



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**OPTIMISATION DES TECHNIQUES DE PERFUSION DE**  
**NORADRENALINE DANS UN SERVICE DE SOINS INTENSIFS PERI-**  
**OPERATOIRES : ETUDE IN VTRO –IN VIVO**

**Présentée et soutenue publiquement le 13 Septembre 2012**

**Par Sabine ETHGEN**

**Jury**

**Président : Mr le Professeur B. TAVERNIER**

**Assesseurs : Mr le Professeur G. LEBUFFE**

**Mr le Professeur P. ODOU**

**Mr le Professeur B. DECAUDIN**

**Directeur de Thèse : Mr le Professeur G. LEBUFFE**

# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>1. Contextualisation du travail</b> .....	<b>17</b>
1.1 Contexte clinique .....	17
1.1.1 Epidémiologie .....	17
1.1.2 De la défaillance circulatoire jusqu'à l'état de choc .....	18
1.1.3 Le choc septique.....	20
1.2 Contexte thérapeutique .....	24
1.2.1 Les catécholamines .....	24
1.2.1.1 <i>Les propriétés pharmacologiques</i> .....	24
1.2.1.2 <i>Les effets secondaires</i> .....	25
1.2.1.3 <i>Les contre-indications</i> .....	26
1.2.1.4 <i>La présentation galénique</i> .....	27
1.2.1.5 <i>Les règles d'administration des catécholamines</i> .....	27
1.2.2 La noradrénaline.....	28
1.2.2.1 <i>Les propriétés pharmacologiques</i> .....	28
1.2.2.2 <i>Place de la noradrénaline dans la prise en charge du choc septique</i> .....	30
1.2.2.3 <i>Le sevrage de la noradrénaline</i> .....	32
1.3 La perfusion intraveineuse.....	34
1.3.1 Définition de la perfusion intraveineuse.....	34
1.3.2 Contexte à l'hôpital .....	35
1.3.3 Les bonnes pratiques de perfusion.....	36
1.3.4 La multiperfusion .....	37
1.3.4.1 <i>Les incompatibilités physico-chimiques</i> .....	38
1.3.4.2 <i>L'influence des caractéristiques des montages complexes de perfusion sur la cinétique de délivrance de chacun des produits</i> .....	39
1.3.4.3 <i>Le changement de seringue</i> .....	43
1.4 Questions posées .....	45
1.4.1 Le point de vue du clinicien .....	45
1.4.2 Le point de vue du pharmacien .....	45
1.5 Le contexte lillois .....	48
1.5.1 Présentation des soins intensifs péri-opératoires .....	48
1.5.2 Le protocole de prescription de noradrénaline en vigueur aux soins intensifs péri-opératoires.....	49
<b>2. Etude des modes de perfusion de la noradrénaline : matériels et méthodes</b> .....	<b>50</b>
2.1 Matériels .....	50
2.1.1 Appareillages et logiciels .....	50
2.1.1.1 <i>Le spectrophotomètre UV</i> .....	50
2.1.1.2 <i>Le débitmètre</i> .....	50
2.1.1.3 <i>Le pousse-seringues électrique</i> .....	51
2.1.2 Les produits .....	53
2.1.2.1 <i>La noradrénaline</i> .....	53

2.1.2.2	Le sérum salé isotonique .....	54
2.1.3	Les dispositifs médicaux de perfusion à usage unique .....	54
2.1.3.1	Le tripode à faible volume résiduel .....	54
2.1.3.2	Les prolongateurs .....	55
2.1.3.3	Les seringues.....	56
2.1.3.4	Les cathéters .....	57
2.2	Méthodes .....	58
2.2.1	Caractéristiques des montages étudiés.....	58
2.2.2	Préparation des seringues .....	61
2.2.3	Etude in vitro .....	61
2.2.4	Etude clinique rétrospective.....	63
2.2.5	Analyse statistique .....	64
<b>3.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>66</b>
3.1	Etude in vitro .....	66
3.1.1	Analyse du temps T0 .....	68
3.1.1.1	Résultats de l'analyse statistique sur les temps T0 .....	68
3.1.1.2	Résultats de l'analyse du mode de purge sur les temps T0 .....	70
3.1.2	Analyse du temps T1 .....	70
3.1.3	Analyse du temps T2 .....	72
3.1.4	Analyse du temps T3 .....	74
3.1.5	Synthèse des résultats <i>in vitro</i> .....	75
3.2	Etude clinique rétrospective.....	77
3.2.1	Population .....	77
3.2.2	Caractéristiques cliniques .....	78
3.2.3	Contexte clinique .....	79
3.2.4	Mesure de la pression artérielle moyenne en continu .....	81
3.2.4.1	Au démarrage de la perfusion de noradrénaline .....	81
3.2.4.2	Aux changements de débit .....	82
3.2.4.3	Aux changements de SAP .....	84
3.2.4.4	Au cours du sevrage .....	86
3.2.4.5	Comparaison des temps T1 in vitro/in vivo .....	87
<b>4.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>88</b>
4.1	Etude <i>in vitro</i> .....	88
4.1.1	Le système de purge de la ligne de perfusion .....	89
4.1.2	Le bolus de noradrénaline au démarrage de la perfusion .....	90
4.1.3	Le volume mort des tubulures .....	91
4.1.4	Le débit total de perfusion des montages en double chariot .....	92
4.1.5	La dilution de noradrénaline .....	93
4.1.6	Les changements de seringues.....	94
4.1.7	Synthèse de l'étude <i>in vitro</i> .....	95
4.2	Etude clinique rétrospective.....	96
4.2.1	Les patients .....	96
4.2.2	Les montages de perfusion .....	98
4.2.3	Comparaison de l'étude clinique avec l'étude <i>in vitro</i> .....	101
4.3	Les limites de l'étude .....	102
	<b>Conclusion .....</b>	<b>103</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>105</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>112</b>

# Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Arbre décisionnel – les différentes étapes représentant la conduite diagnostique et thérapeutique d'un état de choc d'après <sup>[18]</sup> .....	20
<b>Figure 2:</b> Arbre décisionnel de prise en charge d'un choc septique d'après <sup>[23]</sup> .....	24
<b>Figure 3:</b> Structure du tartrate de la noradrénaline <sup>[30]</sup> .....	28
<b>Figure 4:</b> Sevrage en noradrénaline optimisé par évaluations hémodynamiques d'après <sup>[36]</sup> . ETT : échographie trans-thoracique, VPP : variation de pression pulsée. ....	33
<b>Figure 5:</b> A → Schéma du montage standard, B → Schéma du montage optimisé .....	41
<b>Figure 6:</b> Impact initial du temps de démarrage du PSE et impact du volume résiduel sur la variation de débit massique à chaque changement de débit. Différence entre les deux montages d'après <sup>[9]</sup> .....	42
<b>Figure 7:</b> Evaluation des perturbations de débit des médicaments par rapport aux autres médicaments perfusés sur la même voie d'après <sup>[9]</sup> .....	43
<b>Figure 8:</b> Débitmètre Metron Lagu .....	50
<b>Figure 9:</b> PSE électrique Pilote A2 Fresenius Vial <sup>®</sup> .....	51
<b>Figure 10:</b> Prolongateur Vset+M (Doran International <sup>®</sup> ) .....	54
<b>Figure 11:</b> Prolongateur 25 cm avec robinet trois voies .....	55
<b>Figure 12:</b> Prolongateur pour pousse-seringues électrique .....	55
<b>Figure 13:</b> Cathéter veineux périphérique .....	57
<b>Figure 14:</b> Schémas des six montages de perfusion analysés in vitro et/ou in vivo .....	60
<b>Figure 15:</b> Spectre ultraviolet d'une solution de noradrénaline à 100 µg/mL entre 200 et 300 nm. ....	61
<b>Figure 16:</b> Courbes moyennes (n = 10) de mesure du débit massique de noradrénaline sur 10000 secondes, selon les six montages de perfusion étudiés. ....	66
<b>Figure 17:</b> Courbes moyennes (n = 10) d'évolution du débit massique de noradrénaline (NA) en fonction du temps, selon différents montages de perfusion de noradrénaline en purge manuelle et purge automatique. Les courbes moyennes sont comparées à la courbe théorique de débit massique à obtenir dans les conditions analytiques. ....	67
<b>Figure 18:</b> Comparaison du temps de démarrage (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon le test de Tukey-Kramer. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	69
<b>Figure 19:</b> Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon l'ANOVA (p < 0,0001). Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type. ....	71
<b>Figure 20:</b> Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type.....	73
<b>Figure 21:</b> Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après diminution de débit (n = 10) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	75

