertes d'Isaac Newton sur la loi de la gravitation universelle. Cette technique, rapide, peu onéreuse et facile à mettre en oeuvre, consiste à administrer par voie IV une préparation injectable (dont le volume est généralement supérieur à 50 mL) par un dispositif médical (DM), le perfuseur, jusqu'au cathéter du patient. L'administration par gravité est assurée à partir de la solution médicamenteuse, placé à environ 1 mètre au-dessus du point de ponction du patient. Le débit est réglé à l'aide d'un clamp à roulette qui effectue une pression sur la tubulure du perfuseur. Il est possible de travailler avec des perfuseurs munis de régulateurs de débit rotatifs qui offre une certaine facilité d'utilisation sans améliorer la précision de réglage du débit qui reste faible avec les perfuseurs par gravité. A ce titre, aucune prescription dans la norme ne figure concernant la précision du régulateur de débit. Le contrôle et l'ajustement du débit sont rendus possible par le comptage du nombre de gouttes. La norme EN ISO 8536-4, relative au perfuseur par gravité, décrit les caractéristiques attendues de

la chambre-gouttes des perfuseurs par gravité, à savoir 20 gouttes d'eau (pour un perfuseur standard) ou 60 gouttes d'eau (pour un perfuseur dit de précision) correspondent à un débit de  $50 \pm 10$  gouttes par minute, ce qui équivaut à un volume de  $1 \text{ mL} \pm 0,1 \text{ mL}$ .

L'inconvénient de la technique de perfusion par gravité demeure essentiellement son manque de précision. Elle est donc réservée aux médicaments ne nécessitant pas un débit d'administration précis. A l'opposé, certains médicaments requièrent un dispositif de réglage de débit garantissant une certaine précision. Il s'agit des dispositifs de perfusion actifs avec source d'énergie électrique tels que les pousse-seringues et les pompes volumétriques.

## **2.3.2. La perfusion à l'aide de dispositifs actifs**

### *2.3.2.1. Pompe pour perfusion*

Les pompes pour perfusion sont utilisées lors de l'administration de grand volume (supérieur à 50 mL) de médicament dont l'index thérapeutique est étroit ou nécessitant une durée d'administration maîtrisée.

Il existe deux types de pompes : les pompes à comptage de goutte (compte goutte électrique) et à réglage de débit (pompes volumétriques). Les pompes les plus couramment utilisées sont les pompes volumétriques à système péristaltique (à pression positive), permettant l'écoulement du liquide à perfuser grâce à l'énergie mécanique fournie par un moteur. Le débit de perfusion est influencé par plusieurs facteurs, dont la vitesse de la pompe, le diamètre de la tubulure utilisée ainsi que la viscosité du liquide. La norme NF EN 60601-2-24 impose aux pompes une précision du débit moyenné sur 5 minutes de  $\pm 5 \%$ .

Les pompes pour perfusion disposent de nombreux systèmes d'alarme permettant de surveiller aussi bien la perfusion (bulles d'air, occlusion, etc.) que le contrôle de l'appareil (alarme technique ou de batterie par exemples).

Au cours des 20 dernières années, les pompes pour perfusion ont énormément évolué au profit de leur miniaturisation mais également vers l'apparition de pompes dites intelligentes ou « smart-pumps ». Ces dernières permettent de connecter leur pilotage à la prescription informatisée, réduisant ainsi le risque d'erreurs humaines. De même, leur évolution a permis le développement de la prise en charge de la perfusion à domicile grâce aux dispositifs portables.

#### *2.3.2.2. Pousse-seringue électrique*

Les pousse-seringues électriques (PSE) ou seringues auto-pulsées (SAP) sont des dispositifs de perfusion permettant l'administration de médicaments injectables à débit constant ou variable et à des vitesses lentes voire très lentes. Utilisés pour des injections multiples à doses réduites, le PSE constitue actuellement le système de perfusion le plus précis et le plus sûr pour l'administration de médicaments (notamment à risque) au patient. Les médicaments sont perfusés via une seringue, dont le volume est limité à 60 mL.

La norme NF EN 60601-2-24 impose une précision du débit de  $\pm 1 \%$  sur le mécanisme d'entraînement, de  $\pm 2 \%$  avec les seringues et de  $\pm 2 \%$  du débit réglé.

Tout comme les pompes pour perfusion, les PSE sont également munis de systèmes d'alarmes, vérifiant les débits et les pressions.

Ces dispositifs de perfusion ont beaucoup évolué, passant notamment de la seringue en verre à la seringue en plastique. Les élastomères de synthèse composant le joint des piston permet dorénavant d'éviter les allergies liées au latex. L'évolution de ces dispositifs de perfusion passe également par une diminution de leur poids, certains pouvant peser quelques centaines de grammes. Enfin, il est

désormais possible de trouver des PSE intelligents, permettant leur pilotage à distance.

Les modes de perfusion proposés par les pompes et les PSE peuvent varier d'un modèle à l'autre : perfusion continue, intermittente, séquentielle, mode de type montée-descente, PCA (Analgésie Contrôlée par le Patient) ou encore l'AIVOC : Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration (Target Controlled Infusion en anglais).

Au-delà des dispositifs de réglage du débit, il convient de prendre en compte l'ensemble des dispositifs de la ligne de perfusion. Celle-ci est caractérisée par l'assemblage de plusieurs dispositifs médicaux de perfusion connectés au dispositif d'abord vasculaire du patient. On distingue la ligne principale qui est habituellement utilisée pour permettre l'administration continue de solutions d'hydratation et les lignes secondaires qui seront connectées à la ligne principale afin de permettre l'administration continue ou intermittente de médicaments au patient. Les conditions de préparation des médicaments injectables et de leur administration peuvent être à l'origine de contamination particulière.



# CONTAMINATION PARTICULAIRE DES MÉDICAMENTS PERFUSES AUX PATIENTS

---

L'un des principes fondamentaux de la qualité pharmaceutique des produits destinés à l'administration chez l'homme consiste à éviter l'administration concomitante de contaminants, qu'ils soient d'origine microbiologique, chimique ou physique. Les préparations pour usage parentéral doivent être stériles et ne doivent pas contenir de substances pyrogènes (endotoxines bactériennes). Elles doivent également être de préférence isotoniques au plasma, et avoir un pH ajusté à celui du sang. Cependant, bien que le risque microbiologique soit maîtrisé, il semble en revanche plus compliqué de garantir l'absence de contaminants chimique et particulaire au sein des produits injectables. L'autre problématique rencontrée porte sur la contamination particulaire formée *in situ* lors de la perfusion simultanée de médicaments incompatibles.

## 1. ORIGINES DES CONTAMINATIONS PARTICULAIRES

---

Les Pharmacopées américaine [8] et européenne [9] définissent la contamination particulaire comme étant la présence de « particules étrangères, non dissoutes, mobiles autres que des bulles de gaz, qui se trouvent involontairement dans ces solutions ».

A ce titre, selon Groves [10], les particules peuvent être classées selon deux types : 1) les particules dites *intrinsèques*, qui sont présentes dans les solutions, et qui n'ont pas été supprimées avant remplissage par filtration ou clarification. Ce sont aussi les particules restantes après lavage et nettoyage des flacons et de leurs bouchons. Les réactions de précipitation sont notamment considérées comme des contaminants intrinsèques ; et 2) les particules dites *extrinsèques*, qui proviennent de

l'environnement et venant au contact du produit ou du flacon, ou dues au relargage des parties externes (vieillessement du caoutchouc, verre ou plastique).

Langille S [11] a décrit, en 2013, les cinq principales sources de contamination particulaire potentiellement retrouvées dans les produits injectables, résumés dans le tableau I.

Les matériaux utilisés pour le conditionnement des préparations destinées à l'usage parentéral sont généralement du verre ou du plastique et du caoutchouc pour les fermetures (bouchons). Comme indiqué dans le tableau I, ces substances peuvent être à l'origine de contamination particulaire. En outre, le risque de la présence de particules de verre issues d'ampoules en verre dans les préparations injectables a été longtemps considéré. Cela explique que dans les pays occidentaux, notamment aux États-Unis, en Angleterre ou au Canada, l'usage de ces ampoules est limité, au profit de l'utilisation de flacons ou d'ampoules en plastique. En revanche, en Asie, les médicaments conditionnés en ampoules en verre restent très utilisés.

**Tableau I.** Types et sources de contamination particulaire dans les produits injectables. Inspiré de Langille S [11].

<b>Origine</b>	<b>Matière particulaire</b>	<b>Intrinsèque / Extrinsèque</b>
Environnement	Poussière Fibres Biologique (insectes, micro-organismes, pollens) Fibres d'origine anthropique Cheveu, peau Traces de peinture Rouille, métal Polymères Verre	Extrinsèques
Matériel utilisé pour le conditionnement	Caoutchouc Verre Polymère Silicone	Intrinsèques
Solution médicamenteuse et ses composants	Précipités Produits de dégradation Agglomérats Produits non dissous	Intrinsèques
Interactions contenant-contenu	Débris de verre Silice Caoutchouc Plastique	Intrinsèques
Processus générateurs de particules	Métal (acier inoxydable) Filtres et consommables Verre (au moment cassure)	Intrinsèques

## **1.1. PARTICULES ISSUES DE CONDITIONNEMENTS EN VERRE**

Le verre est très largement utilisé dans la composition de conditionnements primaires destinés à être en contact direct avec les préparations pharmaceutiques pour usage parentéral. Deux types de verre peuvent être employés : le verre borosilicaté ou neutre (type I) et les verres calco-sodiques (types II).

Le verre borosilicaté de type I est un verre qualifié de neutre dans la masse. Les quantités importantes de réseaux varient selon le type de procédé de fabrication : verre moulé et verre étiré. Les formateurs de réseaux sont généralement des oxydes de silice, d'aluminium ou de bore. Ces verres de type I se caractérisent par une résistance hydrolytique élevée et sont les plus résistants sur les plans chimique et thermique. Ils sont exclusivement réservés aux usages pharmaceutiques.

Le verre calco-sodique subit un traitement de sa surface interne par des composés soufrés afin d'améliorer la résistance hydrolytique, renforcer la neutralité par diminution des échanges ioniques (exemple du traitement par gaz plasma) ou induire des propriétés hydrophobes. Ces verres de type II sont notamment adaptés aux préparations aqueuses pour usage parentéral de pH acide.

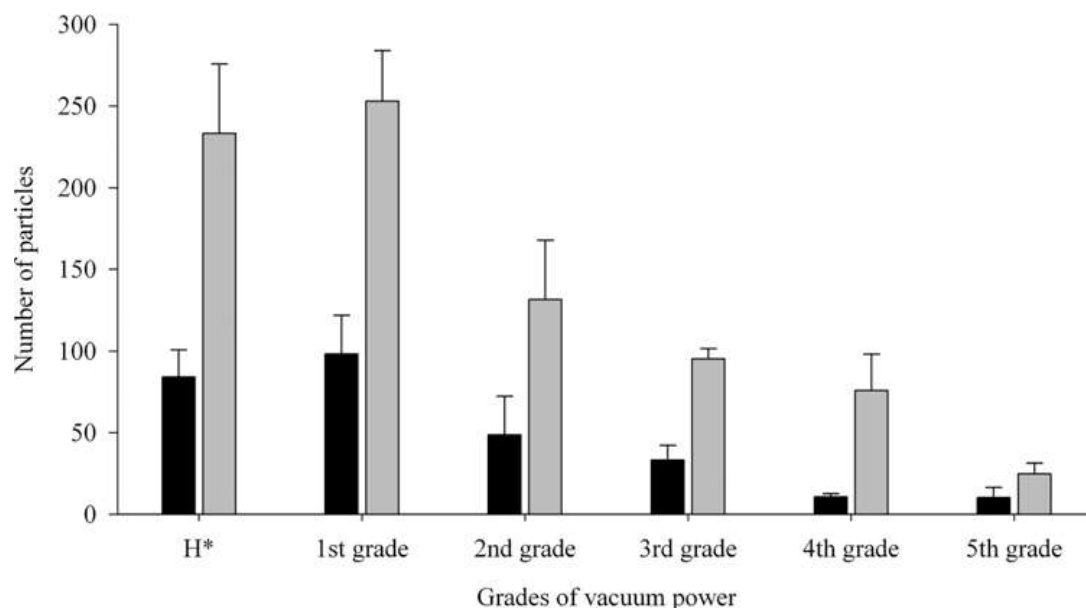
Malgré la grande neutralité de ces matériaux, des interactions contenant-contenu ainsi que des relargages de particules de verre sont possibles. La présence de particules et, singulièrement de verre, dans les conditionnements primaires intéresse particulièrement les Autorités de santé depuis quelques années, en raison de réclamations ayant entraîné des rappels de produits. A ce titre, les industriels ont l'obligation de s'assurer de l'absence ou de l'enlèvement de tout contaminant tel que des fragments ou des particules de verre selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Un groupe de travail a été mis en place entre l'ANSM et les industriels pharmaceutiques en 2007 afin de déterminer un certain nombre de mesures préventives afin d'éviter d'introduire ou générer des particules de verre, et de les

détecter. Plusieurs points critiques étant ressortis de cette concertation figurent dans le tableau II.

**Tableau II.** Signalement des particules de verre dans les récipients injectables. Eléments d'investigation à prendre en compte et mesures préventives pour les industriels. Fiche ANSM.

<b>Phase critique</b>	<b>Mesures</b>
Partenariat fournisseur et verriers	Adéquation du type de verre par rapport aux traitement thermique et contrainte mécanique Réalisation cahier des charges Audit des verriers
Contrôle de l'absence de particules de verre lors de la réception	Concerne uniquement les flacons, sur un échantillon statistiquement représentatif du lot
Stockage, manutention et déconditionnement	Contrôles visuels lors du déconditionnement et de l'introduction dans la laveuse
Lavage	S'assurer de l'élimination des morceaux de verre des récipients par la laveuse. Au moins une étape de retournement des récipients.
Four tunnel	Stérilisation et dépyrogénéisation potentiellement à l'origine de chocs thermiques et de contraintes mécaniques
Remplisseuse, lyophilisateur	Générateurs de casses

Certaines équipes se sont intéressées à optimiser l'ouverture des ampoules en verre lors de la préparation des médicaments injectables. Ainsi, Lee *et al.* [12] ont développé, en partenariat avec un industriel, un appareil fonctionnant sous vide et permettant de réduire la charge particulaire générée au moment de l'ouverture des ampoules en verre (figure 1).



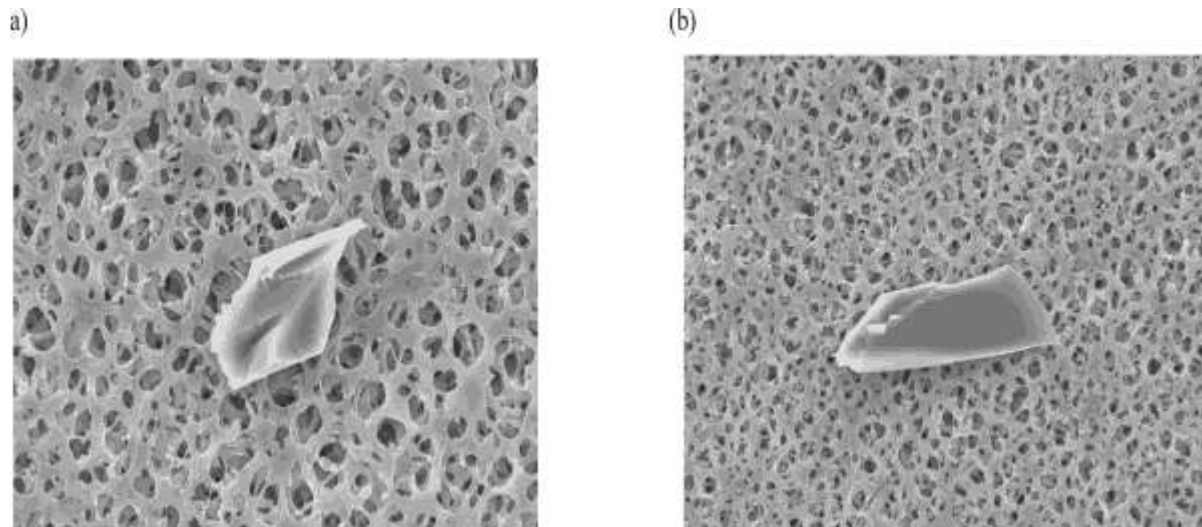
**Figure 1.** Charge particulaire après ouverture des ampoules de 1 et 2 mL (n = 10). Les histogrammes H correspondent aux charges particulaires observées lors de l'ouverture manuelle des ampoules. Les histogrammes suivants ont été obtenus lors de l'ouverture sous vide des ampoules, à des intensités croissantes. Inspiré de Lee *et al.* [12].

Lors de l'ouverture des ampoules, le nombre et la taille des particules de verre provenant des ampoules augmenteraient avec le diamètre des aiguilles utilisées au moment du prélèvement [13]. Plusieurs études expérimentales ont été menées afin de déterminer l'efficacité des aiguilles ou des canules filtrantes à réduire la contamination particulaire [14–16].

Dans l'étude publiée en 2004 par Preston *et al.* [16], plusieurs aiguilles de diamètres différents (21 et 18 G) et d'aiguilles filtrantes (19 G) ont été testées afin d'aspirer le contenu d'ampoules en verre. Leurs travaux ont permis de démontrer que l'aspiration de médicaments à l'aide d'une aiguille de plus grand diamètre était associée à une fréquence plus élevée de générer des particules, et que l'utilisation d'aiguilles filtrantes permettait d'éliminer la contamination particulaire.

Depuis quelques années, les seringues pré-remplies de médicament sont de plus en plus utilisées, au détriment des ampoules en verre [17]. Une étude a comparé de manière *in vitro* le nombre de particules provenant de solutions électrolytiques conditionnées soit en ampoules en verre, soit en seringues pré-remplies, et destinées à une administration périphérique [18]. La charge particulaire observée à partir des conditionnements en verre est significativement supérieure à

celle liée au conditionnement plastique des seringues. De plus, une analyse microscopique (figure 2) et chimique a permis de mettre en évidence des particules de verre.



**Figure 2.** Identification de deux particules de verre (pics de silice) par microscopie électrique couplée à la spectroscopie par dispersion d'énergie. Inspiré de Yorioka *et al.* [18].

## 1.2. PARTICULES ISSUES DES DISPOSITIFS DE PERFUSION

Les particules présentes dans les dispositifs utilisés dans le cadre de la perfusion (rampes, stents, cathéters, etc.) peuvent poser des problèmes pour la santé des patients. Lors de leur utilisation en clinique, les patients peuvent être exposés à un risque de contamination particulaire de leur perfusion suite au relargage de ces particules de dispositifs médicaux (DM). La maîtrise de la contamination particulaire lors de la fabrication de DM est une préoccupation importante pour les fabricants, les normes imposant une contamination quasi nulle.

L'étude menée par Pavanetto *et al.* [19] consistait à analyser le degré de contamination particulaire de différentes tubulures pour perfusion et hémodialyse. Pour ce faire, les auteurs de l'étude ont injecté de l'eau préalablement filtrée dans les tubulures et la contamination particulaire a été examinée à différents temps de prélèvement (figure 3).

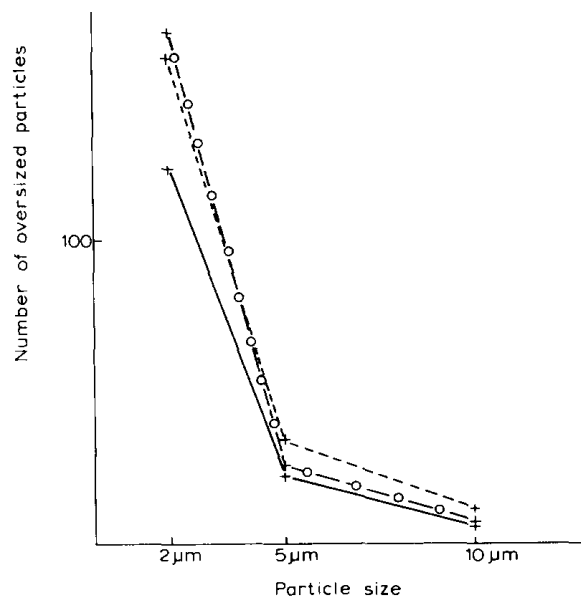


Fig. 4. Time course of contamination in hemodialysis venous lines treated with water at room temperature. Mean cumulative values/ml for  $\geq 2 \mu\text{m}$ ,  $\geq 5 \mu\text{m}$ ,  $\geq 10 \mu\text{m}$  threshold sizes. Rinsing, (—);  $t = 0$ , (-----);  $t = 6\text{h}$ , (○ — ○).

**Figure 3.** Evolution de la contamination particulaire des tubulures pour hémodialyse au cours du temps. Le graphique indique le nombre de particules détectées pour des tailles  $\geq 2 \mu\text{m}$ ,  $5 \mu\text{m}$  et  $10 \mu\text{m}$  à différents moments de la perfusion : rinçage (trait plein),  $t = 0$  correspondant aux premiers 200 mL (traits pointillés),  $t = 6\text{h}$  (traits pointillés + ronds). Inspiré de Pavanetto *et al.* [19].

Ces travaux ont permis de montrer une contamination initiale des DM en particules, ayant peu d'impact sur la contamination particulaire des solutions perfusées. Toutefois, les auteurs de l'étude suggèrent d'être vigilant, notamment au moment des rinçages des dispositifs, par un contrôle visuel. En effet, des particules dont la taille était supérieure à  $500 \mu\text{m}$  ont pu être détectées.

Les normes relatives aux dispositifs de perfusion prévoient des seuils de contamination particulaire. Ainsi, tous les dispositifs de perfusion doivent être fabriqués dans des conditions permettant de réduire au maximum cette contamination. A ce titre, la norme NF EN ISO 8536-4 relative aux perfuseurs par gravité définit un protocole pour évaluer l'indice de contamination particulaire limite  $N$ . A cette fin, les particules se trouvant sur les surfaces internes du dispositif de perfusion sont drainées avec un volume d'eau de 500 mL, collectées sur une



membrane filtrante puis comptées au microscope. Le nombre de particules est déterminé à partir de 10 appareils de perfusion (tableau III).

**Tableau III.** Evaluation de la contamination particulaire (d'après la norme NF EN ISO 8536-4). L'échantillon d'essai à blanc correspond au nombre et la taille particulaire obtenues à partir de 10 équivalents d'eau, soit un volume de 500 mL.

Paramètres des particules	Catégories de taille relatives au dispositif de perfusion		
	1	2	3
Taille des particules	25 à 50 µm	51 à 100 µm	plus de 100 µm
Nombre de particules dans 10 DM de perfusion	$n_{a1}$	$n_{a2}$	$n_{a3}$
Nombre de particules de l'échantillon d'essai à blanc	$n_{b1}$	$n_{b2}$	$n_{b3}$
Coefficient d'évaluation	0,1	0,2	5

Lorsqu'un appareil est soumis à l'essai, conformément au mode opératoire spécifié en A.1 de la norme, le nombre de particules ne doit pas excéder la limite de l'indice de contamination, calculé de la manière suivante :

Charge particulaire des appareils de perfusion :

$$N_a = n_{a1} \times 0,1 + n_{a2} \times 0,2 + n_{a3} \times 5$$

Charge particulaire de l'échantillon à blanc :

$$N_b = n_{b1} \times 0,1 + n_{b2} \times 0,2 + n_{b3} \times 5$$

Indice de contamination limite :

$$N = N_a - N_b \leq 90$$

## **2. ELEMENTS            CONDITIONNANT            LE            RISQUE PARTICULAIRE**

---

Pour une charge particulaire donnée, tous les patients n'auront pas la même réponse biologique, du fait des facteurs de risque associés.

### **2.1.            CARACTERISTIQUES DES PATIENTS**

Comme évoqué précédemment, l'injection de particules chez les patients peut entraîner un certain nombre de complications, parmi lesquelles un risque majoré de thrombo-embolie. Plusieurs cas fatals d'embolie pulmonaire ont été rapportés. Le jeune âge des patients apparaît être un facteur majorant ce risque [20].

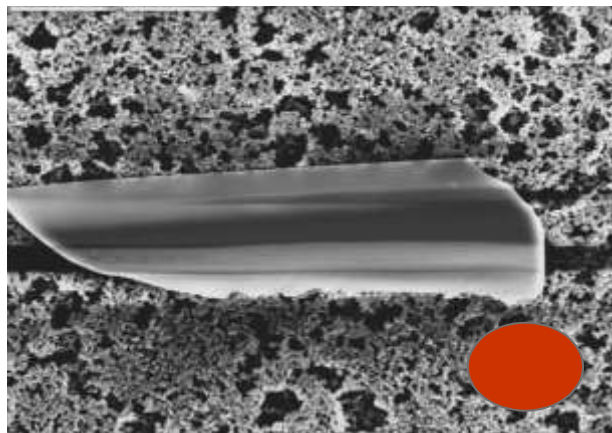
Le développement post-natal de la vascularisation permet en partie d'expliquer les différences de sites à risque entre les populations adulte et pédiatrique. Ces deux populations de patients ne présentent pas les mêmes caractéristiques sur le plan cardiovasculaire [21]. Le développement des alvéoles pulmonaires est très important dès les premiers mois de la vie jusqu'à l'âge de 8 ans. Le diamètre des capillaires reste sensiblement identique à celui des adultes. Toutefois, le nombre et le diamètre des principaux vaisseaux sanguins restent inférieurs chez l'enfant. Ainsi, une faible charge particulaire administrée chez des nouveau-nés aura un impact clinique au niveau pulmonaire plus important que chez l'adulte [20].

### **2.2.            VOIES D'ADMINISTRATION**

La voie d'administration peut affecter l'apparition potentielle d'effets indésirables liés à l'administration de particules visibles.

### 2.2.1. Voie IV

La voie IV constitue la principale voie d'entrée particulaire au niveau systémique en raison de l'injection de volumes de liquide généralement plus importants. Toutes les particules administrées diffusent au niveau pulmonaire en passant par le cœur. La majorité des particules présente une taille comprise entre 5 et 50  $\mu\text{m}$  [22], ce qui induit une rétention importante de la charge particulaire au niveau du réseau capillaire pulmonaire. La figure 4 illustre bien le rapport existant entre une particule et un capillaire pulmonaire.



**Figure 4.** Photographie d'une particule observée au microscope électronique. Le diamètre d'un capillaire pulmonaire (environ 6 à 8  $\mu\text{m}$ ) est symbolisé par le rond rouge. Inspiré de Jack *et al.* [22].

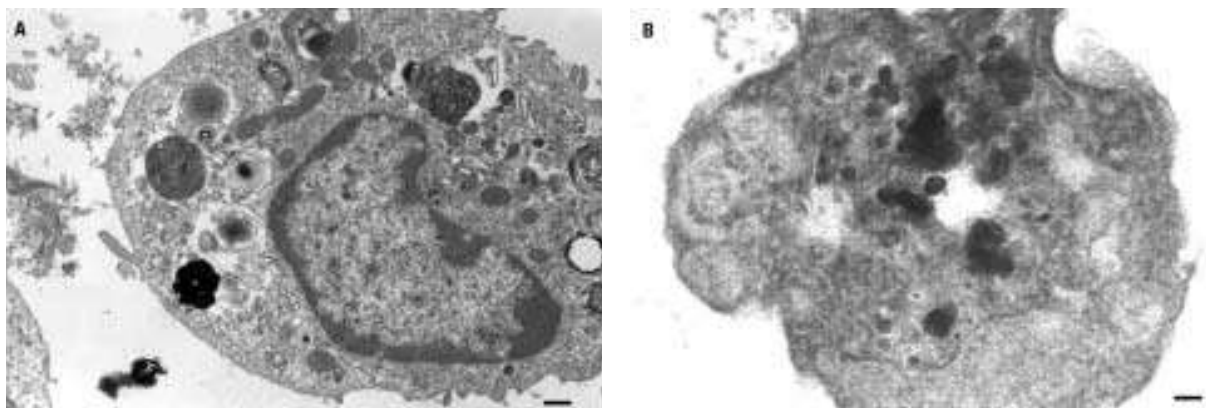
Toutes les particules dont le diamètre est inférieur à celui d'un capillaire pulmonaire passent le réseau capillaire des poumons puis diffusent dans les différents organes, notamment le foie ou la rate, où elles seront phagocytées par le système réticulo-endothélial [23].

### 2.2.2. Autres voies d'administration

Le système cardiovasculaire est considéré comme étant la principale cible des contaminations particulaires, associé une mortalité et morbidité importantes. Il a été montré que la circulation sanguine est intimement liée à la voie respiratoire, où les particules inhalées les plus fines (< 100 nm) peuvent transloquer des poumons vers

la circulation et l'ensemble des organes. Les particules les plus fines ne sont pas phagocytées par les macrophages alvéolaires et peuvent, par conséquent, diffuser à travers les alvéoles pulmonaires et diffuser dans le sang circulant.

De nombreuses études ont évalué l'impact de l'inhalation de particules sur l'organisme. Takenaka *et al.* [24] ont exposé des rats pendant quelques heures à des particules d'argent ultrafines. L'étude a permis de montrer des concentrations particulières dans les poumons après l'exposition, ainsi que dans la circulation sanguine et plusieurs organes (foie, reins, rate, coeur et cerveau) (figure 5).



**Figure 5.** Observation microscopique de particules d'argent phagocytées par les macrophages alvéolaires de rats (A). Les rats ont reçu 50 µg de particules par instillation intratrachéale. Grossissement de l'image (B). Inspiré de Takenaka *et al.* [24].

Après l'inhalation de particules, leur translocation au niveau de la circulation sanguine s'accompagne d'une accumulation dans les organes cibles, où le foie est particulièrement touché [24–26]. Dans leur étude menée sur des souris saines, Khandoga *et al.* [25] relatent que les microparticules de charbon (< 100 nm) inhalées puis accumulées dans le foie entraînent une accumulation plaquettaire au niveau de la microvascularisation hépatique associée à des phénomènes pro-thrombotiques.

D'autres voies d'administration peuvent constituer des sources potentielles d'injection de particules dans l'organisme. En anesthésie / antalgie, les méninges peuvent être touchées lors d'administrations réalisées par voies épidurale ou intrarachidienne. A ce titre, tous les médicaments destinés à une administration par

voie intrarachidienne doivent être préalablement filtrées par un filtre 0,22 µm. En ophtalmologie, la voie intraoculaire constitue également un facteur de risque.

Peu d'effets sont observés lors de l'administration de particules de verre ou de fibres de cellulose par voies intramusculaire ou sous-cutanée. La réaction systémique associée est extrêmement faible, compte tenu du fait que le risque de migration des particules à partir du site d'injection est négligeable [27].

## **2.3. NOMBRE ET CARACTERISTIQUES DES PARTICULES**

### **2.3.1. Nombre de particules**

Chaque jour, les patients peuvent recevoir jusqu'à plusieurs millions de particules lors d'une hospitalisation [22], en particulier dans les services de soins intensifs. La majorité des particules administrées ont une taille supérieure à 2 µm. De plus, il existe une contamination issue des DM utilisés dans le cadre de la perfusion. De même, toutes les préparations médicamenteuses destinées à une administration parentérale présentent une charge particulaire, certes faible, mais potentielle. Toutefois, au cours d'une perfusion continue, quelques études ont mis en évidence que la charge particulaire totale administrée au cours d'une perfusion continue était significativement supérieure à la somme de toutes particules administrées en amont [28,29], ce qui laisse penser que d'autres phénomènes peuvent intervenir.

### **2.3.2. Nature des particules**

Comme évoqué précédemment, les sources de contamination particulaire sont diverses et les particules administrées chez le patient peuvent être de natures très différentes à l'origine de conséquences cliniques variables.

Un des contaminants les plus fréquemment rencontrés au cours de la perfusion IV est le verre, pouvant être d'origines extrinsèque ou intrinsèque (tableau I). Les conséquences cliniques imputées aux particules de verre ont été rapportées

dans la littérature et sont nombreuses et variées, pouvant agir aussi bien au niveau périphérique (phlébites) que systémique (granulomes pulmonaires, SIRS, etc.) [11]. Cette contamination est en grande partie issue de l'utilisation d'ampoules comme conditionnement primaire, composées de verre borosilicaté de type I. Ce type de verre lui confère d'excellentes propriétés : résistances chimique et thermique, point de ramollissement élevé, et tendance à former des débris de verre de grande taille lors de la cassure des ampoules. Malgré ces propriétés, des études suggèrent que des microparticules de verre se retrouvent dans la perfusion et requièrent plusieurs années avant d'entraîner des séquelles sur le plan clinique [18,30]. De même, certaines études ont montré que des particules de silicone pouvaient migrer des systèmes de perfusion avec les solutions de perfusion [31,32], ayant potentiellement entraîné des granulomes pulmonaires chez des nouveau-nés après 100 jours de traitement IV [32]. D'autres contaminants particuliers peuvent se retrouver dans les solutions médicamenteuses, en particulier de nature métallique. Ainsi, des cas d'exposition à des particules d'aluminium chez des prématurés dans le contexte d'une nutrition parentérale totale (NPT) ont été rapportés, ayant conduit à des cas de décès [33,34]. De même, des traces de plomb et de chrome peuvent être retrouvés.

### **2.3.3. Charge électrique des particules**

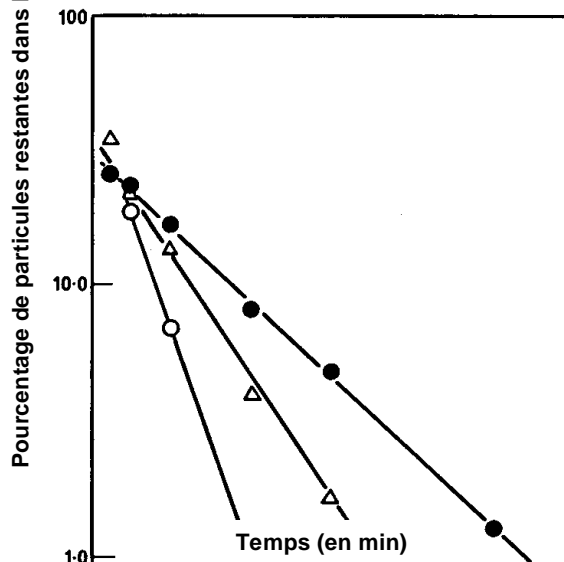
L'impact clinique de la charge électrique des particules administrées est difficile à mettre en évidence, aucune étude n'ayant été menée chez l'être humain. Seule une étude très ancienne témoigne de la relation pouvant exister entre la charge électrique des particules et leur clairance et leur distribution dans l'organisme [35]. Pour ce faire, les auteurs ont injecté des billes de polystyrène inertes chez des rats. La surface de ces billes avait été modifiée afin d'obtenir des particules chargées positivement (addition de lysine dans de la gélatine) et négativement (gomme arabique).

Très rapidement, il est observé que 99 % des particules injectées étaient éliminées de la circulation sanguine 15 minutes après l'injection (figure 6), la plupart étant directement captées au niveau pulmonaire.

Pourcentage de particules restantes dans la circulation sanguine

PROPERTIES, CLEARANCE AND DISTRIBUTION

*Blood.*—All colloids were injected at the same dose (0.73 mg. per rat). This corresponded to 0.73 mg. per rat. Figure 3 shows the semi-logarithmic



**Figure 6.** Clairance sanguine des particules au cours du temps. Ronds noirs : particules chargées positivement ; triangles : coacervats ; ronds blancs : particules chargées négativement. Inspiré de Wilkins *et al.* [35].

Les auteurs démontrent également que les particules initialement captées par les poumons sont redistribuées dans l'organisme, en particulier au niveau du foie et de la rate. Le fait d'utiliser des particules chargées positivement a entraîné une baisse de la captation hépatique et une augmentation de celle de la rate. On note également que les colloïdes positifs ont une forte affinité avec les cellules pulmonaires, d'où leur accumulation à  $t_0$ . Concernant les particules chargées négativement, l'étude montre que leur rétention est plutôt effective au niveau hépatique, et leur distribution reste maintenue dans cet organe au cours du temps. Ainsi, l'étude permet de montrer que la nature chimique de la surface des particules joue un rôle prépondérant en terme d'interaction avec le système réticuloendothélial des cellules des différents organes.

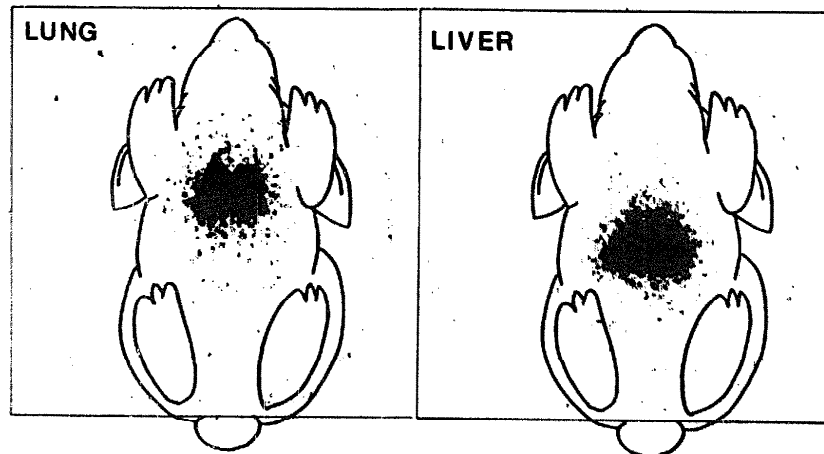
#### **2.3.4. Taille et forme des particules**

La taille et la forme des particules injectables constituent deux facteurs pouvant avoir un impact sur leur dépôt au sein de l'organisme, et les conséquences cliniques qui en découlent. Une des grandes limites des études ayant été menée sur ce sujet porte sur l'utilisation exclusive de particules sphériques comme modèle, ce qui ne reflète pas les conditions réelles de contamination puisque une grande majorité de particules se présentent sous la forme de fibres.

Des premiers travaux ont été menés par Kanke *et al.* [36]. Ils portent sur des particules sphériques radiomarquées de différentes tailles injectées chez le chien. Ces travaux ont montré un lien entre la taille des particules et leur distribution. En effet, les particules de grande taille ( $> 7 \mu\text{m}$ ) avaient tendance à se déposer dans les poumons, tandis que les plus petites (entre 3 et 5  $\mu\text{m}$ ) diffusaient préférentiellement vers la rate et le foie.

Cette notion a été clairement confirmée dans l'étude *in vivo* de Ilium *et al.* [23], visant à évaluer au niveau systémique les effets de la taille, la nature et la forme des particules sur leur clairance sanguine ainsi que leur diffusion au sein des organes (figure 7). Deux catégories de particules ont été employées : des billes de polystyrène dont le diamètre était compris entre 1,27  $\mu\text{m}$  et 15,8  $\mu\text{m}$ , et deux fractions de billes de cellulose modifiée de 5  $\mu\text{m}$  et 30  $\mu\text{m}$ . Au total, 106 particules ont été injectées chez les lapines par la veine marginale de l'oreille. La distribution particulière a été évaluée par scintigraphie, aussi bien en mode dynamique, qu'en mode statique.





**Figure 7.** Scintigraphie exposant la distribution des particules après 10 minutes de perfusion. Poumons : 15,8  $\mu\text{m}$ . Foie : 1,27  $\mu\text{m}$  (tailles moyennes). A noter la distinction des deux lobes pulmonaires (à gauche). Inspiré de Ilium *et al.* [23].

L'étude a montré que la distribution particulaire dans les différents compartiments de l'organisme était liée à la taille mais également à la forme des particules. Les particules sphériques de polystyrène et de petite taille sont captées par les cellules hépatiques de Küpffer ; en revanche, les mêmes particules mais de grande taille se retrouvent dans le réseau capillaire pulmonaire. Lors de l'administration de particules fibreuses de petite taille, les auteurs découvrent que celles-ci se déposent principalement au niveau des poumons, mais aussi dans d'autres organes tels que le foie et les reins. L'injection de particules fibreuses de grande taille (30  $\mu\text{m}$ ) entraînait le décès des animaux par obstruction des vaisseaux pulmonaires, ce qui n'était pas le cas avec les particules sphériques de même taille.

Il est donc primordial, au vu de ces études, de considérer aussi bien la taille particulaire et la forme lorsqu'on s'intéresse à une charge particulaire globale potentiellement administrée à des patients.

### 3. CONSEQUENCES CLINIQUES DE LA PERFUSION IV DE PARTICULES

---

L'administration IV de particules liées à des incompatibilités physico-chimiques peut avoir des conséquences cliniques graves pour le patient. Cet aspect est souvent méconnu des médecins et du personnel soignant.

#### 3.1. IMPACT CLINIQUE AU NIVEAU PERIPHERIQUE

L'injection IV de particules au niveau périphérique peut conduire à l'apparition de phlébites. Les particules arrivant dans la circulation sanguine peuvent atteindre l'endothélium vasculaire à l'origine de la formation de caillot. Elles constituent à ce jour les complications les plus fréquemment associées aux perfusions IV périphériques. En effet, environ 70% des perfusions pratiquées à long terme sont associées à un risque d'apparition de phlébites [37]. Cette relation a été évaluée dans de nombreuses et anciennes études de manière indirecte, en comparant des groupes de patients avec et sans filtres en ligne [37–41].

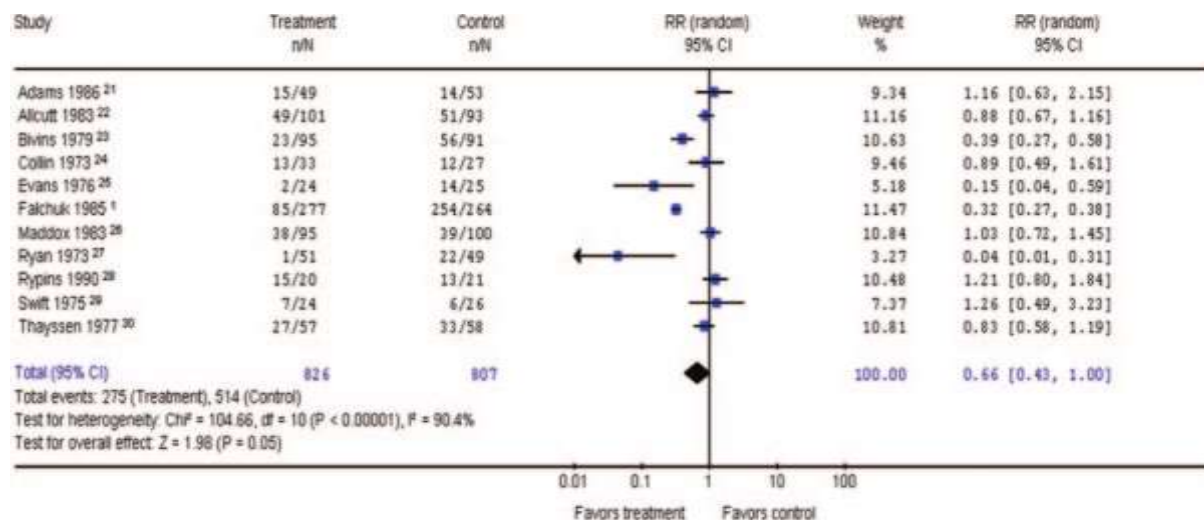
Les études menées sur ce sujet sont discordantes.

Maddox *et al.* [38] ont évalué, dans une étude prospective menée en double aveugle, l'effet de la filtration en ligne sur la survenue de phlébites sur un échantillon de 195 patients randomisés en deux groupes : un groupe expérimental où un filtre 0,22  $\mu\text{m}$  était disposé dans le montage de perfusion, et un groupe contrôle sans filtre. Une hydratation et divers médicaments étaient perfusés à hauteur de 40 mL/h. Il n'est pas retrouvé de différence significative en termes de survenue de phlébites entre les groupes filtre (38/95) et contrôle (39/100). Les auteurs mettent uniquement en avant leur utilité afin de prévenir la perfusion de micro-organismes.

La seule étude menée avec un échantillon important est celle de Falchuk *et al.* [42]. Il s'agit également d'une étude prospective en double aveugle, portant sur un total de 541 patients ayant été randomisés en deux groupes : un groupe avec filtre

(277) et un groupe contrôle sans filtre (264) ayant reçu une administration IV de médicaments durant trois jours consécutifs. Le taux de phlébites est significativement réduit lors de l'utilisation de filtres 0,22 µm, l'incidence passant de 14,3, 31,1 et 27 % en présence de filtre *versus* 6,8, 9,7 et 11,3% en l'absence de filtre, à J1, J2 et J3 respectivement (réduction du risque de 67%, P < 0,001).