<b>Figure 22:</b> Comparaison des six montages de perfusion selon la méthode de purge de la ligne de perfusion, le temps de mise en route du PSE (n = 10) et le temps d'obtention de l'état d'équilibre T1' correspondant à la différence entre les temps T1 et T0 (n = 10).....	76
<b>Figure 23:</b> Comparaison des six montages de perfusion selon le méthode de purge de la ligne de perfusion et les temps d'obtention de l'état d'équilibre après augmentation (T2) ou diminution (T3) de débit (n = 10)..	76
<b>Figure 24:</b> Répartition des 41 patients selon le type de chirurgie.....	77
<b>Figure 25:</b> Comparaison des caractéristiques anthropomorphiques des 41 patients.....	78
<b>Figure 26:</b> Comparaison des durées moyennes d'hospitalisation et d'administration de la NA entre les quatre groupes de patients : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13). .....	79
<b>Figure 27:</b> Devenir et évolution clinique des 41 patients inclus dans l'étude.....	80
<b>Figure 28:</b> Evolution de la pression artérielle moyenne des patients selon les quatre montages de perfusion étudiés : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13). .....	81
<b>Figure 29:</b> Courbes moyennes des PAM des patients lors d'une augmentation ou d'une diminution de débit, selon les montages n°1 et n°2. ....	83
<b>Figure 30:</b> Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de sept changements de seringue sur cinq patients du montage optimisé double chariot à débit variable de SSI. ....	84
<b>Figure 31:</b> Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de 16 changements de seringue sur six patients du montage optimisé double chariot à débit fixe de SSI. ....	85
<b>Figure 32:</b> Evolution de la PAM des patients lors du sevrage de noradrénaline selon les montages n°2 (3 patients), n°3 (6 patients) et n°6 (9 patients). ....	86
<b>Figure 33:</b> Comparaison in vitro/in vivo des temps d'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de noradrénaline. ....	87

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Critères diagnostiques des syndromes de réponse inflammatoire systémique et de sepsis d'après <sup>[16,20]</sup> .....	21
<b>Tableau 2:</b> Effets pharmacologiques et posologies usuelles des principales catécholamines utilisées dans le traitement des états de choc d'après <sup>[18]</sup> .....	25
<b>Tableau 3:</b> Caractéristiques techniques des six montages de perfusion étudiés. PA: purge automatique, PM: purge manuelle, SSI : sérum salé isotonique. ....	59
<b>Tableau 4:</b> Changements de débit de perfusion des seringues pour les différents montages analysés au débitmètre ou au spectrophotomètre. NA : noradrénaline, SSI : sérum salé isotonique.....	62
<b>Tableau 5:</b> Analyse des temps de démarrage initial T0 (n = 10). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	69
<b>Tableau 6:</b> Comparaison du mode de purge selon les quatre premiers montages de perfusion. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	70
<b>Tableau 7:</b> Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre T1 (n = 10). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	71
<b>Tableau 8:</b> Analyse des temps de l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	73
<b>Tableau 9:</b> Analyse des temps de l'état d'équilibre après diminution de débit (n = 10). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.....	74
<b>Tableau 10:</b> Comparaison des paramètres anthropomorphiques et des scores de gravité des patients. Les proportions sont comparées par un test de Fisher exact ( $\alpha=0,05$ ) et les médianes (min-max) sont comparées par un test de Kruskal-Wallis ( $\alpha=0,05$ ). Les résultats sont exprimés en médiane (min – max). ....	78
<b>Tableau 11:</b> Comparaison des quatre groupes de patients selon les tests de Kruskal-Wallis et Fisher exact ( $\alpha=0,05$ ). ....	80
<b>Tableau 12:</b> Temps d'obtention de l'état d'équilibre (stabilisation de la PAM pendant plus de 15 minutes) chez les patients selon les quatre montages analysés. Comparaison statistique réalisée selon Kruskal-Wallis ( $\alpha=0,05$ ). Les résultats sont exprimés en médiane $\pm$ ET (min-max).....	82
<b>Tableau 13:</b> Résultats du test de Conover-Iman sur les temps d'obtention de l'état d'équilibre chez les patients selon les quatre montages analysés. ....	82
<b>Tableau 14:</b> Comparaison des temps d'obtention de l'état d'équilibre après une augmentation de débit de 0,25 mg/h selon Mann-Whitney U-test ( $\alpha=0,05$ ).....	83
<b>Tableau 15:</b> Comparaison des temps d'obtention de l'état d'équilibre après une diminution de débit de 0,25 mg/h selon Mann-Whitney U-test ( $\alpha=0,05$ ). ....	83
<b>Tableau 16:</b> Comparaison in vitro/in vivo des temps d'obtention de l'état d'équilibre selon le test de Mann-Whitney ( $\alpha=0,05$ ). ....	87

# ***Liste des abréviations***

**ANOVA** : Analysis of variance  
**CaO<sub>2</sub>** : Contenu artériel en oxygène  
**CHRU** : Centre hospitalier régional de Lille  
**DC** : Débit cardiaque  
**DM** : Dispositif médical  
**FCE** : Flow change efficiency  
**FiO<sub>2</sub>** : fraction inspirée en oxygène  
**G** : Gauge  
**IUPAC** : International Union of Pure Applied Chemistry  
**LBPGH** : Laboratoire de biopharmacie, pharmacie galénique et hospitalière  
**MAO** : Monoamine oxydase  
**NA** : Noradrénaline  
**NF** : Norme française  
**ORL** : Oto-rhino-laryngologie  
**PA** : Purge automatique  
**PaCO<sub>2</sub>** : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone  
**PAD** : Pression artérielle diastolique  
**PAM** : Pression artérielle moyenne  
**PaO<sub>2</sub>** : Pression partielle artérielle en oxygène  
**PAS** : Pression artérielle systolique  
**PE** : Polyéthylène  
**PHRC** : Programme hospitalier de recherche clinique  
**PM** : Purge manuelle  
**PP** : Polypropylène  
**PSE** : Pousse seringues électrique  
**PVC** : Polyvinyl chloride  
**PVC** : pression veineuse centrale  
**SaO<sub>2</sub>** : Saturation artérielle en oxygène  
**SFAR** : Société Française d'Anesthésie-Réanimation  
**SFSTP** : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques  
**SIPO** : Soins intensifs péri-opératoires  
**SpO<sub>2</sub>** : Saturation pulsée en oxygène  
**SRIS** : Syndrome de réponse inflammatoire systémique  
**SRLF** : Société Française de Réanimation de Langue Française  
**SSG** : Syndrome septique grave  
**SSI** : Sérum salé isotonique  
**SvcO<sub>2</sub>** : Saturation veineuse centrale en oxygène  
**SvO<sub>2</sub>** : Saturation veineuse en oxygène  
**TaO<sub>2</sub>** : Transport artériel de l'oxygène

**TP** : Taux de prothrombine

**UV** : Ultra-violet

**V** : Volume résiduel

**VAR** : Valve anti-retour

**VES** : Volume d'éjection systolique

**VPP** : Variation de la pression pulsée

**VVC** : Voie veineuse centrale



# Introduction

La prise en charge du choc septique est une des préoccupations majeures des réanimateurs en raison de sa fréquence (10% des admissions en soins-intensifs) et d'un pronostic qui reste sévère avec une mortalité imputée au choc septique de 40 à 50% <sup>[1]</sup>. Il se caractérise notamment par une altération concomitante de la fonction cardio-circulatoire, manifestée cliniquement par une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire. C'est pourquoi, au cours du choc septique, ce remplissage doit être rapidement accompagné de l'administration de vasoconstricteurs <sup>[2-4]</sup>.