Une méta-analyse récente, de 2010, a montré que l'utilisation de la filtration en ligne permet de réduire le risque de survenue de phlébites associées à la perfusion. Néanmoins, en raison de la faiblesse méthodologique des études évaluées, les auteurs ne recommandent pas leur utilisation en routine [43] (figure 8).



**Figure 8.** Forest Plot portant sur le lien entre le cathétérisme périphérique avec ou sans filtration, et le risque de survenue de phlébites (risque relatif 0,66 ; intervalle de confiance à 95% : 0,43 – 1,00). Inspiré de Niël-Weise *et al.* [43].

## 3.2. IMPACT CLINIQUE AU NIVEAU SYSTEMIQUE

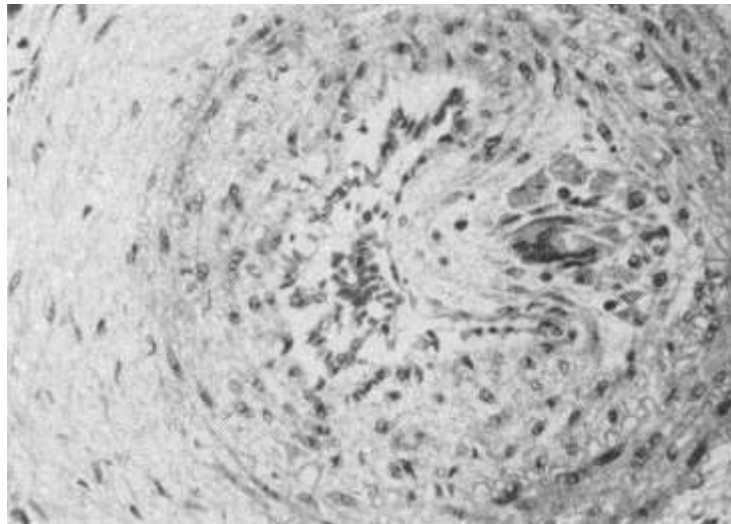
### 3.2.1. Granulomes

Au cours de la perfusion IV, l'administration de particules d'origine médicamenteuse ou de corps étrangers peut provoquer une réaction inflammatoire, ce qui peut conduire à la formation de granulome. Les principaux organes touchés

par la granulomatose sont liés au mode d'introduction des particules dans l'organisme : il s'agit du poumon, du foie ou du rein, mais il est également possible que plusieurs organes soient atteints.

Plusieurs études ont fait état de la présence de corps étrangers ayant été administrés chez le patient, tels que le talc ou des fibres de coton, et ayant entraîné la formation de granulomes [44–46].

En 1992, Puntis *et al.* [47] ont effectué des examens histologiques post mortem chez 41 enfants sous NP, ce qui a permis de mettre en évidence deux cas de granulomes au niveau du système artériel pulmonaire (figure 9).



**Figure 9.** Coupe histologique de poumon de nouveau-né, montrant la présence de granulome associée à des cellules géantes à proximité de l'artériole pulmonaire. Inspiré de Puntis *et al.* [47].

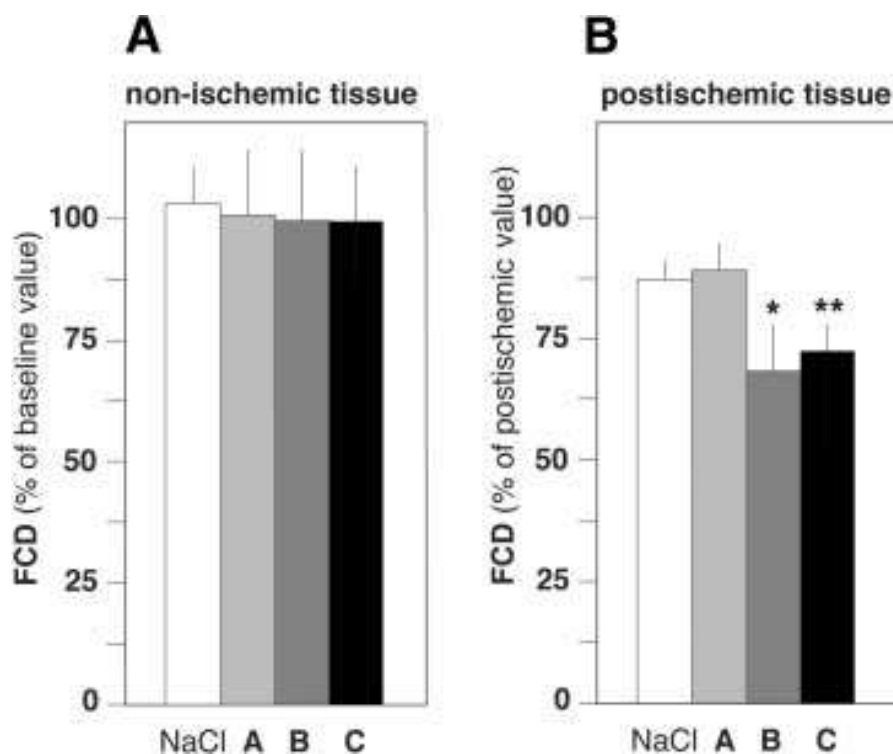
### 3.2.2. Microcirculation

L'injection de particules en grande quantité chez un patient souffrant de défaillance viscérale peut conduire à des effets délétères au niveau de la microcirculation.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer ces lésions au travers de modèles animaux, en simulant des

contaminations particulières au cours de perfusions IV [48–50]. Aucune n'est parvenue à mettre en évidence d'effets délétères sur la perfusion capillaire des muscles striés, ceci étant notamment lié à l'utilisation de modèles animaux sains.

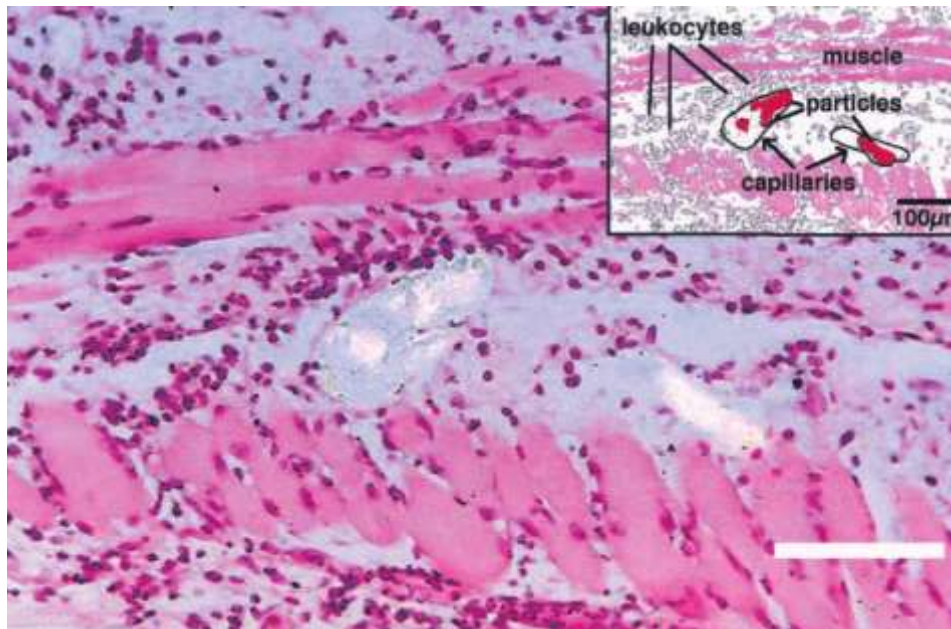
Evidemment, dans le contexte hospitalier, il est nécessaire d'évaluer l'impact de la contamination particulaire de fluides et de médicaments sur des patients malades (polytraumatisme, interventions chirurgicales importantes ou pathologies affectant la microvascularisation tissulaire telles que le choc, les défaillances d'organes ou le syndrome de détresse respiratoire aigu). Cela a fait l'objet d'une étude menée par Lehr *et al.* [51], sur des modèles de hamster présentant des lésions musculaires. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la contamination particulaire de différentes solutions de céfotaxime sur la microvascularisation vasculaire. Les auteurs de l'étude se sont intéressés à l'impact de la contamination particulaire sur la densité capillaire fonctionnelle (DCF) (figure 10), la DCF correspondant au nombre de capillaires effectivement perfusés à un instant t.



**Figure 10.** Densité capillaire fonctionnelle (DCF) des muscles striés après administration IV de solution saline ou de différents filtrats de solutions de céfotaxime (A, B et C). A) Muscle strié normal. B) Muscle ischémié. Inspiré de Lehr *et al.* [51].

Cette étude a permis de mettre en évidence une réduction significative de la DCF lors de la perfusion IV de particules, lorsque les tissus musculaires sont ischémiés. En revanche, aucun effet n'est observé sur des tissus sains.

Des coupes histologiques réalisées sur les tissus des animaux montrent la présence de particules dans les artérioles et capillaires adjacents au tissu musculaire (figure 11). De plus, les auteurs de l'étude mettent en avant la présence d'infiltrations de ces tissus par des cellules de l'inflammation, en particulier de polynucléaires neutrophiles et de monocytes. Ces cellules témoignent d'une réponse aux lésions post-ischémiques induites par les particules.



**Figure 11.** Examen histologique des tissus musculaires lésés des hamsters, montrant la présence de particules biréfringentes au sein des microvaisseaux irriguant les muscles. Inspiré de Lehr *et al.* [51].

### 3.2.3. Inflammation

Durant de nombreuses années, les médecins pouvaient utiliser des terminologies très différentes pour décrire des états septiques, tels que le sepsis, septicémie, bactériémie, les chocs septique ou toxémique. Tous ces termes ont fait l'objet d'une clarification en 1991 lors de la conférence de consensus associant

l'American College of Chest Physicians (ACCP) et la Society of Critical Care Medicine (SCCM), permettant ainsi de définir une stratégie de prise en charge des patients en situation de sepsis [52]. La découverte des cytokines et des processus d'activation de l'inflammation a notamment permis de distinguer les syndromes inflammatoires de réponse systémique, communément appelés SIRS, des sepsis d'origine infectieuse, comme en témoigne la figure 12.

Ces deux syndromes sont intrinsèquement liés, le sepsis correspondant au SIRS associé à une infection.

7-12 An additional source of confusion has application of the terms *sepsis* and *septic* to noninfectious inflammatory states.<sup>13,14</sup> Editorials and position papers have recently to provide a framework for the standardization of this terminology.<sup>13,15-17</sup> To these processes, this consensus conference recommends for the standardization of 5). Standardization of terminology is necessary to confusion in communication for both clinical researchers concerning sepsis and its severity. Standardizing terms, such as *sepsis*, the compare protocols and evaluate therapeutic options is significantly improved. The following should be used as general guidelines in the future investigations into potential new and treatment modalities.

#### Definition 1

In *sepsis*, in popular usage, implies a clinical condition from infection. It is important that

not limited to, more than one of the following manifestations: (1) a body temperature greater than 38°C or less than 36°C; (2) a heart rate greater than 90 beats per minute; (3) tachypnea, manifested as a respiratory rate greater than 20 breaths per minute or hyperventilation, as indicated by a PaCO<sub>2</sub> less than 32 mm Hg; and (4) an alteration in white blood cell count, such as a count greater than 12,000/cu mm, a count less than 4,000/cu mm, or the presence of more than 10 percent immature neutrophils ("bands"). These physiologic changes should not be an acute alteration from baseline in the absence of other known causes for such abnormalities, such as chemotherapy, induced neutropenia, and leukemia.

**Rationale:** The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is seen in association with a large number of clinical conditions. Besides the infectious insults, noninfectious pathologic causes include pancreatitis, ischemia, multiple trauma, tissue injury, hemorrhagic shock, immune-mediated organ injury, and the exogenous administration of certain drugs.

**Figure 12.** Figure illustrant la relation qui existe entre les SIRS et les sepsis. Inspiré de Bone *et al.* [52].

Les incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse, telles que la précipitation, peuvent mener à la contamination particulière du perfusât, susceptible d'entraîner le développement de SIRS. Ces SIRS se traduisent par une réaction inflammatoire généralisée, résultant d'une libération massive de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines), ce qui induit une vasodilatation généralisée et des lésions endothéliales diffuses.

Les origines des SIRS sont diverses : infection, traumatisme, chirurgie majeure, etc. et sont responsables d'altérations physiopathologiques importantes chez les patients, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité thérapeutique [53]. Les

SIRS constitue un véritable problème en unité de soins intensifs (USI), pouvant affecter jusqu'à 50% des patients.

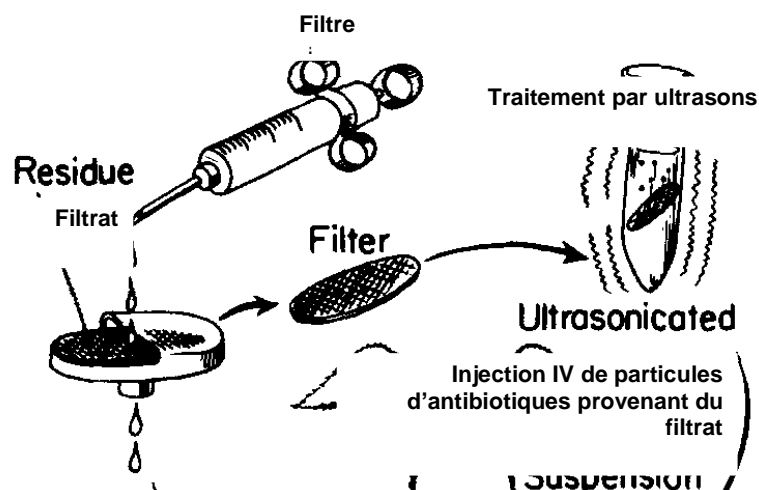
Les critères diagnostiques des différents états pathologiques figurent sur le tableau IV.

**Tableau IV.** Définitions clinico-biologiques des SIRS et sepsis.

SIRS	Sepsis
<p>Au moins deux signes parmi :</p> <p>Température &gt; 38°C ou &lt; 36°C</p> <p>Fréquence cardiaque &gt; 90/min</p> <p>Polypnée &gt; 20/min ou PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mm Hg</p> <p>Compte leucocytaire &gt; 12 G/L ou &lt; 4 G/L ou &gt; 10% cellules immatures</p>	<p>SIRS</p> <p>+</p> <p>Infection présumée ou documentée</p>

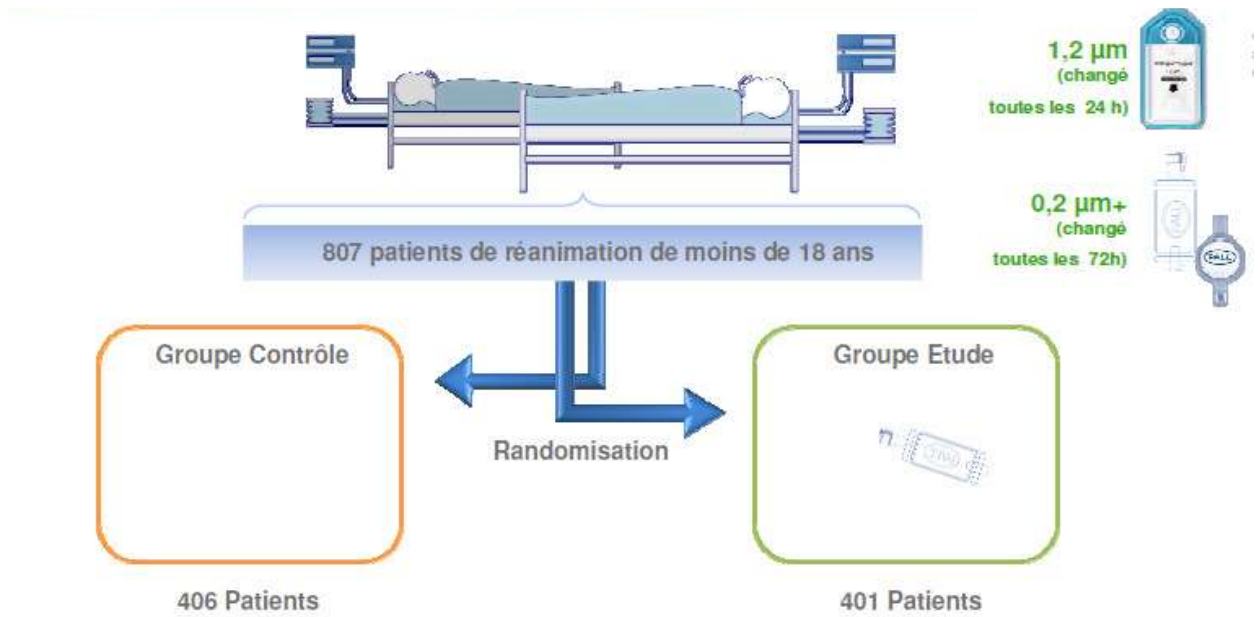
Le potentiel inflammatoire des particules médicamenteuses a fait l'objet d'une étude dans les années 1970, où Dorris *et al.* [54] ont évalué les effets à la fois superficiels (cutanés et sous-cutanés) et profonds de particules à partir de modèles animaux, sur le plan inflammatoire. Des solutions concentrées de particules de céphalotine ont été injectées chez les chiens (figure 13) qui ont été randomisés en deux groupes : un groupe contrôle, avec présence d'un filtre anti-particulaire, et un groupe expérimental (sans filtre). A l'issue des injections dans les tissus cutanée et sous-cutanée, aucun processus inflammatoire évident n'a pu être mis en évidence dans les deux groupes d'animaux. Seules des réactions inflammatoires très légères étaient visibles, quel que soit le groupe de randomisation. En revanche, lors de l'administration des particules par voie IV, des cas de congestion veineuse et d'hémorragies ont été décrits. Les auteurs ont également démontré que plus la perfusion IV était longue, plus le risque de réactions endothéliales était élevé. De plus, la charge particulaire semble avoir un impact clinique puisque plus celle-ci était élevée, plus le risque de réactions sévères était élevé, avec notamment des lésions veineuses graves.



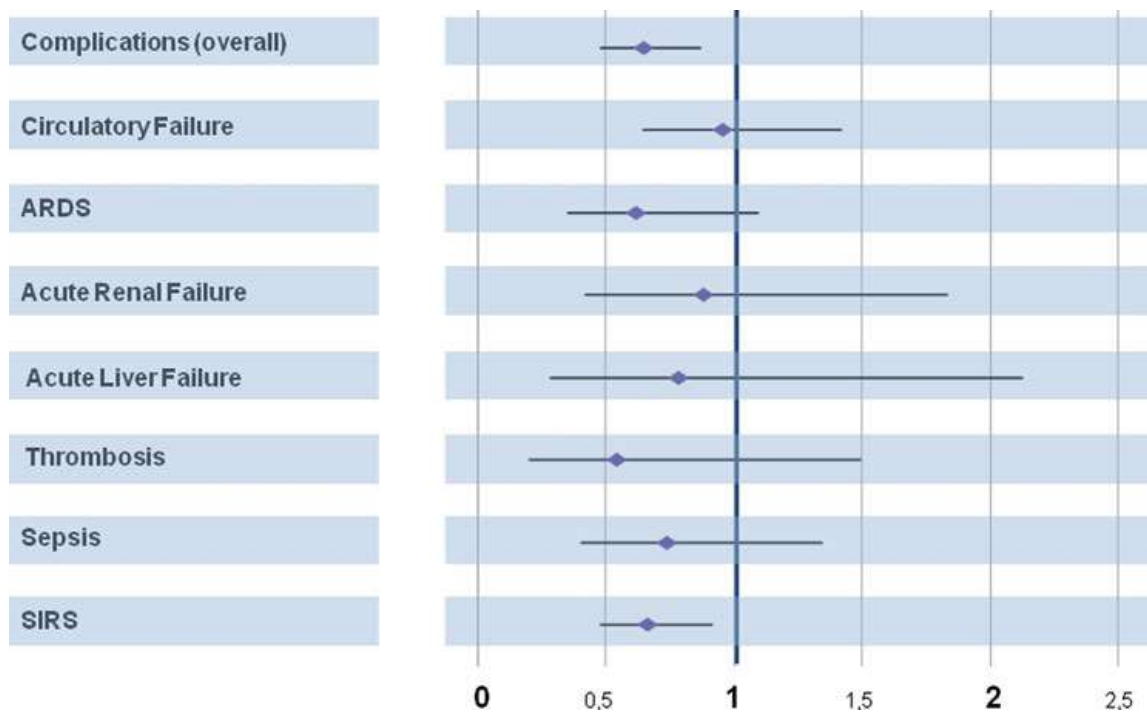


**Figure 13.** Technique d'injection par voie IV de particules provenant d'une solution antibiotique ayant été filtrée. Inspiré de Dorris *et al.* [54].

Selon certains auteurs, l'injection IV de particules d'origine médicamenteuse peut être responsable de l'apparition de signes inflammatoires chez les patients [55,56]. Dans l'étude prospective de Jack *et al.* [55], plus de 800 patients hospitalisés en USI pédiatriques ont été randomisés selon deux groupes, un groupe contrôle et un groupe pour lequel un filtre en ligne était disposé dans le montage de perfusion (figure 14). Cet essai a permis de mettre en évidence une réduction significative du risque de développer un SIRS chez les patients avec filtres (30,3 % vs. 22,4 %,  $P = 0,01$ ) (figure 15), témoignant ainsi de l'impact de la contamination particulaire du perfusât sur ce risque.



**Figure 14.** Schéma représentant la randomisation des patients selon deux groupes contrôle et témoin (filtre) au cours de l'étude de Jack *et al.* [55].



**Figure 15.** Hazard ratio des critères de jugement primaires évalués lors de l'étude allemande de Jack *et al.* ARDS = Syndrome de détresse respiratoire aigu. Inspiré de Jack *et al.* [55].

Cette observation est confirmée par les mêmes auteurs lors de l'analyse du sous-groupe de patients atteints d'affection cardiaque [56]. En effet, le risque de développer un SIRS en l'absence de filtres en ligne est significativement supérieur au groupe témoin (36,0% vs. 25,2%, 95% CI -21,8 à -0,5%). En revanche, il n'est observé aucun impact sur l'incidence de sepsis dans cette étude.

### **3.2.4. Défaillances d'organes et complications générales**

La perfusion IV de particules peut entraîner de nombreuses conséquences cliniques chez les patients, telles que la thrombogénèse, la perturbation de la microcirculation ou une modulation de la réponse immunitaire. Récemment, des études se sont intéressées à l'impact des particules sur le risque de défaillance multiviscérale.

Ainsi, Boehne *et al.* [57] ont poursuivi l'évaluation des résultats de l'étude citée précédemment [55] en analysant les dysfonctions de certains organes définies selon la conférence de consensus de 2005 [58]. Les résultats obtenus témoignent des effets particuliers néfastes sur les patients, notamment sur les plans hématologique (4,5 % [n = 18] vs. 8,4 % [n = 34]), rénal (6,0 % [n = 24] vs. 9,9 % [n = 40]) et respiratoire (9,5 % [n = 38] vs. 14,5 % [n = 59]) (tableau V).

**Tableau V.** Répartition de l'incidence des dysfonctions d'organes survenus entre les deux groupes contrôle et filtre, avec les intervalles de confiance à 95 %. Inspiré de Boehne *et al.* [57].

<b>Dysfonction</b>	<b>Groupe contrôle (n = 406)</b>	<b>Groupe filtre (n = 401)</b>	<b>Différence du taux d'incidence (en %)</b>	<b>Intervalle de confiance (en %)</b>
Respiratoire	59	38	-5,06	-9,52 - -0,59
Rénale	40	24	-3,87	-7,58 - -0,15
Hématologique	34	18	-3,89	-7,26 - -0,51
Cardiovasculaire	60	54	-1,31	-6,12 - -3,49
Hépatique	26	20	-1,42	-4,61 - -1,78
Neurologique	2	3	-0,83	-0,83 - -1,34

Les auteurs de cette étude émettent l'hypothèse que les particules administrées aux patients peuvent potentiellement conduire à des détériorations de la microcirculation et induire des réactions inflammatoires avec des effets néfastes au niveau des fonctions des organes.

L'analyse du sous-groupe des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec pontage cardio-pulmonaire confirme les résultats obtenus antérieurement, montrant un impact significatif des particules sur le risque de défaillance de certains organes [56]. Ainsi, le groupe filtre a montré une réduction significative du risque de dysfonctions aux niveaux rénal et hématologique. En revanche, aucune différence n'était observée sur les plans respiratoire, cardiovasculaire, hépatique et neurologique chez ces patients.

# LES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSES

---

---

## 1. GENERALITES

---

Une incompatibilité décrit un phénomène de précipitation ou d'insolubilité considéré comme étant évitable ou réversible. Ces incompatibilités sont à distinguer de l'instabilité, qui correspond à un phénomène de dégradation, telles que l'hydrolyse ou l'oxydation, et qui peut être ralenti mais en aucun cas stoppé [59]. Il existe plusieurs types d'incompatibilités physiques et chimiques.

### 1.1. INCOMPATIBILITES CHIMIQUES

Les incompatibilités chimiques sont généralement invisibles à l'oeil nu et se traduisent le plus souvent par des réactions d'oxydoréduction, de complexation, d'hydrolyse, de racémisation ou de photolyse. Ce type d'incompatibilité peut entraîner une dégradation d'un des produits médicamenteux administrés, voire générer des produits de dégradations potentiellement toxiques pour le patient.

### 1.2. INCOMPATIBILITES PHYSIQUES

Les incompatibilités de nature physique sont de loin les réactions les plus étudiées dans la littérature scientifique. Elles se manifestent le plus souvent à l'oeil nu sous différentes formes telles que le dégagement gazeux, la déstabilisation d'une émulsion ou une précipitation.

Le dégagement gazeux est le résultat de la réaction de médicaments et/ou d'excipients contenant des groupes carbonyles avec des médicaments à caractère

acide. Par exemple, la présence d'ions bicarbonates dans la formulation d'un médicament (pH > 8,5) va, en milieu acide, générer du dioxyde de carbone. De nombreux médicaments sont donc incompatibles avec le bicarbonate, tels que l'amiodarone, l'amphotéricine B, ou les catécholamines (dobutamine, dopamine, adrénaline ou noradrénaline).

Dans le cas de la nutrition parentérale totale (NPT), l'un des risques majeurs porte sur le crémage ou la rupture d'une émulsion lipidique. L'émulsion est un système dispersé composé de deux liquides non miscibles dont l'un est finement dispersé dans l'autre à l'aide d'un agent tensioactif, dont le plus communément utilisé est la lécithine de jaune d'oeuf. Leur présence permet la répulsion électrostatique des gouttelettes lipidiques grâce à leur surface chargée négativement. A long terme, certains facteurs (électrolytes, pH) peuvent déstabiliser l'émulsion, entraînant la fusion des gouttelettes jusqu'à une séparation irréversible des deux phases (c'est le phénomène de coalescence).

La solubilité des médicaments peut également constituer un facteur de risque du fait d'une sursaturation potentielle du médicament. La solubilité peut être modifiée par l'adjonction de co-solvants appropriés et/ou par ajustement du pH. A titre d'exemple, le mannitol, utilisé en tant que co-solvant de médicament (paracétamol injectable), est une solution dont la solubilité va dépendre de sa concentration et de la température ambiante. Ainsi, à  $T^{\circ} < 15^{\circ}\text{C}$ , la solution devient sursaturée ce qui peut amener à une précipitation du produit.

La formation d'un précipité visible est un phénomène fréquemment rencontré dans les services de soins. La plupart du temps, les réactions de précipitation sont considérées comme étant des incompatibilités physiques. Toutefois, les précipités sont des produits physiques issus de forces inter moléculaires et inter ioniques (et par conséquent des réactions chimiques).

De manière générale, les réactions de précipitation sont visibles. Mais l'inspection visuelle ne suffit pas toujours pour mettre en évidence ces incompatibilités d'origine médicamenteuse. En effet, beaucoup sont indétectables à l'œil nu.

Les principales causes de précipitation visible, exposées ci-après, ont été largement décrites par Newton [60].

## 2. LES DIFFERENTES CAUSES DE PRECIPITATION

---

### 2.1. LES REACTIONS ACIDO-BASIQUES

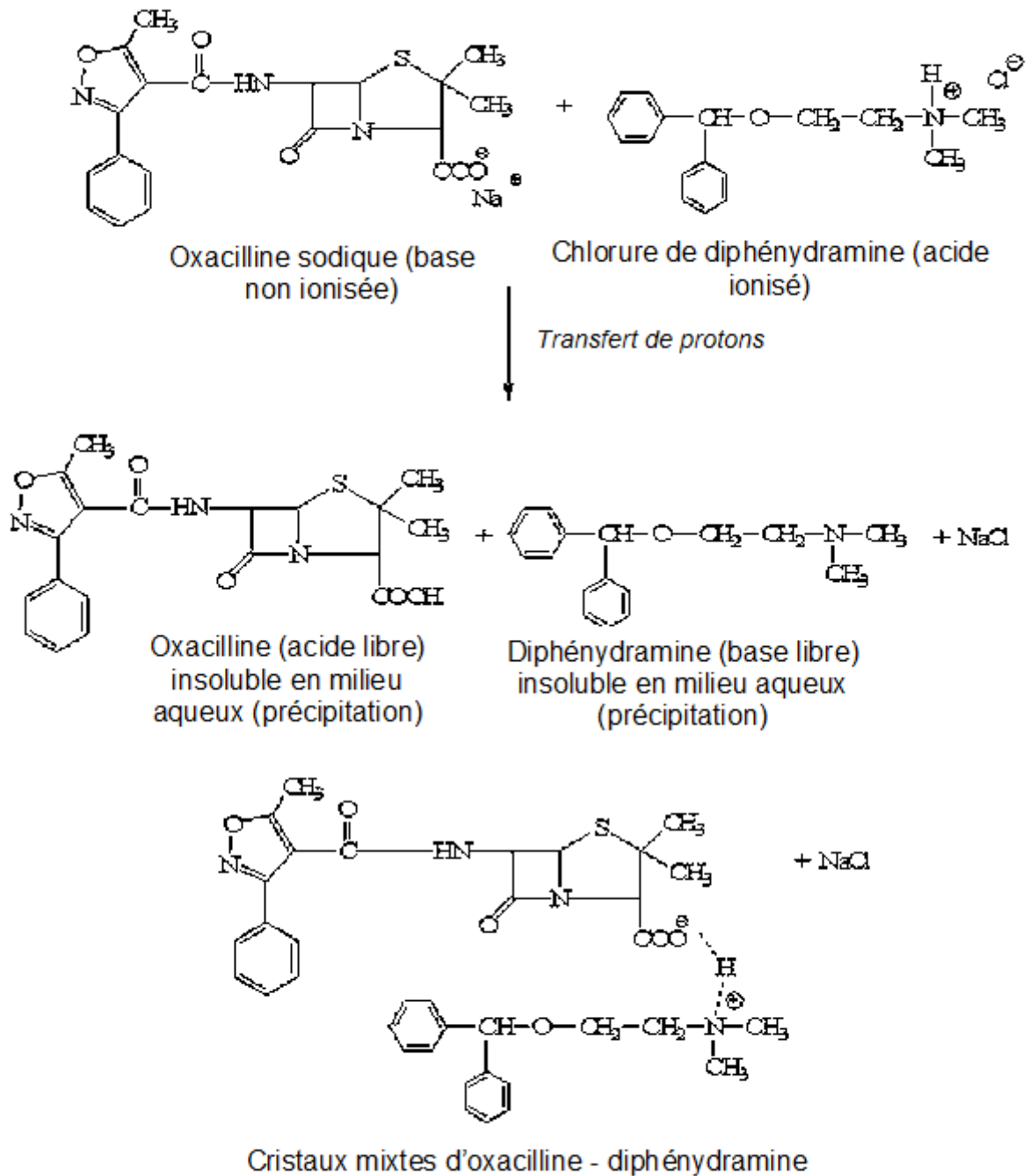
Les réactions acido-basiques représentent les principales causes de réactions de précipitation visibles à partir de molécules se présentant sous forme non ionisée. En effet, plus de 90% des médicaments sont des molécules organiques et électrolytes faibles. Pour ces électrolytes faibles, le rapport entre les formes ionisée et non ionisée est régie par l'équation de Henderson-Hasselbalch ci-dessous.

1.  $K_{eq} = \frac{[E][H_2O]}{[HE][H_2O]}$
2.  $K_{eq}[H_2O] = K_a = \frac{[E][H^+]}{[HE]} = \frac{[E][H^+]}{[HE]}$
3.  $pKa = -\log \frac{[E][H^+]}{[HE]} = -\log [H^+] - \log \frac{[E]}{[HE]} = pH - \log \frac{[E]}{[HE]}$
4.  $pKa = pH - \log \frac{[E]}{[HE]}$ , d'où l'équation  **$pH - pKa = \log \frac{[E]}{[HE]}$**

Etablissement de l'équation de Henderson-Hasselbalch. Inspiré de Roche VF [98].

L'équation de Henderson-Hasselbalch permet de comprendre qu'il est essentiel d'identifier, pour une molécule médicamenteuse organique donnée, ses groupements réactifs acides et basiques, ainsi que leur diagramme de prédominance en fonction du pH (formes ionisée et non ionisée), afin de déduire, prédire et prévenir toute incompatibilité médicamenteuse [60].

Dans la pratique clinique, il est recommandé d'éviter d'administrer simultanément par la même voie une solution médicamenteuse très acide avec une solution médicamenteuse très alcaline. La figure 16 illustre un cas de précipitation obtenu au cours d'une réaction acido-basique entre l'oxacilline (un antibiotique injectable) et la diphenhydramine (un antihistaminique injectable).



**Figure 16.** Exemple d'incompatibilité acido-basique entre l'oxacilline sodique et le chlorure de diphénydramine, pouvant résulter de l'administration simultanée par voie IV (notamment par mélange dans la même seringue ou poche). Le précipité formé pourrait ainsi être injecté au patient. Inspiré de Roche VF [98].



## 2.2. SELS NON DISSOUS D'IONS ORGANIQUES

Associés à des charges électriques opposées, des médicaments se présentant sous forme d'ions aromatiques organiques et en concentrations élevées peuvent conduire à la formation de réaction de précipitation. Dans de telles molécules, les électrons qui constituent le nuage électronique sont perpétuellement en mouvement sur leur orbite. Ces fluctuations spatiales font que la molécule, à chaque instant, peut présenter un dipôle électrique instantané (bien que, en moyenne, le moment dipolaire soit nul). Il existera donc des interactions électrostatiques instantanés de type van der Waals entre deux dipôles induits (ce qui correspond plus spécifiquement aux forces de dispersion de London). Ces interactions entre deux espèces apolaires sont d'autant plus fortes que les espèces considérées sont de poids moléculaire important (on parle d'espèces polalisables). De même, la présence de noyau aromatique augmente la polalisabilité des molécules, à la différence des chaînes aliphatiques : cela explique les cas de précipitation entre molécules ioniques de charges opposées.

### **Cas de l'incompatibilité entre le ceftriaxone et le calcium**

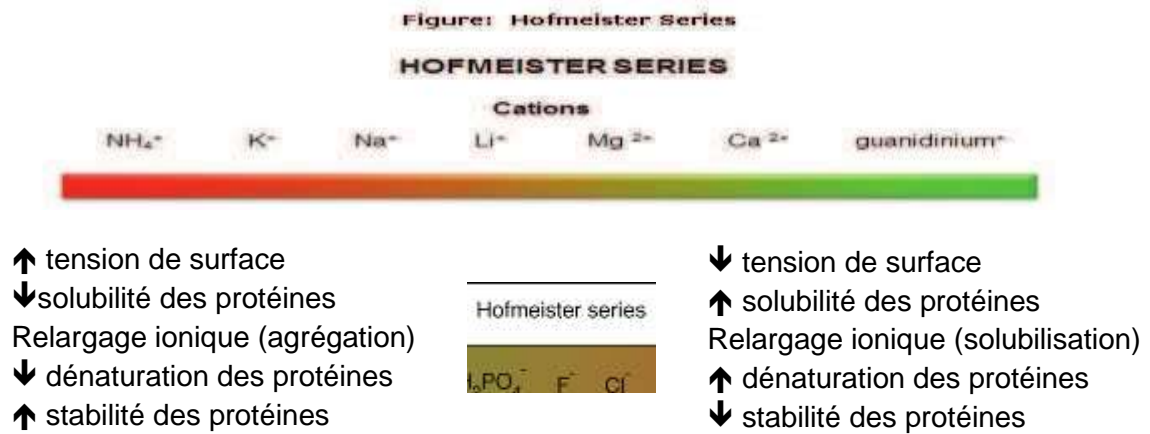
Le ceftriaxone sodique, céphalosporine de troisième génération, est un antibiotique connu pour former des précipités de ceftriaxonate de calcium en présence de solutions à base de calcium [61], telle que les solutions de Ringer ou Ringer Lactate [62]. Des cas de décès ont été décrits chez des nouveau-nés et des enfants prématurés après administration de ces produits suite à des précipités formés dans les parenchymes pulmonaires et rénaux [63,64]. Suite à ces cas, l'ANSM a émis des recommandations en 2006 : l'administration IV de ceftriaxone est contre-indiquée chez le prématuré jusqu'à l'âge corrigé de 41 semaines d'aménorrhée et chez le nouveau-né à terme en cas d'hyperbilirubinémie ou si une prescription de calcium est nécessaire. De plus, il est recommandé de perfuser le ceftriaxone sur une voie séparée et sur une période pendant laquelle n'est pas perfusé le calcium, même si les voies d'abord sont différentes.

Toutefois, Bradley *et al.* [64] indiquent qu'aucun cas de décès lié à ces produits n'a été recensé aux Etats-Unis. Les auteurs émettent quelques suggestions, telles que l'utilisation préférentielle d'autres céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (cf. céfotaxime), l'utilisation de doses plus faibles de ceftriaxone, des différences dans les formulations contenant du calcium ou au sein des protocoles d'administration.

### **2.3. RELARGAGE DES IONS (SALTING OUT)**

Ce phénomène apparaît lorsque des ions inorganiques hautement solubles dans l'eau ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  par exemples) entraînent la séparation des ions organiques ou des molécules avec les molécules d'eau. Un exemple classique consiste en une libération immédiate de dioxyde de carbone dans une boisson gazeuse lorsque l'on y introduit du chlorure de sodium.

Le relargage des ions peut être un outil intéressant lors de la séparation de différentes classes de protéines. Pour cela, les recherches menées par Franz Hofmeister ont permis d'établir l'influence relative des ions inorganiques sur la précipitation des protéines ou la promotion de leurs interactions hydrophobiques (figure 17) [65–67]. Ainsi, à concentration élevée, les sels peuvent être responsables de la dénaturation partielle des protéines et induire leur précipitation. A titre d'exemple, les ions de sulfate d'ammonium, qualifiés d'ions chaotropiques, vont peu réagir en milieu aqueux. Ils sont ainsi généralement utilisés afin de stabiliser la structure and l'activité biologique des protéines.



**Figure 17.** Série de Hofmeister (inspiré de Zhang *et al.*), décrivant les effets relatifs de différents ions sur la précipitation des protéines. De gauche à droite, on retrouve le phénomène de « salting out » favorisant les interactions hydrophobes (effet anti chaotrope), tandis que de droite à gauche est observé l'effet chaotrope « salting in » avec diminution de ces interactions.

## 2.4. SELS D'IONS BIVALENTS INORGANIQUES

En général, les sels de cations ou d'anions polyvalents sont moins solubles que les sels correspondant à ces mêmes ions, à l'état monovalent [68]. Ces derniers posent peu de problèmes de stabilité, ce qui permet leur utilisation à des concentrations élevées notamment dans les mélanges de nutrition parentérale.

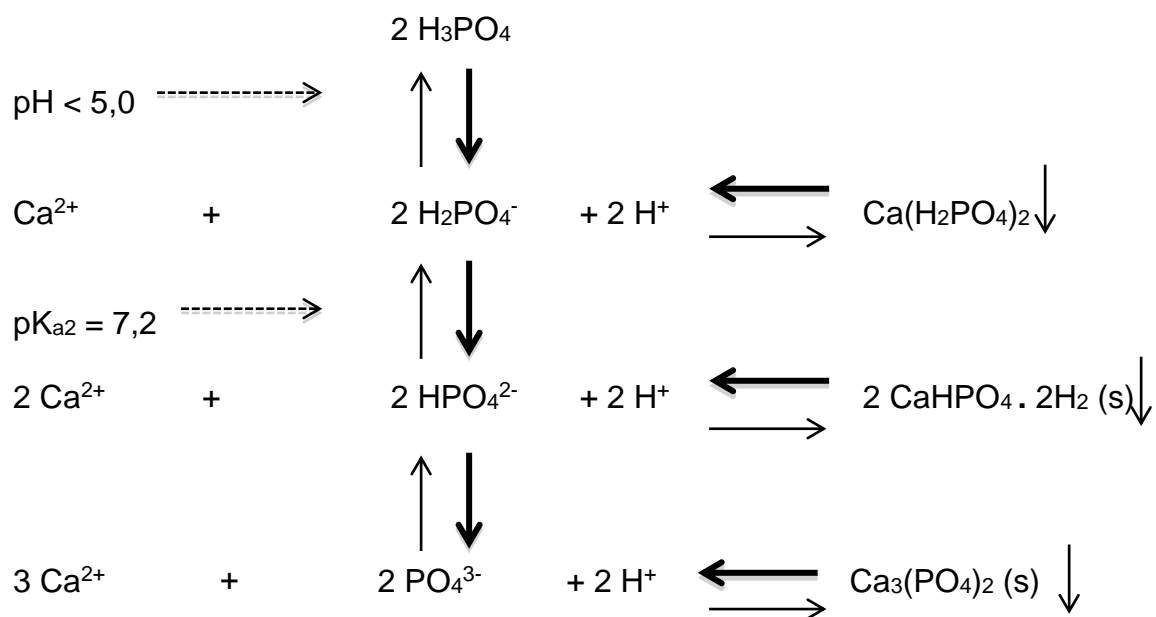
Lors de la préparation des médicaments injectables, la présence concomitante de principes actifs et de certains ions polyvalents inorganiques peut entraîner des problèmes d'instabilité des préparations. Il est donc important de s'assurer de la compatibilité de toute substance médicamenteuse avec les excipients, aussi mineurs soient-ils.

Il a été ainsi démontré que la présence de sels inorganiques de magnésium (chlorure de magnésium) était responsable de l'instabilité de la formulation contenant du tacrolimus, un immunosuppresseur indiqué dans la prise en charge du rejet de greffe, associé à la formation d'un produit de dégradation [69]. En revanche, cet effet n'était pas observé avec le stéarate de magnésium.

## Cas de la précipitation du phosphate de calcium

L'incompatibilité entre le calcium et le phosphore est la plus fréquemment rencontrée et redoutée dans les mélanges de NP. En solution, un équilibre s'établit entre les trois ions phosphates (figure 18). Toutefois, dans les mélanges de NP, les ions trivalents ne sont normalement pas présents en raison de la forte alcalinité nécessaire dans ces mélanges. En revanche, les deux formes mono- et bivalentes peuvent entraîner la formation de sels avec les ions calcium.

L'ensemble des facteurs pouvant influencer la solubilité du phosphate de calcium a été cité par Allwood *et al.* [70]. Il en ressort que le paramètre ayant le plus d'impact sur la compatibilité est le pH, lui-même régi par de nombreux facteurs, tels que le type et la quantité d'acides aminés, la température, la présence de certains acides aminés ou la concentration en glucose.



**Figure 18.** Dissociation des ions phosphates et interactions avec les ions calcium, montrant l'équilibre qui s'établit avec les trois ions phosphates. Le pH représente un facteur important pouvant influencer la solubilité du phosphate du calcium : plus il augmente, plus les risques de précipitation augmentent. Inspiré de Allwood *et al.* [70].