Les catécholamines, vasopresseurs à marge thérapeutique étroite et demi-vie courte, nécessitent une administration à débit constant par pousse-seringues électriques (PSE). Cependant, aucune recommandation n'encadre la méthode de perfusion de ces molécules (montage de la ligne de perfusion, technique de relai de seringues). Les sociétés savantes d'anesthésie-réanimation encadrent le choix du vasopresseur, la posologie, ou encore la surveillance nécessaire à une telle prise en charge <sup>[2,5,6]</sup>. Mais de nombreuses questions subsistent quant à la maîtrise d'un traitement par catécholamines. Un certain nombre de règles sont préconisées : administration sur une voie dédiée d'un cathéter veineux central, monitoring de la pression artérielle invasive. D'autres paramètres ciblant plus spécifiquement la perfusion de ces médicaments ne font l'objet d'aucune recommandation, à savoir le montage de la ligne de perfusion (recours ou non à un vecteur co-administré pour maintenir un débit suffisant), la dilution du médicament à employer, la technique du changement de seringues ou encore la méthode de sevrage<sup>[7]</sup>.

Le démarrage de la perfusion de catécholamines peut être la source de pics tensionnels dont la tolérance dépend de l'état clinique du patient <sup>[8]</sup>. Outre les performances techniques des PSE, divers paramètres rentrent en considération dans l'optimisation d'une technique de perfusion : la méthode de purge de la ligne, les volumes

morts des tubulures, la présence de valves anti-retour (VAR). Plusieurs études *in vitro* ont déjà montré l'importance de chacun de ces paramètres [9-11]. Nous avons cherché à évaluer *in vitro*, au Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière (LBPGH) de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, les différents montages de perfusion rencontrés dans les services d'anesthésie-réanimation et de comparer les données analysées aux données cliniques de patients hospitalisés dans le service de soins intensifs péri-opératoires de l'hôpital Claude Huriez du centre hospitalier régional universitaire de Lille (CHRU). Les différences reposent sur plusieurs principes: technique du simple ou du double chariot, recours à un dispositif médical de perfusion qualifié d'optimisé (faible volumes morts, présence de VAR), utilisation de médicaments plus ou moins dilués.

L'objectif de ce travail préliminaire est d'évaluer un à un les montages de perfusion de la noradrénaline (NA) les plus couramment utilisés dans les services d'anesthésie-réanimation, *in vitro* comme en clinique, et déterminer, dans la mesure du possible, la supériorité d'une technique de perfusion par rapport à l'autre. Le critère de jugement principal *in vitro* est le temps nécessaire pour obtenir une stabilisation du débit massique de NA après démarrage de la perfusion de NA, et en clinique le temps nécessaire pour obtenir une stabilisation de la pression artérielle moyenne (PAM) des patients pendant au moins quinze minutes. Plusieurs critères de jugement secondaires ont été définis : temps de mise en fonctionnement du PSE, temps nécessaire pour obtenir une stabilisation du débit massique ou de la PAM après augmentation ou diminution du débit de perfusion, perturbation de la PAM lors d'un changement de seringue ou lors du sevrage de la NA.

Après un chapitre replaçant la noradrénaline dans la prise en charge du choc septique, nous aborderons le cas particulier des soins intensifs péri-opératoires de l'hôpital Claude Huriez, ce qui nous amènera ensuite à présenter les résultats de ce travail de recherche.

## 1. Contextualisation du travail

La prise en charge des patients relevant de soins intensifs péri-opératoires relève d'une polymédication. De nombreux paramètres vont alors jouer un rôle important dans la bonne administration de chaque médicament. Les traitements d'urgence sont à marge thérapeutique étroite. Dans ce sens, de faibles perturbations dans l'administration du principe actif peuvent engendrer de fortes perturbations cliniques, notamment créer une instabilité hémodynamique <sup>[8]</sup>. C'est pourquoi il est important d'étudier la problématique de la co-perfusion, de déterminer l'impact sur le débit massique des lignes de perfusion et la technique optimale des changements de seringues; car toutes modifications aussi involontaires soient-elles du débit massique (augmentation ou diminution) influencent de façon plus ou moins importante l'état hémodynamique du patient <sup>[12-15]</sup>.

### 1.1 Contexte clinique

#### 1.1.1 Epidémiologie

La défaillance cardiocirculatoire est l'une des principales complications post-opératoires de la chirurgie dite « lourde ». Elle s'inscrit le plus souvent dans le cadre du sepsis ou de l'hypovolémie. Dans sa forme la plus sévère elle conduit à l'état de choc. Dans une étude menée en région parisienne de 1993 à 2000 le choc septique représentait 8,2% des admissions en réanimation avec un taux de mortalité global atteignant 60,1% (certes en diminution car le taux de mortalité en 2000 était abaissé à 55,9 %). L'excès de risque de mortalité par rapport aux patients non septiques avait été calculé à 25,7% <sup>[1]</sup>. En 2001, une autre enquête sur tout le territoire français retrouvait que 15,5 % des patients admis en réanimation présentaient un syndrome septique grave (SSG), entité regroupant le sepsis grave et le choc septique, ce qui représenterait 75 000 patients par an <sup>[16]</sup>. La mortalité à 28 jours d'un choc septique est actuellement estimée à 40-50 % <sup>[16]</sup>. Une étude de 2003 confirme ces données retrouvant que 14,6% des patients admis en réanimation avaient un

SSG. L'âge médian des patients était de 65 ans avec un taux de mortalité à 30 jours évalué à 35% <sup>[17]</sup>.

Malheureusement, à l'heure actuelle aucune étude épidémiologique ne renseigne sur la prévalence des chocs septiques en post-opératoire, notamment de chirurgie abdominale.

### **1.1.2 De la défaillance circulatoire jusqu'à l'état de choc**

L'état de choc est secondaire à une insuffisance aiguë d'apport en oxygène vers les tissus aboutissant à une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène de l'organisme. Il existe alors une hypoperfusion tissulaire source de défaillances d'organes (insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique, rénale, cérébrale principalement). L'évolution naturelle, sans prise en charge thérapeutique, est rapidement fatale par anoxie puis mort cellulaire au niveau des différents tissus de l'organisme. Il s'agit donc d'une urgence vitale dont le diagnostic initial est principalement clinique. On peut séparer, d'ailleurs, les signes cliniques en deux parties <sup>[18]</sup>.

D'une part les signes liés au défaut d'oxygénation tissulaire :

- L'hypotension artérielle définie par une pression artérielle systolique (PAS) < à 90 mmHg ou par une baisse de plus de 30% par rapport à la pression artérielle de référence ou par une pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mmHg,
- La tachycardie,
- Les signes cutanés : peau pâle, froide et moite, marbrures notamment au niveau des genoux et cyanose périphérique,
- Les signes témoignant de la gravité du choc : la tachypnée, des troubles de conscience avec agitation et/ou somnolence, l'oligoanurie définie par une diurèse horaire inférieure à 0,5 mL/Kg/h.

Ces symptômes peuvent être présents de manière plus ou moins frustre.