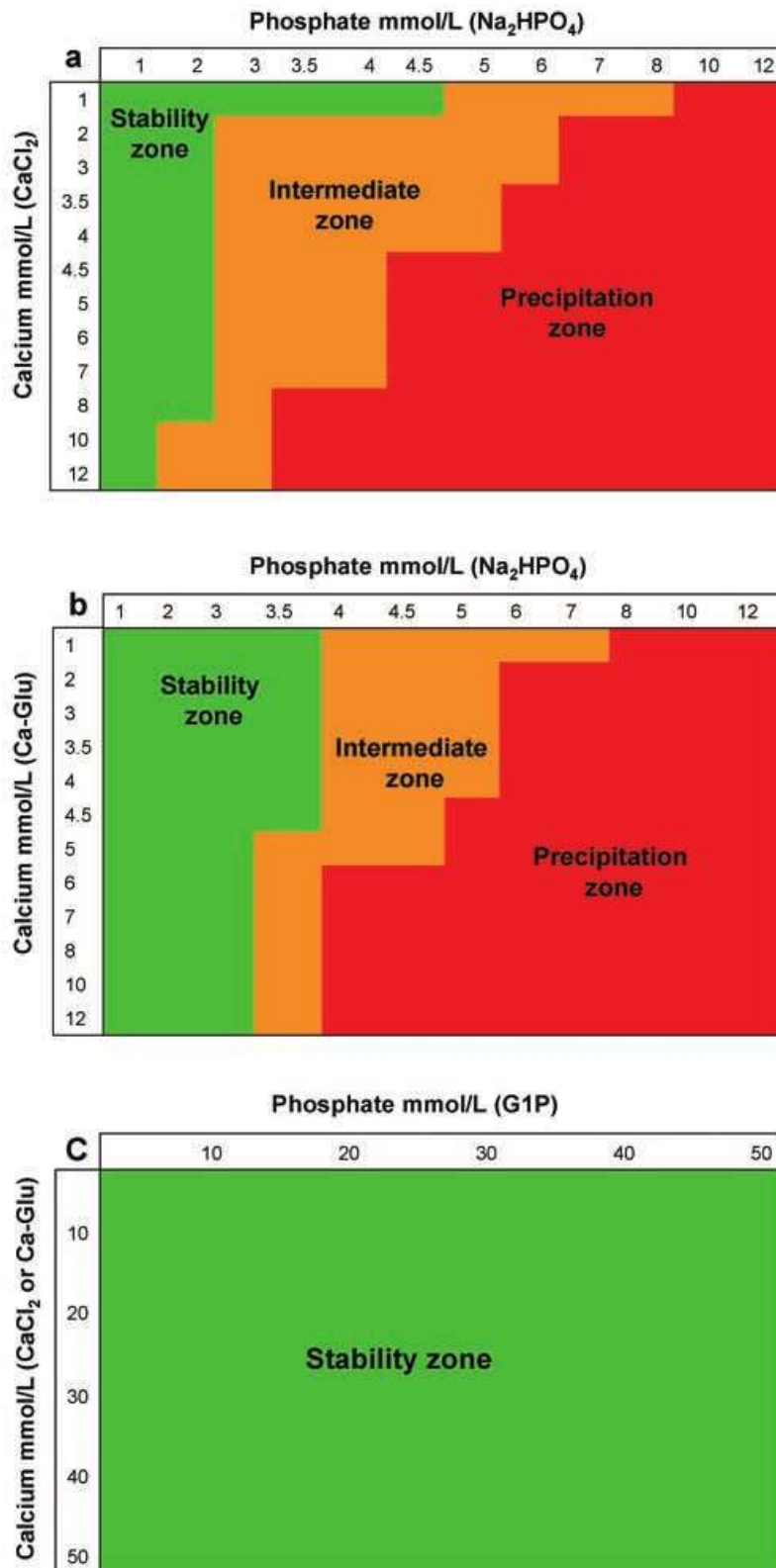
Plusieurs études se sont portées sur l'impact des sels organiques de calcium et de phosphates sur la précipitation de phosphate de calcium. En effet, la dissociation de ces sels, tels que le gluconate de calcium ou le glucose-1-phosphate, est bien inférieure à celles des sels inorganiques (chlorure de calcium). Cela permet ainsi d'augmenter les concentrations en calcium et de phosphate dans un mélange de NP sans le risque potentiel de précipitation [70–73]. Pour expliquer ce phénomène, plusieurs hypothèses ont été émises [71] :

- sur le plan physico-chimique, les groupements phosphates des ions organiques sont liés de manière covalente à la structure organique (cf. le glucose, le glycérol ou le fructose), réduisant ainsi le risque de précipitation ;
- sur le plan biochimique, ces composés sont des substrats d'enzymes extracellulaires tels que les phosphatases, assurant la biodisponibilité des structures organiques ;
- sur le plan pharmaceutique, l'utilisation de sels organiques de calcium et de phosphates semble résoudre les problèmes d'incompatibilité entre ces ions.

Ronchera-Oms *et al.* [71] ont évalué la stabilité physico-chimique de mélanges de NP contenant des ions phosphates organiques durant 3 jours consécutifs. Pour ce faire, les auteurs ont introduit des sources de phosphates dans les formulations de NP : du glucose-1-phosphate, du glycérol phosphate mais également du phosphate inorganique. L'analyse physique des poches portait sur une inspection visuelle d'éventuelle précipitation et la néphélobimétrie. L'analyse chimique consistait en un dosage des acides aminés, ainsi que du glucose, des lipides, divers électrolytes et le phosphate inorganique. A l'issue de l'étude, aucun précipité n'a été observé, quelque soit le type d'ions phosphates utilisé, et l'analyse visuelle et microscopique des échantillons n'a révélé aucune instabilité physico-chimique.

Plus récemment, Bouchoud *et al.* [73] ont évalué le risque de précipitation lors de l'utilisation de concentrations élevées de différents sels organiques et inorganiques de calcium et de phosphates. Trois catégories de zones de stabilité ont été définies, comme indiquées sur la figure 19 : 1) une zone de stabilité correspondant aux conditions pour lesquelles aucune contamination particulière visible et invisible n'est observée, 2) une zone intermédiaire où les échantillons limpides présentent un taux de contamination en particules invisibles supérieur aux

spécifications de la Pharmacopée européenne, et 3) une zone de précipitation. Les auteurs concluent que le principal facteur porte sur la nature des ions, avec notamment un intérêt à remplacer les sels inorganiques de phosphates par des sels organiques (figure 19 C).



**Figure 19.** Courbes de précipitation en présence de sels organiques et inorganiques de phosphate de calcium. Inspiré de Bouchoud *et al.* [73].

# PREVENTION DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES

---

---

## 1. OUTILS A DISPOSITION DU PERSONNEL MEDICAL

---

Il existe très peu de recommandations internationales portant sur le management clinique des incompatibilités physico-chimiques des médicaments administrés par voie IV. Il existe néanmoins des outils à disposition du personnel médical, tels que des ouvrages de référence (par exemple le Trissel's Handbook<sup>®</sup> 14<sup>ème</sup> édition [74]) et certaines bases de données. Citons par exemples les sites Stabilis<sup>®</sup> et Theriaque<sup>®</sup>, ainsi que des documents mis en ligne par les Hôpitaux Universitaires de Genève, qui permettent d'obtenir des informations pertinentes sur les incompatibilités médicamenteuses.

Une étude datant de 2010 a évalué l'intérêt de ces outils dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses, à la fois pour les équipes pharmaceutiques et infirmières [75]. Pour cela, quatre critères ont été étudiés afin de les comparer via un score global (précision, complétude, exhaustivité et applicabilité des outils) (tableau VI), après sélection de 40 combinaisons de médicaments incompatibles.

**Tableau VI.** Résultats des scores globaux obtenus pour l'ensemble des outils évalués au cours de l'étude. Inspiré de De Giorgi *et al.* [75].

Tool	Accuracy score <sup>a</sup>	Completeness score <sup>a</sup>	Comprehensiveness score <sup>a</sup>	Applicability score <sup>a</sup>	Global score <sup>a</sup>
Ref	250	250	250	250	1000
Thé	234	200	218	188	840
pH	175	200	134	298	807
CHUV	213	150	174	266	803
Perf	230	138	218	191	776
NeoF	190	181	116	191	678
King	192	131	108	211	642
Stab	179	144	149	112	584
KIK	105	156	157	105	523

*Ref* Trissel's Handbook

*Thé* Thériaque database, *Perf* Perfysi database, *CHUV* CHUV's cross-table *King* King cross-table wall chart, *NeoF* Neofax handbook, *Stab* Stabilis database, *pH* pH cross-table, *KIK* software



Comme en atteste le tableau ci-dessus, le meilleur score global est obtenu lors de l'utilisation de la base de données Thériaque® qui permet de détecter les compatibilités et incompatibilités médicamenteuses avec une spécificité et une sensibilité supérieures à 93%. Thériaque® constitue ainsi un excellent support décisionnel dans la détermination de cas d'incompatibilités. Les auteurs suggèrent que l'inclusion de cet outil dans un logiciel de prescription informatique permettrait d'augmenter son applicabilité. Concernant la base de données Stabilis®, il apparaît avoir une très faible spécificité en termes de réponse, lui conférant une faible exactitude des résultats. Toutefois, l'étude avait été menée avant l'arrivée de la nouvelle version internet de Stabilis®. Selon les auteurs, les tables de données disponibles sur Internet sont des outils simples, effectifs et robustes.

Toute la problématique rencontrée porte sur le fait que ces outils ont été élaborés à partir de tests effectués *in vitro*, permettant d'objecter une réaction induite lors du mélange de deux médicaments uniquement et à des concentrations bien précises, ne reflétant pas toujours les conditions utilisées en clinique. Il est donc nécessaire d'interpréter ces informations avec prudence.

## **2. IDENTIFICATION DES MEDICAMENTS A RISQUE PAR UN CODE-COULEUR**

---

De manière générale, il est recommandé d'éviter d'administrer simultanément des médicaments présentant des pH en solution très différents sur une même voie veineuse. En effet, des écarts de pH importants peuvent entraîner l'apparition de réactions de précipitation dans la ligne de perfusion.

En Suisse, un système de code couleur basé sur le pH des médicaments a été utilisé à l'hôpital de Schaffhouse pendant cinq ans [76]. Les médicaments étaient classés selon 4 groupes (figure 20) :

- rouge pour les médicaments à caractère acide en solution ;
- jaune pour les médicaments dont le pH est neutre en solution ;

- bleu pour les médicaments à caractère alcalin en solution ;
- et blanc pour les médicaments non classés.



**Figure 20.** Etiquetage des médicaments avec des points / rubans colorés en fonction de leur pH. Inspiré de Kahmann *et al.* [76].

Il était demandé à l'équipe médicale, tant que faire se peut, de ne pas administrer simultanément sur une même voie veineuse les médicaments classés dans les couleurs rouge et bleu. L'expérience mise en place dans cet établissement a permis de réduire significativement l'injection simultanée de médicaments incompatibles, passant ainsi de 15% à 2%.

### 3. CATHETERS ET DISPOSITIFS DE PERFUSION MULTI-LUMIERES

---

#### 3.1. CATHETERS MULTI-LUMIERES

L'usage des cathéters veineux centraux (CVC) multi-lumières offre de nombreux avantages en clinique, notamment pour les patients où l'administration simultanée de nombreux médicaments par voie IV s'avère nécessaire.

A ce jour, deux études se sont penchées sur l'intérêt de l'utilisation de cathéters multi-lumières dans la prévention des incompatibilités physico-chimiques à partir d'un modèle *in vivo*.

Une première étude a été conduite par Jaimovich *et al.* [77] et consistait à perfuser simultanément deux médicaments incompatibles, une solution de phénytoïne et une nutrition parentérale totale (NPT), au travers d'un cathéter périphérique bi-lumières. Les auteurs avaient utilisé des porcins domestiques et effectué des prélèvements sanguins après bolus de phénytoïne puis à des temps réguliers. Les expérimentations n'ont révélé aucune précipitation et les comptages particuliers par un compteur Counter ont mis en évidence des taux et des tailles particulières acceptables sur le plan clinique.

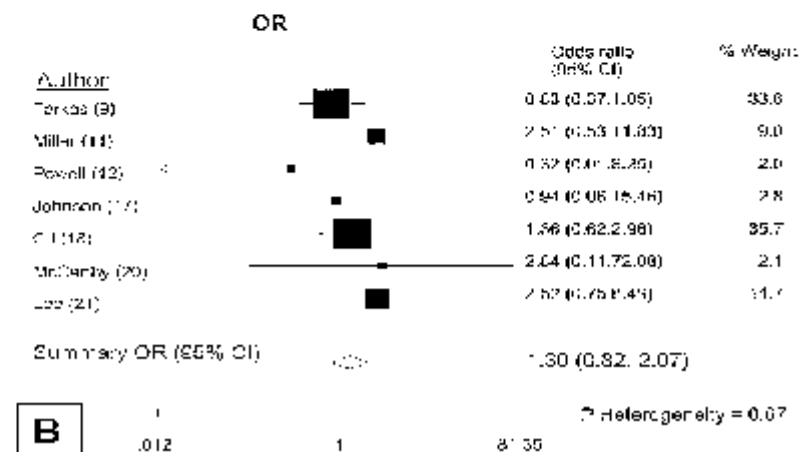
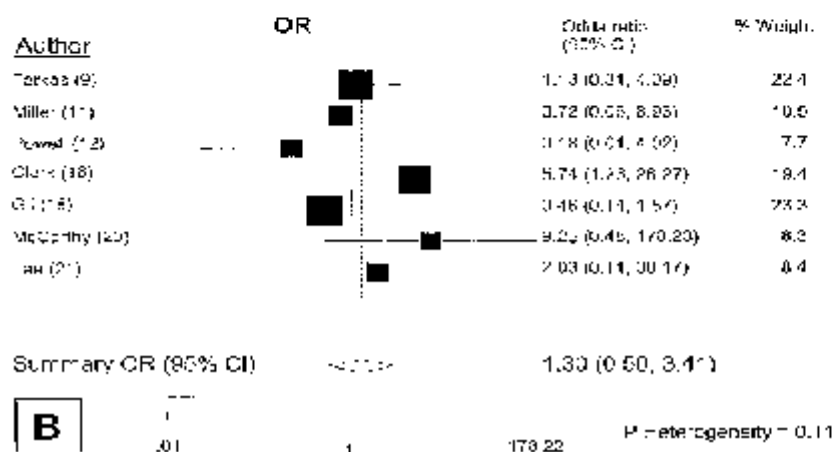
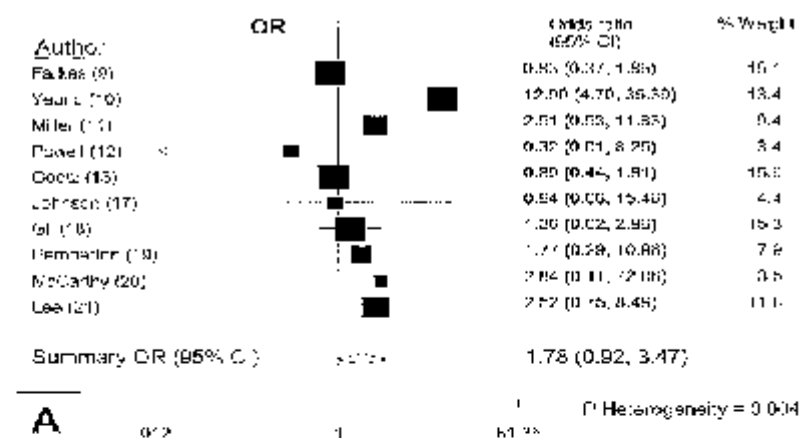
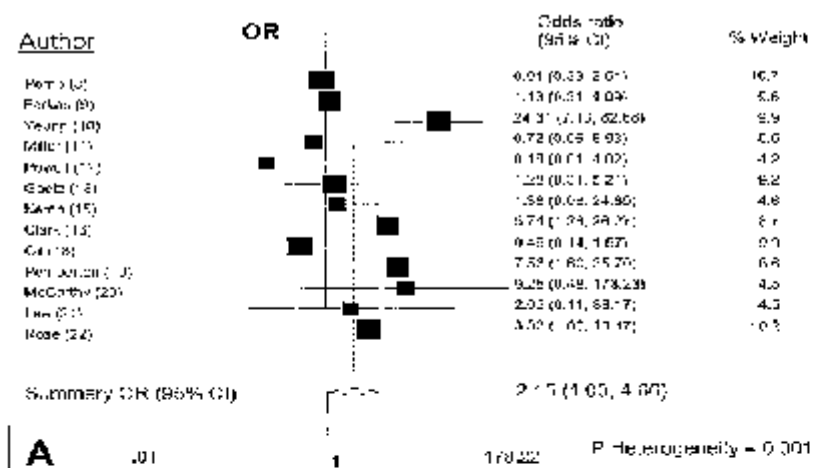
L'étude de Reyes *et al.* [78] repose sur la même méthodologie que la précédente : un CVC triple-lumières 5,5F x 5 cm a été utilisé et inséré au niveau de la veine fémorale de porcins. De la même manière, les auteurs ont conclu que deux solutions connues pour être incompatibles sur le plan physico-chimique pouvaient être administrées simultanément via les différentes voies d'accès du CVC tri-lumières sans générer de particules visibles. On regrettera cependant l'absence de chiffres à l'appui dans ces études.

Ces travaux sont dans la lignée d'une autre étude menée selon un modèle purement *in vitro* [79]. Deux CVC ont été utilisés : un double- et tri-lumières. Une solution de phénytoïne et la NPT étaient perfusés simultanément. A la différence des études *in vivo*, les auteurs mettent en évidence une précipitation visible de la phénytoïne au contact de la NPT uniquement lors de l'utilisation du CVC bi-lumières. Cette précipitation était accompagnée d'une perte d'environ 6% de la quantité de phénytoïne et l'analyse microscopique révélait la présence de cristaux pouvant atteindre une taille de l'ordre de 50 µm.

Malgré l'intérêt que présentent ces dispositifs, plusieurs études semblent indiquer que le recours à des cathéters multi-lumières serait associé à une augmentation du risque infectieux, lié notamment aux manipulations importantes par le personnel soignant. De nombreuses études ont été menées à ce sujet, comparant

les CVC multi-lumières aux CVC mono-lumières, et les avis divergent quant à ce risque.

A ce titre, une méta-analyse visant à comparer les taux d'infections liées aux cathéters (ILC) entre les CVC mono- et multi-lumières a été menée en 2003 [80]. Au cours de cette étude ont été distinguées les infections sanguines liées aux cathéters et les colonisations de cathéters. De plus, les 15 études analysées ont été classées selon leur qualité sur le plan méthodologique. Les résultats obtenus (figure 21) suggèrent une augmentation apparente des ILC ainsi qu'une tendance à l'augmentation des colonisations de cathéters lors de l'usage de CVC multi-lumières. Toutefois, des tests d'hétérogénéité des études ont été effectués et révèlent une grande variabilité au niveau des résultats obtenus. En définitive, lorsque l'on ne tient compte que des études de bonne qualité (essais contrôlés randomisés et études prospectives), la relation existant entre le taux d'infection et le cathétérisme multi-lumières diminue.



**Figure 21.** Forest plot portant sur les taux d'ILC (à gauche) et de colonisations de cathéters (à droite) en tenant compte de l'ensemble des études (en haut) et uniquement des études de haute qualité (en bas). Inspiré de Dezfulian et al. [80].

## **3.2. DISPOSITIFS DE PERFUSION MULTI-LUMIERES (OU PROLONGATEURS MULTI-VOIES)**

Le nombre de médicaments perfusés simultanément étant généralement plus important que le nombre de lumières, il est de plus en plus nécessaire de recourir à l'utilisation de dispositifs médicaux (DM) de perfusion multi-lumières.

### **3.2.1. Rampes de robinets**

Dans les montages complexes de perfusion, les rampe de robinets (ou rampes multi-voies) sont classiquement utilisées dans les services de soins, et ce afin de permettre la perfusion simultanée de plusieurs médicaments sur la même lumière de CVC. Les rampes de robinets sont constituées de deux à six robinets munis de connectiques Luer verrouillables. Les principales différences entre ces dispositifs réside dans la nature des matériaux utilisés (polycarbonate ou polyamide pour la rampe et PVC, PE, ou PVC/PE coextrudé pour le prolongateur), la longueur (de 50 à 200 cm) et le diamètre interne du prolongateur.

### **3.2.2. Prolongateurs courts à faible volume résiduel**

De nouveaux dispositifs de perfusion multi-lumières sont apparus depuis une dizaine d'années, se distinguant des rampes de robinets à plusieurs niveaux : la longueur, le diamètre interne et, par voie de conséquent, le volume interne, généralement réduit. L'intérêt est donc de réduire l'espace commun entre les médicaments perfusés simultanément.

De nombreux fournisseurs proposent des prolongateurs courts allant de 2 à 5 voies. Le prolongateur le plus communément rencontré est le tripode comportant trois lumières distinctes, ce qui permet de perfuser simultanément jusqu'à trois médicaments, tout en limitant leur contact jusqu'au CVC (figure 22).

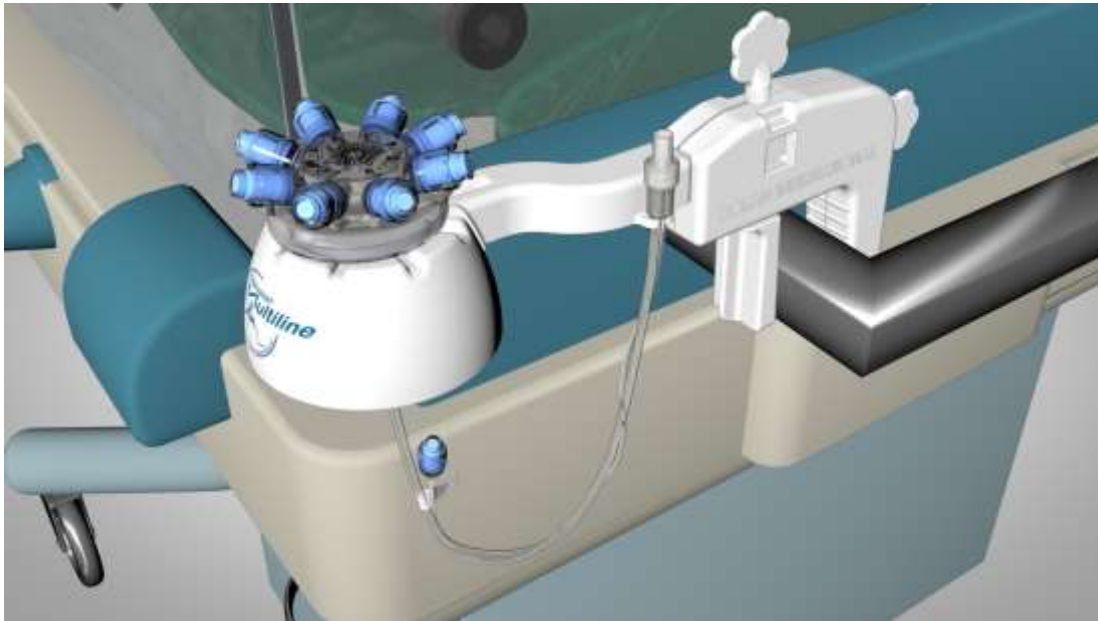


**Figure 22.** Exemple de prolongateur court Edelvaiss-CW3+® (Doran International). Le prolongateur est muni d'une valve anti-retour et de deux valves bidirectionnelles. Le dispositif présente 3 tubes en PE/PVC dont 2 ont un volume interne de 0,19 mL et un dont le volume interne est 0,54 mL.

Toutefois, les longueurs relativement courtes de ces prolongateurs impliquent une manipulation à proximité immédiate des raccords du cathéter nécessitant ainsi des mesures d'hygiène et un pansement adaptés afin de prévenir le risque d'infections liées au cathéter.

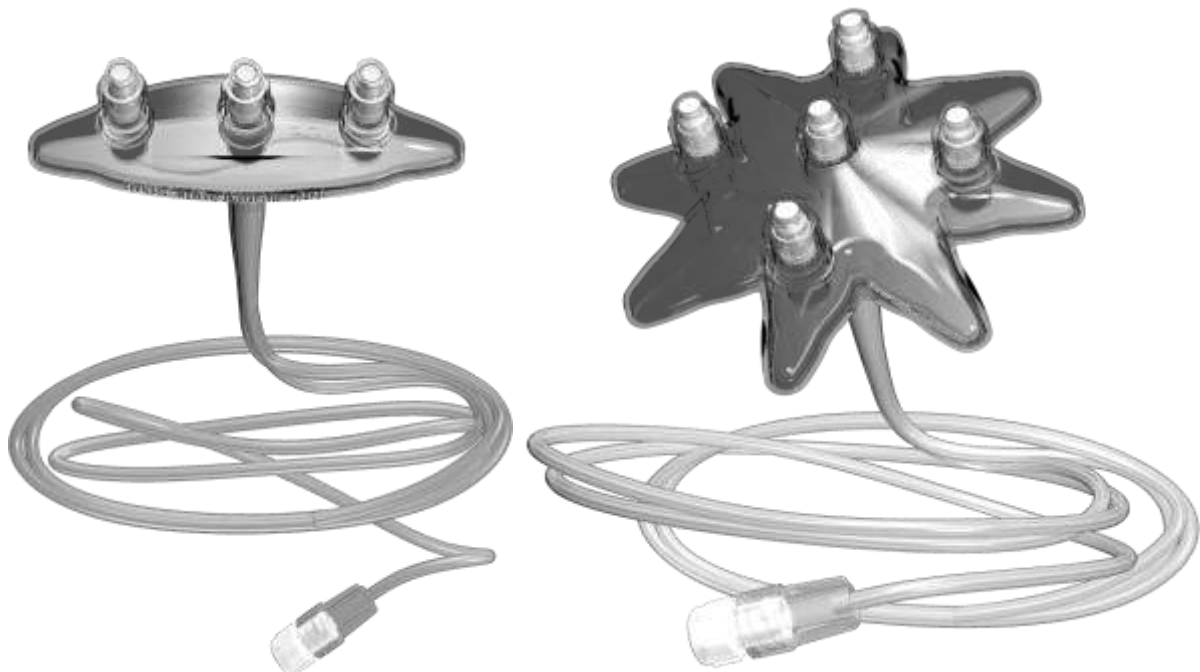
### 3.2.3. Prolongateurs longs à faible volume résiduel

C'est dans ce contexte qu'un nouveau DM de perfusion multi-lumières, marqué CE, a été mis sur le marché depuis fin 2011. Il s'agit de l'Edelvaiss Multiline® (Doran International, Toussieu-Lyon, France), dont la première version comporte huit accès (ML-8®) (figure 23). Ce prolongateur multi-lumières pré-rempli permet d'administrer jusqu'à sept médicaments et un véhicule de perfusion / solution d'hydratation simultanément et sans contact sur la même ligne. Ce principe est permis grâce à la présence de huit lumières distinctes regroupées en un seul tube de 150 cm. Chaque voie est ainsi reliée à une lumière spécifique située en périphérie du tube, dont le volume interne est très faible ( $V = 0,9$  mL). Une voie de haut débit (voie High Flow – HF,  $V = 2,9$  mL) est réservée au véhicule de perfusion ; celle-ci est reliée à une lumière spécifique située en périphérie et à une lumière centrale.



**Figure 23.** Photographie du dispositif Edelvaiss-Multiline® 8 voies (ML-8®) avec son support de fixation.

D'autres modèles ont été élaborés par la société, avec respectivement 3 et 5 voies d'accès, mais dont le principe reste identique (figure 24).

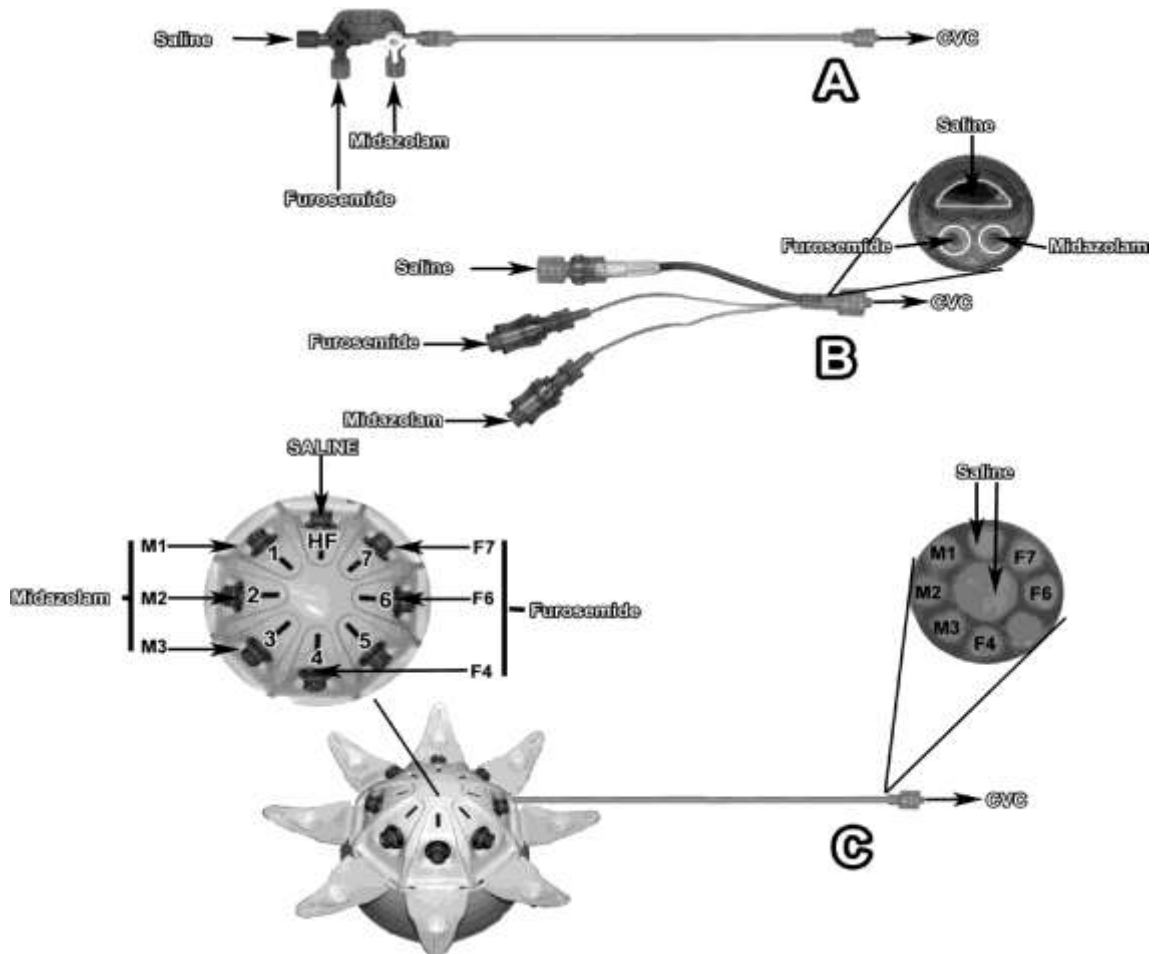


**Figure 24.** Photographie des deux dispositifs de perfusion multi-lumières Edelvaiss Multiline 3 voies (à gauche) et 5 voies (à droite), munis de valves unidirectionnelles et de tube multivoies d'une longueur de 150 cm.



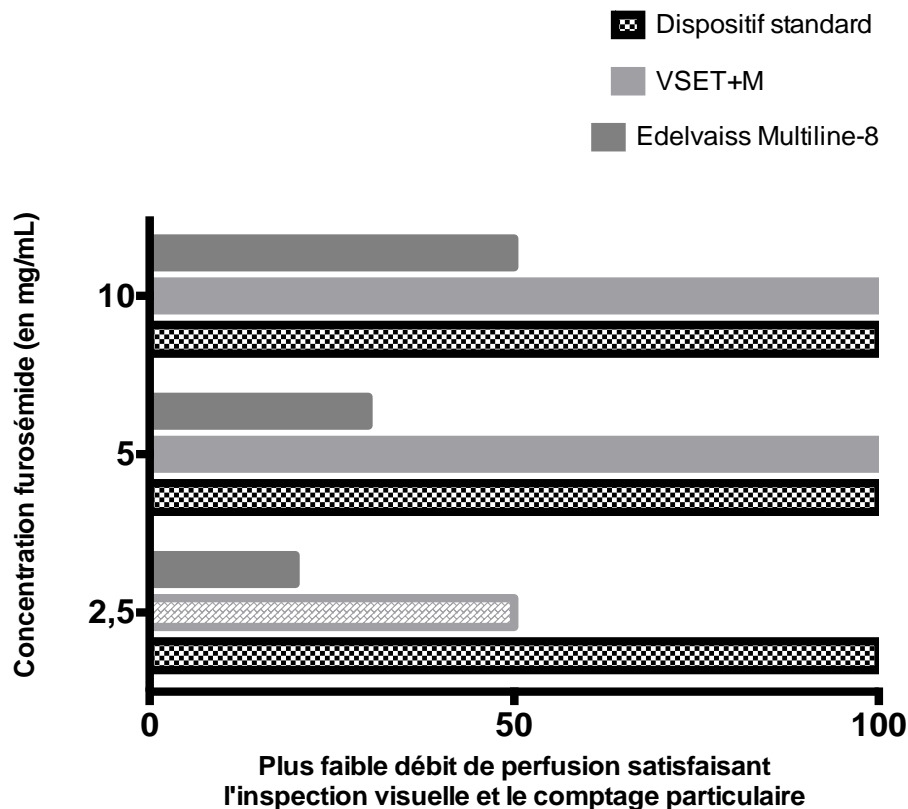
Ces dispositifs de perfusion multi-lumières ont fait l'objet de plusieurs études, portant notamment sur l'impact de leurs caractéristiques (réduction de l'espace commun des médicaments perfusés simultanément, présence de valves anti-retour) sur le débit massique des médicaments administrés dans le contexte de la multi-perfusion [81–85].

Récemment, Foinard *et al.* [86] ont évalué au travers d'une première étude expérimentale l'intérêt de l'utilisation des DM de perfusion multi-lumières sur l'apparition de phénomènes de précipitation lors de l'association de furosémide (utilisée à trois concentrations différentes) et de midazolam, connus pour être incompatibles sur le plan physico-chimique. Pour ce faire, les auteurs ont comparé deux dispositifs multi-lumières (*cf.* le tripode VSET+M<sup>®</sup> et l'Edelvaiss Multiline-8<sup>®</sup>) et un dispositif mono-lumière, à savoir la rampe de robinets classiquement utilisée dans les services de soins (figure 25). Les trois DM différaient dans leur conception et leur volume interne. L'évaluation des dispositifs reposait sur une inspection visuelle de la tubulure de perfusion afin d'objectiver l'apparition de tout précipité et un comptage particulière en cas d'absence d'incompatibilité visible à l'œil nu.



**Figure 25.** Représentations schématiques des DM de perfusion étudiés par Foinard *et al.* [85]. A, Dispositif standard (rampe de robinets). B, Dispositif tri-lumières (VSET+M<sup>®</sup>). C, Dispositif multi-lumières (Edelvaiss Multiline-8<sup>®</sup>). A noter que le dispositif tri-lumières VSET+M<sup>®</sup> n'est plus commercialisé actuellement (remplacé par la gamme CW+). Inspiré de Foinard *et al.* [86].

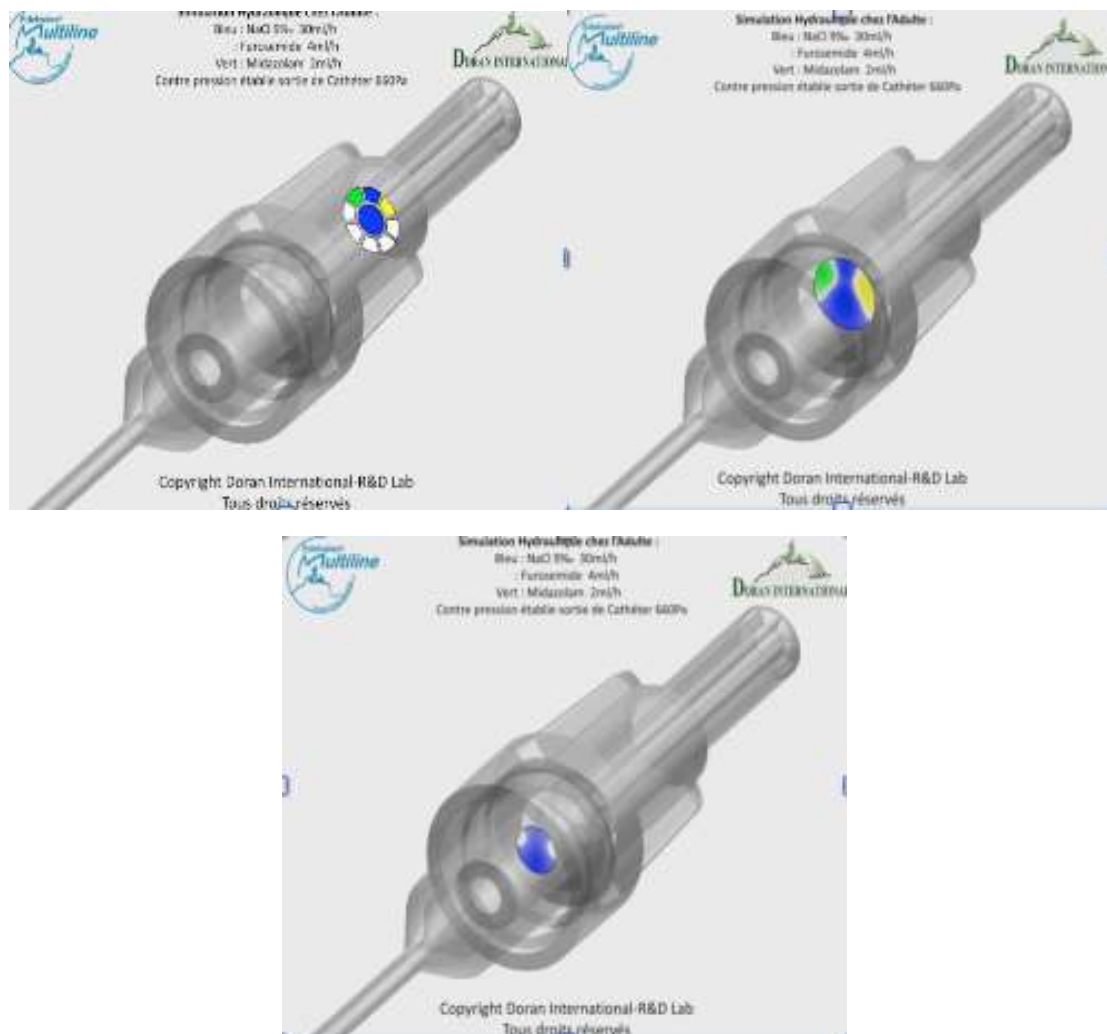
Lors de l'utilisation du dispositif standard, un précipité apparaissait, peu importe la concentration de furosémide utilisée. En revanche, leurs résultats montraient que l'utilisation de dispositifs de perfusion multi-lumières permettent, dans certaines conditions, de prévenir l'apparition de la précipitation se traduisant par une réduction significative des débits d'hydratation avec le dispositif Edelvaiss Multiline-8<sup>®</sup> (figure 26).



**Figure 26.** Résultats montrant les plus faibles débits de perfusion de SSI permettant de s'affranchir de toute réaction de précipitation, entre les trois DM de perfusion étudiés. Concernant le ML-8®, seule figure la combinaison de furosémide et de midazolam employant les accès les plus proches de la voie d'hydratation.

Cette étude a permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle 1) il existerait une diminution du temps de contact entre les médicaments incompatibles entre eux et 2) les conditions de leur mise en contact dans le cathéter affectent le niveau de production de particules issue de l'incompatibilité médicamenteuse. Concernant le deuxième point, la géométrie spécifique de la sortie du tube permet d'établir une dilution préalable de chaque médicament par la solution d'hydratation avant leur rencontre, ce qui permet de réduire la formation des particules au cours de la perfusion simultanée de médicaments incompatibles.

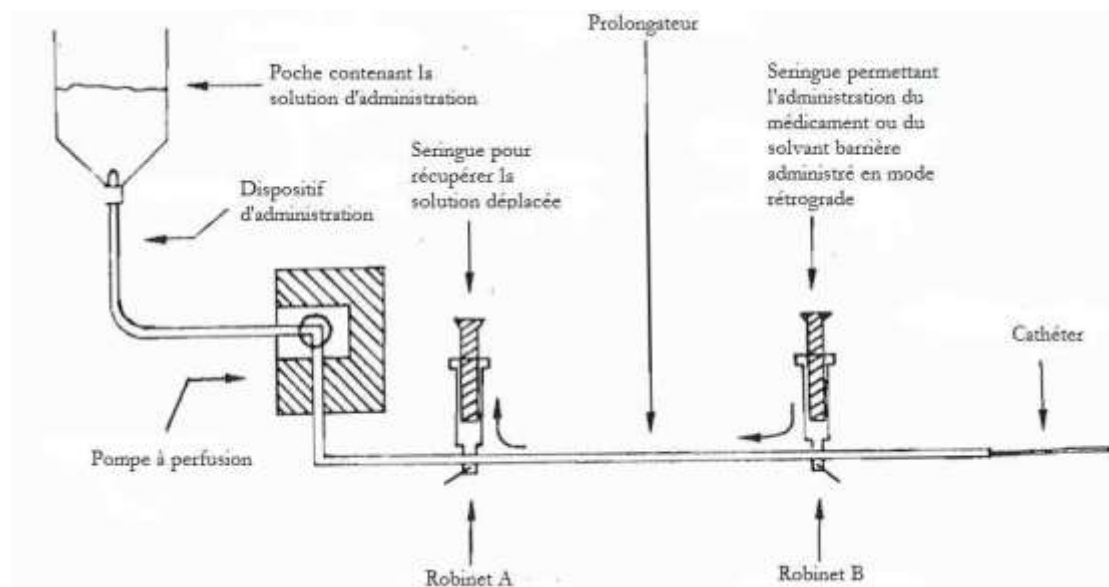
Une simulation informatique de la perfusion simultanée des deux produits utilisés au cours de l'étude est représentée dans la figure 27 ci-dessous, permettant de mieux comprendre le phénomène de dilution opéré sur les produits par le véhicule d'hydratation.



**Figure 27.** Confirmation de l'hypothèse de la prévention des incompatibilités médicamenteuses grâce à la géométrie interne du prolongateur multi-lumières, réalisée par la simulation informatique des flux hydrique et médicamenteux. Vert : midazolam, jaune : furosémide, bleu : SSI. Réalisé par le fabricant Doran International.

La prévention des incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse par la réalisation d'une « barrière hydrique » avait été évoquée dès le milieu des années 1980 [87,88]. Ainsi, Johnson *et al.* [87] ont utilisé la méthode basée sur l'administration de deux médicaments incompatibles par un système de perfusion IV rétrograde (figure 28). Les solutions incompatibles sont perfusés par un même point d'accès en prenant soin d'administrer entre deux une quantité de fluide qui permettra d'exercer le rôle de barrière hydrique, limitant ainsi le contact entre les produits. Grâce à cette méthode, les auteurs de l'étude sont parvenus à perfuser le bicarbonate de sodium et du chlorure de calcium en utilisant différents vecteurs d'hydratation (glucose, SSI et eau pour préparation injectable) sans occasionner de

précipité visible à l'oeil nu. Un volume de 2 mL d'hydratation suffisait à prévenir ce phénomène. Toutefois, cette méthode n'a pas été reprise en pratique clinique, vraisemblablement du fait des variations importantes du débit massique des médicaments qu'elle induit.



**Figure 28.** Montage de perfusion IV rétrograde utilisé pour prévenir les incompatibilités physico-chimiques au cours de la perfusion. Les solutions médicamenteuses incompatibles sont administrées par le robinet B (2 x 2 mL). Entre chaque administration, un volume d'environ 2 mL d'hydratation exerce un effet de barrière hydrique entre les 2 médicaments incompatibles. Inspiré de Johnson *et al.* [87].

## 4. FILTRATION EN LIGNE

Afin de prévenir la perfusion de particules liées aux incompatibilités physico-chimiques, l'utilisation de filtres en ligne de perfusion peut être une solution, en particulier dans les services de néonatalogie et de pédiatrie. Ces dispositifs médicaux peuvent être prémontés sur les dispositifs de la ligne de perfusion ou disponibles séparément.

Les filtres en ligne peuvent intervenir à plusieurs niveaux dans le processus de sécurisation du circuit du médicament :

- lors de la préparation des médicaments injectables. La filtration peut être utile afin de prévenir la perfusion potentielle de particules qui seraient présentes dans les produits injectables (débris de septum lors du passage de l'aiguille, verre, cristaux de médicaments, etc.) ;
- lors de l'administration IV d'un seul médicament, en intercalant le filtre entre le médicament et le patient ;
- et/ou lors de l'administration IV de plusieurs médicaments. A ce stade, le filtre permet de diminuer l'administration d'éléments nuisibles tels que l'air, les micro-organismes, les endotoxines ou les précipités de médicaments.

Sur le marché hospitalier, on distingue plusieurs catégories de filtres, dont la performance va dépendre d'un certain nombre de caractéristiques, telles que la porosité, le seuil de rétention, l'efficacité, la résistance à la pression, le relargage de résidus et la sélectivité [89].

Leurs caractéristiques (hormis leur efficacité) sont précisées dans la norme ISO 8536-11.

## **4.1. CARACTERISTIQUES DES FILTRES**

### **4.1.1. Porosité**

La porosité des membranes de filtration, déterminée par le point de bulle, correspond au rapport entre le volume total des vides et volume apparent du réseau. Il existe plusieurs types de filtres de perfusion à 0,2 µm. Ces filtres sont utilisés afin de filtrer des solutions médicamenteuses et permettent d'assurer aux patients une protection contre l'administration de particules. De plus, ces filtres offrent une action stérilisante vis-à-vis des micro-organismes et, du fait de la présence d'une membrane hydrophobe, éliminent les bulles d'air.

Des filtres en ligne sont disponibles sur le marché avec des membranes dont la porosité est de 1,2  $\mu\text{m}$ . Ceux-ci sont destinés à filtrer les émulsions telles que la NP totale, ou certains médicaments (propofol, étomidate) et assurent une rétention particulière. En revanche, les filtres à 1,2  $\mu\text{m}$  ne permettent pas une protection vis-à-vis des micro-organismes.

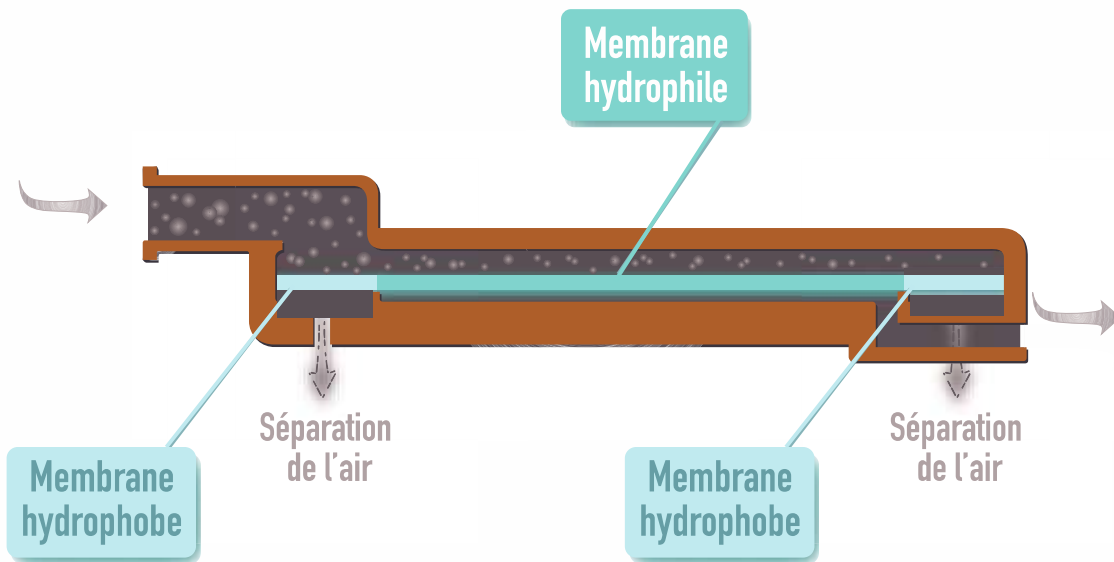
D'autres filtres existent avec des porosités de 5  $\mu\text{m}$  et 15  $\mu\text{m}$ , mais ne sont que rarement utilisés en clinique.

#### **4.1.2. Membranes filtrantes**

Les filtres en ligne de perfusion sont généralement constitués de plusieurs parties :

- une connectique d'entrée luer verrouillable (luer-lock) (femelle) ;
- une chambre, composée de membranes de filtration hydrophile (dont la porosité varie entre 0,22  $\mu\text{m}$  et 1,2  $\mu\text{m}$ ) et hydrophobe 0,22  $\mu\text{m}$  ;
- et d'une connectique de sortie luer-lock (mâle).

Les matériaux utilisés dans la composition des membranes filtrantes doivent être compatibles avec les médicaments et mélanges nutritifs utilisés. Ils sont de natures différentes et peuvent être classés selon leurs propriétés hydrophiles ou hydrophobes. Les membranes hydrophiles ont pour fonction de retenir les particules, bactéries et endotoxines, tandis que les membranes hydrophobes permettent de laisser s'échapper l'air par l'intermédiaire des événements (figure 29).



**Figure 29.** Principe de fonctionnement d'un filtre liquide. Le schéma montre l'arrivée du liquide (contenant les particules et les bulles d'air) à gauche. La membrane hydrophobe permet l'élimination de l'air tandis que la membrane hydrophile assure la rétention particulaire. Inspiré de Legros *et al.* [89].

Jusqu'à la fin des années 1980, les membranes hydrophiles de filtres étaient constituées principalement de fibres de cellulose. Plusieurs types de membranes cellulosiques peuvent être employés : le nitrate et l'acétate de cellulose, qui se caractérisent par une résistance au débit élevé grâce à leur structure symétrique, et la cellulose régénérée, de structure asymétrique, qui nécessite un renforcement par des fibres non tissées.

De nouvelles membranes hydrophiles ont fait depuis leur apparition et se retrouvent majoritairement dans la composition des filtres en ligne et autres dispositifs de perfusion. Ainsi, on retrouve le Nylon 66<sup>®</sup> (Ultipor<sup>®</sup>), le Nylon N66<sup>®</sup> (Posidyne<sup>®</sup>), le polyethersulfone (PES), le polyéthylène, le polyamide ou le polycarbonate.

Les membranes hydrophobes des filtres sont essentiellement constituées de fibres de polytétrafluoroéthylène (PTFE), dont le rôle principal est de filtrer l'air.



## 4.2. INCOMPATIBILITES ENTRE FILTRES POUR PERFUSION ET MEDICAMENTS

Actuellement, il n'existe aucune recommandation portant sur la compatibilité entre les filtres et les médicaments. Les cliniciens peuvent retrouver les informations relatives à la compatibilité médicamenteuse dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ou les données issues des fournisseurs, mais également dans les ouvrages de référence tel que le Trissel [74].

Tous les médicaments ne peuvent pas être filtrés en raison du risque de fixation du principe actif sur la membrane de filtration, en raison de leur structure polymérique. Ce risque est d'autant plus élevé lors de l'administration de médicaments à très faible concentration. Les mécanismes d'interactions et de fixation sont décrits par Legros *et al.* [89] :

- la possibilité d'échanges ioniques entre les groupements carboxyliques et hydroxyle acides des médicaments et la cellulose composant les membranes de filtration ;
- des interactions entre les groupements polaires des médicaments et hydroxyles de la cellulose ;
- et des interactions entre les groupements apolaires des médicaments (généralement hydrocarbonée) et les parties linéaires de la cellulose.

Plusieurs médicaments sont ainsi bien identifiés comme n'étant pas filtrables par des filtres de porosités 0,22  $\mu\text{m}$ . De manière générale, ils concernent les suspensions, les solutions micellaires ou liposomales et certains médicaments caractérisés par une viscosité importante (tableau VII).

**Tableau VII.** Liste des médicaments incompatibles avec une filtration 0,22 µm. Liste non exhaustive.

Nature des médicaments	Exemples
Suspensions, solutions micellaires ou liposomales	Vitamine K1 (phytoménadione) Amphotéricine B liposomale (Ambisome®)* Amphotéricine B (Fungizone®)*
Certains médicaments du fait de leur viscosité ou du risque d'absorption sur le filtre	Albumine humaine (Vialebex®, Albax®) Phénobarbital (Gardéнал®) Immunoglobulines humaines (Privigen®, Kiovig®, etc.) Anticorps monoclonaux : rituximab (Mabthera®), eculizumab (Soliris®) Insuline diluée < 1 UI/mL Digitoxine Vincristine Cloxacilline Gentamicine
Médicaments dérivés du sang <sup>3</sup>	Facteurs de la coagulation : eptacog alpha (Novoseven®, Kogenate®, Advate®, Helixate®), facteur XIII humain (Fibrogammin®)

\* La suspension reconstituée d'amphotéricine B est instillée avec un filtre de porosité 5 µm fourni par le fabricant. En revanche, la suspension ne doit pas être filtrée avec un filtre < 1 µm lors de la perfusion « in-line ».

De nombreux médicaments sont concernés par leur fixation aux membranes filtrantes : des cas ont été décrits avec la digitoxine, la vincristine, la cloxacilline ou la gentamicine [90]. Pour cette dernière molécule, l'étude menée *in vitro* [90] avait notamment évalué l'impact du positionnement du filtre (horizontal ou vertical), le débit de perfusion employé et le type de filtre dans la quantité de principe actif réellement administrée à la sortie du filtre. Ainsi, après 3 heures de perfusion IV

<sup>3</sup> Comprend également le plasma frais congelé et les concentrés de plaquettes.

lente, 86% de la dose de gentamicine administrée était restée fixée à la membrane de filtration.

### **4.3. PLACE DE LA FILTRATION EN LIGNE DANS LE CONTEXTE DE LA PERFUSION IV**

Pendant de nombreuses années, la place des filtres en ligne pour perfusion a longtemps été remise en cause avec, d'une part ses ardents défenseurs et, d'autre part, ses détracteurs. Plusieurs problèmes leur sont imputés : cas de perturbation de débit de perfusion ou d'encrassement, de rétention d'antibiotiques, de micro-précipitation ou étant responsable d'alarmes d'occlusion lors de l'utilisation de pompes ou pousse-seringues électriques. De plus, l'impact de la contamination particulière des perfusions ne constitue pas, à l'heure actuelle, une grande priorité en clinique. Malgré les connaissances acquises quant à leurs fonctions d'ultime barrière contre l'administration de particules, micro-organismes ou d'air, la présence de pompes pour perfusion munies d'alarme pour l'air et leur coût représentent un frein à leur utilisation en routine. De plus, peu d'études ont évalué leur impact pharmaco-économique.

#### **4.3.1. Sur le plan infectieux**

L'action stérilisante des filtres en ligne pour perfusion a été un sujet à controverse, ayant eu un retentissement sur l'intérêt de leur utilisation. En effet, en 2006, la revue Cochrane [91] conclue à l'absence de preuve suffisante pour recommander l'utilisation des filtres en ligne afin de prévenir la morbidité et la mortalité chez les nouveau-nés. Toutefois, cette méta-analyse présente quelques limites, en particulier en ne tenant pas compte les sources d'infections chez les patients (sondes endotrachéales, urinaires, inhalation, etc.). De plus, il convient de tenir compte de la porosité et de la nature des membranes filtrantes [92,93]. En effet, dans leur étude, Baumgartner *et al.* [92] ont évalué différents filtres composés de

cellulose, de polyacrylate, de polypropylène, de polyéthylène ou de Posidyne® (Nylon N66) durant une perfusion continue de 96 heures pendant laquelle des inoculum d'endotoxines d'*Echerichia coli* ont été injectés. Leurs travaux ont permis de montrer que seule les membranes de filtration composées de Posidyne® étaient capables de retenir les endotoxines. Les autres membranes relarguaient ces éléments dès l'injection d'*E. coli*.

En conclusion, des études sont encore nécessaires pour conclure sur cet aspect. Ajouter ces dispositifs dans un montage de perfusion pour cette indication présente un intérêt encore mal identifié.

#### **4.3.2. Sur le plan particulière**

La mise en évidence de l'intérêt des filtres en ligne pour perfusion s'accroît de jour en jour, au fil des études menées à ce sujet. On note en effet un regain d'intérêt, depuis quelques années, sur l'impact de l'administration de particules au cours de la perfusion.

Comme évoqué précédemment (Chapitre 3 – Conséquences cliniques des particules ; pages 48-57), les particules peuvent avoir des conséquences cliniques non négligeables pour le patient. Plusieurs études ont montré l'intérêt des filtres. Citons celle de Van Lingen *et al.* [94] menée chez des nouveau-nés et ayant démontré une réduction du risque de complications majeures telles que les thromboses ou sepsis. Plus récemment, l'équipe allemande de Hanovre s'est beaucoup intéressée à l'impact de la filtration en ligne en termes de complications chez les enfants [22,55,56,95] : ainsi, une diminution significative du risque de complications générales (respiratoire, rénale et hématologique) et de SIRS a été mise en évidence par les auteurs.

Dans les services de soins, la NP est usuellement administrée de façon concomitante avec des médicaments sur une même voie veineuse, voire directement mélangée avec les produits médicamenteux, ce qui peut conduire à des problèmes d'incompatibilités. En 2010, une étude conduite dans un service de soins intensifs en

néonatalogie a déterminé que près de 90% des médicaments perfusés simultanément avec la NP étaient considérés comme incompatibles, bien souvent en raison d'un manque de données [96]. Ainsi, dans le contexte de la NP, il existe quelques recommandations portant sur l'usage des filtres en ligne dans les services de néonatalogie et de pédiatrie. La société savante américaine ASPEN a rédigé en 1998 des recommandations sur les formulations de NP (actualisées en 2004), où une section est entièrement consacrée à la filtration en ligne des mélanges de NP. Les deux recommandations pratiques suivantes ont été émises :

- un filtre 0,2  $\mu\text{m}$  doit être utilisé sur les mélanges binaires (solutions aqueuses). Un filtre 1,2  $\mu\text{m}$  à 5  $\mu\text{m}$  doit être utilisé pour les mélanges ternaires de NP (émulsions lipidiques). Alternativement, un filtre 1,2  $\mu\text{m}$  doit être utilisé pour tous les mélanges de NP ;
- un filtre qui se bloque durant l'administration de NP est un indicateur de problème et il peut être remplacé mais ne jamais être retiré complètement.

En 2005, les sociétés savantes européennes, l'ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) et l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), ont émis des recommandations sur la NP en pédiatrie dans lesquelles l'utilisation des filtres est recommandée lors de la NP à l'hôpital et à domicile [97].

De même, un arrêté du 18 juin 2014 [98] émanant du ministère des affaires sociales et de la santé recommande l'usage des filtres antiparticulaires chez l'adulte en cas de NP prolongée (supérieure à douze semaines) et chez l'enfant, de manière systématique, selon le principe de précaution.

## **5. QUELS ROLES POUR LE PHARMACIEN ?**

---

La formation pharmaceutique permet d'offrir un bagage scientifique complet dans le domaine de la chimie du médicament, ce qui n'est pas le cas des autres professions de la santé. Les étudiants en pharmacie reçoivent une formation avancée en chimie pharmaceutique au cours de leurs études, avec un approfondissement tout particulier sur les réactions acido-basiques. Cependant,

force est de constater, pour la plupart d'entre eux, qu'appliquer ces connaissances au service de la prise en charge du patient est compliqué. Notre capacité à prévoir le comportement des acides organiques et des bases en solution est néanmoins cruciale pour la bonne utilisation des médicaments, et les pharmaciens sont particulièrement attendus sur ce sujet.

Un très bon exemple d'intervention pharmaceutique dans le domaine de la chimie pharmaceutique est illustré par 98 VF [99]. Il s'agit d'un patient pour lequel est diagnostiquée une intoxication aigue au phénobarbital. Cette molécule étant un acide faible non ionisé dont le pKa est fixé à 7,40, sa base conjuguée se présente sous forme anionique.

Dans cet exemple, l'urine du patient est à pH acide (5,40). Roche détaille le concept auquel doit se soumettre l'étudiant en pharmacie ou le pharmacien afin de résoudre le problème :

- le patient a besoin d'une excrétion urinaire rapide du phénobarbital ;
- la forme conjuguée excrétée est alcaline et doit être ionisée ;
- cette base conjuguée prédomine dans un environnement alcalin ;
- par conséquent, il est nécessaire de recourir à une alcalinisation des urines pour traiter cette intoxication.

Puis, dans un second temps, est exposé le problème sous forme mathématique.

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \left[ \frac{:\text{B}}{\text{H}:\text{B}} \right]$$

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log i/u \quad (i = \text{acide ionisé}, u = \text{base non ionisée})$$

$$\text{Si pH } 5,40 : \text{pH} - \text{pKa} = -2 = \log i/u : i/u = 1/100 \text{ (point initial)}$$

$$\text{Si pH } 4,40 : \text{pH} - \text{pKa} = -3 = \log i/u : i/u = 1/1000 \text{ (diminution de l'excrétion)}$$

$$\text{Si pH } 6,40 : \text{pH} - \text{pKa} = -1 = \log i/u : i/u = 1/10 \text{ (augmentation de l'excrétion)}$$

Le patient aura ainsi recours à une alcalinisation des urines, notamment par l'utilisation de bicarbonate de sodium.

Un autre exemple peut concerner les problèmes de solubilité des médicaments. En effet, lorsque la solubilité d'un médicament dans un solvant donné est dépassée, peut se produire un phénomène de sursaturation, conduisant à une précipitation. Citons l'exemple du mannitol qui se présente à deux concentrations différentes sur le marché : 10 et 20 %.

La solution de mannitol 10 % est stable. En revanche, la solution de mannitol 20 % est à la limite de la solubilité (proche de la sursaturation). Ainsi, toute température inférieure à 15°C peut entraîner la précipitation du produit. Il peut être donc nécessaire de chauffer préalablement le mannitol au bain-marie afin d'éviter ces problèmes de solubilité. De plus, le pharmacien doit promouvoir l'usage des filtres en ligne lors de l'administration de ce produit.

En milieu hospitalier, les questions d'incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse sont souvent complexes. Les éléments théoriques et pratiques permettent de sensibiliser le personnel soignant et de prévenir ces problèmes lors de la mise en place d'un traitement médicamenteux. Afin de résoudre ces problèmes, il est donc nécessaire de procéder par étapes et en collaboration avec le pharmacien hospitalier :

- réflexion théorique
- expérience et résultats cliniques
- favoriser la prudence en cas d'absence de données
- établir des fiches pour les médicaments courants
- et faire des tests de laboratoire si nécessaire.

Pour conclure, il est également important que le pharmacien hospitalier apporte ses connaissances quant aux différentes solutions techniques à apporter afin de prévenir le risque d'incompatibilités médicamenteuses. Comme évoqué précédemment, ces solutions consistent en l'utilisation de dispositifs tels que les filtres en ligne pour perfusion ou les dispositifs de perfusion multi-lumières.

# METHODES DE DETECTION DES PARTICULES

---

---

Au vu des complications potentiellement graves causées par la présence de particules d'origine médicamenteuse, les autorités ont réellement pris conscience de l'intérêt et de l'importance de mettre en place des contrôles portant sur l'ensemble des produits injectables destinés à une administration par voie parentérale. Dès les années 1930, le Formulaire National américain imposait que toute solution injectable devait être pratiquement exempte de toute forme de précipité, turbidité ou autre phénomène lié à une incompatibilité physico-chimique. Cette définition a évolué et se retrouve finalement dans la plupart des Pharmacopées, en particulier américaine, japonaise et européenne.

Pour l'ensemble des expérimentations menées au cours des différents travaux, nous avons uniquement pris en considération les spécifications de la Pharmacopée européenne.

## 1. DETECTION DES PARTICULES VISIBLES A L'ŒIL NU

---

### 1.1. SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

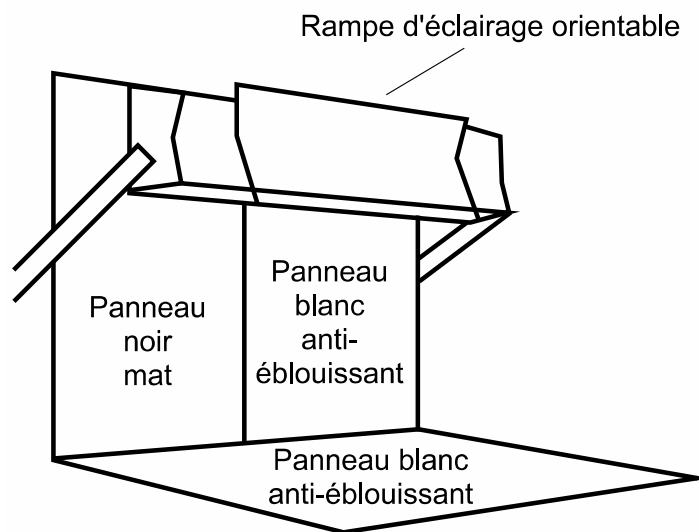
L'inspection visuelle des préparations injectables et des préparations pour perfusion, ou « mirage », est un essai qui consiste à identifier de manière systématique toute contamination particulaire. Cet essai porte sur une évaluation visuelle, simple, de la qualité des solutions parentérales. L'identification de particules visibles à l'œil nu est décrite dans la monographie 2.9.20 de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) [100].

Pour l'inspection visuelle des particules, les spécifications de la Ph. Eur. sont très peu développées. Elles stipulent notamment que les solutions injectables



doivent être « limpides et pratiquement exemptes de particules ». Toute la limite de cette définition réside dans le terme « pratiquement exemptes » qui peut faire l'objet d'interprétations. L'utilisation de ce terme se justifie par l'impossibilité statistique de parvenir à une contamination particulaire nulle.

L'appareillage prévu par la Ph. Eur. prévoit un poste d'observation qui comprend un panneau noir vertical et un panneau blanc anti-éblouissant positionné verticalement à côté du panneau noir. On retrouve également une rampe d'éclairage comportant une source de lumière blanche dont l'intensité est comprise entre 2000 et 3750 lux (figure 30).



**Figure 30.** Schéma représentant la table de mirage utilisée pour la détection des particules visibles. Inspiré de la Pharmacopée européenne [100].

Le récipient à analyser (seringue, tubulure ou autre) doit être préalablement agité avec précaution, en veillant à éviter la formation de bulles d'air, puis observé contre le panneau blanc et le panneau noir pendant 5 secondes.

## 1.2. LIMITES DE LA DETECTION DES PARTICULES VISIBLES SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

En milieu hospitalier, l'inspection visuelle des particules visibles est effectuée manuellement par des opérateurs, ce qui constitue une source non négligeable de variabilités inter- et intra-individuelles en raison de nombreux facteurs pouvant affecter cette inspection. Ainsi, le contrôle visuel des solutions injectables ou de la perfusion est un concept subjectif et, faisant appel aux performances individuelles des opérateurs.

Une des problématiques rencontrées est de définir le seuil de taille particulaire à partir duquel une particule est considérée comme étant visible. Il est communément admis que l'œil humain est capable de détecter des particules dont la taille est supérieure à 50  $\mu\text{m}$ . Toutefois, l'étude de Melchore JA [101] a montré la probabilité de détecter des particules de 50  $\mu\text{m}$  était pratiquement nulle. L'auteur suggère que l'œil humain peut détecter dans environ 40 % et 100 % des cas les solutions contenant des particules de plus de 100  $\mu\text{m}$  et 200  $\mu\text{m}$ , respectivement (figure 31).

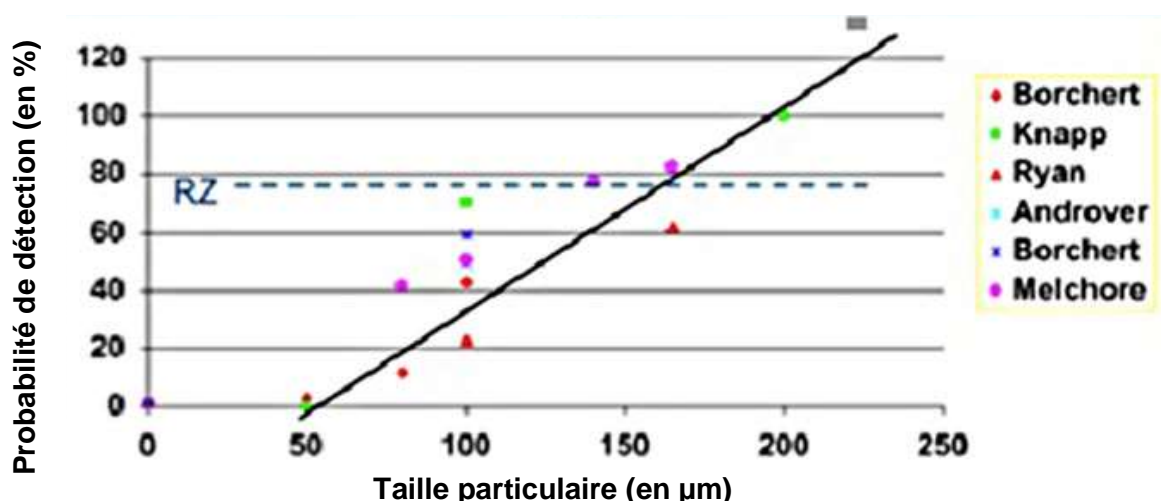


Figure 31. Performances de l'inspection visuelle des particules. Inspiré de Melchore A [101].

La performance de l'inspection visuelle des particules dépend de nombreux facteurs, tels que le type et l'intensité de l'éclairage lumineux, la durée de l'inspection visuelle, la clarté et le volume du récipient, mais également les caractéristiques des particules (nature, taille, charge, index de réfraction, etc.). Concernant les opérateurs, plusieurs facteurs interviennent aussi, par exemples son acuité visuelle, son expérience ainsi que des facteurs psychologiques (stress) et la fatigue qui constitue notamment un facteur important lors de l'inspection visuelle.

Il est donc nécessaire de prendre en considération l'ensemble des paramètres pouvant affecter les performances de l'inspection visuelle et, par conséquent, nuire à la qualité du contrôle particulaire.

## **2. DETECTION DES PARTICULES NON VISIBLES A L'ŒIL NU**

---

### **2.1. SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE**

Pour la détection des particules dites non visibles à l'œil nu, deux procédés sont spécifiés par la monographie 2.9.19 de la Ph. Eur. [102] : la méthode 1, reposant sur le comptage des particules par blocage (ou extinction) de la lumière, et la méthode 2 qui consiste en un comptage des particules par microscopie optique. Toutefois, la Ph. Eur. recommande l'utilisation de la méthode 1 pour la recherche des particules non visibles dans les préparations injectables et les préparations pour perfusion. Lorsque la méthode 1 n'est pas applicable (cas des préparations à faible limpidité ou à forte viscosité), l'essai de comptage particulaire est réalisé selon la méthode 2.

### **2.1.1. Essai de comptage des particules par blocage de la lumière (méthode 1)**

Le comptage des particules non visibles par blocage de la lumière repose sur le principe de l'interception d'un rayon lumineux, ce qui permet de déterminer automatiquement la taille des particules et le nombre de celles-ci par taille. Le compteur dispose d'une source lumineuse (diode laser) qui éclaire un volume dit sensible<sup>4</sup>. En cas d'absence de particules, l'intensité du faisceau lumineux émis est projetée à 100 % sur un détecteur. Lorsqu'une particule coupe la trajectoire du faisceau lumineux, celle-ci absorbe une partie de l'intensité émise : il y a donc une baisse de l'intensité reçue par le détecteur et c'est une diminution d'intensité qui est mesurée et qui correspond à la taille de la particule. L'intensité lumineuse reçue par le photodétecteur est transformée en courant électrique et le compteur lit le signal comme une impulsion en tension. Plus la particule est de grande taille, plus l'amplitude du signal est élevée. Préalablement aux tests, l'appareil utilisé pour le comptage doit être étalonné à l'aide de substances de référence, consistant en des dispersions de particules sphériques de taille connue et comprise entre 10 et 25 µm.

Avant la réalisation du comptage particulaire, il est nécessaire de mélanger le contenu de l'échantillon par 20 retournements successifs et lents du récipient, puis de laisser reposer le mélange pendant 2 minutes afin de s'affranchir de la présence éventuelle de bulles (pouvant être générées au moment de l'agitation). Le volume minimal requis pour le comptage particulaire est fixé à 25 mL.

L'analyse tient compte de deux catégories d'échantillons : 1) les préparations parentérales conditionnées en récipients de grand volume ( $V > 100$  mL) et 2) les préparations parentérales conditionnées en récipients de petit volume ( $V < 100$  mL) pour lesquels les seuils de contamination particulaire diffèrent.

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

---

<sup>4</sup> Le volume sensible « View-volume » est le volume, dans la cellule de comptage, où le faisceau laser coupe le chemin de l'échantillon.

Au cours de ce travail de thèse, le comptage des particules non visibles selon la Ph. Eur. a été effectué à l'aide du compteur de particules APSS-2000® (PMT, France). Le système se compose d'un échantillonneur par seringue, d'un spectromètre à opacité de lumière Liquilaz® E20P et d'un logiciel d'exploitation SamplerSight-Pharma®. Le compteur APSS-2000 permet une mesure des particules comprises entre 2 µm et 125 µm.

**Tableau VIII.** Exigences des seuils des particules non visibles selon la Pharmacopée européenne (monographie 2.9.19).

<b>Caractéristiques</b>	<b>Spécifications de la Pharmacopée européenne</b>
Nombre de mesures*	4*
Volume échantillonné	≥ 5 mL
<b>SVI</b>	
Particules ≥ 10 µm	≤ 6000 par conteneur
Particules ≥ 25 µm	≤ 600 par conteneur
<b>LVI</b>	
Particules ≥ 10 µm	≤ 25 par mL
Particules ≥ 25 µm	≤ 3 par mL

SVI : Injectables petit volume (Small volume injectable) ; LVI : injectables grand volume (large volume injectable).

\* Au total, 5 mesures sont effectuées lors de l'analyse particulaire. La Ph. Eur. préconise de ne pas tenir compte de la 1<sup>ère</sup> mesure dans le calcul du nombre moyen de particules.

### **2.1.2. Essai de comptage des particules au microscope optique (méthode 2)**

La méthode de comptage secondaire des particules non visibles consiste en la microscopie optique, permettant de définir les caractéristiques physiques des particules. La Ph. Eur. décrit la méthode 2, avec notamment l'utilisation d'un

microscope binoculaire, un dispositif de filtration pour retenir la contamination particulaire et une membrane de filtration.

Le principe de l'interprétation du comptage reste identique à celui décrit précédemment.

### **2.1.3. Différences entre le compteur optique et la microscopie**

La microscopie optique permet la mesure d'une image statique des particules. Leur dimensionnement peut être obtenu selon diverses procédures (diamètre de Frenet Martin, etc.). A l'opposé, l'utilisation d'un compteur optique détecte les particules selon leur orientation et leur déplacement. La mesure s'effectue dans une zone dite sensible et l'appareil doit être étalonné.

Les sources d'erreurs possibles peuvent être dues au phénomène de « coïncidence optique » (deux particules présentes ensemble dans la zone sensible), au volume mesuré et à diverses interférences (émulsions, présence de bulles d'air). Le débit de l'échantillon est également important. En effet, il influe sur la vitesse de passage des particules et donc sur l'amplitude de l'impulsion générée. Il est donc nécessaire de toujours travailler au débit nominal de l'appareil.

## **2.2. SELON DES METHODES ALTERNATIVES**

### **2.2.1. Limites des méthodes de référence**

Actuellement, les méthodes de référence portant sur le comptage des particules non visibles sont celles décrites par la Ph. Eur. (cf. méthodes optiques). Toutefois, ces méthodes ont été initialement mises en place pour le contrôle qualité

des préparations destinées à un usage parentéral, mais ne sont pas du tout adaptées et efficaces pour le comptage dynamique des particules au cours de la perfusion. De plus, les techniques de comptage basées sur le principe du blocage de la lumière sont limitées à la mesure du diamètre EQPC, correspondant à la surface projetée d'une sphère équivalente. Il est donc impossible de différencier les particules réelles d'autres éléments tels que les bulles d'air ou des fibres.

### **2.2.2. La diffraction laser**

De nouvelles techniques de détection particulaire ont fait leur apparition. Actuellement, la diffraction laser (DL) est l'une des techniques largement employées pour l'analyse particulaire. La DL permet de mesurer les distributions granulométriques des particules en mesurant la variation angulaire de l'intensité lumineuse diffusée lorsqu'un faisceau laser traverse un échantillon de particules dispersées.

La DL repose sur la théorie de diffusion de la lumière de Lorenz-Mie (ou Mie) qui concerne toutes les tailles particulaires. Ce modèle complexe tient compte de la diffraction et de la diffusion de la lumière autour de la particule dans son milieu et son utilisation ne peut se faire qu'en présence de particules de géométries symétriques (sphériques). Ainsi, la DL se base sur un modèle sphérique équivalent en volume (EQPC) et suppose de connaître les propriétés optiques de l'échantillon mesuré et du dispersant. Cependant, dans le contexte de la perfusion IV, les particules sphériques ne représentent qu'une infime part des particules.

Une autre approche consiste à utiliser l'approximation de Fraunhofer qui ne nécessite pas de connaître les propriétés optiques de l'échantillon. Toutefois, cette méthode impose l'analyse de particules sphériques de grande taille (généralement  $\geq 60 \mu\text{m}$ ), ce qui limite son utilisation.

### **2.2.3. Diffusion dynamique de la lumière**

D'autres méthodes peuvent être utilisées. On retrouve ainsi la diffusion dynamique de la lumière (DLS) qui met en jeu les mouvements browniens des particules en suspension, engendrant la diffusion de la lumière laser à différentes intensités. L'analyse des fluctuations d'intensité permet d'obtenir la vitesse du mouvement brownien et, par conséquent, la taille des particules à l'aide de la relation de Stokes-Einstein.

Cette technique de comptage particulaire ne concerne que les particules de très petites tailles (de l'ordre du nm, voire quelques  $\mu\text{m}$ ).

### **2.2.4. Analyse par comptage Counter**

Cette technique, datant des années 1950, est largement utilisée pour les analyses particulaire. L'instrument de comptage est équipé d'un tube présentant un orifice, qui est placé dans la solution à analyser. Cette solution est faiblement chargée en particules. Deux électrodes, disposées à l'intérieur et à l'extérieur de l'orifice, vont générer un courant électrique au contact de l'échantillon. Les particules vont ainsi produire un changement d'impédance ou de résistance, ce qui va permettre de les caractériser. En effet, la valeur de l'impédance mesurée est proportionnelle au volume de la particule.

### **2.2.5. Analyse par le système de comptage Qicpic®**

Pour caractériser plus précisément les particules au cours de la perfusion IV, l'analyse dynamique des images (DIA) offre un avantage car les particules peuvent être analysées au cours de leur mouvement dans les fluides. Récemment, un nouvel instrument basé sur la DIA, le Qicpic®, a été développé par la société Sympatec



GmbH (Clausthal-Zellerfeld) et permet la capture d'images de particules en mouvement durant la perfusion (figure 32).



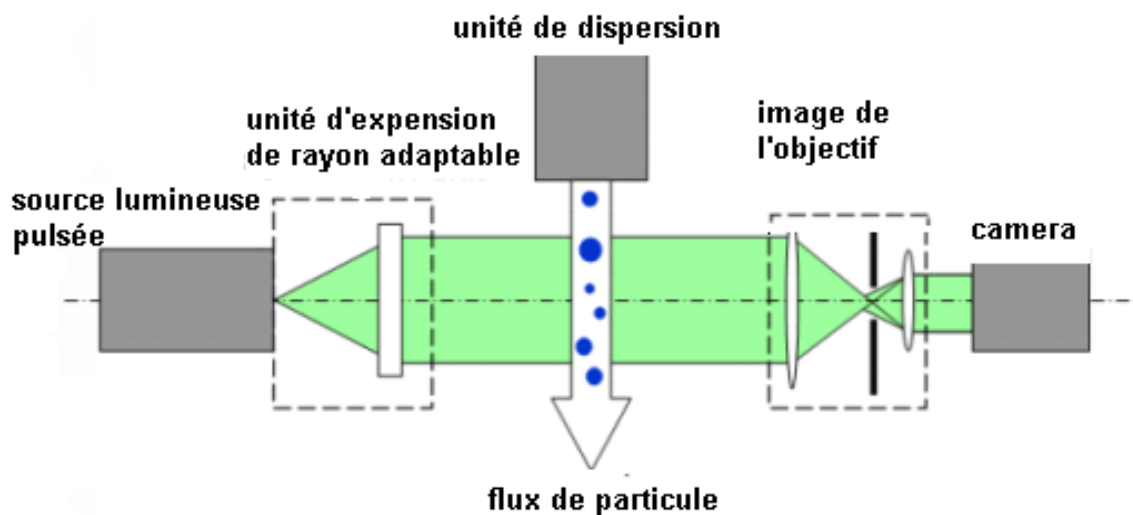
**Figure 32.** Présentation du système d'analyse particulaire Qicpic® (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld).

L'analyse des particules en mouvement au cours de la perfusion de médicaments est rendue possible grâce à la présence de connectiques Luer-lock, ce qui permet une connexion directe au montage de perfusion (figure 33).



**Figure 33.** Présentation des embouts Luer-lock situés au niveau du système d'analyse particulaire Qicpic®.

La mesure granulométrique est effectuée par l'analyse de la tache de diffraction du faisceau laser incident ayant interagi avec un ensemble de particules. En effet, les particules présentes sur le trajet du faisceau de rayons laser diffractent les rayons lumineux en fonction du diamètre de ces particules, ce qui, après traitement mathématique, donne un diamètre moyen et la distribution granulométrique (figure 34).



**Figure 34.** Principe de fonctionnement du Qicpic®.

Les tailles particulières déterminées par l'appareil peuvent varier de 1  $\mu\text{m}$  à 30 mm. L'analyse granulométrique est caractérisée selon 3 paramètres :

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

Au cours de ce travail de thèse, l'ensemble des mesures de comptage autres que Ph. Eur. et portant sur les particules non visibles ont été effectués avec ce système d'analyse particulaire.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

# CARACTERISATION D'UNE INCOMPATIBILITE ET QUESTION DU MAINTIEN DES PERFORMANCES DU FILTRES : EXEMPLE *IN VIVO* D'UN CAS DE PRECIPITATION VISIBLE DANS UN SERVICE DE REANIMATION NEONATALE

---

---

## 1. INTRODUCTION

---

Dans les services de néonatalogie, et en particulier en réanimation néonatale, le recours à la perfusion IV de médicaments est un acte courant. Ces populations reçoivent de nombreux médicaments sur un nombre limité de voies veineuses, pouvant augmenter considérablement le risque d'incompatibilités médicamenteuses, comme évoqué précédemment. Parmi les incompatibilités communément décrites, la précipitation est de loin l'un des phénomènes majeurs. La génération et la perfusion de particules d'origine médicamenteuse peuvent entraîner des conséquences non négligeables pour le patient, en particulier chez les nouveau-nés, telles que des altérations de la microcirculation ou des phénomènes inflammatoires [42,47,51,55,57].

Le recours à la filtration en ligne est donc fortement recommandé lors de l'administration IV de médicaments injectables en pédiatrie et néonatalogie. En effet, l'ajout de filtres en ligne constitue un des moyens de prévention efficace contre la perfusion non souhaitée de particules aux patients. Le service de réanimation néonatale du CHRU de Lille a recours à ce type de dispositif : le montage de perfusion standard comporte systématiquement un filtre anti particulaire terminal au

niveau de la ligne principale pour tout médicament filtrable et pour les solutions complexes de nutrition parentérale binaire (NPB) à risque d'incompatibilité élevé. Il s'agit d'un filtre en ligne de porosité 0,22 µm, comme indiqué par les recommandations américaine et européenne [97,103–105] (figure 35). Cependant, des cas de noircissement des filtres ont été régulièrement rapportés par l'équipe médicale, avec la formation de particules visibles en amont du filtre.



**Figure 35.** Montage de perfusion utilisé dans le service de réanimation néonatale.

Une des hypothèses avancées pour expliquer ce noircissement des membranes filtrantes était une interaction entre certains oligo-éléments et nutriments, en particulier une interaction bien identifiée entre certains acides aminés (AA) soufrés (cystéine, méthionine et/ou taurine) et oligo-éléments tels que le zinc, le cuivre ou le sélénium [70,106,107]. Plusieurs études ont montré que l'association de cuivre et de cystéine dans une même poche de NP pouvait être problématique [107–109]. Deux hypothèses sont avancées : ces deux éléments peuvent interagir et aboutir à la formation d'un précipité de cystéinate de cuivre, ou une réaction peut se

produire entre le sulfure d'hydrogène et le cuivre avec formation d'un précipité de sulfure de cuivre.

D'autres hypothèses ont été avancées. En effet, dans les mélanges de NP, la présence quasi systématique de glucose peut être à l'origine de réactions de Maillard en présence d'acides aminés, réaction majoré lorsque les poches contenant le mélange nutritif sont conservées à température ambiante. Cette réaction peut ainsi entraîner la formation de produits de dégradation de couleur beige à brun foncé [110].

Ces problèmes de noircissement des filtres en ligne de perfusion au sein du service de réanimation néonatale nous ont conduits à **caractériser**, dans un premier temps, la **nature de l'incompatibilité** physico-chimique en déterminant la composition chimique des précipités visibles puis, dans un second temps, de s'assurer que la performance de la membrane filtrante n'était pas remise en cause dans ces conditions.

## 2. MATERIELS ET METHODES

---

### 2.1. MISE EN PLACE D'UNE COLLABORATION PLURIDISCIPLINAIRE

Pour la réalisation de ce projet, une collaboration multidisciplinaire a été nécessaire :

- le personnel médical du service de réanimation néonatale du CHRU de Lille, incluant la cadre de santé, les puéricultrices, le médecin chef de service et un des pédiatres porteurs du projet ;
- des pharmaciens, internes en pharmacie et doctorants porteurs du projet ;
- de la plateforme de microscopie électronique de l'Université de Lille I ;
- et du laboratoire de biochimie du Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille.



## **2.2. PREPARATION *IN VITRO* DES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE**

Pour ce travail de recherche, les poches de NPB ont été préparées extemporanément dans notre laboratoire. La composition de chaque formulation figure dans le tableau VII. Le mélange contenu dans la poche n°1 correspond à la formulation dite conventionnelle du service.

Les solutions de NPB ont été préparées dans des poches vides de 250 mL (Easyflex+®, MacoPharma, Mouvoux, France). Le contenu de chaque poche était systématiquement homogénéisé avant d'être délivré à un débit de 5,5 mL/h à l'aide d'une pompe Alaris SE (Carefusion, Voisins le Bretonneux, France) durant 24 heures à température ambiante (entre 18°C et 22°C). Après 24 heures de perfusion, la poche était remplacée par une nouvelle. Un filtre en ligne de porosité 0,22 µm (réf. NEO96E, Pall Medical, Saint-Germain-en-Laye, France) était ajouté à la fin de la ligne standard et remplacé toutes les 72 heures, respectant ainsi les pratiques de l'unité de soins.

## **2.3. TRAVAUX PRELIMINAIRES**

Afin de déterminer quels sont les éléments de la formulation responsables de la formation de précipité noir dans les lignes de perfusion, nous avons réalisé différents mélanges (poches 1 à 5 ; tableau IX) tout en respectant les proportions de chacun des constituants dans le mélange conventionnel.

Ainsi, cinq mélanges de NP ont été analysés :

- le mélange n°1, correspondant à la formulation conventionnelle ;
- le mélange n°2, correspondant à la formulation conventionnelle où les AA ont été supprimés ;
- le mélange n°3, correspondant à l'association de glucose 50% et d'AA ;



- le mélange n°4, correspondant à l'association de glucose 50%, d'héparine sodique et d'AA ;
- et le mélange n°5, correspondant à l'association AA et oligo-éléments.

Chaque type de mélange a été perfusé en continu à un débit de 5,5 mL/h sur une durée de 24 heures (n = 4 poches par type de mélange). Une inspection visuelle était réalisée au niveau du contenu de la poche et de la membrane filtrante avant, pendant et après administration.



**Tableau IX.** Composition des poches de nutrition parentérale binaire préparées *in vitro*.

<b>Composition</b>	<b>Concentration</b>	<b>Mélange 1</b>	<b>Mélange 2</b>	<b>Mélange 3</b>	<b>Mélange 4</b>	<b>Mélange 5</b>
Glucose <sup>a</sup>	50 g/dL	64,4 mL	108,4 mL	81,6 mL	80 mL	
Acides aminés <sup>b</sup>	10 g/dL	68,2 mL		86,4 mL	84,8 mL	153 mL
Gluconate de calcium <sup>c</sup>	0,1 g/mL	8,4 mL	14,1 mL			
Chlorure de potassium <sup>c</sup>	0,0746 g/mL	2,6 mL	4,3 mL			
Chlorure de magnésium <sup>d</sup>	0,1 g/mL	5,5 mL	9,3 mL			
Glucose-1-phosphate <sup>e</sup>	20,46 mg/mL	9,0 mL	15,2 mL			
Oligoéléments <sup>f</sup>		6,7 mL	11,3 mL			15 mL
L-carnitine <sup>g</sup>	20 g/dL	0,6 mL	1,1 mL			
Héparine sodique <sup>h</sup>	5000 UI/mL	2,6 mL	4,3 mL		3,2 mL	
Volume total		168 mL	168 mL	168 mL	168 mL	168 mL

<sup>a</sup> Macoflex® Macopharma (Mouvoux, France).