D'autre part les signes cliniques liés à l'étiologie. Ils peuvent aussi être classés en deux catégories:

- Soit dans le cadre du choc quantitatif par diminution de l'apport en oxygène aux organes suite à un défaut du transport en oxygène ( $TaO_2$ ) secondaire à une baisse du débit cardiaque (DC) et/ou du contenu artériel en oxygène ( $CaO_2$ ).

$$\text{Équation 1: } TaO_2 = DC \times CaO_2$$

$$\text{Équation 2: } CaO_2 = SaO_2 \times Hb \times 1,34 + 0,003 \times PaO_2$$

*Avec  $SaO_2$  : saturation artérielle en oxygène*

*Hb : hémoglobine*

*1,34 : pouvoir oxyphorique de l'Hb*

*0,003 : facteur de solubilité de l'oxygène dans le sang*

*$PaO_2$  : Pression artérielle en  $O_2$*

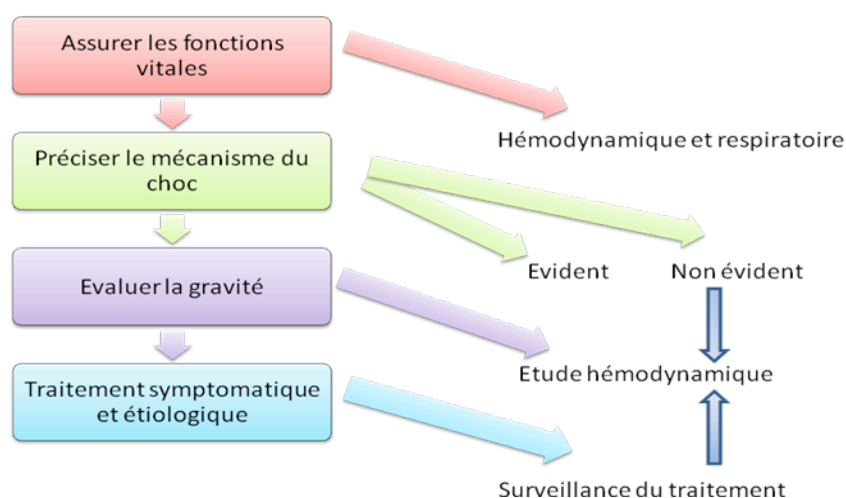
C'est le cas du choc hypovolémique représenté principalement par le choc hémorragique. Celui-ci s'accompagne généralement d'une pâleur cutanée avec ou sans hémorragie extériorisée, la différentielle entre la PAS et la pression artérielle diastolique (PAD) est pincée, le pouls est filant. C'est également le cas du choc cardiogénique dans lequel on peut rencontrer des signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.

- Soit dans le cadre du choc distributif secondaire à un défaut d'extraction de l'oxygène par une atteinte de la vasomotricité périphérique et centrale. Le choc septique en est le principal pourvoyeur. Le choc anaphylactique en fait également parti ; celui-ci peut s'accompagner d'une urticaire, d'un bronchospasme et/ou d'un œdème de Quincke.

Des signes paracliniques peuvent également être utiles au diagnostic et permettre d'évaluer la gravité du choc. Ainsi les paramètres hémodynamiques du patient explorés de manière invasive (cathéter de Swan-Ganz, thermodilution transpulmonaire) ou non (échographie trans-thoracique ETT ou trans-œsophagienne ETO) orientent la prise en

charge (par évaluation du DC, des pressions, de la fonction cardiaques et de la volémie notamment). Sur le plan biologique, la présence d'une acidose lactique définie par une lactatémie supérieure à 2 mmol/L signe l'hypoxie tissulaire. D'autres paramètres biologiques évaluent le retentissement du choc : l'urée et la créatinine pour la fonction rénale, les transaminases, la bilirubine et le taux de prothrombine (TP) pour la fonction hépatique, les marqueurs de l'hémostase à la recherche d'une coagulopathie.

La prise en charge d'un état de choc, qui se veut d'abord étiologique, est ainsi schématisée dans la figure 1.



**Figure 1: Arbre décisionnel – les différentes étapes représentant la conduite diagnostique et thérapeutique d'un état de choc d'après <sup>[18]</sup>.**

Le traitement symptomatique initial des états de choc repose sur le remplissage vasculaire par des solutés cristalloïdes ou colloïdes. Dans un second temps, le recours aux inotropes et/ou vasopresseurs est nécessaire une fois l'hypovolémie, vraie ou relative, corrigée <sup>[18]</sup>.

### 1.1.3 Le choc septique

Les états septiques ont été classifiés, depuis 1992, selon l'intensité de la réponse de l'organisme à l'infection : bactériémies, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), sepsis, sepsis grave, choc septique <sup>[19]</sup>.

Les différences diagnostiques entre les SRIS et le sepsis sont consignées dans le tableau

1.

	<b>Critères diagnostiques</b>	<b>Valeur seuil</b>
<b>Bactériémies</b>	Présence de germe(s) viable(s) dans le sang	Hémoculture positive
<b>Tableau d'inflammation systémique aiguë (SRIS)</b>	Réponse inflammatoire systémique à une variété d'agressions cliniques Au moins 2 des signes suivants :	
	Température	> 38,3 °C ou < 36 °C
	Fréquence cardiaque	> 90/min
	Fréquence respiratoire ou PaCO <sub>2</sub>	> 20/min ou PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg
	Leucocytose	> 12 000 ou < 4000/mm <sup>3</sup> ou > 10 % de formes immatures
<b>Infection Systémique (Sepsis)</b>	Réponse inflammatoire systémique (SRIS) + Infection définie	« Cliniquement ou microbiologiquement documentée »

**Tableau 1: Critères diagnostiques des syndromes de réponse inflammatoire systémique et de sepsis d'après <sup>[16,20]</sup>.**

Le sepsis grave se définit par l'apparition d'une défaillance d'organe autre que celle en rapport avec le foyer infectieux <sup>[16,20]</sup>. Celle-ci concerne prioritairement :

- La fonction circulatoire : hypotension, hyperlactatémie artérielle  $\geq 4$  mmol/L ou apparition d'un état hyperdynamique avec augmentation de l'index cardiaque  $> 3,5$  L/min/m<sup>2</sup>,
- La fonction respiratoire : PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ou saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) < 90% à l'air ou un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300,
- Les fonctions supérieures : encéphalopathie ou syndrome confusionnel,
- La fonction rénale : oligurie persistante plus de 3 heures malgré le remplissage, élévation de la créatinine  $> 20$  mg/L,
- La coagulation : thrombopénie  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  ou TP  $< 50\%$ ,
- La fonction hépatique : hyperbilirubinémie  $> 34$   $\mu\text{mol/L}$ .

Le choc septique, lui, se définit par la persistance de l'hypotension ou de signes francs d'hypoperfusion (lactatémie  $\geq 4$  mmol/L, oligurie) malgré les manœuvres initiales de remplissage vasculaire ou, d'emblée, chez un malade ayant des signes d'infection <sup>[16,20]</sup>.

Le remplissage vasculaire consiste à perfuser 500 mL de cristalloïdes en 15 minutes. La

non réponse au remplissage au-delà de 60 minutes impose un transfert rapide en réanimation <sup>[16,20]</sup>.

Les sociétés savantes (société française d'anesthésie-réanimation SFAR et société de réanimation de langue française SRLF) ont émis des recommandations de pratique utile pour détecter les malades à risque élevé de syndrome septique grave (SSG) <sup>[16,20]</sup> :

« Un malade adulte suspect d'infection et présentant au moins deux des symptômes suivants (inexpliqués par ailleurs) :

- Température > 38,2°C (ou hypothermie < 36°C),
- Tachypnée ≥ 30/min,
- Tachycardie > 120 batt/min,
- PAS < 110 mmHg,

doit être considéré à risque d'évolution rapide vers un sepsis grave, et ce d'autant que l'infection est d'origine pulmonaire ou intra-abdominale ou, *a fortiori*, lorsqu'il existe des signes directs d'infection grave (purpura, lésions nécroticobulleuses de fasciite nécrosante...).