<sup>b</sup> Primène® Baxter (Maurepas, France). La solution finale (100 mL) contient notamment 0,189 g/L de L-cystéine.

<sup>c</sup> Proamp® Aguettant (Lyon, France).

<sup>d</sup> Lavoisier (Paris, France).

<sup>e</sup> Phocytan® Aguettant (Lyon, France).

<sup>f</sup> Aguettant (Lyon, France). La solution finale (1000 mL) contient notamment 0,470 mmol de cuivre.

<sup>g</sup> Levocarnil® Sigma-Tau (Issy-les-Moulineaux, France).

<sup>h</sup> Choay® Sanofi-Aventis (Paris, France).

## **2.4. ANALYSE DES MELANGES DE NPB PAR MICROSCOPIE ELECTRONIQUE À BALAYAGE ET SPECTROMETRIE A DISPERSION D'ENERGIE.**

L'analyse des mélanges de NPB a consisté à déterminer la nature des éléments formant les particules captées par la membrane du filtre. Le filtre en ligne a été placé au niveau du montage de perfusion pendant une durée totale de 72 heures. A l'issue de cette période, la coque de protection du filtre a été ouverte afin d'isoler la membrane filtrante. Cette dernière a été ensuite rincée de manière pulsée à l'aide de 5 mL de sérum salé isotonique 0,9% (SSI) (Easyflex<sup>®</sup>, MacoPharma, Mouvoux, France) puis de 5 mL d'eau préalablement purifiée (Système Purelab UHQ, Elga, Wasquehal, France) afin d'isoler les particules et d'enlever toute trace résiduelle de médicament ou de solution glucosée. La membrane filtrante a ensuite été séchée à l'étuve (série FD, 115L, Binder GmbH, Tuttlingfromen, Allemagne) pendant 24 heures avant analyse chimique. Pour l'analyse par microscopie électronique à balayage (MEB), la membrane de filtration a été placée dans un porte-échantillon en aluminium afin de réduire tout effet de charge lors de l'analyse microscopique. Trois membranes de filtre non utilisées ont servi de témoin pour les analyses.

L'analyse par MEB a été rendue possible grâce à la collaboration avec le Centre Commun de Microscopie de Lille (Unité Matériaux et Transformations) basé à Villeneuve d'Ascq. Nous avons utilisé le microscope Hitachi S-4700 (Hitachi, Vélizy-Villacoublay, France), qui est un MEB avec un canon à émission de champ (FEG), équipé d'une microanalyse par spectrométrie dispersive d'énergie (SDE) (figure 36).



**Figure 36.** Microscope électronique à balayage FEG-SEM S-4700 (Hitachi) utilisé au cours de l'étude. Il permet d'obtenir des images de très haute résolution et effectue des analyses par dispersion d'énergie (SDE) pour les éléments chimiques.

A partir de l'analyse microscopique, les particules piégées au niveau des membranes filtrantes ont pu être sélectionnées de manière précise. Celles-ci ont ainsi fait l'objet d'une analyse chimique grâce au système de détection de rayons X Noran (Thermo Electron, Waltham, Etats-Unis).

## **2.5. ANALYSE DES MELANGES DE NPB PAR LA REALISATION D'AMINOGRAMMES**

L'analyse a été rendue grâce à la collaboration avec le laboratoire d'hormonologie, métabolisme-nutrition et oncologie du Centre Biologie Pathologie du CHRU de Lille.

Afin de déterminer les quantités d'AA contenus dans les poches de NPB, des aminogrammes ont été réalisés à partir de la formulation conventionnelle ( $n = 5$ ) à différents temps : à T<sub>0</sub>, à T<sub>0</sub> + 24 heures après administration au niveau des poches

et au niveau de la solution filtrée à la sortie du montage de perfusion après 24 heures de perfusion (T0 + 24 heures après filtration).

Les aminogrammes ont été réalisés par méthode chromatographique. Les échantillons ont été préalablement dilués au 1/1000 avec de l'eau purifiée, puis étalonnés à l'aide d'isotopes stables d'amines réactives (réactif aTRAQ, AB Sciex, Les Ulis, France).

Les concentrations des AA ont été déterminées par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (UFLC XR, Shimadzu, Marne-la-Vallée, France). Pour l'ensemble des AA à l'exception de la cystéine, le système chromatographique est équipé d'une colonne chromatographique en phase inverse C18, granulométrie 5  $\mu\text{m}$ , longueur 150 mm et diamètre 4,6 mm, et d'un spectromètre de masse à trappe d'ions Api 3200 QTRAP (AB Sciex, Les Ulis, France). Le dosage de la cystéine a reposé sur la même méthode analytique que précédemment, mais il a nécessité une colonne chromatographique Supelco Supercosil LC-NS (3  $\mu\text{m}$ , 3,3 cm x 4,6 mm) (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France).

Les concentrations de chaque AA sont déterminées aux différents temps d'analyse et représentées sous la forme d'un diagramme en radar.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant les logiciels XLSTAT® 3.03 (Addinsoft, Paris, France) et GraphPad® Prism 6.0 Trial (GraphPad, San Diego, CA, USA). Les concentrations observée et théorique pour chaque AA ont été comparées par le test de Student t après s'être assuré de la normalité de leur distribution grâce au test de Shapiro-Wilk ( $P > 0,05$ ). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type. Pour toutes les analyses, le test statistique est considéré comme significatif lorsque  $P < 0,05$ .

## **2.6. EVALUATION DU MAINTIEN DE L'EFFICACITE DE LA FONCTION FILTRANTE DES FILTRES AU COURS DU NOIRCISSEMENT DES MEMBRANES FILTRANTES**

L'objectif est de s'assurer de l'efficacité de la filtration des filtres en ligne malgré le phénomène de noircissement de la membrane. De nouvelles poches de NPB ont été préparées (n = 8) et perfusées pendant 72 heures à un débit constant de 5,5 mL/h, en respectant ainsi les pratiques cliniques de la réanimation néonatale. Les filtres de porosité 0,22 µm (NEO96E, Pall Medical, Saint-Germain-en-Laye, France) ont été ajoutés en fin de montage de perfusion.

Comme la précipitation peut avoir lieu selon des conditions acides ou basiques, le pH des solutions à T0 et T0 + 24h a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre (modèle SB70P, Symphony®, VWR International, Singapour).

L'intégrité de la fonction filtrante a été démontrée par un comptage particulaire portant sur les solutions de NPB préparées extemporanément (T0) et sur les solutions filtrées recueillies à la sortie du montage de perfusion toutes les 24 heures. Le comptage particulaire a été réalisé grâce au compteur APSS-2000 (PMT, Dourdan, France). Deux tailles particulières ont été retenues selon les spécifications de la Pharmacopée européenne (10 et 25 µm) [9]. L'eau ultrapure a été utilisée comme solution de référence pour l'analyse particulaire.

## **3. RESULTATS**

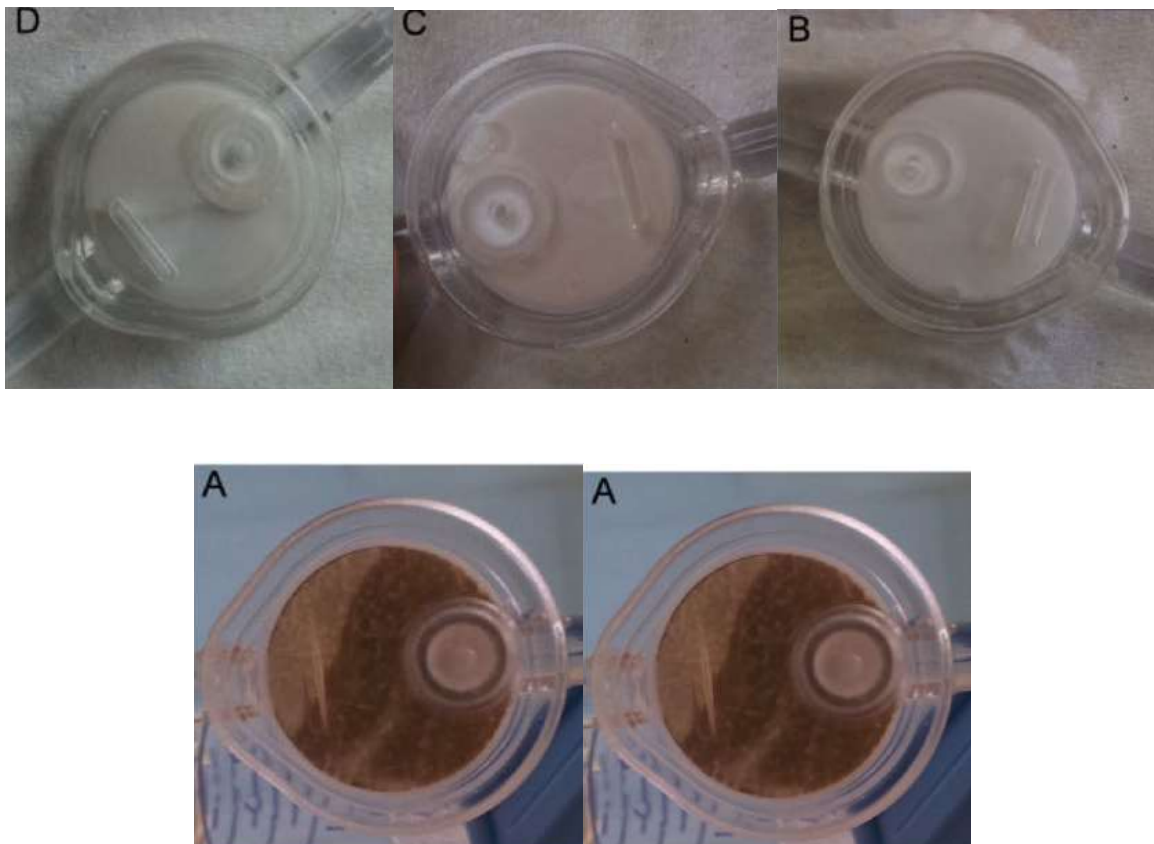
---

### **3.1. TRAVAUX PRELIMINAIRES**

Des photographies des filtres utilisés dans les différents mélanges de NP ont été prises après 24 heures de perfusion afin de visualiser les phénomènes de changement de couleur des membranes filtrantes.

La figure 37 A représente le noircissement de la membrane filtrante observée après la perfusion du mélange n°1 dit conventionnel (formulation complète utilisée dans le service de réanimation néonatale).

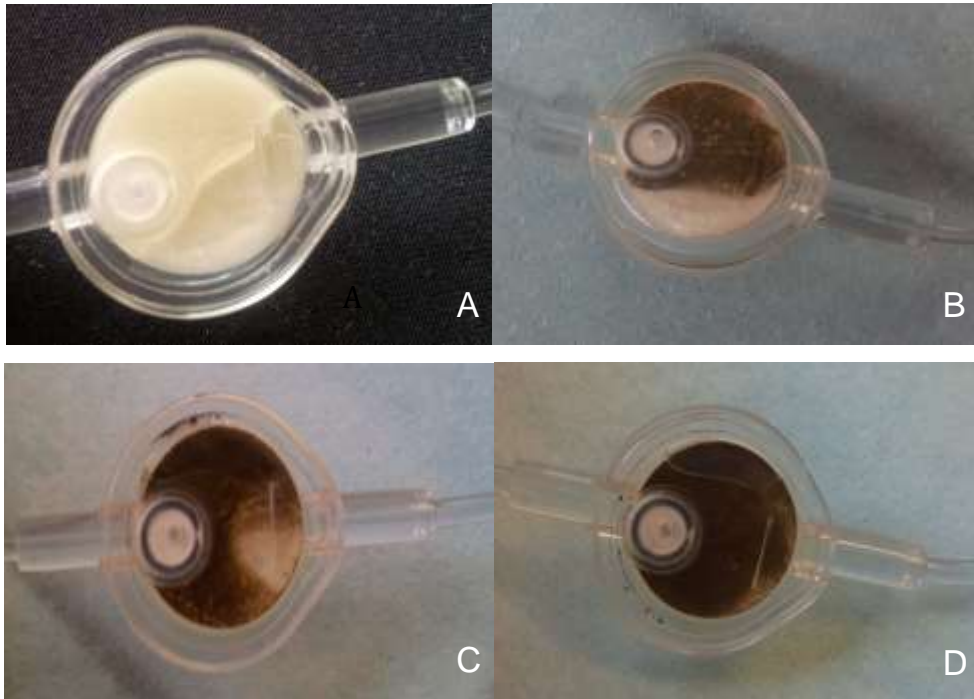
De même, un changement de couleur des membranes filtrantes a été mis en évidence avec les 4 autres mélanges : celles portant sur une réaction de Maillard (mélanges n°3 et n°4 ; figures 37 C et D respectivement) où l'on observe une coloration jaunâtre très légère, et celle caractérisant une réaction potentielle entre les AA et certains oligoéléments (mélange n°5 : figure 37 E). En revanche, le mélange n°2 (figure 37 B), correspondant à la formulation conventionnelle en l'absence d'AA, ne présente aucune coloration de la membrane filtrante.



**Figure 37.** Observation macroscopique des changements de couleur des membranes filtrantes lors de la perfusion de différents types de mélanges de NP. (A) Mélange n°1: formulation conventionnelle (référence). (B) Mélange n°2: formulation conventionnelle avec absence d'AA. (C) Mélange n°3 : G50% + AA. (D) Mélange n°4 : G50% + héparine sodique. (E) Mélange n°5 : AA + oligoéléments.



La figure 38 représente l'évolution du phénomène de noircissement du filtre en ligne observé dans le service de soins sur une durée totale de 72 heures, et reproduite *in vitro* à notre laboratoire.



**Figure 38.** Observations macroscopiques des filtres en ligne utilisés lors de la perfusion de poches de formule conventionnelle à (A) T0 + 5h, (B) T0 + 24h, (C) T0 + 48h et (D) T0 + 72h (à noter la présence de particules visibles autour de la membrane filtrante).

### 3.2. ANALYSES MEB ET EDS

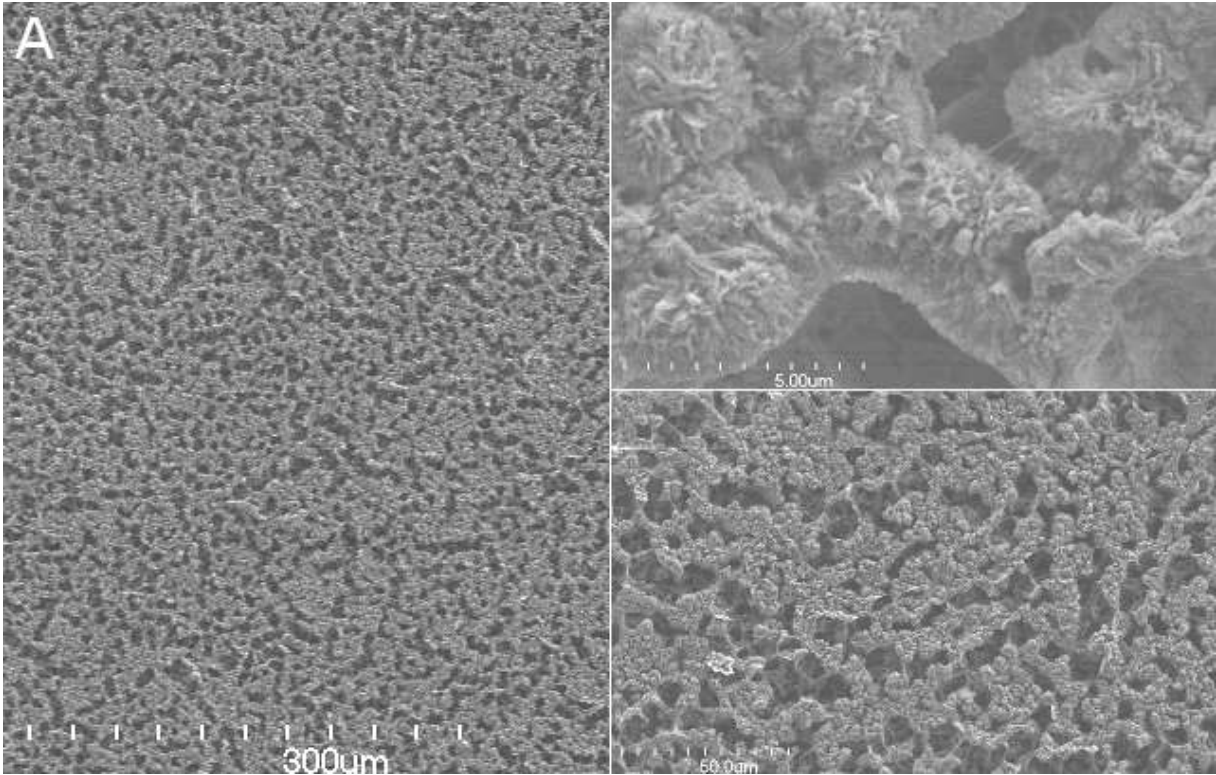
La figure 39 illustre les images des filtres de perfusion obtenues par analyse MEB, mettant en évidence, sous certaines conditions, la présence de particules bien distinguables à différents grossissements.

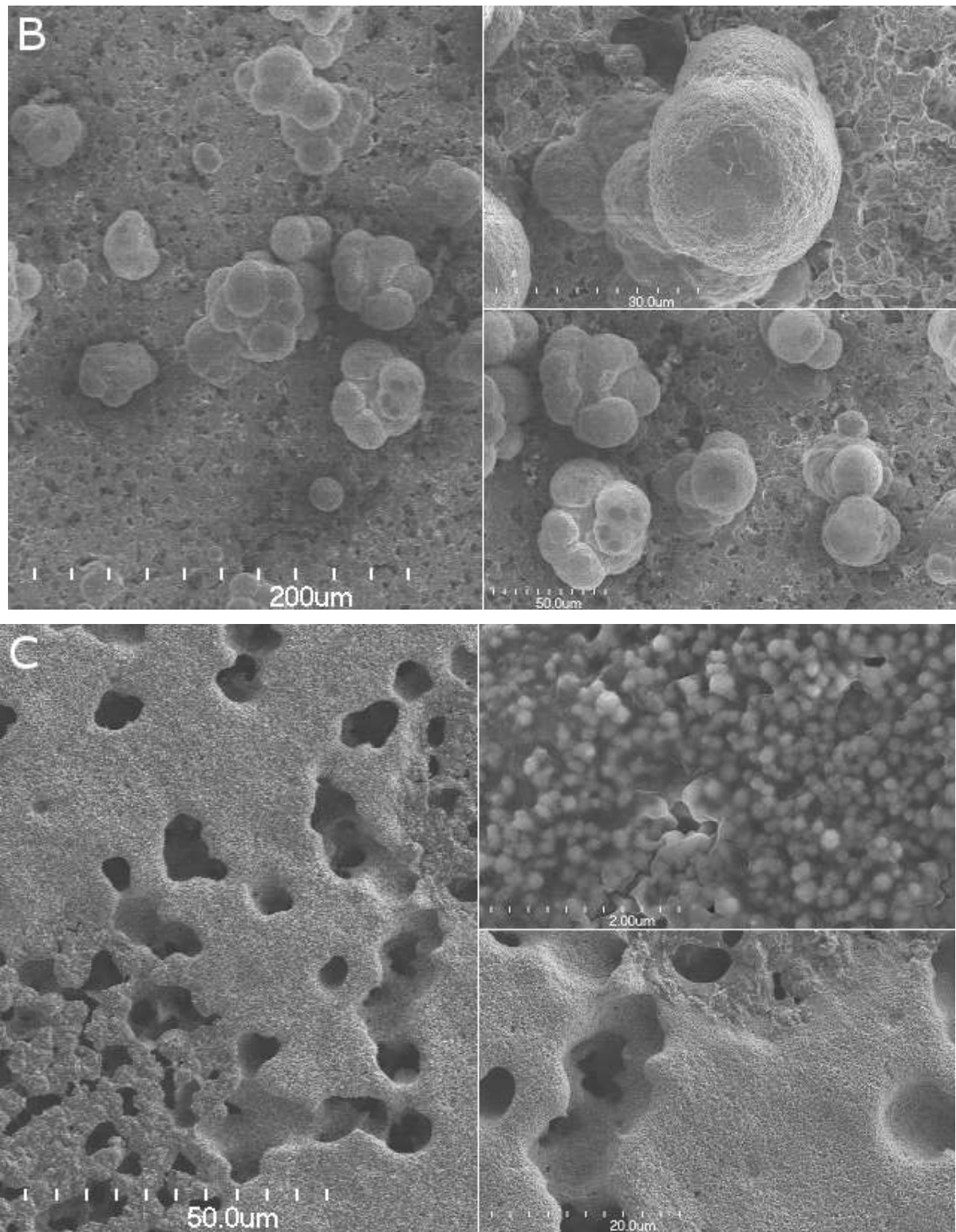
Une membrane filtrante non utilisée sert de référence (figure 39 A).

L'analyse des membranes filtrantes a permis de révéler la présence de congglomérats de particules, ne permettant pas d'effectuer un comptage particulaire avec précision lors de la perfusion du mélange conventionnel (figure 39 C). De plus,

la présence de glucose concentré (50%) entraîne la formation d'une fine pellicule à la surface de la membrane de filtration.

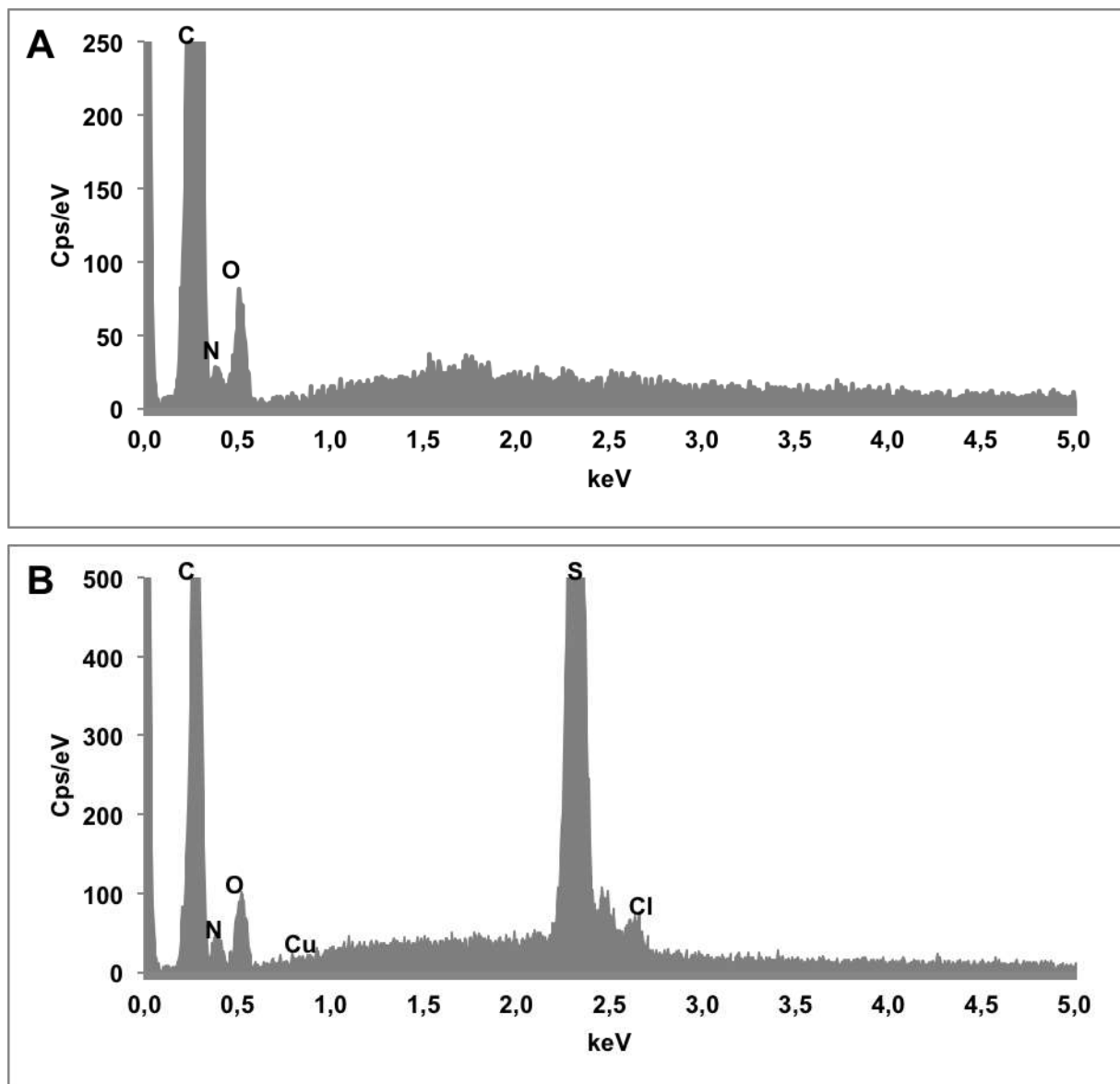
En revanche, lors de la perfusion uniquement d'oligoéléments et d'AA (en l'absence de glucose), l'analyse microscopique permet de mettre en évidence la présence de nombreuses particules isolées (figure 39 B).

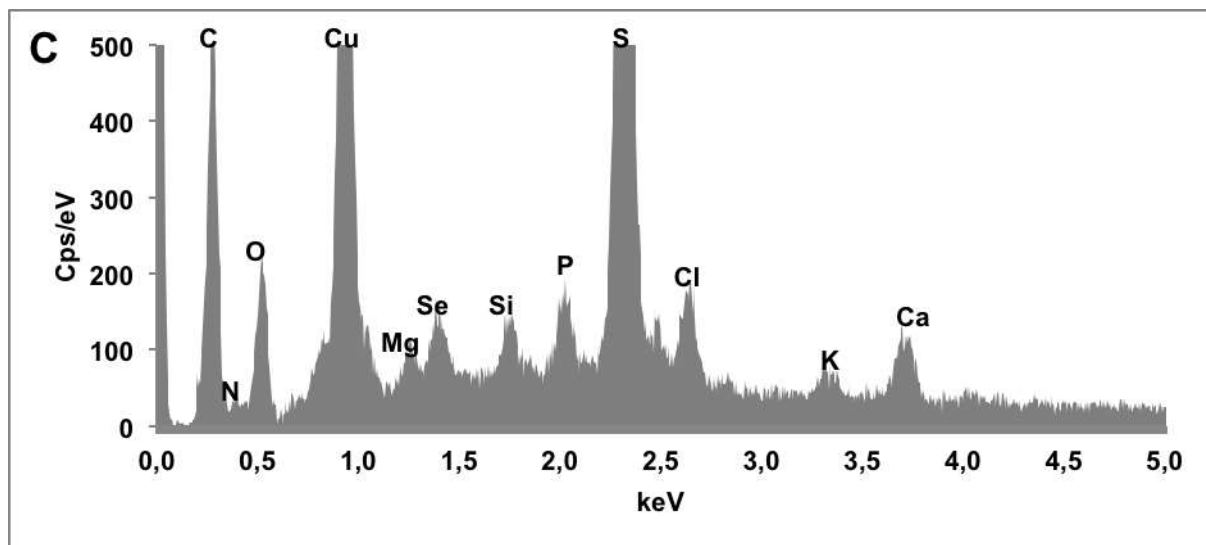




**Figure 39.** Observations de membranes filtrantes par microscopie électronique à balayage à différents grossissements. Plusieurs types de membrane ont été analysés : (A) Filtre seul (référence), (B) Membrane filtrante après perfusion du mélange AA + oligo-éléments et (C) Membrane filtrante après perfusion du mélange conventionnel (cf. mélange n°1).

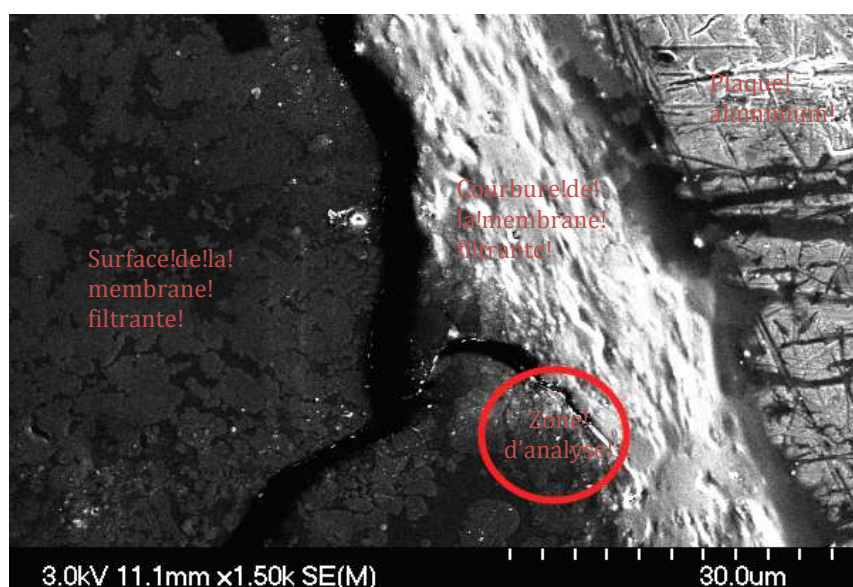
Quelques particules isolées ont fait l'objet d'une analyse spectrale par la méthode EDS afin de déterminer leur composition élémentaire. De nombreux éléments ont été identifiés, tels que le calcium, le magnésium ou le potassium, mais les éléments retrouvés majoritairement sont être le soufre et le cuivre. De même, d'autres pics sont détectés (notamment le carbone ou l'oxygène), mais leur présence s'explique par les matériaux qui composent le filtre ainsi que les composants organiques des particules. L'ensemble des spectres est représenté dans la figure 40.





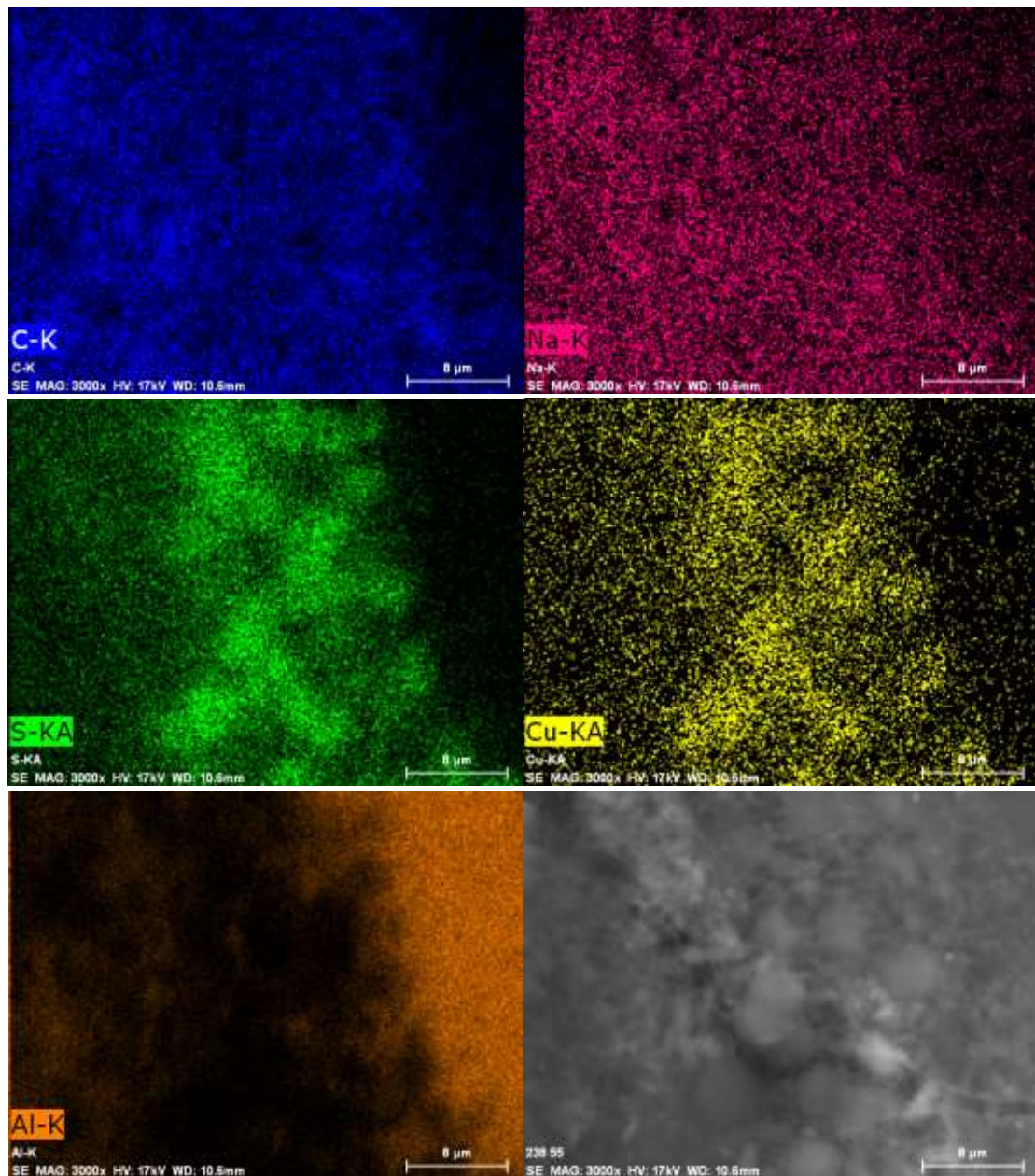
**Figure 40.** Spectres EDS des membranes filtrantes, correspondant à (A) Filtre seul (référence), (B) Membrane filtrante après perfusion du mélange AA + oligo-éléments et (C) Membrane filtrante après perfusion du mélange conventionnel. L'analyse spectrale de la membrane ayant filtré le mélange n°5 (AA + oligo-éléments) révèle la présence majoritaire de soufre (S) et de cuivre (Cu) dans les particules isolées.

Cette analyse EDS de particules a été complétée par la réalisation d'une cartographie élémentaire d'une partie spécifique de la membrane au cours de la perfusion du mélange de NPB conventionnelle (figures 41-42).



**Figure 41.** Vue microscopique de la membrane filtrante, avec représentation de la zone analysée.

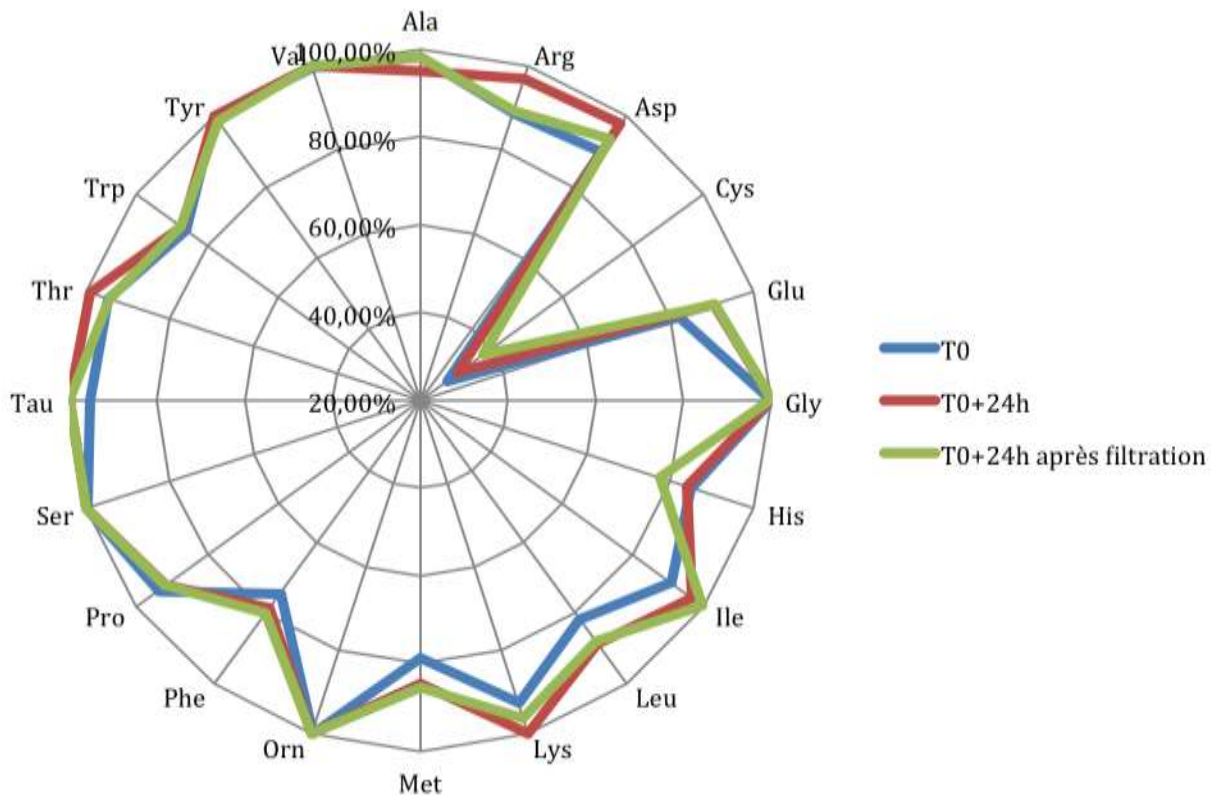
La cartographie élémentaire confirme les résultats obtenus avec les analyses EDS. Il est observé une distribution tout à fait spécifique du cuivre et du soufre, laissant deviner à la répartition des particules au sein de la membrane filtrante. En revanche, lorsque l'on s'intéresse à d'autres éléments tels que le carbone, le sodium ou le potassium, la distribution au sein de la membrane apparaît homogène. La répartition de l'aluminium correspond à la plaque servant de support.



**Figure 42.** Cartographies élémentaires portant sur une partie isolée de la membrane : carbone (bleu), sodium (rouge), soufre (vert), cuivre (jaune) et aluminium (orange). Sont également représentées les particules visibles en MEB (image en bas à droite).

### 3.3. AMINOGRAMMES

Les résultats des aminogrammes sont présentés dans la figure 43 sous la forme d'un graphique en radar, où figurent les concentrations de l'ensemble des AA mesurés aux différents temps de prélèvement au niveau des poches à T0, T0 + 24h après administration et au niveau des éluats en sortie de montage à T0 + 24h après filtration.



**Figure 43.** Représentation graphique des concentrations moyennes des AA contenus dans les poches de NPB au niveau des poches à T0, T0 + 24h après administration et au niveau des éluats en sortie de montage à T0 + 24h après filtration. Les résultats sont exprimés en pourcentage en fonction de la valeur théorique attendue pour chaque AA.

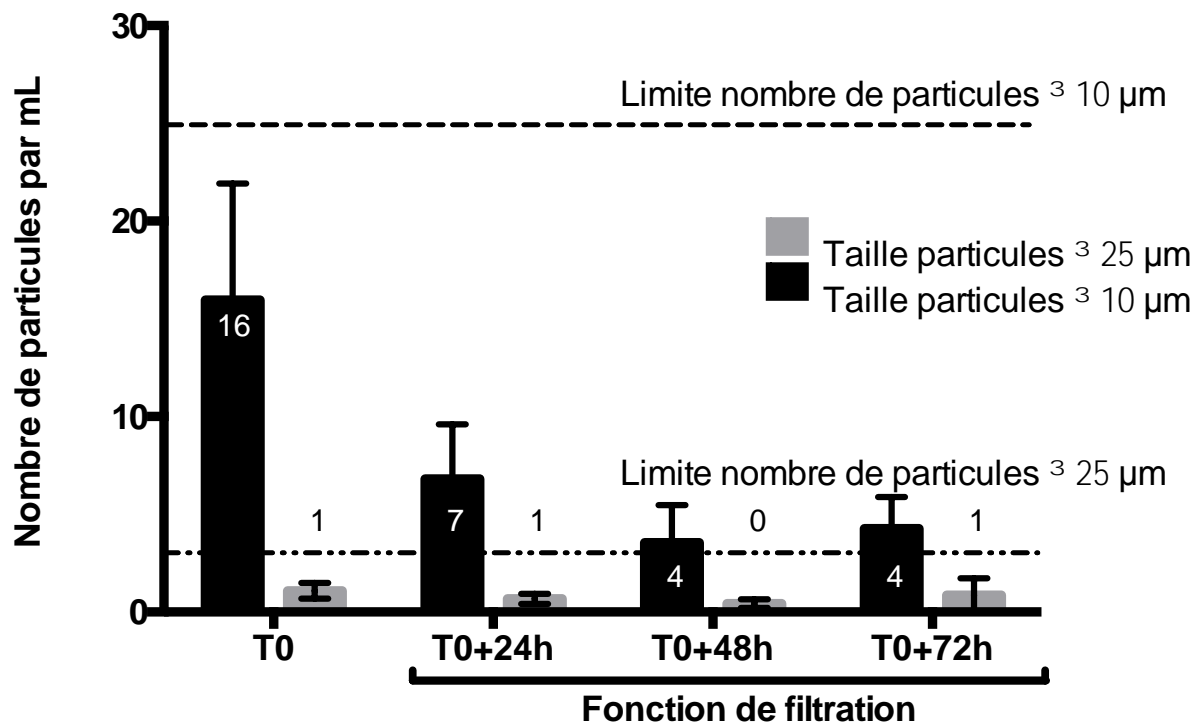
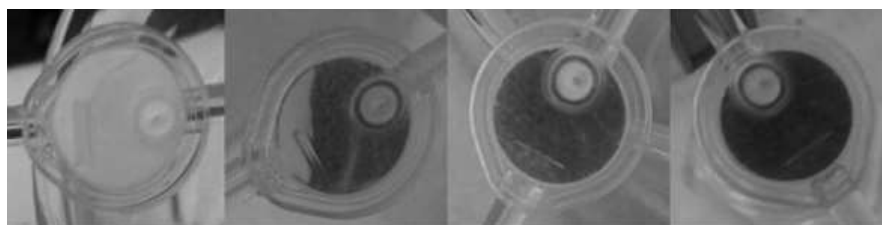
Le graphique montre une diminution significative des concentrations de cystéine par rapport aux concentrations théoriques, quel que soit le type de prélèvement ( $15,69 \% \pm 0,99 \%$ ,  $11,13 \% \pm 1,04 \%$  et  $11,42 \% \pm 0,47 \%$  des valeurs, respectivement ;  $P \leq 0,0001$ ).

Cette tendance est retrouvée avec un autre AA soufré, la méthionine, mais dans une moindre mesure ( $78,87 \% \pm 19,28 \%$  à  $85,57 \% \pm 9,43 \%$  des valeurs théoriques,  $P > 0,05$ ).

### 3.4. EVALUATION DU MAINTIEN DE LA FONCTION FILTRANTE LORS DU NOIRCISSEMENT DES MEMBRANES DES FILTRES EN LIGNE

Les solutions de NPB ont été analysées par comptage particulaire à T0 et en sortie de filtre après 24 heures d'administration avec un filtre en ligne maintenu en place jusqu'à 72 heures. Les échantillons se sont révélés conformes aux spécifications de la Pharmacopée européenne (figure 44).

Les pH des solutions de NPB mesurés à T0 et T0 + 24h restaient stables, autour de la valeur moyenne de 5,80.



**Figure 44.** Représentation graphique du relargage particulaire de filtres en ligne maintenus jusqu'à 72 heures après administration de poches de NPB. Les photos illustrent le noircissement progressif de la membrane filtrante aux différents temps de prélèvement.



## 4. DISCUSSION

---

Cette étude porte sur l'évaluation de la filtration terminale comme stratégie de prévention de l'administration de particules aux patients. Le noircissement des filtres en ligne observé dans un service de réanimation néonatale a permis de définir la nature de l'incompatibilité en cause. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle il existe une interaction entre certains acides aminés soufrés (en particulier la cystéine) et certains oligo-éléments contenus dans les poches de NPB, expliquant cet effet de noircissement systématiquement observé au niveau des membranes de filtration. Notre travail a également permis de montrer que cette coloration ne remettait pas en cause les performances du filtre.

Notre étude a consisté en une évaluation de la surface des membranes filtrantes par la technique MEB-SDE, permettant de mettre en évidence des agglomérats de particules, en particulier lors de la perfusion de mélanges contenant uniquement des AA et des oligo-éléments. Après la perfusion des poches de NPB particulièrement riches en glucose se caractérisait l'apparition d'une fine couche en surface. De plus, les analyses spectrales réalisées sur des particules isolées a permis d'identifier la nature des éléments composant ces particules. Ainsi, les éléments majoritairement retrouvés, à savoir le cuivre et le soufre, suggèrent une interaction spécifique entre les AA soufrés (cystéine, méthionine et/ou taurine) et le cuivre présent dans la spécialité des oligo-éléments. De même, la cartographie élémentaire réalisée sur les membranes filtrantes apporte une indication supplémentaire sur l'implication de ces éléments dans la formation de particules.

Les résultats obtenus par la microscopie électronique couplée à la technique SDE ont été confirmés par les aminogrammes réalisés à partir des poches de NPB préparées. En effet, cette analyse montre une réduction significative des concentrations de la cystéine, à partir des poches de NPB à T0 et T0 + 24 heures après administration et à partir des éluats après 24 heures de filtration.

L'ensemble de ces données permet de confirmer l'hypothèse portant sur l'interaction spécifique entre certains AA et oligo-éléments. Cette réaction avait déjà

été décrite dans plusieurs études [70,108,109,111,112], évoquant la réaction chimique entre le cuivre et la cystéine à l'origine de la formation d'un précipité de cystéinate de cuivre. Au cours de notre étude, cette même réaction a été identifiée par la microscopie électronique couplée à l'analyse élémentaire, ainsi que par la cartographie élémentaire des particules. Avec l'ensemble de ces techniques, la nature du précipité a pu être confirmée, ce qui semble être en accord avec la description de Allwood et Kearney [70]. Toutefois, cette caractérisation nécessite d'être confortée par d'autres techniques.

La seconde partie de ce travail consistait à s'assurer de la pérennité de l'efficacité des filtres en ligne malgré le noircissement progressif des membranes observé au cours de la perfusion des poches de NPB. Les solutions de NPB ont été analysées par un comptage des particules invisibles afin de s'assurer de l'absence de relargage particulaire lié à ce phénomène de noircissement. Les résultats ont montré l'efficacité de la fonction filtrante car les taux de particules mesurés pendant 72 heures étaient conformes avec les spécifications de la Pharmacopée européenne.

Ce travail présente cependant plusieurs limites. L'ensemble des expériences a porté sur une seule formulation de NPB. Cette formulation ne tient compte que d'un seul taux d'oligo-éléments et d'AA. Il aurait été intéressant de pouvoir travailler d'autres formulations comportant différentes concentrations d'AA et d'oligo-éléments. De même, il convient de tenir compte d'autres facteurs pouvant potentiellement interférer dans la compatibilité d'un mélange de NP, tels que le pH, la durée de conservation des poches et/ou les conditions de conservation (lumière, température, etc.) ainsi que la nature du contenant.

Sur le plan clinique, peu de données sont disponibles sur l'impact de l'interaction entre le cuivre et la cystéine. La réaction de précipitation tend à réduire la disponibilité de ces éléments, ce qui peut se traduire par une diminution des quantités de cystéine et de cuivre disponibles au cours de la perfusion de la NP. Cet effet est d'autant plus problématique que la cystéine est un AA essentiel, notamment pour les prématurés. Cet AA joue en effet un rôle important sur le plan métabolique et est impliqué dans la croissance et la synthèse protéique. De même, un déficit en cuivre causé par la formation d'un précipité peut être associé à des effets

indésirables, en particulier sur le plan hématologique (risque d'anémie, de leucopénie et/ou de thrombopénie).

Au total, cette étude portait sur l'évaluation de la filtration terminale comme stratégie de prévention de l'administration de particules aux patients. Dans ce contexte, nos travaux ont porté sur le noircissement des filtres en ligne observé dans un service de réanimation néonatale. L'objectif était de définir la nature de l'incompatibilité en cause et de s'assurer, dans un second temps, de l'efficacité des filtres malgré les phénomènes de noircissement. Les filtres ont été examinés par microscopie électronique et comptage particulaire. Une interaction spécifique a été mise en évidence entre un acide aminé (la cystéine) et un oligoélément (le cuivre) dans les poches. De plus, le maintien de la fonction des filtres en ligne a été démontré.

## **5. PUBLICATIONS ET TRAVAUX ASSOCIES**

---

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale dans la revue *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* en 2015 (IF<sub>2014</sub> = 3,151).

Il a également fait l'objet de deux communications affichées au sein du congrès international de la Société Européenne de Soins Intensifs Pédiatrique et Néonatal (ESPNIC) en 2015 à Vilnius (Lituanie).

# PREVENTION DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES : EVALUATION *IN VITRO* DE L'IMPACT DES DISPOSITIFS DE PERFUSION ET DE LA SOLUTION D'HYDRATATION

---

---

## 1. INTRODUCTION

---

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la perfusion occupe une large place dans l'arsenal thérapeutique moderne. Dans les USI, les patients reçoivent de nombreux médicaments simultanément dans la même voie centrale, où des problèmes de compatibilités entre les molécules peuvent survenir. La maîtrise de ces incompatibilités représente donc un enjeu majeur dans la prise en charge des patients polymédiqués, afin de garantir la sécurité et l'efficacité des thérapeutiques IV.

Dans ce cadre, un premier travail réalisé par Foinard *et al.* [86] consista à évaluer *in vitro* l'impact d'un nouveau dispositif de perfusion multi-lumières, l'Edelvaiss Multiline, relié à un CVC mono-lumière sur la survenue d'incompatibilité physico-chimique. Pour ce faire, les auteurs ont eu recours à une association médicamenteuse bien identifiée dans la littérature scientifique comme étant incompatible sur la plan acido-basique, le furosémide et le midazolam. Dans ce cas, le mélange des deux solutions médicamenteuses entraîne une diminution du pH du mélange, induisant ainsi une précipitation visible et immédiate du furosémide (formation d'un précipité blanc laiteux). Au cours de cette étude, le furosémide et le midazolam étaient perfusés simultanément via l'utilisation d'un seul vecteur, le sérum salé isotonique (SSI), au travers de trois dispositifs de perfusion.

Ces résultats intéressants nous ont conduits à poursuivre ces travaux. L'objectif de notre étude a consisté à évaluer l'impact de différentes modalités de perfusion sur la formation d'incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse, et ce afin de déterminer si un montage de perfusion utilisable en USI permettrait de perfuser simultanément plusieurs médicaments et conjointement à une solution d'hydratation par une même voie d'un CVC.

Dans le contexte de la multi-perfusion, nous avons utilisé jusqu'à six médicaments couramment utilisés en USI et plébiscités par le personnel médical. De même, nous avons complété l'étude précédente par l'utilisation de différents véhicules d'hydratation afin d'évaluer leur impact.

## **2. MATERIELS ET METHODES**

---

### **2.1. MEDICAMENTS ET DISPOSITIFS DE PERFUSION**

Le choix s'est porté sur des médicaments largement utilisés dans les USI adultes et pour lesquels des problèmes d'incompatibilités physico-chimiques ont été décrit entre les molécules.

Notre étude s'est focalisée sur des incompatibilités résultant de réactions acido-basiques.

Six médicaments ont été sélectionnés (tableau X) :

- trois médicaments à caractère alcalin en solution : furosémide, pantoprazole et l'association amoxicilline / acide clavulanique ;
- et trois médicaments à caractère acide en solution : midazolam, amiodarone et dobutamine.

Chaque médicament a été reconstitué selon les recommandations indiquées dans le RCP et perfusé à une concentration et un débit de perfusion fixes en accord avec les pratiques cliniques.

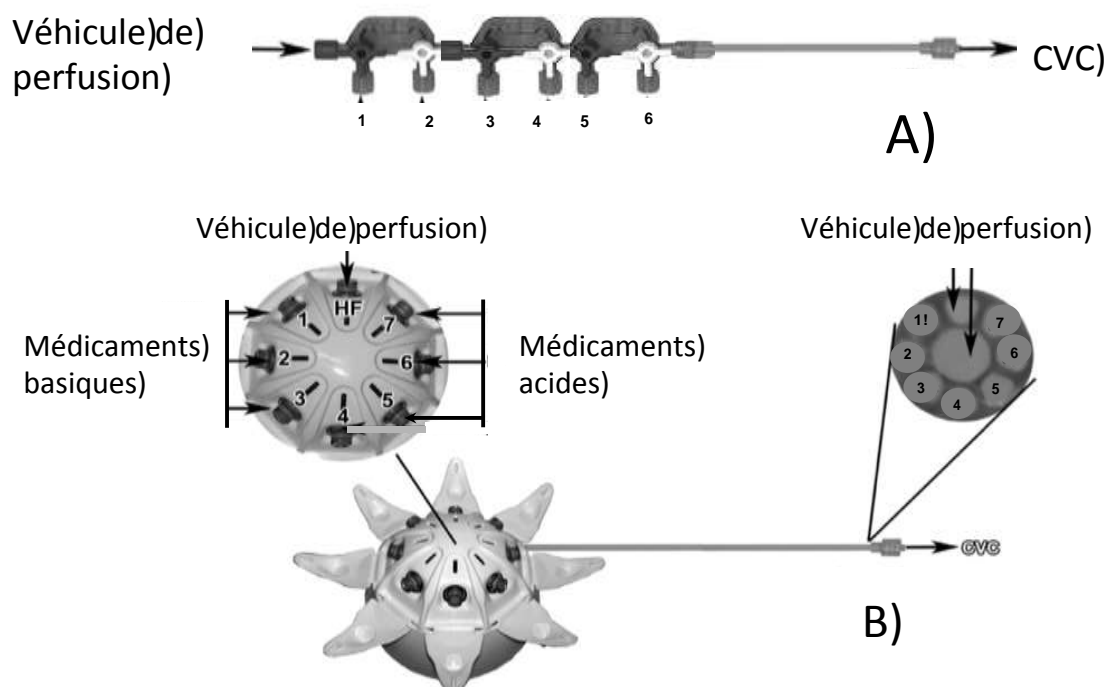
Au cours de l'étude, trois véhicules de perfusion ont été utilisés : 1) le sérum salé isotonique ou SSI (Viaflo® 1 L, Baxter, Maurepas, France, lot 12C05T2F), 2) la solution de Ringer (Macoflex® 500 mL, Baxter, France, lot 12A13E) et 3) la solution glucosée 5% (Viaflo® 1 L, Baxter, Maurepas, France, lot 12E18T2B).

De nouvelles seringues étaient préparées pour chaque nouvelle expérience. Une station de perfusion (Orchestra®, Fresenius Vial, Brezins, France) était utilisée pour la perfusion des solutions médicamenteuses au moyen de pousse-seringues électriques (PSE ; modules DPS) ainsi que les vecteurs de perfusion grâce aux pompes volumétriques à système péristaltique (modules MVP).

Dans ce travail, les performances de deux dispositifs de perfusion ont été évaluées (figure 45) :

- 1) Un dispositif de perfusion « standard », consistant en une rampe de six robinets associée à un prolongateur PE/PVC de 150 cm (réf. RPB6315, Cair LGL, Civrieux d'Azergues, France). Ce dispositif mono-lumière présente un volume commun aux médicaments perfusés simultanément  $V = 8,55$  mL, auquel il convient d'ajouter celui du CVC ;
- 2) Un nouveau dispositif de perfusion multi-lumières (Edelvaiss Multiline-8®, Doran International, Toussieu-Lyon, France), constitué de 8 accès connectés à 9 lumières distinctes au sein d'un même tube (diamètre = 4 mm, longueur = 150 cm). La voie HF est destinée à la perfusion du vecteur d'hydratation. Le volume commun aux médicaments perfusés simultanément était réduit à celui du CVC.

L'extrémité distale des deux dispositifs étudiés est connectée à un prolongateur PE/PVC avec robinet 3 voies sans site d'injection mimant le CVC afin de réaliser l'inspection visuelle de tout phénomène d'incompatibilité.



**Figure 45.** Représentation schématique des dispositifs de perfusion utilisés dans l'étude. A) Rampe de robinets, B) Dispositif multi-lumières Edelvaiss Multiline-8.

**Tableau X.** Liste des médicaments utilisés au cours de l'étude, avec leurs caractéristiques.

Médicament	Lot (fournisseur)	Diluant	Concentration (en mg/mL)	Débit de perfusion (en mL/h)	Aspect visuel
Furosémide	122134 (Renaudin)	-	10,0	2	Limpide
Pantoprazole	177626 (Nycomed)	SSI	0,8	10	Limpide
Amoxicilline / Clavulanate	BW4397 (Mylan)	SSI	20,0	6	Jaune pâle
Midazolam	F3039 (Mylan)	SSI	1,0	2	Limpide
Amiodarone	1A101 (Sanofi-Aventis)	G5%	6,0	10	Limpide
Dobutamine	10520 (Panpharma)	SSI	5,0	12	Limpide

## **2.2. PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

Le plan d'expérience comprend deux parties :

- caractérisation des réactions physico-chimiques par la réalisation de mélanges extemporanés ;
- et étude de l'intérêt de dispositif de perfusion multi-lumières lors de simulations de perfusion.

### **2.2.1. Mélanges extemporanés**

Les mélanges extemporanés des médicaments sont réalisés dans des béchers de manière équivolumique ( $V = 5 \text{ mL}$ ), de façon à mettre en évidence une éventuelle incompatibilité physico-chimique. Chaque médicament est dilué avec son solvant adéquat dans une seringue de 50 mL. Chaque condition fait l'objet de trois essais.

La présence d'un signe d'incompatibilité visible à l'œil nu (précipitation, turbidité, changement de couleur ...) est rapporté.

### **2.2.2. Evaluation de la formation d'un précipité selon les conditions de simulation de perfusion**

Ce travail consiste à évaluer l'apparition de toute incompatibilité selon les conditions de perfusion objectivées par un changement visuel (couleur, turbidité, précipitation ou autre) et un changement de pH.

Pour chaque médicament testé, une seule condition de débit et de concentration a été évaluée. Des seringues de 50 mL contenant les solutions médicamenteuses étaient préparées avant chaque essai et connectées via un prolongateur à un accès spécifique au niveau de chaque dispositif de perfusion (tableau XI).



**Tableau XI.** Liste des combinaisons médicamenteuses étudiées avec les deux dispositifs de perfusion. Les accès des différentes solutions médicamenteuses sont présentés.

Nombre de médicaments	Combinaison	Rampe						Edelvaiss Multiline-8®						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7
		Médicaments alcalins			Médicaments acides			Médicaments alcalins			Médicaments acides			
2	1	Fur					Mid	Fur						Mid
	2	Amc					Mid	Amc						Mid
	3	Amc					Ami	Amc						Ami
	4	Fur					Ami	Fur						Ami
	5	Fur					Dob	Fur						Dob
	6	Pan					Dob	Pan						Dob
4	7	Fur	Amc			Ami	Mid	Fur	Amc				Mid	Ami
	8	Fur	Pan			Ami	Mid	Fur	Pan				Mid	Ami
	9	Fur	Pan			Ami	Dob	Fur	Pan				Dob	Ami
	10	Fur	Pan			Mid	Dob	Fur	Pan				Dob	Mid
	11	Pan	Amc			Mid	Dob	Pan	Amc				Dob	Mid
	12	Pan	Amc			Ami	Dob	Pan	Amc				Dob	Ami
6	13	Fur	Amc	Pan	Ami	Dob	Mid	Pan	Amc	Fur		Mid	Dob	Ami

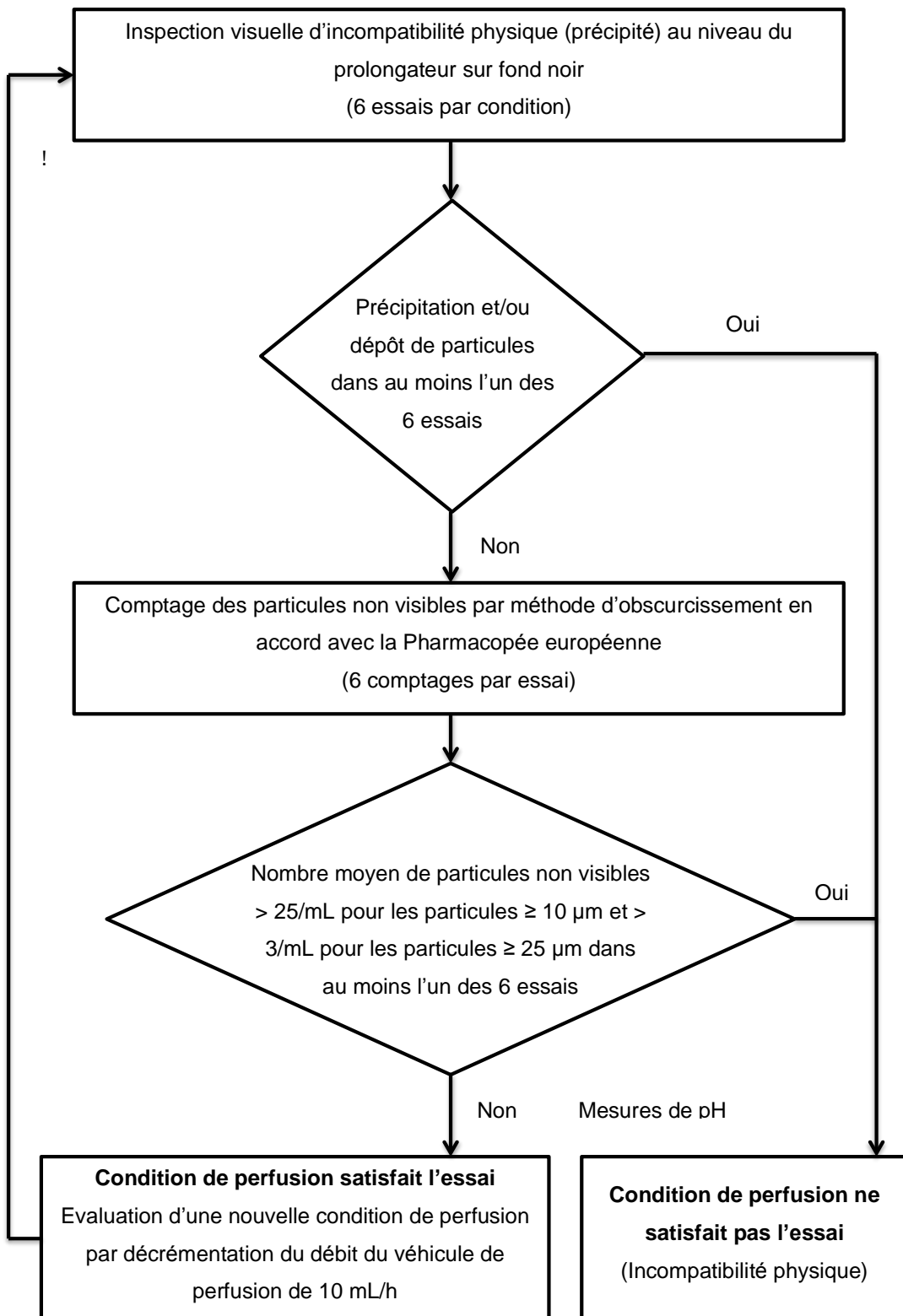
¶ Fur : furosémide, Amc : Amoxicilline / acide clavulanique, Pan : pantoprazole, Ami : amiodarone, Dob : dobutamine, Mid : midazolam

¶¶ L'accès 4 du dispositif de perfusion multi-lumières n'a pas été utilisé.

Pour chaque condition de simulation de perfusion, le débit du véhicule d'hydratation (*cf.* SSI, solution de Ringer et G5%) est fixée initialement à 100 mL/h. En cas d'absence de manifestations d'incompatibilité, une nouvelle condition est mise en oeuvre avec un débit diminué de 10 mL/h. Chaque médicament est dilué avec le solvant adéquat provenant de poches stériles. Les seringues sont systématiquement homogénéisées au moment de la préparation puis connectées à un prolongateur. Une purge manuelle et une purge automatique sont réalisées avant le démarrage des PSE. Une fois l'essai démarré, l'éluât est recueilli au sortir du montage de perfusion après dix minutes de perfusion, délai nécessaire pour que le plateau de débit massique de chaque PSE soit atteint et que les produits soient effectivement en contact.

Lorsque la condition testée ne permettait pas de visualiser l'apparition d'un précipité ou tout autre signe d'incompatibilité pour chacun des six essais de l'observation visible, l'éluât en fin de montage était recueilli afin d'être analysé au compteur de particules APSS-2000® (PMT, France) dont le principe repose sur l'obstruction de la lumière. Le volume recueilli était fixé à 25 mL, permettant d'effectuer quatre prélèvements de 5 mL chacun : le premier est rejeté et les six suivants sont analysés, conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne. Pour une condition expérimentale donnée, il a été calculé pour chacun des trois essais le nombre moyen de particules dont la taille est supérieure ou égale à 10 et 25  $\mu\text{m}$ . Les moyennes obtenues doivent répondre aux prescriptions de la Pharmacopée, à savoir un nombre moyen de particules inférieur à 25 par mL et 3 par mL, pour les particules de tailles supérieures ou égales à 10 et 25  $\mu\text{m}$ , respectivement.

Les valeurs de débit du véhicule d'hydratation rapportées correspondent aux valeurs minimales pour lesquelles les trois essais par condition retrouvent une absence de signe visible d'incompatibilité et des niveaux de contamination particulaire conformes aux prescriptions de la Pharmacopée européenne (figure 46).



**Figure 46.** Plan d'expérience suivi pour chaque nouvelle condition testée.

### 3. RESULTATS

---

Les valeurs initiales de pH des solutions préparées dans les seringues sont 9,05 [8,96 – 9,30] pour le furosémide à la concentration de 10 mg/mL, 9,30 [8,91 ; 9,32] pour le pantoprazole à 0,8 mg/mL, 8,82 [8,77 ; 8,89] pour l'amoxicilline / acide clavulanique à 20 mg/mL, 3,61 [3,59 ; 3,64] pour le midazolam à 1 mg/mL, 4,18 [4,16 ; 4,40] pour l'amiodarone à 6 mg/mL et 3,66 [3,64 ; 3,71] pour la dobutamine à 5 mg/mL. Les pH des solutions saline, Ringer et glucosée 5% étaient 6,64, 4,55 et 3,44, respectivement.

#### 3.1. MELANGES EXTEMPORANES

Les résultats des mélanges réalisés extemporanément sont présentés dans le tableau XII.

**Tableau XII.** Mélanges extemporanés des solutions médicamenteuses.

<b>Mélanges</b>	<b>Modifications visuelles</b>	<b>pH mesuré</b>
Fur + Mid	Opacité blanche immédiate	5,62 [5,60 ; 5,66]
Amc + Mid	Trouble	8,52 [8,47 ; 8,61]
Amc + Ami	Léger trouble	8,49 [8,45 ; 8,57]
Fur + Ami	Trouble immédiat	6,70 [6,67 ; 6,75]
Fur + Dob	Opacité blanche immédiate	6,29 [6,25 ; 6,34]
Pan + Dob	Limpide*	7,50 [7,40 ; 7,58]
Fur + Amc + Ami + Mid	Limpide*	8,29 [8,21 ; 8,33]
Fur + Pan + Ami + Mid	Trouble immédiat	5,91 [5,87 ; 5,98]
Fur + Pan + Ami + Dob	Trouble puis opacité blanc	7,03 [6,94 ; 7,10]
Fur + Pan + Mid + Dob	Opacité blanc laiteux	5,97 [5,87 ; 6,17]
Pan + Amc + Mid + Dob	Limpide*	8,05 [7,99 ; 8,17]
Pan + Amc + Ami + Mid	Limpide*	8,20 [8,15 ; 8,28]
Fur + Amc + Pan + Ami + Dob + Mid	Léger trouble	8,15 [8,06 ; 8,18]

§ Fur : furosémide, Mid : midazolam, Amc : amoxicilline/acide clavulanique, Ami : amiodarone, Dob : dobutamine, Pan : pantoprazole.

\* Pour l'ensemble des solutions en mélange limpides, un comptage des particules a mis en évidence un taux de particules invisibles au-delà des seuils de la Pharmacopée européenne [102].

Quelques mélanges extemporanés sont illustrés dans la figure 47 suivante.



**Figure 47.** Mélanges extemporanés correspondant à : A) furosémide + midazolam (opacité blanche immédiate), B) amoxicilline/acide clavulanique + midazolam (trouble) et C) pantoprazole + amoxicilline/acide clavulanique + amiodarone + midazolam (limpide).

## **3.2. SIMULATIONS DE PERFUSION**

Les résultats sont reportés dans le tableau XIII et la figure 48, où sont indiquées les plus petites valeurs de débit des véhicules de perfusion empêchant la formation de précipité ou autre forme d'incompatibilité selon le dispositif de perfusion.

Au total, 39 combinaisons médicamenteuses ont été testées. 82 %, soit 32 combinaisons, ne satisfaisaient pas le test (*cf.* inspection visuelle et comptage des particules non visibles) lors de l'utilisation du dispositif standard, quel que soit le véhicule d'hydratation utilisé (10 pour le SSI, et 11 pour le Ringer et le G5%). Lorsque le ML-8<sup>®</sup> était utilisé, 19 combinaisons médicamenteuses (soit 49 %) satisfaisaient le test avec un débit d'hydratation employé  $\leq 100$  mL/h.

### **3.2.1. Conditions de perfusion utilisant le sérum salé isotonique**

Pour les 6 combinaisons associant deux médicaments incompatibles, quatre d'entre elles (67 %) ne satisfaisaient pas le test avec le dispositif standard. Concernant ces 4 combinaisons, l'utilisation du ML-8<sup>®</sup> a permis une réduction du débit de SSI dans 50 % des cas, lors de l'association furosémide – midazolam (combinaison 1) et amoxicilline / acide clavulanique – midazolam (combinaison 2).

Lorsque les conditions de simulation de perfusion associaient 4 médicaments incompatibles, 5 d'entre elles (soit 83 %) ne satisfaisaient pas le test avec le dispositif standard, tandis que le ML-8<sup>®</sup> satisfaisait le test dans 40 % de ces conditions.

Lorsque les six médicaments ont été perfusés simultanément, un précipité blanc est apparu immédiatement dès le débit de perfusion initial de 100 mL/h. Avec la rampe, les éluâts recueillis présentaient une turbidité importante, phénomène qui était absent lors de l'utilisation du ML-8<sup>®</sup>.



### **3.2.2. Conditions de perfusion utilisant la solution de Ringer**

Sur les 6 combinaisons associant 2 médicaments incompatibles, l'utilisation du dispositif standard n'a pas permis de satisfaire le test dans 5 combinaisons. Le ML-8® l'a permis dans 60 % d'entre elles.

Concernant les 6 combinaisons de 4 médicaments, les mêmes résultats étaient observés avec le dispositif standard (cf. tests non satisfaits dans 83 % des combinaisons). Concernant ces 4 combinaisons non satisfaites, l'utilisation du ML-8® a permis une réduction du débit de la solution de Ringer dans 40 % des cas.

Lors de la perfusion simultanée des 6 médicaments incompatibles, l'utilisation de la solution de Ringer en tant que véhicule d'hydratation n'a pas permis une réduction du débit de perfusion, peu importe le type de dispositif utilisé.

### **3.2.3. Conditions de perfusion utilisant la solution de glucose à 5 %**

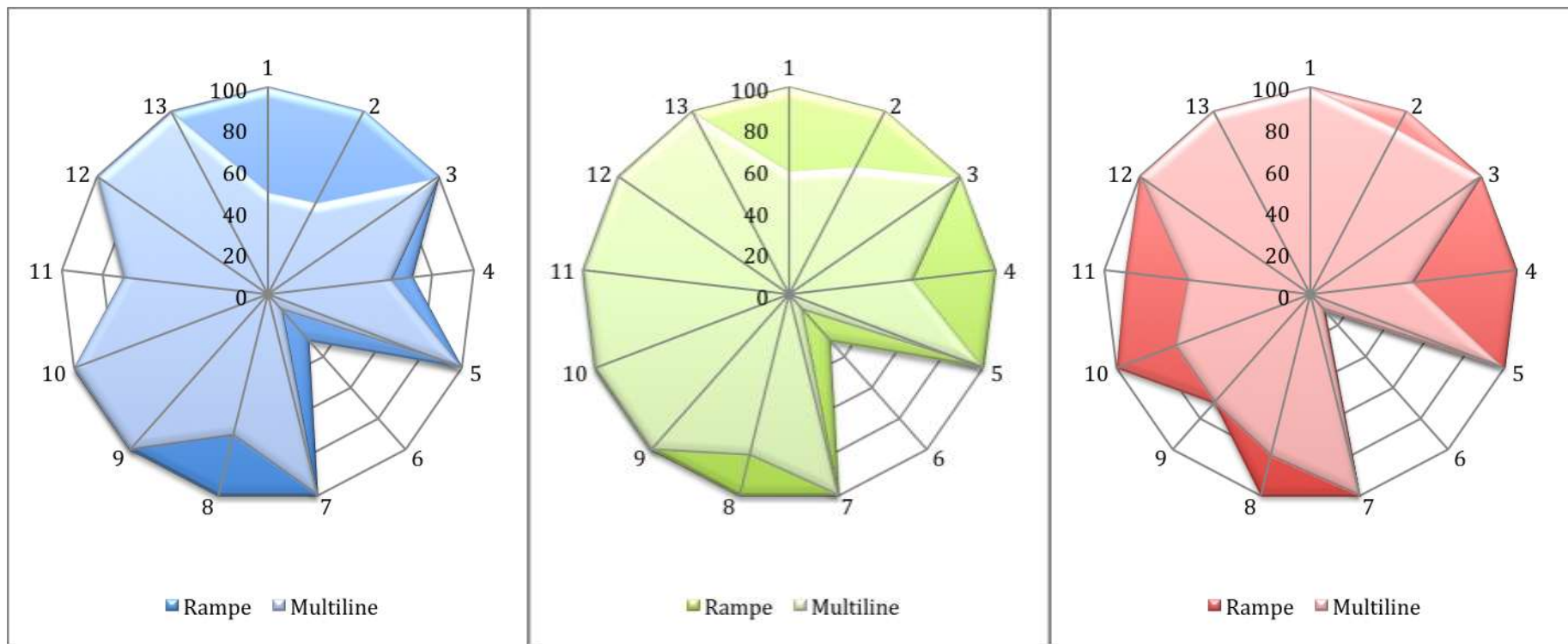
Lors des conditions de simulation associant 2 médicaments (cf. 6 combinaisons), 5 n'étaient pas satisfaites par l'utilisation du dispositif standard. Sur ces 5 combinaisons, l'usage du ML-8® a satisfait le test dans 40 % des cas.

Pour les associations de 4 médicaments, aucune ne satisfaisait le test avec le dispositif standard. La moitié des conditions ont permis une réduction du débit du G5% avec le dispositif ML-8®.

Lors de la simulation de la combinaison 13 (6 médicaments), les 2 dispositifs de perfusion n'ont pas permis la réduction du débit de la solution glucosée à 5%.

**Tableau XIII.** Valeurs les plus basses de débit de perfusion de chaque véhicule de perfusion (en mL/h) pour lesquelles la solution perfusée satisfait à l'observation visuelle et au comptage particulaire.

Condition	Dispositif de perfusion	Plus petite valeur de débit satisfaisant l'inspection visuelle et le comptage particulaire (en mL/h)		
		Solution salée	Solution Ringer	Glucose 5%
1	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	50	60	Précipité dès 100
2	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	50	70	90
3	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
4	Standard	70	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	60	60	50
5	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
6	Standard	30	30	10
	ML-8	10	10	10
7	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
8	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	70	80	80
9	Standard	Précipité dès 100	100	70
	ML-8	100	100	70
10	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 70
11	Standard	70	Précipité dès 100	90
	ML-8	70	Précipité dès 100	60
12	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	Précipité dès 100	100	Précipité dès 100
13	Standard	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100
	ML-8	Précipité dès 100	Précipité dès 100	Précipité dès 100



**Figure 48.** Graphiques en radar représentant les valeurs les plus basses de débit de perfusion de chaque véhicule de perfusion (en mL/h) pour lesquelles la solution perfusée satisfait à l'observation visuelle et au comptage particulière. Bleu : SSI, Vert : solution de Ringer, Rouge : solution de G5%. L'identification des combinaisons est présentée dans le tableau X.

## 4. DISCUSSION

---

Le but de notre étude consistait à évaluer différentes modalités de perfusion de médicaments, réputés pour être incompatibles entre eux sur le plan physico-chimique, à partir de deux dispositifs de perfusion : la rampe de robinets, couramment utilisée dans les services de soins, et le dispositif de perfusion multi-lumières Edelvaiss Multiline-8<sup>®</sup> (ML-8<sup>®</sup>). Au cours de ce travail, trois véhicules de perfusion ont été employés : le SSI, la solution de Ringer et le glucose 5%.

Les premiers résultats portaient sur des montages complexes de perfusion simultanée de deux molécules, où six associations médicamenteuses ont été testées au total. Ainsi, l'utilisation du ML-8<sup>®</sup> a permis d'obtenir un gain de débit du vecteur de perfusion oscillant entre 10 et 40 mL/h selon les conditions, par rapport au dispositif standard. Seule l'association de furosémide et de dobutamine n'a montré aucune différence : en effet, une précipitation visible apparaissait dès un débit initial de 100 mL/h, indépendamment des trois véhicules de perfusion utilisés. L'usage des solutés cristalloïdes s'est accompagné quasi systématiquement d'un gain de débit de perfusion (dans plus de 80% des cas) avec le ML-8<sup>®</sup>. En revanche, lors de l'usage de G5%, seules les deux associations médicamenteuses comprenant l'amiodarone (soit une combinaison sur trois) ont permis de gagner entre 20 et 40 mL/h de débit de perfusion, respectivement avec l'amoxicilline / acide clavulanique et le furosémide. Il apparaît ainsi que le dispositif de perfusion multi-lumières présente deux avantages : 1) il permet de prévenir les incompatibilités physico-chimiques établies entre les molécules dans certaines conditions et 2) malgré la faible solubilité de l'amiodarone dans le SSI et la solution de Ringer, il permet de réduire le débit de ces véhicules de perfusion (entre 10 et 20 mL/h selon les conditions). En outre, pour des raisons de grande viscosité de l'amiodarone en solution, le fabricant préconise sa dilution dans le G5%.

La seconde partie de l'étude s'est portée sur les simulations de perfusion simultanées de six médicaments. Au total, sur les six combinaisons testées, l'utilisation du ML-8<sup>®</sup> a entraîné un gain de débit de perfusion variant entre 10 et 30 mL/h dans 2/3 des cas, en comparaison avec la rampe de robinets. Les plus grandes

différences ont été obtenues avec la solution glucosée. L'intérêt de ce dispositif dans la prévention des incompatibilités physico-chimiques est maintenu au cours de la multi-perfusion de quatre médicaments incompatibles, même s'il paraît plus limité qu'en présence de deux médicaments.

La dernière combinaison reposait sur la simulation de perfusion simultanée de six molécules. L'augmentation du nombre de voies utilisées du ML-8<sup>®</sup> n'a pas permis de prévenir les incompatibilités physico-chimiques puisqu'un précipité blanc visible apparaissait immédiatement dès un débit initial de 100 mL/h. Cela semble constituer une limite du prolongateur multi-lumières.

En tout état de cause, nos travaux ont montré que l'hypothèse d'une prévention potentielle des incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse était confirmée par l'usage de ce nouveau dispositif de perfusion multi-lumières. Son intérêt vient en partie de sa géométrie innovante (disposition de certaines de ses voies de perfusion) qui semble assurer un temps de contact entre les médicaments bien plus réduits qu'avec un dispositif mono-lumière. Au vu des conséquences cliniques potentiellement graves des incompatibilités, le ML-8<sup>®</sup> pourrait présenter un avantage certain pour le patient. Bien entendu, cela n'enlève en rien la nécessité pour l'équipe médicale de mettre en place l'ensemble des mesures de prévention nécessaires sus-indiquées.

Ce travail s'inscrit dans la continuité des travaux menés par Foinard *et al.* [86]. Des données similaires ont été observées pour l'association furosémide et midazolam en présence notamment de SSI. A notre connaissance, il n'existe aucune donnée dans la littérature sur l'analyse des compatibilités médicamenteuses via des conditions réelles de perfusion de médicaments. En effet, la plupart des études repose sur l'évaluation *in vitro* de mélanges réalisés en extemporané (observation visuelle, mesure de pH) avec un maximum de deux médicaments. La principale limite de ces études est la non reproduction des conditions réelles dans les services de soins, notamment pour les procédés de multi-perfusion.

Les outils que nous avons utilisés pour évaluer les compatibilités physiques des médicaments sont issus de la méthodologie d'une revue systématique parue en

2010 [113]. Selon les auteurs de cette revue, la qualité de ce type d'étude peut être estimée selon huit questions : 1) la formation d'un précipité a-t-elle été évaluée ? 2) tout changement de couleur a-t-il été évalué ? 3) le pH a-t-il été évalué à l'instant t0 et par la suite ? 4) la production de gaz a-t-elle été évaluée ? 5) les essais ont-ils été répétés ? 6) les diluants ont-ils été décrits pour chaque médicament ? 7) les fabricants ainsi que les lots de médicaments ont-ils été reportés ? et 8) la méthodologie a-t-elle été décrite (durée de l'étude, nombre / fréquence d'observations, conditions de l'étude (température)) ? La méthode mise en œuvre dans notre travail est en accord avec cette approche.

Plusieurs limites sont à considérer dans ce travail. Pour chaque perfusion testée, les agents ont été utilisés à une concentration et un débit de perfusion déterminés. A l'image des travaux menés précédemment, il aurait été intéressant de pouvoir travailler avec davantage de combinaisons alliant ces deux paramètres afin d'objectiver une éventuelle influence sur l'apparition de phénomènes d'incompatibilités.

De même, au sein des deux dispositifs de perfusion employés, pour une condition expérimentale donnée, chaque produit faisait l'objet d'un positionnement particulier. Pour le dispositif de perfusion multi-lumières, nous nous étions basés sur l'analyse de Foinard *et al.* [86] qui indiquait que, « sur les trois combinaisons de voies définies de part et d'autre de la voie HF, deux d'entre elles permettaient d'envisager la perfusion simultanée de deux médicaments incompatibles au travers d'un même accès veineux ». Ainsi, toutes les associations médicamenteuses ont été testées de part et d'autre de la voie HF. Concernant la rampe de robinets, la répartition des médicaments aux différents accès était effectuée de manière aléatoire.

Dans cette étude, trois véhicules de perfusion couramment utilisés en pratique clinique ont été choisis : le SSI, la solution de Ringer (solutés cristalloïdes non balancés), et le G5%. La sélection aurait pu être élargie avec des solutés dits balancés, qui constituent une véritable alternative pour les cliniciens dans la prise en charge préventive des acidoses hyperchlorémiques. Plusieurs spécialités sont disponibles, telles que la solution de Ringer lactate, le Plasmalyte<sup>®</sup>, l'éthylpyruvate ou l'Isfundine<sup>®</sup>.

En cas d'absence de particules visibles, un contrôle était effectué grâce à l'utilisation d'un compteur de particules. Le passage des échantillons ne posait guère de problème ; néanmoins, une des limites du compteur est de ne pas faire la distinction entre une bulle d'air et une particule. Une attention particulière a donc été portée à l'élimination de toute bulle d'air lors des recueils. L'autre inconvénient majeur du comptage particulaire via l'APSS-2000® est de ne pas pouvoir procéder à un comptage dynamique des particules directement à la sortie du montage de perfusion. En effet, celui-ci est effectué après recueil des éluats, où le risque de sédimentation des particules est possible (biais potentiel). Toutefois, le temps de traitement des échantillons était très court au cours de cette étude.

Pour chaque condition de simulation de perfusion était associée trois mesures de pH. Ces mesures peuvent être utilisées afin de prédire ou d'expliquer les phénomènes d'incompatibilités physiques. Une évolution du pH de plus de 0,5 unités a été considérée arbitrairement comme étant le seuil pour lequel il est possible d'évoquer la notion d'incompatibilité. Néanmoins, la signification clinique des modifications de pH n'est pas clairement établie dans la littérature, d'où son application inconstante dans les études de compatibilité [113].

Les modalités de perfusion au travers des deux dispositifs de perfusion étudiés n'ont été évaluées que sur la base de la compatibilité physique des médicaments, qui repose notamment sur l'observation visuelle, la mesure de pH et le comptage particulaire. Les travaux auraient pu être complétés par des dosages de principes actifs. En effet, Foinard *et al.* [114] avaient montré que lors de la perfusion simultanée de furosémide et de midazolam, une diminution des concentrations de midazolam était observée. Cette analyse reposait sur le dosage simultanée des deux molécules au sortir des dispositifs de perfusion par spectrophotométrie UV couplée à la PLS (Partial Least Square). De même, l'utilisation de la spectrométrie d'absorption atomique aurait pu permettre de déterminer la composition chimique des particules générées.

Au total, ce travail portait sur l'évaluation de deux montages de perfusion utilisables dans les secteurs de soins intensifs ou de réanimation pour la perfusion

simultanée de plusieurs médicaments sur une même voie de CVC. Deux paramètres sont à prendre en compte : le véhicule de perfusion (nature et débit) ainsi que le type de dispositif de perfusion. Il semblerait également que la répartition des flux médicamenteux au sortir des dispositifs joue un rôle déterminant dans la formation de précipité ou autre type d'incompatibilité.

Dans ce contexte, le dispositif innovant Edelvaiss Multiline® semble limiter les incompatibilités médicamenteuses en lien avec sa géométrie des voies de perfusion et la possibilité d'associer un véhicule de perfusion.

## **5. PUBLICATIONS ET TRAVAUX ASSOCIES**

---

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale dans la revue *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* en 2015 (IF<sub>2014</sub> = 0,747).

Il a également fait l'objet d'une communication affichée au sein du congrès international de l'Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers (EAHP 2013) à Paris.



# **OPTIMISATION DU MONTAGE DE PERFUSION LORS DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE D'UNE ALLOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE EN ONCO-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE**

---

---

## **1. INTRODUCTION**

---

La perfusion IV occupe une large place dans l'arsenal thérapeutique moderne. Chez l'enfant, l'administration des médicaments par voie IV peut différer de celle de l'adulte quant à la tolérance veineuse, au débit, et/ou à la concentration tolérée.

Dans le contexte de la multi-perfusion, les erreurs d'administration en pédiatrie sont nombreuses et les pharmaciens peuvent participer à leur prévention. A ce titre, une revue de la littérature a montré que l'intervention pharmaceutique constitue une méthode efficace dans l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse chez l'enfant.

## **2. CAS D'INCOMPATIBILITE PHYSICO-CHIMIQUE ENTRE MÉDICAMENTS AU SEIN D'UN SERVICE D'ONCO- HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE**

---

Le service d'onco-hématologie pédiatrique, situé à l'Hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille, est un service de soins prenant en charge les enfants atteints de pathologies cancéreuses :

- pathologies hématologiques des patients âgés de moins de 18 ans ;
- leucémies, lymphomes et histiocytoses ;
- et prenant en charge les allogreffes médullaires des patients âgés de moins de 18 ans.

Ce service s'inscrit dans le cadre d'une collaboration inter-régionale d'onco-pédiatrie avec les CHU de Rouen et d'Amiens.

Nous nous sommes donc focalisés sur le protocole thérapeutique associé à l'allogreffe médullaire de patients hospitalisés pour une leucémie aigüe lymphoblastique. Le protocole de chimiothérapie anticancéreuse mis en place implique la perfusion de nombreux médicaments annexes administrés simultanément. Lors d'une transplantation, la réaction du greffon contre l'hôte constitue un facteur substantiel de morbi-mortalité, ce qui implique l'utilisation de ciclosporine comme traitement immunosuppresseur préventif à raison de 1 mg/kg/j.

De même, le risque de développer une hyperthermie et une neutropénie est pris en charge par la mise en place d'un traitement anti-infectieux. Les recommandations de l'*International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel* préconisent l'utilisation :

- de la vancomycine à la posologie de 40 mg/kg/j en perfusion IV continue (IVC) sur 24 heures ;
- l'association pipéracilline / tazobactam (tazocilline) à la dose de 400 mg/kg/j en IVC ;
- et l'utilisation d'aciclovir afin de prévenir le risque d'infection par *Cytomegalovirus*, à la posologie de 8 mg/kg/j en IV discontinu (IVD) de 1 heure.