L'association aux signes précédents, ou l'apparition secondaire de :

- Thrombocytopénie < 150 000/mm<sup>3</sup>,
- Et/ou natrémie > 145 mmol/L,
- Et/ou bilirubinémie > 30 µmol/L,

renforce l'estimation du risque d'aggravation. »

La présence de cinq signes ou plus indique un risque d'évolution vers un SSG supérieur à 30%.



Les objectifs thérapeutiques du choc septique lors des six premières heures ont été redéfinis par les recommandations internationales de 2008 dans la *surviving sepsis campaign* <sup>[2]</sup> à partir des données de l'étude de Rivers et al. <sup>[21]</sup>:

- Doser le taux de lactates sanguins,
- Prélever des hémocultures avant l'administration d'antibiotiques,
- Dans les 3 heures, prescrire une antibiothérapie à large spectre,
- En cas d'hypotension ou d'hyperlactatémie  $\geq 4$  mmol/L, débiter une expansion volémique par cristalloïdes (ou l'équivalent en colloïdes) à la posologie de 20 à 40 mL/kg,
- Mettre en route un traitement par vasoconstricteurs pendant et après le remplissage vasculaire initial,
- Mesurer et maintenir la pression veineuse centrale (PVC) entre 8 et 12 mmHg,
- Mettre en route un traitement par inotrope positif et/ou avoir recours à la transfusion de culots globulaires (si l'hématocrite est  $\leq 30\%$ ) si la saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO<sub>2</sub>) est  $< 70\%$  ou la saturation veineuse en oxygène SvO<sub>2</sub>  $< 65\%$  avec une PVC  $\geq 8$  mmHg.

La défaillance cardiocirculatoire lors d'un sepsis est la plus fréquente. Le meilleur facteur prédictif de mortalité à 30 jours dans le choc septique se révèle être la PAM, utilisée communément comme un indicateur global de la pression de perfusion. Elle est définie par le produit du débit cardiaque par les résistances vasculaires systémiques. Le palier de 60-65 mmHg correspond au niveau de PAM en dessous duquel l'autorégulation du débit sanguin dans les organes vitaux cesse <sup>[22]</sup>. La figure 2 représente l'arbre décisionnel de prise en charge d'un choc septique <sup>[23]</sup>.

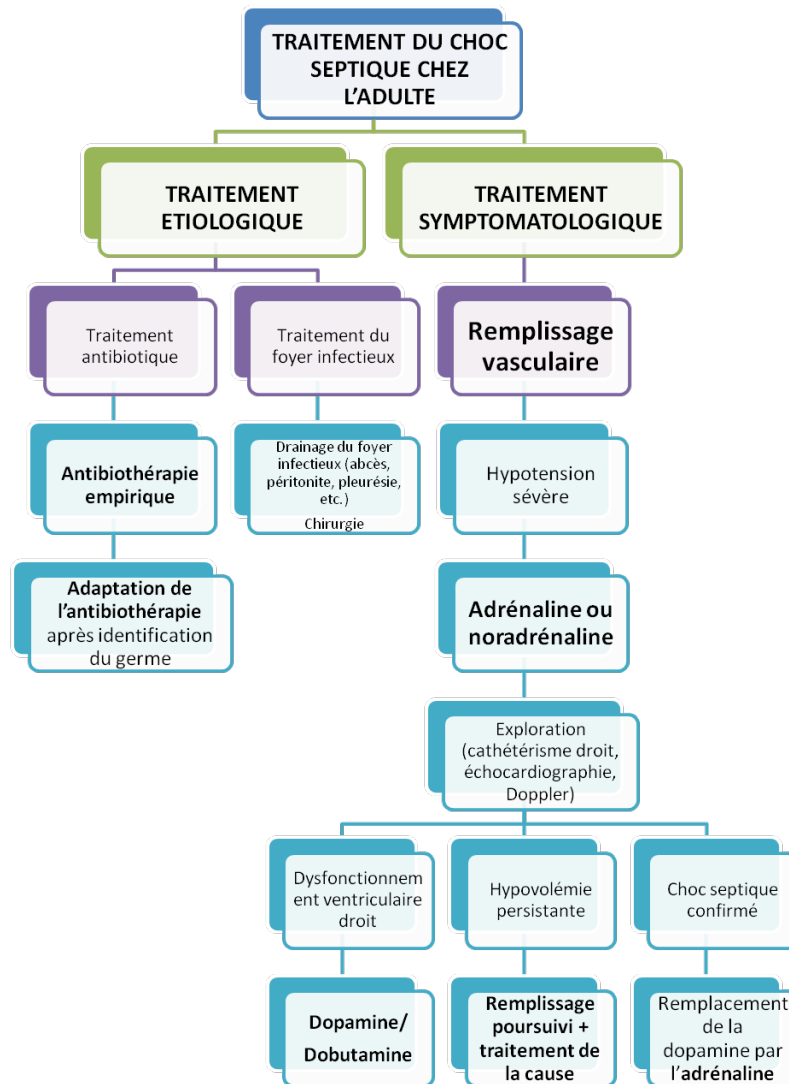


Figure 2: Arbre décisionnel de prise en charge d'un choc septique d'après [23].

## 1.2 Contexte thérapeutique

### 1.2.1 Les catécholamines

#### 1.2.1.1 Les propriétés pharmacologiques

Les catécholamines sont des dérivés alkylamine de la benzcatéchine (1,2-dihydrobenzol). Elles se divisent en deux catégories :

- Les catécholamines naturelles endogènes : NA, adrénaline et dopamine.
- Les catécholamines synthétiques apparentées : dobutamine (Dobutrex®) et dopéxamine (Dopacard®).

Ce sont toutes des sympathomimétiques directs, mais pour la dopamine s'ajoute une action indirecte aux doses élevées. Elles se différencient en partie par leur affinité envers les récepteurs  $\alpha$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$  du système adrénergique; avec pour la dopamine et la dopéxamine en plus, une stimulation des récepteurs dopaminergiques. Elles influencent les performances de l'éjection myocardique et le tonus vasculaire. Leur efficacité différente sur les récepteurs détermine leur profil hémodynamique et ouvre des possibilités d'indication différente selon la nature de la défaillance hémodynamique (tab.2) [24].

Récepteurs	Posologie	Cœur		Vaisseaux	
		$\beta_1$ tonicardiaque	$\alpha_1$ vasoconstricteur	$\beta_2$ vasoconstricteur	
Noradrénaline	0,5 – 10 mg/h	+	+++	0	
Dobutamine	5 – 20 $\mu$ g/kg/min	+++	0	+++	
Dopamine	5 – 20 $\mu$ g/kg/min	++	++	0	
Adrénaline	0,5 – 10 mg/h	+++	++ (muscles, intestin, reins)	+	(cerveau, cœur)

**Tableau 2: Effets pharmacologiques et posologies usuelles des principales catécholamines utilisées dans le traitement des états de choc d'après [18].**

Il existe une dose seuil en deçà de laquelle aucun effet n'est observé. Au-delà de ce seuil, on observe une augmentation linéaire des effets en fonction du logarithme de la dose administrée. D'importantes variations interindividuelles existent aussi bien pour la dose seuil que pour la pente de la relation dose-effet [25].

### 1.2.1.2 Les effets secondaires

Les effets secondaires que l'on peut attendre des catécholamines sont :

- La tachycardie sinusale (rare avec la NA)
- La tachyarythmie et les extrasystoles (pour toutes, moindre avec la dopéxamine) : effet dose dépendant et variable selon le terrain sous-jacent [26].
- Un déséquilibre entre la perfusion coronaire et la consommation d'oxygène myocardique (essentiellement avec l'adrénaline et la dopamine) exposant les patients coronariens à un risque d'ischémie surajouté [26].