Le personnel soignant du service observe habituellement, au cours de la perfusion des médicaments, la survenue de précipités traduisant un phénomène d'incompatibilité physico-chimique. Cette précipitation est liée à la perfusion simultanée de vancomycine et de tazocilline, association incompatible souvent employée et bien décrite dans la littérature scientifique.

### **3. OBJECTIF**

---

L'objectif de ce travail était, dans un premier temps, de reproduire *in vitro* à l'identique le montage de perfusion associé à ce protocole thérapeutique afin de caractériser la charge particulaire administrée au patient.

Dans un second temps, il avait pour objectif d'évaluer différentes stratégies de réduction de cette charge particulaire, reposant en particulier sur l'utilisation potentielle de dispositifs de perfusion multi-lumières innovants.

### **4. MATERIELS ET METHODES**

---

#### **4.1. MISE EN PLACE D'UNE COLLABORATION PLURIDISCIPLINAIRE**

Pour la réalisation de ce projet, ont été nécessaires l'implication et la collaboration de différents professionnels de santé et industriel. Un groupe de travail a ainsi été formé et était constitué :

- de la cadre de santé du service d'onco-hématologie pédiatrique impliquée dans le projet ;
- des puéricultrices du service ;
- du médecin chef de service et du chef de clinique porteurs du projet ;
- d'un interne porteur du projet et des pharmaciens concernés ;
- et du directeur de la société fabricant le dispositif de perfusion innovant.

Des réunions ont été régulièrement organisées pour la mise en place du projet.

## 4.2. REALISATION *IN VITRO* DU PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

Le protocole thérapeutique reproduit *in vitro* associait :

- un traitement antibactérien constitué de vancomycine et de tazocilline perfusés en continu ;
- un traitement antiviral constitué d'aciclovir perfusé de façon intermittente ;
- un traitement immunosuppresseur constitué de ciclosporine, perfusé en continu ;
- et d'autres médicaments administrés de façon intermittente (oméprazole et paracétamol).

Pour des raisons de coûts, la caspofungine n'a pas été prise en compte dans nos travaux.

La solution glucosée à 5% (G5%) était utilisée en tant que vecteur d'hydratation principal, et était associé à la présence d'électrolytes : chlorure de sodium 10%, chlorure de potassium 2 g/L et chlorure de magnésium 10%). L'hydratation était perfusée à l'aide d'une pompe volumétrique à système péristaltique.

Le tableau XIV indique les données industrielles des médicaments étudiés.

**Tableau XIV.** Données industrielles des médicaments de l'étude.

Médicament (en DCI)	Princeps	Fabricant	Dosage	N° lot	Expiration
Vancomycine	-	Sandoz	1 g	EC0069	11/2015
Tazocilline	-	Mylan	4 g / 500 mg	2M2206FR	05/2017
Ciclosporine	Sandimmun®	Novartis	50 mg / 1 mL	S0092	10/2017
Paracétamol	-	BBraun	10 mg / mL	14241452	05/2016
Oméprazole	-	Mylan	40 mg	P166	09/2015

---

Aciclovir	Zovirax®	GSK	500 mg	3521A	12/2018
-----------	----------	-----	--------	-------	---------

---

L'ensemble des médicaments utilisés et leurs caractéristiques figurent dans le tableau XV. Hormis la vancomycine, l'ensemble des médicaments utilisés au cours de l'étude a été perfusé à une concentration et à un débit fixe. La mesure du pH des différentes solutions médicamenteuses étudiées a été réalisée à l'aide d'un pH-mètre de laboratoire SB70P Symphony® (VWR, France).

Plusieurs concentrations de vancomycine ont été testées afin de déterminer celle qui permet de perfuser ce médicament sans risque de précipitation visible lors de la perfusion simultanée avec la tazocilline : 41,67 mg/mL, 20 mg/mL, 8 mg/mL et 4 mg/mL. Le personnel soignant utilise habituellement la concentration la plus élevée. Pour chaque concentration testée, le débit était ajusté afin d'obtenir un même débit massique <sup>5</sup> (83,33 mg/h). Le débit d'hydratation était ajusté en conséquence pour limiter les apports hydriques journaliers. Une évaluation macroscopique de la ligne de perfusion a été effectuée afin de s'assurer de l'absence de contamination particulaire visible. La méthode utilisée consistait à visualiser la tubulure sur fond noir, comme décrite dans la Pharmacopée européenne [100].

Cette condition de perfusion du protocole, dite « optimisée », a été retenue pour la suite du travail.

---

<sup>5</sup> Le débit massique correspond au produit de la concentration en principe actif par le débit d'administration.

**Tableau XV.** Liste des médicaments utilisés au cours de l'étude. Figurent leur dose (en accord avec la pratique clinique), solvant de dilution/reconstitution, concentration finale, débit, type et durée de perfusion, ainsi que le pH final de la solution médicamenteuse.

Médicament (en DCI)	Dose / 24h	Solvant de reconstitution / dilution	Concentration finale (en mg/mL)	Débit de perfusion (en mL/h)	Type de perfusion	Durée de perfusion	pH final de la solution médicamenteuse (médiane [min ; max])
Vancomycine	2 g	EPPI / G5%	Entre 41,67 et 4,00	Entre 2 <sup>a</sup> et 20 <sup>b</sup>	Continue	24 h	3,25 [3,25 ; 3,26] 3,60 [3,46 ; 3,63]
Tazocilline	14 g	EPPI / G5%	116,67	5 <sup>b</sup>	Continue	24 h	5,97 [5,95 ; 6,02]
Ciclosporine	60 mg	SSI	1,25	2 <sup>a</sup>	Continue	24 h	6,60 [6,51 ; 6,62]
Paracétamol	600 mg	EPPI	10,00	120 <sup>b</sup>	Discontinue	T0 + 2 h (30 min)	5,26 [5,22 ; 5,29]
Oméprazole	40 mg	SSI	2,00	20 <sup>a</sup>	Discontinue	T0 + 5,5 h (30 min)	10,08 [10,02 ; 10,16]
Aciclovir	400 mg	EPPI / SSI	8,00	80 <sup>b</sup>	Discontinue	T0 + 16 h (1 h)	11,00 [10,88 ; 11,02]

DCI = Dénomination Commune Internationale, EPPI = Eau pour préparation injectable, SSI = Solution isotonique de chlorure de sodium ; G5% = Solution glucosée à 5%

<sup>a</sup> Les médicaments ont été perfusés par PSE (modules DPS Orchestra, Fresenius Kabi, France)

<sup>b</sup> Les médicaments ont été perfusés par pompe volumétrique (modules MVP Orchestra, Fresenius Kabi, France).

### **4.3. EVALUATION DES MONTAGES COMPLEXES DE PERFUSION**

Deux montages complexes de perfusion ont été évalués au cours de l'étude. Chacun d'entre eux est connecté à un robinet 3 voies servant aux prélèvements sanguins (réf. RO301M, 13L25, Cair LGL, Civrieux d'Azergues, France). Un CVC pédiatrique mono-lumière type Broviac® de 6,6 French (longueur = 57 cm, diamètre interne = 1,0 mm, réf. 0600540, HUXE0422, Bard, Salt Lake City, USA) a été ajouté systématiquement à l'extrémité distale de chaque système de perfusion.

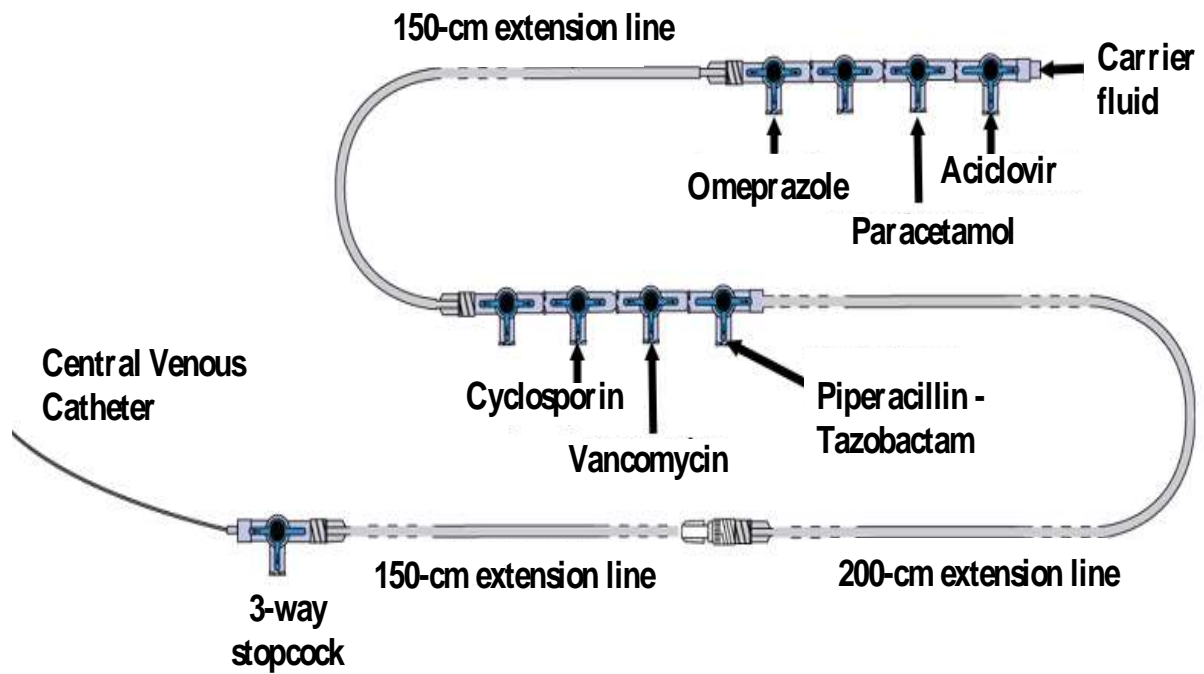
Les deux montages ont fait l'objet d'un rinçage avec la solution d'hydratation.

#### **4.3.1. Un montage de perfusion « standard »**

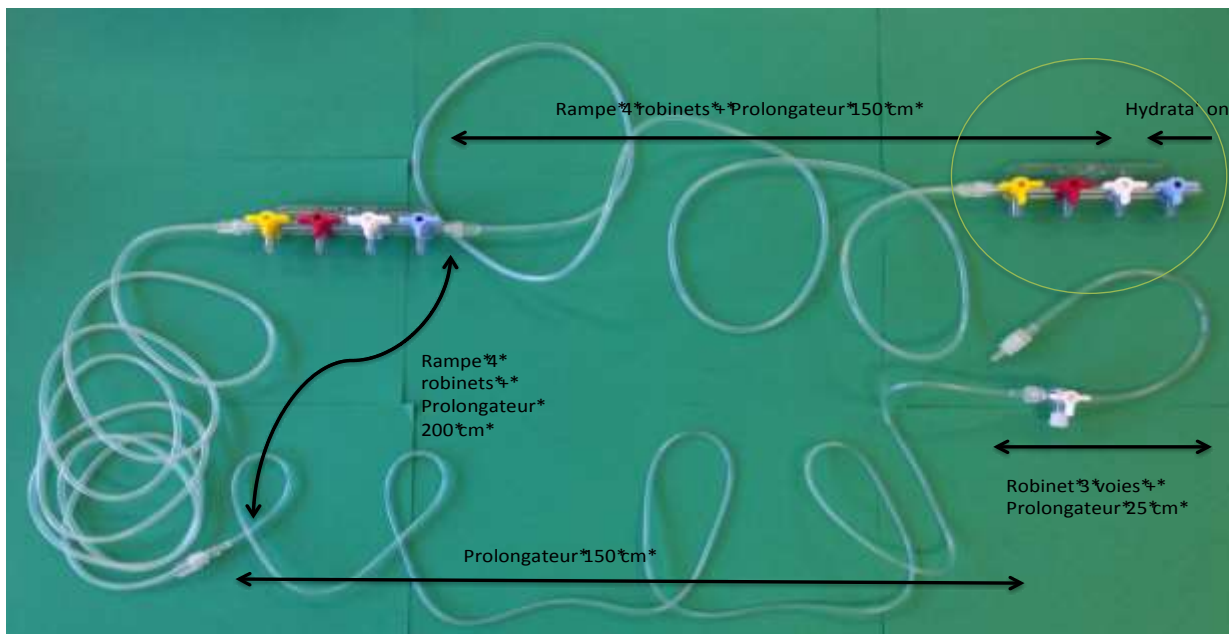
Ce montage mono-lumière correspond à celui utilisé habituellement dans le service de soins. Il comporte :

- une première rampe de 4 robinets associée à un prolongateur de 150 cm (réf. RPB4320, 14A20-T, Cair LGL), dédiée aux perfusions continues (ciclosporine, tazocilline et vancomycine). Cette rampe est connectée au perfuseur lié à la solution d'hydratation ;
- une seconde rampe de 4 robinets associée à un prolongateur de 200 cm (réf. RPB4315, 13I02-T, Cair LGL), dédiée aux perfusions discontinues (aciclovir, paracétamol et oméprazole).

Ces systèmes de rampes sont reliés à un prolongateur de 150 cm (réf. PB3115, 13L16-T, Cair LGL). Le montage présente une longueur totale de plus de 500 cm et un volume mort commun de 11,80 mL (figures 49 et 50).



**Figure 49.** Représentation schématique du montage de perfusion dit "standard", consistant en 2 rampes de 4 robinets associés à leur prolongateur.

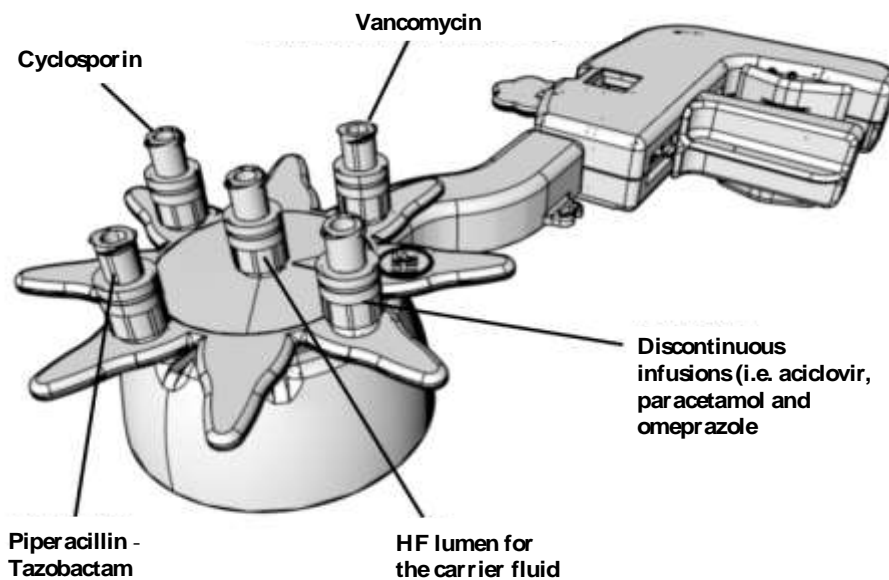


**Figure 50.** Photographie du montage de perfusion reproduit *in vitro* au laboratoire.



### 4.3.2. Un montage de perfusion innovant

Il s'agit d'un dispositif de perfusion comportant 5 lumières distinctes (Edelvaiss Multiline-5® (ML-5®), 1310W, Doran International, Toussieu-Lyon, France) (figure 51). Ce dispositif de perfusion multi-lumières permet l'administration de plusieurs médicaments de manière indépendante grâce à une tubulure divisée en multiples canaux dont chacun d'eux correspond à un accès du dispositif. La lumière centrale et 4 autres lumières sont reliées en une seule voie appelée « High Flow » (HF), de diamètre plus élevé.

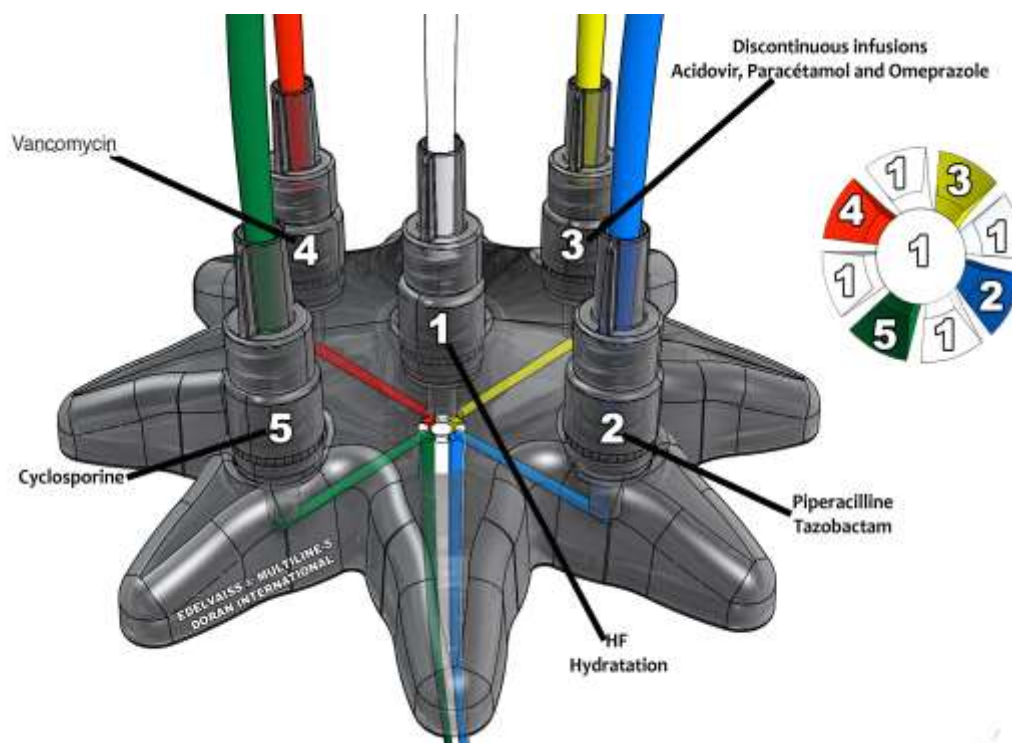


**Figure 51.** Représentation schématique du dispositif de perfusion multi-lumières ML-5 (Doran International).

La voie HF ( $V = 5,16$  mL) est entourée de 4 lumières destinées à l'administration des médicaments ( $V = 4 \times 0,9$  mL). Le montage présente une longueur totale de 3,50 m et le volume mort commun se limite au volume du robinet 3 voies et du CVC, soit 0,80 mL.

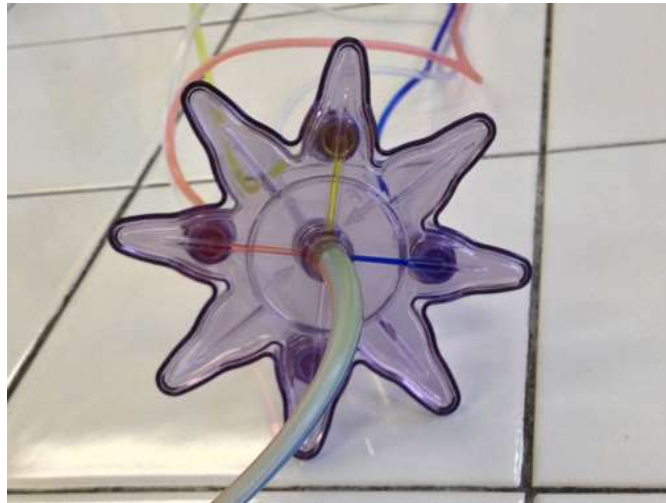
L'extrémité proximale de chaque lumière est munie d'une valve unidirectionnelle, empêchant le risque de bolus non souhaité par exemple. L'étude a porté sur des prototypes mis gracieusement à notre disposition par le fabricant.

La particularité innovante du ML-5<sup>®</sup> repose sur la géométrie interne des lumières composant le prolongateur. A sa sortie, la voie HF, représentée par une lumière centrale et 4 lumières indépendantes, permet de réaliser une « barrière hydrique » entre les médicaments co-administrés simultanément (figure 52).

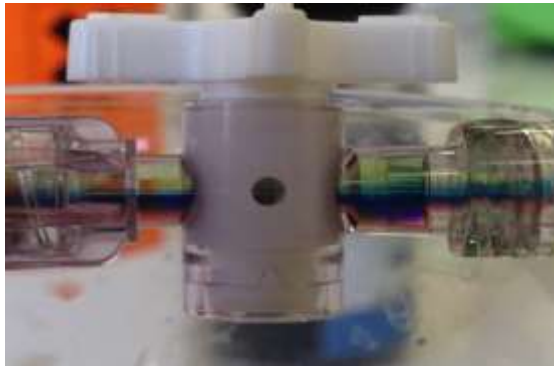


**Figure 52.** Design du ML-5<sup>®</sup>. Les flux médicamenteux sont représentés par des codes couleur, tandis que la solution d'hydratation est véhiculée dans les canaux représentés par le chiffre 1. Représentation à droite d'une coupe transversale du prolongateur multi-lumières.

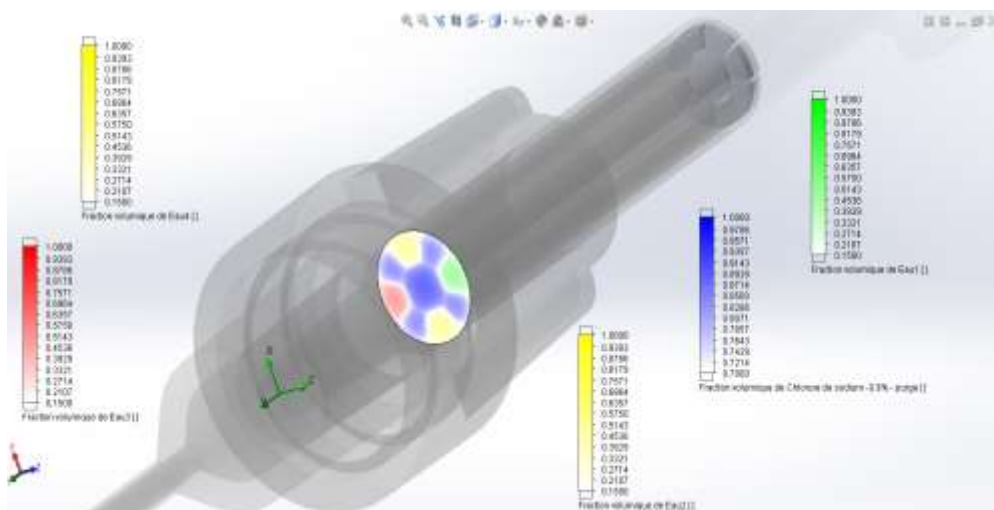
Afin de présenter le dispositif de perfusion multi-lumières au personnel médical, les solutions médicamenteuses utilisées en perfusion continue ont été remplacées par des solutions colorées d'éosine, de jaune tartrazine et de bleu de méthylène. Des photographies du ML-5<sup>®</sup> ainsi que des flux colorés ont été prises et présentées au service. Cela permet de comprendre visuellement comment se distribuent les flux médicamenteux au sein du dispositif ML-5<sup>®</sup>. Des photographies ont été prises afin de mieux comprendre comment se distribuent les flux médicamenteux au sein du dispositif de perfusion multi-lumières (figures 53 à 55).



**Figure 53.** Perfusion des différentes solutions colorées avec le ML-5. Il est possible d'observer une séparation des flux colorés au niveau du prolongateur.

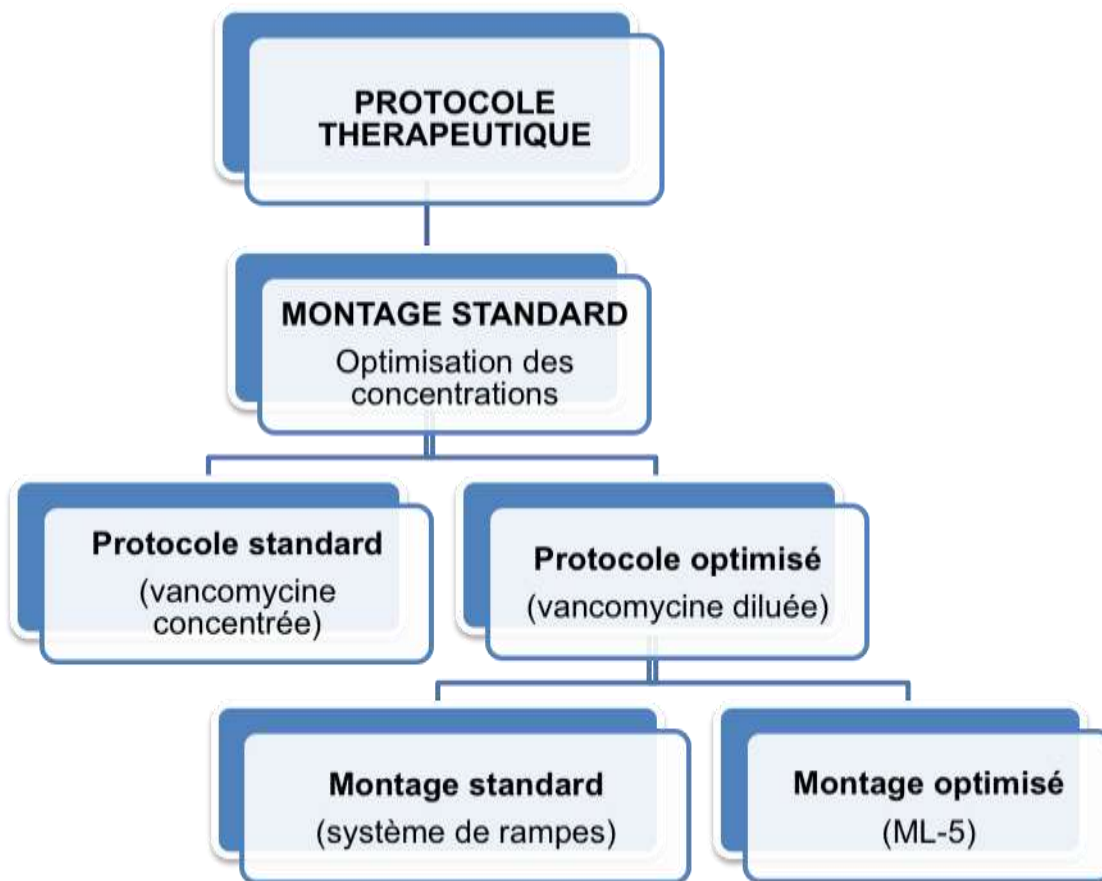


**Figure 54.** Distribution des flux colorés au sein du robinet 3 voies du montage de perfusion (à gauche). Photographie d'une goutte sortant du prolongateur multi-lumières (à droite).



**Figure 55.** Représentation informatique des flux médicamenteux (couleurs jaune, rouge, vert) séparés par la barrière hydrique correspondant à l'hydratation (en bleu).

Au cours de l'étude, le protocole thérapeutique du service est étudié selon 4 conditions de perfusion (figure 53).



**Figure 56.** Conditions de perfusion testées (n = 5 pour chaque condition).

#### **4.4. ANALYSE PARTICULAIRE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES**

Le CVC de chaque montage complexe de perfusion étudié a été directement connecté à un système d'analyse particulaire Qicpic® (Sympatec Inc., Clausthal-Zellerfeld, Allemagne), équipé d'un système de dispersion LIXELL, afin d'analyser de façon dynamique directement le niveau de contamination particulaire au sortir du montage de perfusion (figure 57). Les tailles particulières déterminées par l'appareil peuvent varier de 1 µm à 30 µm. Une lentille de type M3 a été utilisée, permettant d'obtenir une analyse dynamique des particules dont les tailles varient entre 0,7 et 1

210  $\mu\text{m}$ . La fréquence d'acquisition des images a été fixée au seuil le plus bas, soit 10 Hz.



**Figure 57.** Granulomètre Qicpic® avec système de dispersion LIXELL (à gauche). Cathéter Broviac® directement connecté au système d'analyse Qicpic® (à droite).

Pour l'ensemble des expériences menées, l'analyse granulométrique a été caractérisée selon 3 paramètres :

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

Chaque condition expérimentale a été testée 5 fois. Etaient mesurés le nombre total de particules perfusées pendant 24h, ainsi que le nombre total de particules dont les tailles sont supérieures ou égales à 10 ou 25  $\mu\text{m}$ , conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne. L'ensemble des expériences a été mené à une température ambiante ( $18 \pm 2^\circ\text{C}$ ).

## **4.5. CONCEPTION, ESSAIS ET AJUSTEMENT DE LA NOUVELLE LIGNE DE PERFUSION**

Tous les dispositifs utilisés lors des essais ont été fournis gracieusement par la société Doran International. La conception du nouveau montage de perfusion utilisant un dispositif innovant relié à la voie centrale a ensuite été élaborée au cours des réunions programmées avec le service, la pharmacie et la société Doran.

## **4.6. ANALYSE STATISTIQUE**

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant les logiciels XLSTAT® 3.03 (Addinsoft, Paris, France) et GraphPad® Prism 6.0 Trial (GraphPad, San Diego, CA, USA). Les données ont été comparées par le test de Student t après s'être assuré de la normalité de leur distribution grâce au test de Shapiro-Wilk ( $P > 0,05$ ). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type de moyenne, avec l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Pour toutes les analyses, le test statistique est considéré comme significatif lorsque  $P < 0,05$ .

Pour l'ensemble des graphiques, voici la signification des valeurs de  $P$  : NS Non Significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $P \leq 0,01$  et \*\*\*  $P \leq 0,001$ .

## **5. RESULTATS**

---

### **5.1. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION OPTIMALE DE VANCOMYCINE**

A débit massique constant, des concentrations de vancomycine comprises entre 41,67 mg/mL et 8,00 mg/mL n'ont pas permis de prévenir la formation de précipités visibles (figures 58 et 59). En revanche, pour un même débit massique, la plus faible concentration de vancomycine (4,00 mg/mL) a permis de perfuser

simultanément la vancomycine et la tazocilline sans formation de particules visibles, quel que soit le dispositif de perfusion étudié.

Cette dernière concentration a été retenue pour le protocole thérapeutique optimisé.



**Figure 58.** Précipitation au sortir du montage lorsque la vancomycine est concentrée (41,67 mg/mL).



**Figure 59.** Précipitation d'intensité plus faible au sortir du montage lorsque la vancomycine est utilisée à une concentration de 8,00 mg/mL.

Le tableau XVI ci-dessous résume les différentes conditions d'utilisation de la vancomycine utilisée, avec les débits de perfusion et l'observation macroscopique correspondants.

**Tableau XVI.** Présentation des différentes conditions d'utilisation de la vancomycine (débits de perfusion, observations macroscopiques et pH).

Condition d'utilisation de la vancomycine	Débit de perfusion		Observation macroscopique	pH du mélange final
	Vancomycine	Hydratation		
2 g qsp. 48 mL G5% <sup>a</sup>	2 mL/h	40 mL/h	Précipitation intense	5,32
2 g qsp. 100 mL G5%	5 mL/h	37 mL/h	Légère précipitation	5,32
2 g qsp. 250 mL G5%	12 mL/h	30 mL/h	Légère précipitation	5,19
2 g qsp. 500 mL G5% <sup>b</sup>	22 mL/h	20 mL/h	Aucune précipitation	5,23

<sup>a</sup> Condition utilisée initialement dans le service de soins.

<sup>b</sup> Condition utilisée dans le cadre du protocole thérapeutique optimisé.

## 5.2. EVALUATION DE LA CHARGE PARTICULAIRE DES MONTAGES DE PERFUSION

L'ensemble des données obtenues lors des expérimentations présentent une distribution suivant une loi normale via le test de Shapiro-Wilk ( $P > 0,05$ ). Ainsi, toutes les analyses statistiques présentées dans les résultats ont été réalisées avec le test bilatéral de Student t.



## 5.2.1. Charges particulaires

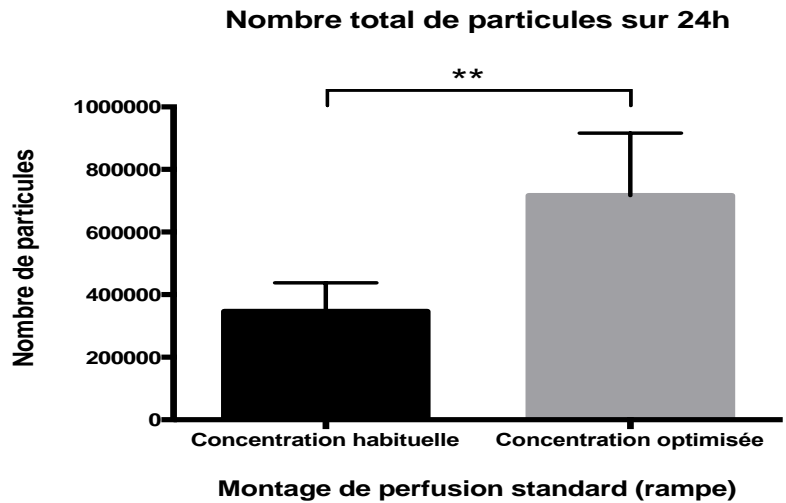
### 5.2.1.1. Comparaison de la charge particulaire entre les protocoles thérapeutiques standard et optimisé (montage de perfusion standard)

Les résultats portant sur les charges particulaires mesurées sont présentés dans le tableau XVII.

Ainsi, lorsque le montage de perfusion standard (système de rampes) est évalué, les résultats montraient que la charge particulaire totale mesurée sur 24 h augmentait de manière significative lorsque la concentration de vancomycine passait de 41,67 mg/mL à 4,00 mg/mL ( $346\ 137 \pm 41\ 012$  vs.  $716\ 349 \pm 89\ 322$ , respectivement ;  $P = 0,006$ ) (figure 60).

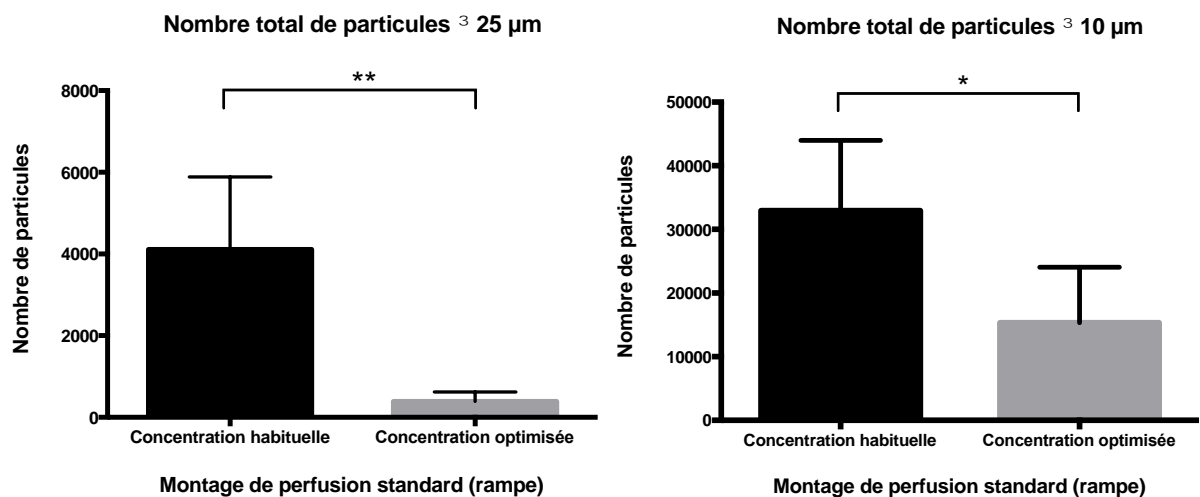
**Tableau XVII.** Evaluation des niveaux d'exposition particulaire lors de l'utilisation du dispositif de perfusion standard (cf. systèmes de rampes) avec les concentrations habituelle (standard) et optimisée de vancomycine.

Particules	Concentration de la vancomycine		P value
	Standard	Optimisée	
	41,67 mg/mL	4,00 mg/mL	
Nombre total / 24h	$346\ 137 \pm 41\ 012$	$716\ 349 \pm 89\ 322$	0,006
Particules $\geq 10\ \mu\text{m}$	$32\ 941 \pm 4\ 932$	$15\ 332 \pm 3\ 898$	0,023
Particules $\geq 25\ \mu\text{m}$	$4\ 111 \pm 793$	$389 \pm 103$	0,002



**Figure 60.** Comparaison des niveaux de contamination particulaire totale des protocoles thérapeutiques standard et optimisé, mesurés pendant 24h, lors de l'utilisation du montage de perfusion standard.

En revanche, pour les particules de grande taille, l'effet inverse est observé. Il était constaté une diminution statistiquement significative du nombre de particules  $\geq 10 \mu\text{m}$  et  $\geq 25 \mu\text{m}$  lorsque la concentration de vancomycine était diminuée, de 53 % ( $P = 0,023$  ; figure 61 A) et 90 % ( $P = 0,002$  ; figure 61 B), respectivement.



**Figure 61.** Idem que figure 60, portant spécifiquement sur les particules de grande taille. Particules dont la taille est  $\geq 10 \mu\text{m}$  (A) et  $\geq 25 \mu\text{m}$  (B).

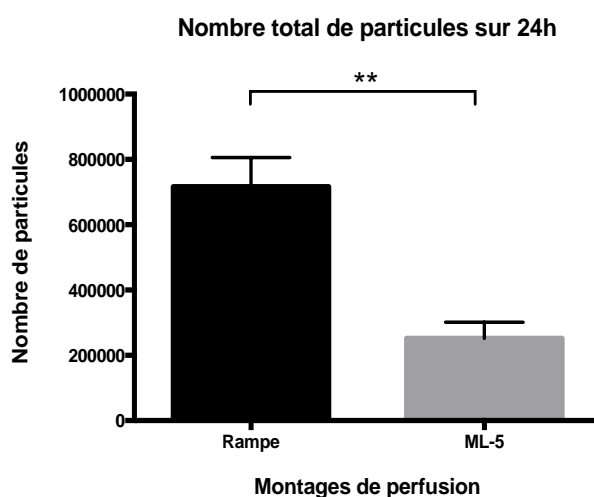
### 5.2.1.2. Protocole thérapeutique optimisé : comparaison de la charge particulaire entre les deux montages de perfusion

Les résultats de charge particulaire figurent dans le tableau XVIII.

Lorsque la vancomycine est utilisée à la concentration optimale (cf. 4,00 mg/mL), l'utilisation du dispositif de perfusion multi-lumières ML-5<sup>®</sup> permettait de réduire de manière significative la charge particulaire totale, en comparaison au dispositif de perfusion standard (716 349 ± 89 322 vs. 251 980 ± 49 429, respectivement ;  $P = 0,002$ ) (figure 62).

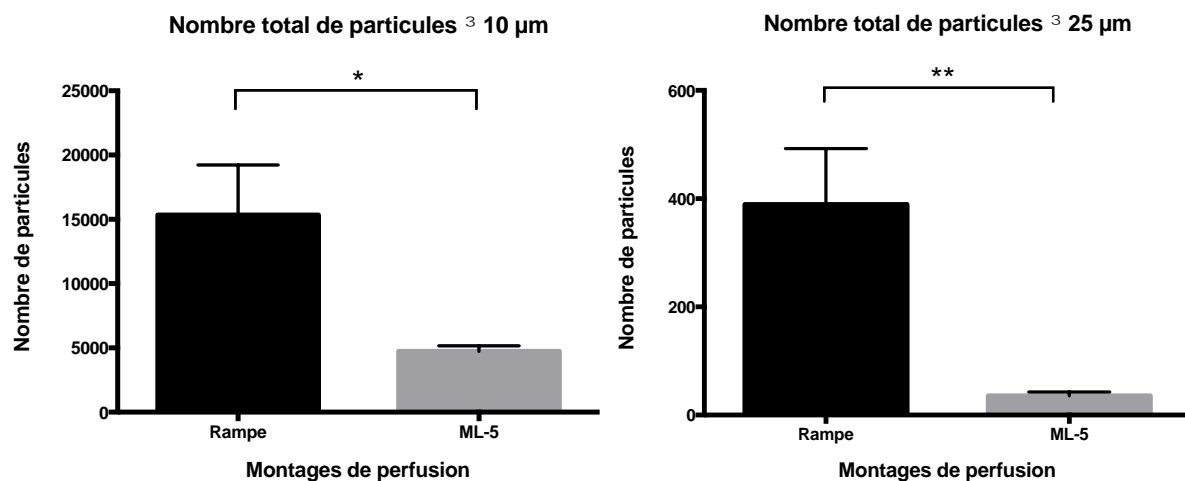
**Tableau XVIII.** Evaluation des niveaux d'exposition particulaire lors du protocole optimisé (cf. concentration de la vancomycine fixée à 4,00 mg/mL) avec les montages standard et optimisé.

Particules	Protocole optimisé		P value
	Montage standard	Montage optimisé	
Nombre total / 24h	716 349 ± 89 322	251 980 ± 49 429	0,002
Particules ≥ 10 µm	15 332 ± 3 898	4 732 ± 424	0,027
Particules ≥ 25 µm	389 ± 103	35 ± 7	0,009



**Figure 62.** Comparaison des niveaux de contamination particulaire totale du protocole thérapeutique optimisé entre les 2 montages de perfusion étudiés.

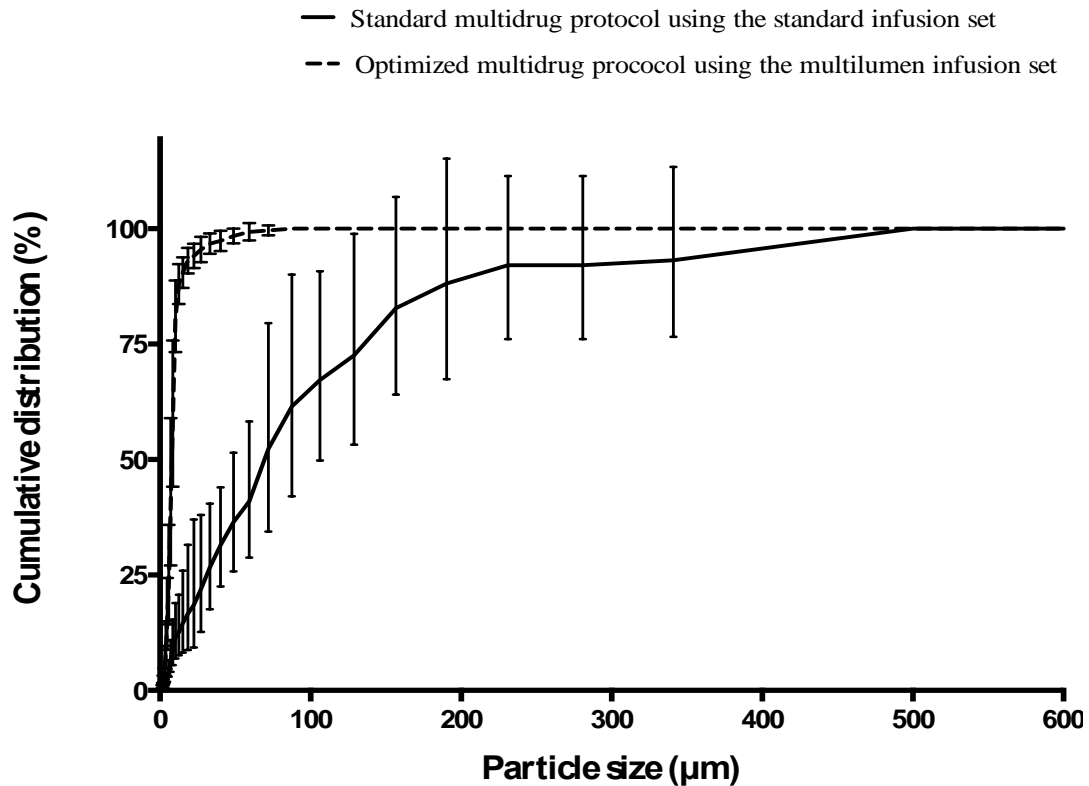
De même, concernant les particules dont la taille est supérieure ou égale à 10  $\mu\text{m}$ , le dispositif ML-5<sup>®</sup> permettait également de diminuer significativement ce nombre de particules d'environ 70 %, en comparaison au dispositif de perfusion standard (15 332  $\pm$  3 898 vs. 4 732  $\pm$  424, respectivement ;  $P = 0,027$  ; figure 63 A). Cette tendance était également observée avec les particules de grande taille  $\geq 25 \mu\text{m}$  : en effet, la charge particulaire diminue de l'ordre de 90 % (389  $\pm$  103 vs. 35  $\pm$  7 ;  $P = 0,009$  ; figure 63 B).