- L'augmentation du shunt intrapulmonaire droit-gauche (dopexamine, dobutamine et dopamine)
- La diminution de la perfusion rénale, hépatique et intestinale (essentiellement NA, adrénaline et dopamine à fortes doses)
- L'augmentation de l'agrégation plaquettaire (thromboses coronaire et veineuse majorées)
- L'hypokaliémie (consécutives à la stimulation  $\beta$ )
- L'augmentation de la tolérance (déjà après 48-72h d'administration).

### **1.2.1.3 Les contre-indications**

Les contre-indications des catécholamines sont de deux ordres :

- Les contre-indications absolues :
  - L'hyperthyroïdie
  - Le phéochromocytome
  - La cardiomyopathie hypertrophique obstructive (aggravation de l'obstruction du ventricule gauche)
  - L'allergie (très rare)
- Les contre-indications relatives :
  - L'hypovolémie
  - L'ischémie myocardique (essentiellement adrénaline et dopamine)
  - La sténose mitrale (favorise la stase pulmonaire par augmentation de la contractilité du ventricule droit)
  - La tachyarythmie supraventriculaire
  - L'altération des échanges alvéolo-capillaires (pour la dopexamine, la dobutamine et la dopamine).

#### **1.2.1.4 La présentation galénique**

Les catécholamines se présentent sous forme d'une solution aqueuse sensible à la lumière et peuvent, à ce titre, être légèrement oxydées. Depuis 2004, les spécialités ne contiennent plus de sulfites (qui prévenaient l'oxydation) mais un procédé de fabrication optimisé (l'inertage) permet de resserrer les normes en principes actifs et en oxygène dans le produit. Elles peuvent donc toujours être administrées à la lumière.

#### **1.2.1.5 Les règles d'administration des catécholamines**

La demi-vie d'élimination de toutes les catécholamines est de l'ordre de quelques minutes, elles doivent donc être administrées en continu pour obtenir le maintien de l'effet. Cette demi-vie courte assure en contrepartie une très bonne maniabilité de leur action <sup>[24]</sup>.

D'après Elliott et al. les catécholamines doivent être administrées selon les grands principes suivants <sup>[27]</sup> :

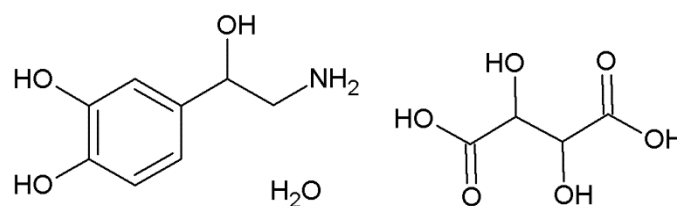
- Les inotropes ne doivent pas être instaurés tant que le remplissage vasculaire n'a pas été optimisé,
- Ils doivent être administrés par le biais de montages de perfusion conçus pour,
- Une ligne de perfusion sur les voies veineuses centrales (VVC) doit être dédiée à leur administration,
- Les patients doivent bénéficier d'un monitoring et d'une surveillance continue par une équipe entraînée dans un service adapté (soins intensifs),
- Les effets et l'indication du traitement par inotropes doivent être régulièrement et fréquemment réévalués par une équipe habituée,
- Ils doivent être utilisés pour un support circulatoire à court terme.

De ce fait, de nombreuses équipes ont tenté d'établir des recommandations diverses et variées quant à leur mode d'administration. En raison de leurs marge thérapeutique étroite et courte demi-vie <sup>[24]</sup>, elles nécessitent une administration à débit constant et précis mais

avec des changements fréquents de débit par PSE [7,13,28]. L'utilisation d'une voie veineuse centrale et précisément la voie proximale du cathéter (voie de la VVC dont l'émergence est la plus proche de l'extrémité interne de la VVC) avec un faible volume résiduel permet l'arrivée plus rapide du produit dans la circulation sanguine tout en limitant le risque de bolus par les autres médicaments perfusés sur la VVC. Il faut aussi considérer que les catécholamines présentent un délai dans l'obtention d'une concentration plasmatique stable après le début d'une perfusion constante. En effet, quand un PSE est démarré, il existe un temps de latence avant que le médicament délivré n'arrive au patient, quel que soit le débit utilisé [28,29]. L'administration par voie veineuse périphérique est à éviter en raison du risque de débit irrégulier et du risque de nécrose cutanée par vasoconstriction locale intense en cas de diffusion sous-cutanée du principe actif. Cette option thérapeutique est néanmoins envisageable dans un contexte d'urgence en attendant la mise en place de la VVC.

## 1.2.2 La noradrénaline

### 1.2.2.1 Les propriétés pharmacologiques



**Figure 3: Structure du tartrate de la noradrénaline [30].**

La NA (fig.3), encore appelée norépinéphrine, selon la dénomination de l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) [4-(2-Amino-1-hydroxyethyl) benzeno-1,2-diolo] est un vasopresseur très puissant dont sa monographie sous sa forme salifiée est inscrite à la Pharmacopée Européenne 7ème édition [30]. Cette catécholamine endogène possède précisément une activité  $\alpha$ 1-agoniste puissante, une activité  $\beta$ 1 modérée mais

une faible activité  $\beta_2$ . Le mécanisme responsable de l'augmentation de la PAS sanguine qui survient après libération ou administration de NA est due à ses actions inotropes <sup>[29,31]</sup> et chronotropes positives sur le cœur (où les récepteurs  $\beta_1$  sont prédominants) et à la vasoconstriction provoquée dans de nombreux lits vasculaires (récepteurs  $\alpha$ ). En conséquence, elle augmente la résistance périphérique et la pression sanguine tant diastolique que systolique. Les réflexes compensatoires du nerf vague tendent à limiter les effets chronotropes positifs directs tandis que les effets inotropes positifs sont maintenus <sup>[32,33]</sup>. Il est donc nécessaire d'établir une surveillance continue du patient par le personnel infirmier ; l'utilisation d'un cathéter artériel est recommandée car il fournit une mesure précise et reproductible de la PA <sup>[2]</sup> permettant d'évaluer rapidement les effets pharmacodynamiques de la NA et de moduler, si nécessaire, la vitesse de perfusion pour atteindre les objectifs hémodynamiques fixés.

La NA doit obligatoirement être diluée avant la perfusion intraveineuse, dans une solution aqueuse de glucose 5% ou de chlorure de sodium 0,9% <sup>[34]</sup> et ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments dans la même seringue. La stabilité physico chimique du produit dilué (dans du glucose à 5% ou du chlorure de sodium à 0,9%) a été démontrée pendant 48 heures à 25°C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures à 25°C dans une seringue plastique pour pousse-seringue électrique <sup>[35]</sup>.

Les posologies sont à adapter en fonction de l'état clinique du patient. Les doses initiales recommandées sont 0,1 à 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de tartrate de NA <sup>[34]</sup>. La NA est une molécule qui est distribuée dans les graisses, c'est pourquoi la dose est déterminée par rapport au poids idéal <sup>[36]</sup>. En règle générale, à doses de 0,5-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , on observe une stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (doses initiales recommandées) tandis qu'aux

doses de 3-10 µg/kg/min, on note majoritairement une stimulation α-adrénergique (posologie utilisée dans le traitement du choc septique ou du choc hémorragique). La dose est donc titrée entre 0,01 et 0,40 µg/kg/min jusqu'à obtenir l'effet désiré : une élévation des résistances artérielles systémiques avec une élévation concomitante de la PA et une possible baisse du débit cardiaque <sup>[27]</sup>.

La dégradation de la NA, très rapide dans le sang, par le biais de la monoamine oxydase (MAO) ou par recapture au niveau présynaptique, explique une demi-vie de l'ordre de la minute à quelques minutes <sup>[36]</sup>. Il existe peu de données dans la littérature concernant la pharmacocinétique de la NA chez des patients en soins intensifs. Celle-ci est modélisable par un système bi-compartimental comportant des constantes de transfert de premier ordre. De ce fait, les concentrations sanguines mesurées peuvent être prédites à partir de la dose perfusée, ce qui signifie que la concentration plasmatique de NA est bien corrélée au débit de perfusion de NA. La pharmacocinétique de la NA est donc relativement prédictible, même chez les patients gravement atteints. En revanche, il existe une faible corrélation entre le débit de perfusion de celle-ci et les effets hémodynamiques observés témoignant d'une importante variabilité inter-individuelle <sup>[37,38]</sup>.