**Figure 63.** Idem que figure 62, portant sur les particules de grande taille. Particules dont la taille est 10  $\mu\text{m}$  (A) et 25  $\mu\text{m}$  (B).

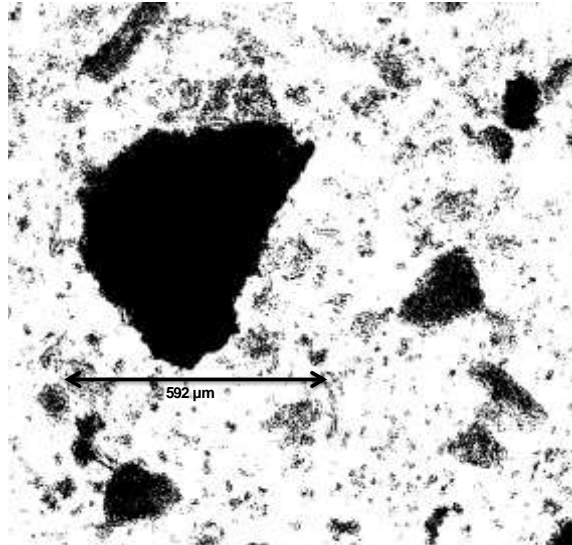
### 5.2.2. Distribution granulométrique

L'analyse du système Qicpic<sup>®</sup> a permis de réaliser la distribution cumulée des particules en fonction de leur taille. La majorité des particules détectées par le système ayant une taille comprise entre 1 et 10  $\mu\text{m}$  (> 99% de la charge particulaire totale), le graphique est représenté par une distribution cumulée en fonction du rapport volume – masse des particules, et ce afin de cibler les particules de grande taille. La figure 64 représente l'évolution de la distribution cumulée des particules entre le protocole thérapeutique standard mis en place initialement dans le service de soins (avec le dispositif standard) et le protocole thérapeutique optimisé en présence du dispositif de perfusion ML-5<sup>®</sup>.



**Figure 64.** Distributions cumulées des particules entre le protocole initial standard (en trait plein) et le protocole final optimisé (en traits pointillés).

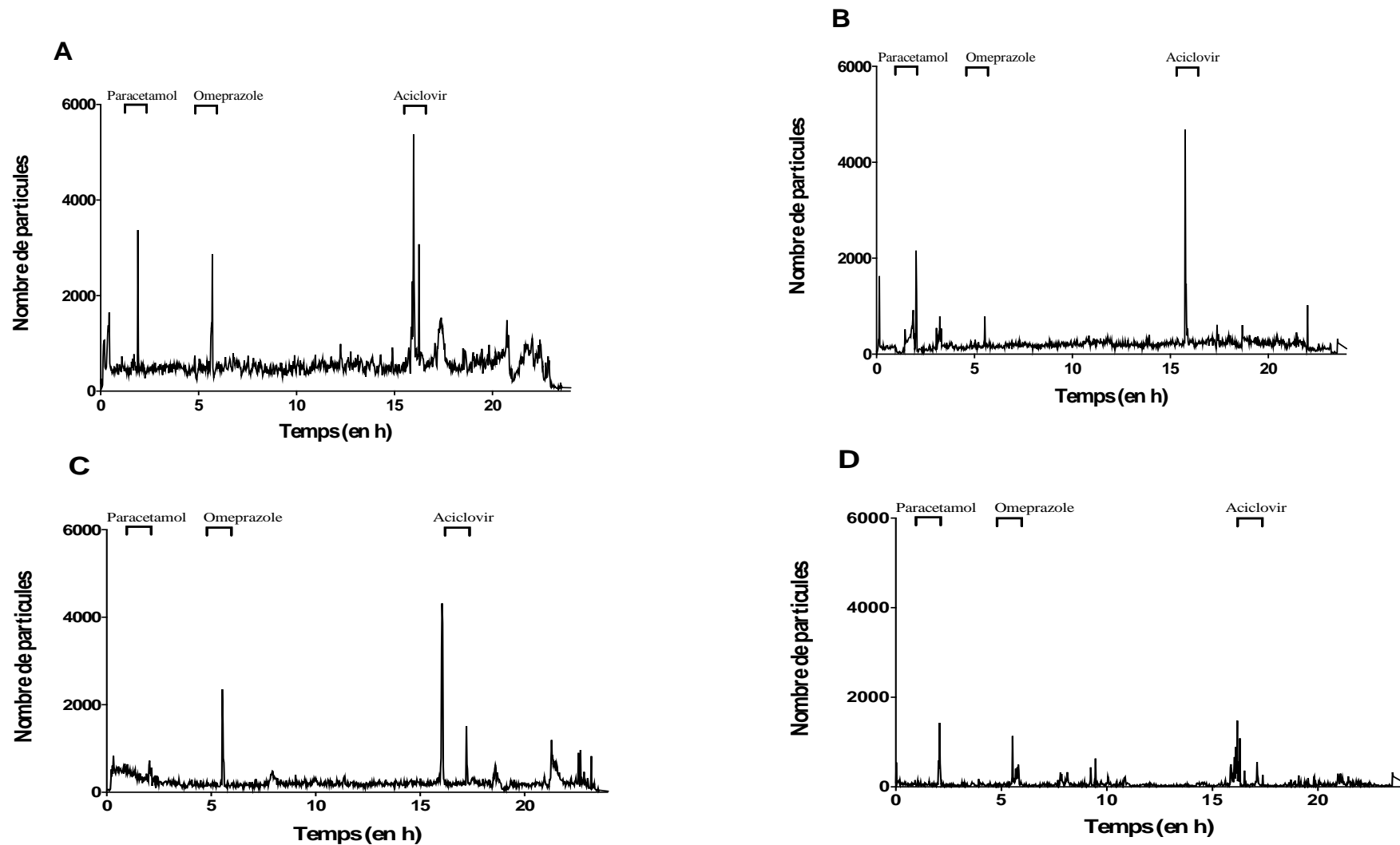
La figure 64 montre que l'utilisation du ML-5<sup>®</sup>, dans le cadre du protocole thérapeutique optimisé, entraîne le relargage de particules de petite taille (avec une taille maximale de 72 µm), tandis que l'utilisation du dispositif standard dans les conditions standards du service entraînait un relargage important de particules de très grande taille > 100 µm (la taille maximale atteignant près de 600 µm). La figure 65 témoigne de la présence de ces particules de grande taille, pouvant être caractérisées lors de l'analyse de la cartographie particulaire (annexe 1).



**Figure 65.** Capture-vidéo de particules perfusées lors du protocole standard en présence du dispositif standard. A noter la présence de congglomérats de particules pouvant atteindre près de 600  $\mu\text{m}$  de diamètre.

### **5.2.3. Relargage particulaire lors d'administrations discontinues**

L'administration des médicaments en IVD (*cf.* aciclovir, paracétamol et oméprazole), est associée à des perturbations de la dynamique des flux médicamenteux, à l'origine de perturbations au niveau du relargage particulaire (figure 66). Ainsi, ces relargages particulaires se caractérisent par une augmentation considérable de la charge particulaire perfusée au patient. Ces perturbations semblent atténuées lors de l'utilisation du ML-5<sup>®</sup> lors de la mise en place du protocole optimisé.



**Figure 66.** Evolution de la charge particulaire au cours du temps. A. Protocole standard / Montage standard, B. Protocole standard / Montage optimisé, C. Protocole optimisé / Montage standard, D. Protocole optimisé / Montage optimisé.

## 6. DISCUSSION

---

Notre étude souligne l'importance de déterminer de façon scientifique les meilleures conditions de concentration / débit de perfusion pour un débit massique donné, afin de prendre en compte la survenue potentielle d'incompatibilités physico-chimiques d'origine médicamenteuse. Le fait de varier la concentration de la vancomycine (en augmentant sa dilution) a permis de s'affranchir de la présence visuelle de précipité lors de la perfusion simultanée de tazocilline chez l'enfant leucémique. En outre, le dispositif de perfusion multi-lumières Multiline-5<sup>®</sup> permet de réduire de manière significative le nombre de particules administrées au patient, notamment lors de la mise en place du protocole thérapeutique optimisé.

Notre étude met en exergue la nécessité de prendre en considération la contamination particulaire invisible lors des administrations parentérales par voie IV. Il s'agit de la première étude *in vitro* ayant quantifiée la charge particulaire perfusée à des populations pédiatriques lors d'un protocole thérapeutique, et s'inscrit dans la continuité des travaux précédemment menés par Jack *et al.* [22,55]. Ainsi, dans certaines conditions, l'analyse via le système Qicpic<sup>®</sup> a permis de mettre en évidence la perfusion de plus de un million de particules durant 24 heures, ce qui est en accord avec une publication antérieure. L'utilisation du ML-5<sup>®</sup> a permis de réduire cette exposition particulaire. Au cours de nos travaux, l'analyse particulaire s'est basée sur deux tailles de particules indiquées par la Pharmacopée européenne, à savoir celles ayant un diamètre  $\geq 10 \mu\text{m}$  et celles ayant un diamètre  $\geq 25 \mu\text{m}$  [115]. Toutefois, les microparticules dont le diamètre est  $\leq 10 \mu\text{m}$  représentent la majorité des particules analysées, soit plus de 99%. Or, ces dernières peuvent avoir des conséquences cliniques potentielles [116], en particulier au niveau du réseau vasculaire pulmonaire. En effet, le diamètre moyen d'un capillaire pulmonaire est compris entre 2 et 15  $\mu\text{m}$ . Niehaus *et al.* [117] ont notamment montré que 30 à 35% des microparticules injectées chez l'animal étaient localisées au niveau pulmonaire. Ces microparticules peuvent également diffuser dans d'autres systèmes extra-pulmonaires, tels que le foie, les reins ou la rate [118], et peuvent avoir des effets délétères pour les fonctions de ces organes [95,119].



Dans certaines conditions de perfusion étudiées, notamment lors du protocole thérapeutique optimisé, l'utilisation du dispositif de perfusion multi-lumières a montré un bénéfice en comparaison au dispositif de perfusion standard utilisé dans le service (rampe), objectivé par une diminution significative de la charge particulaire mesurée. Dans une étude récente, Tsao *et al.* [120] ont analysé les interactions médicamenteuses liées à la micro-perfusion (très faibles débits de perfusion) simultanée de plusieurs médicaments, et a mis en avant l'impact de la co-perfusion IV sur la quantité de médicaments délivrée. Au cours de travaux précédents, nous avons montré que la dynamique des fluides médicamenteux semble jouer un rôle important dans la prévention des incompatibilités physico-chimiques, en particulier la précipitation [86]. Le dispositif de perfusion et ses accès indépendants permettent en effet de diminuer le temps de contact entre les médicaments et le véhicule d'hydratation. Lors de l'utilisation de l'Edelvaiss Multiline-5<sup>®</sup>, les médicaments administrés sont ainsi séparés jusqu'à l'entrée au niveau du cathéter. La disposition interne des lumières du prolongateur permet d'entraîner, au sortir du prolongateur, une dilution préalable des médicaments co-perfusés avant leur contact, cela étant liée à la présence du véhicule d'hydratation.

De plus, ce travail suggère que toute modification de débit médicamenteux ou d'hydratation (perfusions IVD d'aciclovir, d'oméprazole et de paracétamol dans notre cas), entraîne une augmentation brutale du relargage particulaire. L'utilisation du ML-5 permet de diminuer considérablement ce phénomène, qui s'applique déjà à la quantité administrée de médicament. En effet, Foinard *et al.* [81] ont montré que l'emploi de dispositifs multi-lumières permettait de prévenir ces perturbations au moment de l'arrêt / reprise de l'hydratation. La prévention des incompatibilités physiques et/ou chimiques d'origine médicamenteuse est un concept important dans la sécurisation de l'administration IV des médicaments. En effet, une autre étude de Foinard *et al.* [114] ont démontré que la précipitation pouvait être à l'origine d'une perte de produit réellement administré au patient (de l'ordre de 10 à 15 %), même en cas d'absence de précipité visible. Cette perte peut avoir des conséquences sérieuses pour le patient, notamment le risque d'échec thérapeutique.

Un point essentiel nécessitant d'être mis en exergue porte sur la contamination des perfusions par la présence de microbulles d'air. Malgré l'absence d'air dans les montages de perfusion avant le démarrage, notre étude a tout de même pu détecter et quantifier ces microbulles d'air (résultats non présentés), certaines d'entre elles pouvant atteindre des tailles conséquentes (de l'ordre d'une cinquantaine de  $\mu\text{m}$ ). Ces bulles d'air prennent généralement naissance dans le *tubing* extracorporel, étant présentes soit au moment du *flushing* ou de la préparation de la ligne, ou formées de novo dans le tubing et/ou l'accès vasculaire du fait du flux turbulent qui est généré. De même, des différences de température peuvent être à l'origine de la formation des microbulles. Les mécanismes physiopathologiques et leurs conséquences cliniques sont très bien décrits par Barak *et al.* [121] (lésions tissulaires, réponses inflammatoires, activation du complément, etc. pouvant aller jusqu'à l'embolie gazeuse). La prévention de la perfusion de ces bulles passe par l'utilisation de filtres en ligne.

Notre étude présente un certain nombre de limites. La limite de détection des particules par le système d'analyse Qicpic® est de l'ordre de 1  $\mu\text{m}$ , ce qui laisse supposer que la quantité de particules détectées au cours de nos travaux est probablement sous-estimée (pour rappel, plus de 99% des particules présentent une taille  $\leq 10 \mu\text{m}$ ). De plus, les expérimentations ont été effectuées dans des conditions statiques, sans aucune perturbation de la ligne de perturbation, ce qui n'est pas le cas dans le service. Cette condition entraîne un équilibre entre la formation de précipité et le relargage de particules au sein de la ligne, ce qui explique le niveau de contamination « basal » au cours des perfusions IVC de vancomycine, tazocilline et de ciclosporine. Toute situation pouvant interrompre cet équilibre (mouvement de la ligne, changement des débits d'hydratation et/ou de médicaments) peut interférer avec cette contamination « basale », avec des phénomènes de relargage particulaire importants. Une autre limite de l'étude porte sur l'évaluation uniquement microscopique des particules, sans analyse chimique. En outre, une évaluation analytique permettrait de connaître la nature chimique des particules exposées aux patients.

Pour conclure, à notre connaissance, il s'agit de la première étude visant à quantifier la charge particulaire réellement administrée à des patients, au cours de la

perfusion IV d'un protocole médicament où figurent des médicaments incompatibles sur le plan physico-chimique. Malgré l'absence de contamination particulière visible dans certaines situations de perfusion et le manque de connaissance du personnel médical à ce sujet, cette problématique revêt d'une grande importance, notamment en raison de ses conséquences cliniques potentielles.

Suite à la communication de ces résultats et afin de permettre l'implantation du dispositif au sein du service, il a été demandé à la société Doran d'adapter son matériel afin de répondre à certaines demandes des soignants. Les modifications consistent en : (figure 67)

- La rampe de robinets doit être munie de robinets avec bouchon obturateur et sans valve unidirectionnelle sur chaque robinet ;
- La présence d'un boîtier de rampe opaque (non présenté sur la photo) ;
- La présence de valves unidirectionnelles et non bidirectionnelles au niveau du dispositif Multiline-5® ;
- La présence d'une pieuvre pour la mise en place d'une analgésie contrôlée par le patient (ACP), le Y étant muni d'une valve anti-retour.



**Figure 67.** Nouveau montage de perfusion optimisé (prototype Doran) prenant en compte les besoins du service.

## 7. PUBLICATIONS ET TRAVAUX ASSOCIES

---

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale dans la revue *Pediatric Blood & Cancer* en 2015 (IF<sub>2014</sub> = 2,386).

Il a également fait l'objet d'une communication affichée au sein du congrès international de l'Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers (EAHP 2015) à Hambourg.

# CONCLUSION

---

Ce travail de thèse a permis dans un premier temps de dresser un état des lieux complet sur la problématique des particules générées et administrées dans le contexte de la perfusion IV et des conséquences cliniques qui en découlent. Il en résulte que plusieurs études ont été menées sur cette thématique, mais une grande majorité d'entre elles datent des années 1970 et 1980. La revue de la littérature permet de montrer un regain d'intérêt de cette thématique depuis le début des années 2010, où les cliniciens sont sensibilisés à l'impact des particules sur le patient.

Les travaux menés au cours de cette thèse ont permis de mettre en exergue les intérêts que présentent à la fois les outils mis à disposition des cliniciens et pharmaciens (bases de données), mais également les outils techniques que sont les filtres en ligne et les dispositifs de perfusion multi-lumières dans la prévention de l'administration de particules au cours de la perfusion. Concernant les premiers, il a été démontré leur capacité à maintenir leur fonction de filtration anti-particulaire malgré les phénomènes de noircissement observé au cours de la perfusion IV de mélanges de nutrition parentérale dans un service de réanimation néonatale. Ce maintien est d'autant plus important qu'il concernait une catégorie de patients très fragiles. Concernant les seconds dispositifs, les tests menés *in vitro* ont permis de les évaluer dans le contexte de la perfusion continue de médicaments incompatibles et générateurs de particules visibles. Les résultats obtenus laissent entrevoir tout le potentiel de ces dispositifs de part la géométrie interne, nouvellement pensée, de leur prolongateur.

L'autre point essentiel de ce travail de thèse concerne la détermination, au plus proche de la réalité, de la charge particulaire potentiellement administrée aux patients, grâce au système d'analyse particulaire Qicpic®. Il s'agit d'un travail novateur car aucune étude n'avait permis, jusqu'à présent, d'évaluer le nombre de particules administrées au cours d'une perfusion. La charge particulaire est

conséquente (de l'ordre de quelques centaines de milliers de particules), mais permet d'imaginer une contamination bien plus importante chez l'adulte hospitalisé.

Cette problématique revêt donc d'une grande importance en raison de l'impact clinique des particules, et nécessite d'être approfondie notamment au travers d'études cliniques.

# BIBLIOGRAPHIE

---

---

1. Pasipoularides A. Historical Perspective: Harvey's epoch-making discovery of the Circulation, its historical antecedents, and some initial consequences on medical practice. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2013;114(11):1493–503.
2. Fye WB. Julien Jean César Legallois. *Clin Cardiol.* 1995;18(10):599–600.
3. Choonara I, Gill A, Nunn AJ. Drug toxicity and surveillance in children. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(4):407–10.
4. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(1):77–83.
5. Rashed AN, Wong ICK, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):801–10.
6. 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.
7. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Jan;59(11):815–7.
8. USP, (788) Particulate Matters in injections, The United States Pharmacopoeia - National Formulary, USP 29-NF, 2006.
9. Ph. Eur., General, particulate contamination: sub-visible particles, in: The European Pharmacopoeia, seventh ed., 2011 (Chapter 2.9.19). Available from: <http://online6.edqm.eu/ep802/#>

10. M.J. Groves. Parenteral Products. The preparation and quality control of products for injection. London: Heinemann Medical Books, Ltd.; 1973.
11. Langille SE. Particulate matter in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Technol PDA*. 2013;67(3):186–200.
12. Lee K-R, Chae Y-J, Cho S-E, Chung S-J. A strategy for reducing particulate contamination on opening glass ampoules and development of evaluation methods for its application. *Drug Dev Ind Pharm*. 2011;37(12):1394–401.
13. Sabon RL, Cheng EY, Stommel KA, Hennen CR. Glass particle contamination: influence of aspiration methods and ampule types. *Anesthesiology*. 1989;70(5):859–62.
14. Michael John Miller. Glass particulate contamination from medications aspirated from glass ampules: comparison of filtered versus non-filtered needles [Internet]. [Richmond, Virginia]: Virginia Commonwealth University; 1994. Available from: <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a284401.pdf>
15. Driscoll DF, Lawrence KR, Lewis K, Bistran BR. Particle size distribution of propofol injection from ampules and vials: the benefits of filtration. *Int J Pharm Compd*. 1997 Apr;1(2):118–20.
16. Preston ST, Hegadoren K. Glass contamination in parenterally administered medication. *J Adv Nurs*. 2004;48(3):266–70.
17. Ingle RG, Agarwal AS. Pre-filled syringe - a ready-to-use drug delivery system: a review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014 Sep;11(9):1391–9.
18. Yorioka K, Oie S, Oomaki M, Imamura A, Kamiya A. Particulate and microbial contamination in in-use admixed intravenous infusions. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(11):2321–3.
19. Pavanetto F, Conti B, Modena T, Genta I, Ponci R. Particulate contamination in parenteral type medical devices. *Int J Pharm*. 1988;48(1–3):255–65.
20. Heyman S. Toxicity and safety factors associated with lung perfusion studies with radiolabeled particles. *J Nucl Med*. 1979;20(10):1098–9.



21. Lofthus RM, Srebnik HH. The physical dimensions of the human neonatal cardiovascular system. *J Biomech Eng.* 1987;109(4):336–9.
22. 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 Apr;36(4):707–11.
23. Ilium L, Davis SS, Wilson CG, Thomas NW, Frier M, Hardy JG. Blood clearance and organ deposition of intravenously administered colloidal particles. The effects of particle size, nature and shape. *Int J Pharm.* 1982;12(2–3):135–46.
24. Takenaka S, Karg E, Roth C, Schulz H, Ziesenis A, Heinzmann U, et al. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ Health Perspect.* 2001;109 Suppl 4:547–51.
25. Khandoga A, Stampfl A, Takenaka S, Schulz H, Radykewicz R, Kreyling W, et al. Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation.* 2004;109(10):1320–5.
26. Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, Hoet PH, Verbruggen A, Nemery B. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1665–8.
27. Barber, T. Chapter 1. Introduction and Overview. In *Control of Particulate Matter: Contamination in Healthcare Manufacturing*; Interpharm Press: Buffalo Grove, IL. 2000. p. 1–26.
28. Di Paolo ER, Hirschi B, Pannatier A. Quantitative determination of particulate contamination in intravenous administration sets. *Pharm Weekbl Sci.* 1990;12(5):190–5.
29. Backhouse CM, Ball PR, Booth S, Kelshaw MA, Potter SR, McCollum CN. Particulate contaminants of intravenous medications and infusions. *J Pharm Pharmacol.* 1987;39(4):241–5.

30. Lye ST, Hwang NC. Glass particle contamination: is it here to stay? *Anaesthesia*. 2003;58(1):93–4.
31. Dewan PA, Ehall H, Edwards GA, Middleton DJ, Terlet J. Plastic particle migration during intravenous infusion assisted by a peristaltic finger pump in an animal model. *Pediatr Surg Int*. 2002 Sep;18(5-6):310–4.
32. Bowen JH, Woodard BH, Barton TK, Ingram P, Shelburne JD. Infantile pulmonary hypertension associated with foreign body vasculitis. *Am J Clin Pathol*. 1981;75(4):609–14.
33. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, Miller NL, Weber KO, Gill WL, et al. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N Engl J Med*. 1985;312(21):1337–43.
34. Popińska K, Kierkuś J, Lyszkowska M, Socha J, Pietraszek E, Kmiotek W, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition additives, amino acid solutions, and lipid emulsions. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 1999;15(9):683–6.
35. Wilkins DJ, Myers PA. Studies on the relationship between the electrophoretic properties of colloids and their blood clearance and organ distribution in the rat. *Br J Exp Pathol*. 1966;47(6):568–76.
36. Kanke M, Simmons GH, Weiss DL, Bivins BA, DeLuca PP. Clearance of <sup>141</sup>C3-labeled microspheres from blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in beagle dogs. *J Pharm Sci*. 1980;69(7):755–62.
37. DeLuca PP, Rapp RP, Bivins B, McKean HE, Griffen WO. Filtration and infusion phlebitis: a double-blind prospective clinical study. *Am J Hosp Pharm*. 1975 Oct;32(10):1001–7.
38. Maddox RR, John JF, Brown LL, Smith CE. Effect of inline filtration on postinfusion phlebitis. *Clin Pharm*. 1983;2(1):58–61.

39. Allcutt DA, Lort D, McCollum CN. Final inline filtration for intravenous infusions: a prospective hospital study. *Br J Surg.* 1983 Feb;70(2):111–3.
40. Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med.* 1985 Jan 10;312(2):78–82.
41. Campbell L. I.v.-related phlebitis, complications and length of hospital stay: 1. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 1998 Dec 26;7(21):1304–6, 1308–12.
42. Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med.* 1985;312(2):78–82.
43. Niël-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ. Should in-line filters be used in peripheral intravenous catheters to prevent infusion-related phlebitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2010;110(6):1624–9.
44. Douglas FG, Kafilmout KJ, Patt NL. Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1971 Dec;75(6):865–80.
45. Tomaszewski JF, Hirsch CS, Jolly PN. Microcrystalline cellulose pulmonary embolism and granulomatosis. A complication of illicit intravenous injections of pentazocine tablets. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105(2):89–93.
46. Doessegger L, Mahler H-C, Szczesny P, Rockstroh H, Kallmeyer G, Langenkamp A, et al. The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs. *J Pharm Sci.* 2012;101(8):2635–44.
47. Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child.* 1992;67(12):1475–7.
48. Von Glahn WC, Hall JW. The reaction produced in the pulmonary arteries by emboli of cotton fibers. *Am J Pathol.* 1949;25(4):575–95.
49. Wartman WB, Hudson B, Jennings RB. Experimental arterial disease. II. The reaction of the pulmonary artery to emboli of filter paper fibers. *Circulation.* 1951;4(5):756–63.

50. Stehbens WE, Florey HW. The behavior of intravenously injected particles observed in chambers in rabbits' ears. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1960;45:252–64.
51. Lehr H-A, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. Particulate Matter Contamination of Intravenous Antibiotics Aggravates Loss of Functional Capillary Density in Postischemic Striated Muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(4):514–20.
52. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. the accp/sccm consensus conference committee. american college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644–55.
53. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jul 15;
54. Dorris GG, Bivins BA, Rapp RP, Weiss DL, DeLuca PP, Ravin MB. Inflammatory potential of foreign particulates in parenteral drugs. *Anesth Analg.* 1977 Jun;56(3):422–8.
55. 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 Jun;38(6):1008–16.
56. Sasse M, Dziuba F, Jack T, Köditz H, Kaussen T, Bertram H, et al. In-line Filtration Decreases Systemic Inflammatory Response Syndrome, Renal and Hematologic Dysfunction in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. *Pediatr Cardiol.* 2015;
57. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr.* 2013;13:21.

58. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2005;6(1):2–8.
59. Newton DW. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. *Am J Hosp Pharm.* 1978;35(10):1213–22.
60. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2009 Feb 15;66(4):348–57.
61. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology.* 1990;99(6):1772–8.
62. Burkiewicz JS. Incompatibility of ceftriaxone sodium with lactated Ringer's injection. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1999;56(4):384.
63. Monte SV, Prescott WA, Johnson KK, Kuhman L, Paladino JA. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(5):515–23.
64. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):e609–613.
65. Baldwin RL. How Hofmeister ion interactions affect protein stability. *Biophys J.* 1996 Oct;71(4):2056–63.
66. Cacace MG, Landau EM, Ramsden JJ. The Hofmeister series: salt and solvent effects on interfacial phenomena. *Q Rev Biophys.* 1997 Aug;30(3):241–77.
67. Zhang Y, Cremer PS. Interactions between macromolecules and ions: the Hofmeister series. *Curr Opin Chem Biol.* 2006;10(6):658–63.

68. Loyd V. Allen, Nicholas G. Popovich, Howard C. Ansel. Ansel's pharmaceutical dosage forms and delivery systems. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
69. Rozman Peterka T, Grahek R, Hren J, Bastarda A, Bergles J, Urleb U. Solid state compatibility study and characterization of a novel degradation product of tacrolimus in formulation. *J Pharm Biomed Anal.* 2015;110:67–75.
70. Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1998 Sep;14(9):697–706.
71. Ronchera-Oms CL, Jiménez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 1995;14(6):373–80.
72. Lucie Bouchoud. Formulation et impact clinique de nutriments parentéraux standards pour le prématuré et sécurisation du processus d'administration par des études de compatibilité physicochimique [Internet] [Thèse d'Université]. [Genève]: Université de Genève; 2012 [cited 2015 Mar 17]. Available from: <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:21987>
73. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(5):542–5.
74. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
75. De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci PWS.* 2010;32(4):520–9.
76. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the

- implementation of a simple “colour code system”]. *Anaesthesist*. 2003;52(5):409–12.
77. Jaimovich DG, Rose WW. In vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs via a double-lumen peripheral catheter. *Crit Care Med*. 1990;18(10):1164–6.
  78. Reyes G, Mander GS, Husayni TS, Sulayman RF, Jaimovich DG. In-vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs in a central venous catheter with a decreased port to port distance. *Crit Care*. 1999;3(1):51–3.
  79. Collins JL, Lutz RJ. In vitro study of simultaneous infusion of incompatible drugs in multilumen catheters. *Heart Lung J Crit Care*. 1991;20(3):271–7.
  80. Dezfulian C, Lavelle J, Nallamotheu BK, Kaufman SR, Saint S. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2003;31(9):2385–90.
  81. 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 Rèanimation*. 2013;32(9):e107–112.
  82. Lannoy D, Decaudin B, Simon N, Barthelemy C, Debaene B, Odou P. The impact on drug mass flow rate of interrupting and resuming carrier fluid flow: an in vitro study on a very low dead-space volume infusion set. *Anesth Analg*. 2012;114(2):328–32.
  83. 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: an experimental study designed to enhance infusion sets. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1427–31.
  84. 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.

85. Lovich MA, Pezone MJ, Maslov MY, Murray MR, Wakim MG, Peterfreund RA. Infusion system carrier flow perturbations and dead-volume: large effects on drug delivery in vitro and hemodynamic responses in a Swine model. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1255–63.
86. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. The impact of multilumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. *Anesth Analg.* 2013;116(1):101–6.
87. Johnson CE, Roesner MP, Berman JR, Burch KJ. Administrating incompatible drugs by a retrograde intravenous infusion system. *Am J Hosp Pharm.* 1985;42(1):109–11.
88. Garner SS, Wiest DB. Compatibility of drugs separated by a fluid barrier in a retrograde intravenous infusion system. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):604–6.
89. Legros C, Podvin A, Lannoy D. *La filtration gazeuse et liquide.* 2011.
90. Ennis CE, Merritt RJ, Neff DN. In vitro study of in line filtration of medications commonly administered to pediatric cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983;7(2):156–8.
91. Foster J, Richards R, Showell M. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005248.
92. Baumgartner TG, Schmidt GL, Thakker KM, Sitren HS, Cerda JJ, Mahaffey SM, et al. Bacterial endotoxin retention by inline intravenous filters. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43(3):681–4.
93. Horibe K, Mashima Y, Tashiro T, Yamamori H, Okui K. Evaluation of the endotoxin retention capabilities of inline intravenous filters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14(1):56–9.
94. Van Lingen RA, Baerts W, Marquering ACM, Ruijs GJHM. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2004 May;93(5):658–62.



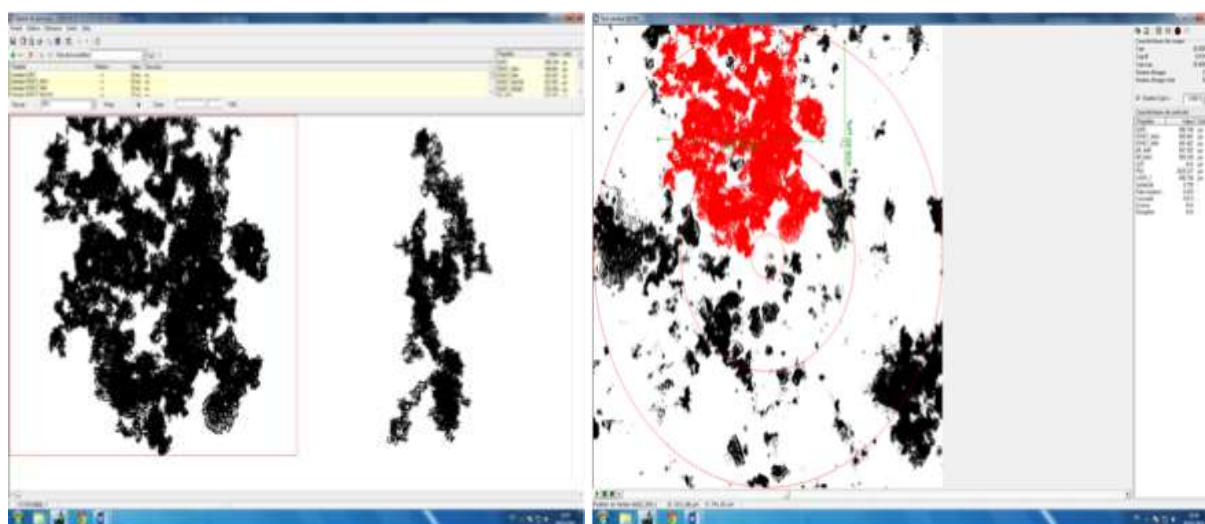
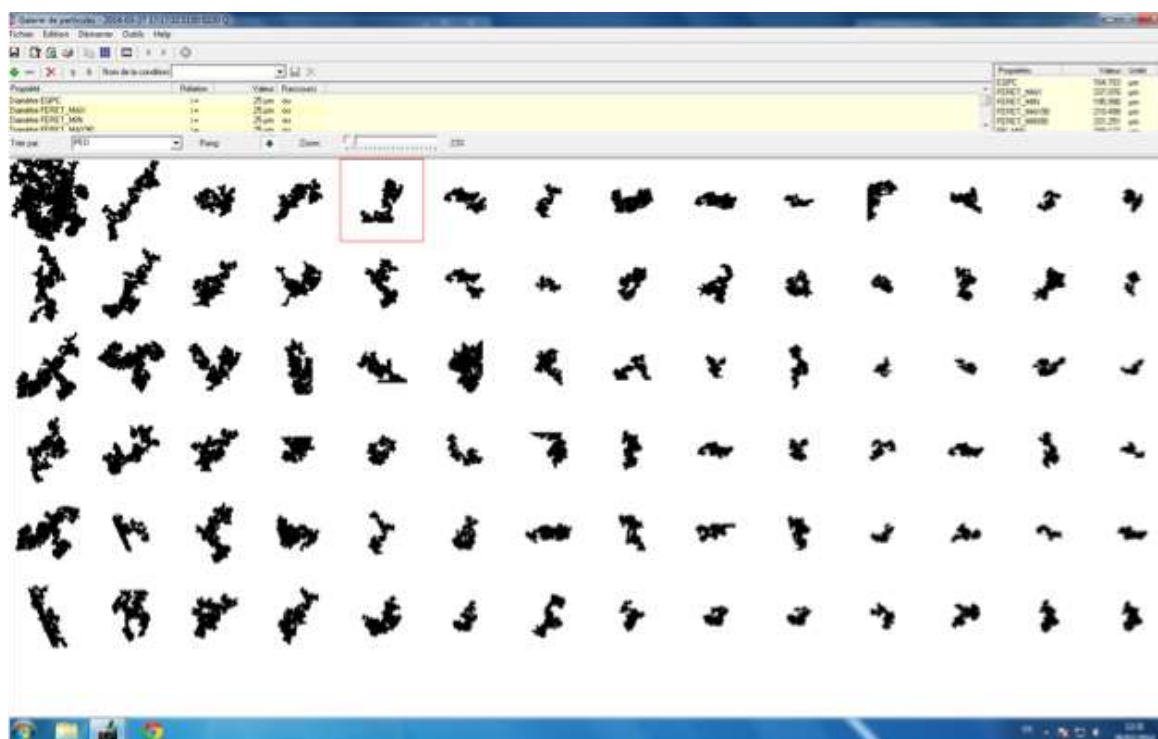
95. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr.* 2013;13:21.
96. Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen TWR. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child.* 2010;95(9):745–8.
97. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Nov;41 Suppl 2:S1–87.
98. Arrêté du 16 juin 2014 portant inscription des pompes externes programmables et prestations associées pour nutrition parentérale à domicile à la sous-section 4, section 5, chapitre 1er, titre 1er, et modification des prestations associées à la nutrition entérale à domicile au paragraphe 1, sous-section 2, section 5, chapitre 1er, titre 1er, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale.
99. Roche VF. Improving pharmacy students' understanding and long-term retention of acid-base chemistry. *Am J Pharm Educ.* 2007 Dec 15;71(6):122.
100. European Pharmacopeia Commission. 2.9.20. Particulate contamination: visible particles. *Pharmacopoeia 82* [Internet]. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep802/#>
101. Melchore JA. Sound Practices for Consistent Human Visual Inspection. *AAPS PharmSciTech.* 2011 Jan 4;12(1):215–21.
102. European Pharmacopeia Commission. Particulate contamination: sub-visible particles.
103. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 1996 Apr;11(2):59–65.

104. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998 Apr;22(2):49–66.
105. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(3):334–77.
106. Allwood MC, Greenwood M. Assessment of trace element compatibility in total parenteral nutrition infusions. *Pharm Weekbl Sci.* 1992;14(5):321–4.
107. Thibault M. Possible Incompatibility between Amino Acids and Copper in Solutions for Pediatric Parenteral Nutrition. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(2):160–4.
108. Allwood MC, Martin H, Greenwood M, Maunder M. Precipitation of trace elements in parenteral nutrition mixtures. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 1998;17(5):223–6.
109. Cochran EB, Boehm KA. Prefilter and Postfilter Cysteine/Cystine and Copper Concentrations in Pediatric Parenteral Nutrition Solutions. *J Parenter Enter Nutr.* 1992;16(5):460–3.
110. Fry LK, Stegink LD. Formation of Maillard reaction products in parenteral alimentation solutions. *J Nutr.* 1982;112(8):1631–7.
111. Bates CG, Greiner G, Gegenheimer A. Precipitate in admixtures of new amino acid injection. *Am J Hosp Pharm.* 1984;41(7):1312, 1316.
112. Lindström AL, Walz I, Wårnheim T. Precipitation of trace elements in parenteral nutrition mixtures. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 1999 Oct;18(5):323.
113. 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.

114. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):28.
115. European Pharmacopeia Commission. 2.9.19 Particulate contamination: sub-visible particles. 7th ed. 2012;3559–62.
116. Turco SJ, Davis NM. Detrimental effects of particulate matter on the pulmonary circulation. *JAMA J Am Med Assoc*. 1971;217(1):81–2.
117. Niehaus GD, Saba TM, Edmonds RH, Dillon BC. Leukocyte involvement in pulmonary localization of blood-borne microparticulates: relationship to altered lung fluid balance. *Circ Shock*. 1984;12(2):95–105.
118. De Jong WH, Hagens WI, Krystek P, Burger MC, Sips AJAM, Geertsma RE. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Biomaterials*. 2008 Apr;29(12):1912–9.
119. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2005;9 Suppl 4:S13–19.
120. 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 Jan;23(1):33–9.
121. Barak M, Katz Y. Microbubbles: pathophysiology and clinical implications. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2918–32.

# ANNEXES

**Annexe 1.** Réalisation de cartographie particulaire après arrêt de la perfusion de 24 heures afin de caractériser l'ensemble des particules détectées par le système d'analyse particulaire Qicpic®. Chaque particule ou conglomérat de particules peut être analysé séparément (détermination de la taille, sphéricité, etc.) comme le montrent les illustrations ci-dessous.



**Title of thesis :**

**Evaluation of different strategies to prevent drug incompatibilities during continuous infusion.**

Summary :

Intravenous infusions are extensively used in clinical wards. Patients simultaneously receive many drugs through a limited number of venous accesses, thus increasing the risk of physical drug incompatibilities. Preventing incompatibility is therefore important for the safe administration of injectable drugs of polymedicated patients.

The first part of this work consisted in analysing published literature on drug incompatibilities and their clinical consequences. This chapter includes a review of tools preventing drug incompatibilities, which include in-line filtration or the use of multi-lumen infusion sets.

The first part of our experimental work is dedicated to the evaluation of terminal in-line filtration for preventing the injection of drug particles to patients. In this context, our research has focused on the blackening of in-line filters, which have been observed during the infusion of binary parenteral nutrition (BPN) delivered in a neonatal intensive care unit. The purposes of our study were, first, to examine the elemental content of precipitates isolated from infused BPN bags and so determine the main physicochemical interactions occurring in them and, second, to evaluate the blackening effect of in-line filters on filtration capacity. Filter membranes were examined by scanning electron microscopy and energy dispersion spectroscopy. Amino acid (AA) profiles were obtained from BPN mixtures to determine the concentrations of each AA. A specific interaction was identified between cysteine and copper in our BPN. Despite the gradual blackening of in-line filters during BPN bag infusion, the filter membranes continued to filter solutions efficiently and safely.

The second part of our work focused on the assessment of the impact of new multilumen infusion access devices on the occurrence of known drug incompatibility.

The first study used a well-documented incompatible combination of two to six drugs and three different carrier fluids. The multilumen infusion access device was able to prevent the occurrence of drug incompatibilities in nearly half of the drug combinations tested. This study confirmed that the characteristics of an infusion device have an impact on drug physical incompatibilities. The main hypothesis is that fluid dynamics differ according to infusion device and accesses, which modify the contact time between drugs and the infusion vehicle.

The second in vitro study focused on a pediatric multidrug protocol for patients diagnosed with lymphoblastic leukemia and receiving allogeneic transplantation. A dynamic particle count test was used over 24 hours to evaluate the overall particulate contamination. The use of a multi-lumen infusion set reduces significantly overall particulate contamination compared to the standard infusion set.

These results pave the way to performing a randomized controlled clinical trial assessing the multilumen infusion access device.

Key words: intravenous infusion, medical devices, particulate contamination, drug incompatibility

## **Titre de la thèse :**

### **Evaluation de différentes stratégies de prévention des incompatibilités médicamenteuses dans le contexte de la perfusion continue.**

#### Résumé :

La perfusion intraveineuse occupe une large place dans les services de soins cliniques. Les patients reçoivent de nombreux médicaments simultanément dans la même voie centrale, où des problèmes de compatibilité entre les médicaments peuvent survenir. La maîtrise de ces incompatibilités médicamenteuses, génératrices de particules, représente donc un enjeu majeur dans la prise en charge des patients polymédiqués.

La première partie de ce travail est une analyse de la littérature portant sur les incompatibilités médicamenteuses et leurs principales conséquences sur le plan clinique. A ce titre, un chapitre est dédié à l'ensemble des moyens de prévention de ces problèmes, parmi lesquels l'usage de filtres en ligne de perfusion ou de dispositifs de perfusion multi-lumières.

La première partie de nos travaux expérimentaux est consacrée à l'évaluation de la filtration terminale comme stratégie de prévention de l'administration de particules aux patients. Dans ce contexte, nos travaux ont porté sur le noircissement des filtres en ligne observé dans un service de réanimation néonatale. L'objectif était de définir la nature de l'incompatibilité en cause et de s'assurer, dans un second temps, de l'efficacité des filtres malgré les phénomènes de noircissement. Les filtres ont été examinés par microscopie électronique et comptage particulaire. Un aminogramme de la nutrition parentérale a également été réalisé. Une interaction spécifique a été mise en évidence entre un acide aminé (la cystéine) et un oligoélément (le cuivre) dans les poches. De plus, le maintien de la fonction des filtres en ligne a été démontré.

La seconde partie de nos travaux est axée sur l'évaluation de l'intérêt d'un dispositif médical multi-lumières innovant dans la prévention des incompatibilités médicamenteuses. Le premier travail mené dans cette thématique a montré *in vitro* son intérêt à prévenir la survenue d'incompatibilités physiques entre plusieurs associations médicamenteuses, allant de deux à six médicaments administrés simultanément. Nos résultats indiquent que la conception de ces nouveaux dispositifs de perfusion et notamment leur géométrie interne permet de minimiser le temps de contact entre les produits, et ainsi d'améliorer la compatibilité entre les produits, au même titre que le type de solution d'hydratation. Le second travail consistait à poursuivre l'évaluation de ces dispositifs de perfusion multi-lumières en reproduisant un protocole de perfusion utilisé habituellement en hématologie pédiatrique et associant plusieurs médicaments incompatibles à l'origine de précipité. Un comptage particulaire réalisé de manière dynamique a permis de montrer que l'emploi de ces dispositifs permettait de réduire significativement la charge particulaire administrée aux patients, en comparaison avec les dispositifs standard de perfusion (rampes de robinets).

Les résultats de l'ensemble de nos travaux sont prometteurs pour l'amélioration de la prise en charge des patients. Ils doivent être maintenant confirmés au travers d'une étude clinique.

Mots clés : perfusion intraveineuse, dispositifs médicaux, contamination particulaire, incompatibilité médicamenteuse