#### **1.2.2.2 Place de la noradrénaline dans la prise en charge du choc septique**

Avec une PAM inférieure à 65 mmHg, l'autorégulation dans divers lits vasculaires peut être perdue et la perfusion devenir linéairement dépendante de la pression. Certains patients peuvent alors nécessiter des amines vasoactives pour atteindre une pression de perfusion minimale et maintenir un bon débit sanguin <sup>[2]</sup>. En effet, le remplissage vasculaire ne suffit souvent pas à lui seul à atteindre les objectifs de PAM malgré l'augmentation du volume d'éjection systolique (VES) <sup>[39]</sup>. La titration de NA permet alors de préserver la perfusion tissulaire. Il faut noter que l'existence de comorbidités doit faire reconsidérer le seuil de PAM > 65 mmHg, par exemple pour les patients avec une



hypertension artérielle sévère non contrôlée. L'optimisation de la précharge par un remplissage vasculaire adéquat est un aspect fondamental de la prise en charge hémodynamique des patients ; il doit être réalisé idéalement avant l'utilisation d'amines. Selon la conférence de consensus de 2005 <sup>[5]</sup>, on peut cependant avoir recours aux catécholamines avant la correction de l'hypovolémie lors d'hypotension sévère comme lorsque la PAD est inférieure à 40 mmHg. Une utilisation précoce des amines vasopressives est alors préconisée afin de limiter l'apparition de défaillances d'organes.

L'utilisation de NA ou de dopamine est recommandée en premier choix dans le choc septique. Il n'y a pas de recommandation de haut grade pour préférer utiliser l'une ou l'autre de ces catécholamines en première intention <sup>[2]</sup>. Cependant, la NA augmente la PAM par ses effets vasoconstricteurs avec une légère modification de la fréquence cardiaque et moins d'augmentation du volume d'éjection systolique que la dopamine. Elle est plus puissante que la dopamine et probablement plus efficace contre l'hypotension dans le choc septique. Elle devrait donc être utilisée en première intention <sup>[2]</sup>. En effet, l'utilisation de la NA améliore le pronostic du choc septique sans pour autant être responsable d'hypoperfusion tissulaire par excès de vasoconstriction <sup>[4]</sup>. Aux posologies habituelles utilisées pour augmenter la PAM de 65 à 85 mmHg, elle n'affecte pas de manière significative le métabolisme de l'oxygène, la microcirculation cutanée, la diurèse ou la perfusion splanchnique <sup>[3]</sup>. On décrit même une amélioration de la perfusion dans les territoires splanchnique et rénal sous NA <sup>[40]</sup> et elle permettrait une diminution du taux de lactates sanguins <sup>[41]</sup>. Enfin, une étude multicentrique randomisée internationale de mars 2010 <sup>[42]</sup> incluant 1679 patients comparant la dopamine versus la NA dans la prise en charge des états de chocs a montré qu'il n'existait pas de différence significative entre ces deux catécholamines sur la mortalité à 28 jours ; hormis dans le sous groupe de patients présentant un choc cardiogénique alors en faveur de la NA. Cependant, cette étude a mis en évidence que la dopamine était associée à un plus grand nombre d'arythmies <sup>[42]</sup>. Ainsi,

la NA est bien la catécholamine de première intention au cours du choc septique selon les recommandations nationales et internationales [2,16]. C'est également ce que préconisent deux articles plus récents [43,44].

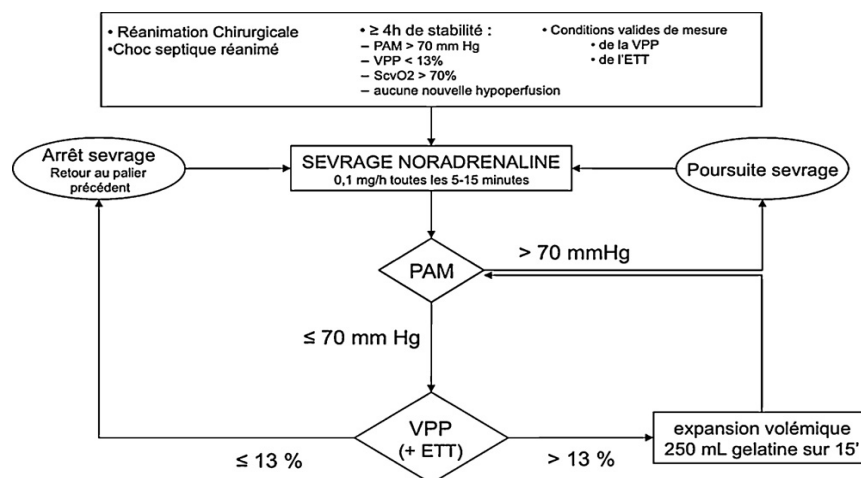
### **1.2.2.3 Le sevrage de la noradrénaline**

Une variabilité interindividuelle extrême des effets hémodynamiques observés pour un régime d'administration identique et une pharmacocinétique rapide requièrent une utilisation de la NA par titration en fonction de l'effet recherché, une administration continue et imposent un sevrage progressif [36]. Les rares études disponibles sur le sujet montrent que le mode de sevrage habituel en NA est arbitraire et prolonge souvent inutilement son utilisation potentiellement délétère pour le système cardio-vasculaire. Selon la 15<sup>ème</sup> Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence ayant eu lieu à Lille (1996) [45] le début du sevrage en catécholamines devrait se faire quand le patient est guéri de son insuffisance circulatoire, c'est à dire après au moins 12 à 24 heures de stabilité hémodynamique.

La décision d'arrêt s'appuie avant tout sur les signes cliniques ; une exploration hémodynamique invasive n'est généralement pas nécessaire. C'est pourquoi, dans la pratique, les équipes d'anesthésie réanimation décident d'entamer le sevrage de NA après quatre heures de stabilité hémodynamique (mesurée par la PAM). La rapidité du sevrage dépend de la durée du traitement par catécholamines, source d'une désensibilisation des récepteurs  $\beta$  adrénergiques. Il semble raisonnable de respecter un intervalle minimal de 30 minutes entre chaque palier pour juger de la stabilité hémodynamique [25]. Actuellement, les décréments lors du sevrage sont majoritairement de 0,1 mg/h, voire 0,2 mg/h, sur un rythme d'un à deux par heure. Un tel sevrage, à partir de faibles doses telles que 0,5 mg/h, est réalisé en quatre ou cinq heures. Par contre, à partir de doses plus élevées telles que 2 à 3 mg/h, ce qui est relativement banal à la phase d'état du choc septique, ce délai de sevrage peut atteindre 15 à 38 heures [36]. En réalité, la durée du

sevrage est probablement encore plus longue : il arrive couramment que, juste après une diminution progressive de la dose de NA, il soit nécessaire de revenir à la dose précédente (plus haute) pour rétablir des conditions hémodynamiques stables. C'est pour cette raison que, jusqu'à présent, on considérait ce phénomène comme étant un état de « NA dépendance » chez le patient. Par ailleurs, on sait que dans l'urgence la NA peut corriger en apparence l'hémodynamique macrocirculatoire en « masquant » un besoin résiduel en volume de remplissage (phénomène de précharge-dépendance) au niveau capillaire ; ce qui peut contribuer à l'installation de troubles de la perfusion tissulaire microcirculatoire. Dans ce contexte, on ne doit pas prolonger inutilement l'administration de NA dans une phase propice à la vasoconstriction excessive par rapport à de possibles besoins persistants en remplissage. Il faut donc considérer la problématique du sevrage des catécholamines comme l'ensemble du sevrage de NA et/ou du remplissage.

Dans l'étude de Kipnis et al. <sup>[36]</sup>, le sevrage est réalisé à raison de 0,1 mg/h toutes les 5 à 15 minutes. L'apparition d'une hypotension artérielle (définie par PAM  $\leq$  70 mmHg) mais avec une variation de pression pulsée (VPP)  $\geq$  13% conduit au remplissage à partir de dérivés de la gélatine. L'utilisation du remplissage permet alors, si l'hypotension se corrige, de poursuivre le sevrage. En revanche, si la mesure de la VPP est inférieure à 13%, elle entraîne l'interruption du sevrage et un retour au palier précédent de NA (fig.4).



**Figure 4: Sevrage en noradrénaline optimisé par évaluations hémodynamiques d'après <sup>[36]</sup>. ETT : échographie trans-thoracique, VPP : variation de pression pulsée.**

En conclusion, l'impact d'une diminution du débit massique de NA sur l'apparition d'une précharge-dépendance au cours de la réanimation initiale, notamment par mesure de la VPP, permet de maximiser le remplissage utile et minimiser les troubles de perfusion. Le sevrage de la NA n'est donc pas une étape banale de la prise en charge d'un patient, mais, au contraire, elle doit être considérée comme une étape importante pendant laquelle l'hémodynamique peut être optimisée afin de minimiser des troubles de perfusion latents pouvant prolonger inutilement la réanimation et la pathogénie de la défaillance d'organe [36].

## **1.3 La perfusion intraveineuse**

### **1.3.1 Définition de la perfusion intraveineuse**

La perfusion correspond à l'administration à long terme (minutes ou heures) d'un liquide dans la veine, aussi bien en faisant couler le liquide par la gravité que par un pompage. La perfusion intraveineuse est définie comme un acte infirmier, réalisé sur prescription médicale, consistant à administrer par voie parentérale une préparation injectable, à l'exclusion du sang et de ses dérivés (on parle alors de transfusion), contenue dans un récipient et transférée au moyen d'un dispositif approprié au système veineux du patient.

Une perfusion intraveineuse est utilisée essentiellement lorsque le recours à la voie orale est inadapté aux conditions cliniques du patient ou lorsqu'il n'existe pas de forme galénique orale adéquate. Il existe des différences de biodisponibilité entre les voies entérale et parentérale. La perfusion peut-être privilégiée afin de moduler plus aisément les doses administrées au patient et d'engendrer un effet pharmacologique immédiat. La perfusion est un acte courant dans tous les services de soins. Elle occupe une large place dans l'arsenal thérapeutique moderne mais, comme toutes les activités médicales, elle est associée à des risques [46].

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

### **1.3.2 Contexte à l'hôpital**

L'acte de perfusion intraveineuse revêt une importance considérable à l'hôpital en raison de sa fréquence, de ses enjeux sur l'administration de plusieurs principes actifs (dose, débit de perfusion, interactions médicamenteuses et physico-chimiques...) et des risques potentiels encourus (surdosage, sous dosage, embolie gazeuse, infection). En moyenne, le nombre de perfusions réalisées dans un hôpital en France est de l'ordre de 500 perfusions intraveineuses/lit/an. En général, les dispositifs de perfusion sont largement utilisés dans tous les domaines cliniques et sont un outil essentiel pour les soins péri-opératoires, les soins intensifs et la gestion de la douleur. Ces dernières années, l'incidence élevée d'évènements critiques liés à ces dispositifs a soulevé des préoccupations, surtout au décours de la préparation et l'administration du médicament [47-51].

Les principaux responsables de ces erreurs peuvent être tant les médecins que les infirmiers ou les pharmaciens. En effet, le dispositif de perfusion est souvent banalisé et passe au second plan après les médicaments. La dévalorisation de la perception de ces dispositifs, l'absence de notion de risque pour le patient, la répétition et la banalisation des gestes semblent être à l'origine de son mésusage. Or la perfusion est un geste complexe pouvant nécessiter l'utilisation de cinq à dix dispositifs médicaux (DM) stériles différents. L'évolution constante des DM de perfusion tend à rendre sans doute l'administration des médicaments plus efficace et sûre et se doit d'être accompagnée par une formation continue du personnel médical et infirmier. En outre, le large éventail de DM permet de

choisir les dispositifs les plus appropriés pour un traitement prévu dans une situation clinique précise mais il faut aussi considérer que chaque choix ou changement de DM dans une ligne de perfusion peut provoquer des modifications sur l'ensemble de la ligne de perfusion et donc des débits massiques des médicaments perfusés. De plus, ces dispositifs, de par leurs caractéristiques propres, peuvent eux-mêmes générer des fluctuations plus ou moins importantes du débit massique <sup>[52-54]</sup>. Par ailleurs, on constate une hétérogénéité des pratiques de perfusion dans les hôpitaux ; celle-ci est la conséquence de la diversité des pratiques enseignées dans les instituts de formation en soins infirmiers, des protocoles de soins et des recommandations d'utilisation des fournisseurs de DM de perfusion; de par le nombre important de références sur le marché <sup>[52]</sup>.

En tant que spécialiste du médicament et des DM, le pharmacien clinicien est le véritable responsable « assurance qualité » du circuit du médicament <sup>[52]</sup>. La perfusion intraveineuse, continue ou intermittente, est un acte courant dans les services de soins bien que non dénuée de risques.

### **1.3.3 Les bonnes pratiques de perfusion**

Il faut considérer que de nombreux effets indésirables graves décrits dans la littérature dérivent d'une erreur d'administration du médicament pendant la perfusion intraveineuse. Dans ce contexte, ces dernières années, de nombreuses équipes de pharmaciens ont tenté d'introduire des règles de bonnes pratiques de perfusion afin de garantir la qualité et la sécurité de l'administration des médicaments et de réduire le risque d'incidents <sup>[55]</sup>. Par exemple, les derniers appareils électriques tels que les PSE de dernière génération et nouvellement commercialisés présentent des fonctionnements très sophistiqués qui requièrent une formation particulière afin de garantir une bonne utilisation. Ces systèmes ont, d'une part, l'avantage d'assurer une meilleure sécurité du patient et d'optimiser la

perfusion mais ils nécessitent, d'autre part, une connaissance approfondie et une formation continue pour ceux qui les utilisent <sup>[56]</sup>.

La préparation des médicaments injectables dans une poche ou une seringue restent une préoccupation majeure qui fait l'objet de recommandations spécifiques dans les bonnes pratiques de préparation <sup>[57]</sup>. En effet, le maintien des conditions d'hygiène et donc la réduction du risque d'infection pour le patient, de même que l'utilisation sécuritaire des appareils de perfusion sont des paramètres indispensables à prendre en compte.

### **1.3.4 La multiperfusion**

En milieu hospitalier, les traitements sont de plus en plus complexes et nécessitent souvent l'administration simultanée par voie parentérale de plusieurs médicaments. Le nombre d'accès veineux des patients est souvent limité, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Ces deux facteurs peuvent conduire à l'administration de plusieurs médicaments sur la même voie grâce à l'utilisation de systèmes de multiperfusion. La multiperfusion, définie comme l'administration simultanée de plusieurs médicaments injectables, peut se faire par une voie veineuse unique. On parle alors de montages complexes de perfusion. En général, une ligne de multiperfusion est composée d'une ligne principale ou primaire et d'une ligne en dérivation ou secondaire. La ligne principale est directement reliée au cathéter et permet l'administration massive des solutés utilisés pour l'apport hydro-électrolytique ou pour maintenir une voie d'abord veineuse perméable. Il existe des protocoles dans les services de réanimation et soins intensifs recommandant la fréquence de changement des lignes principales connectées à un cathéter veineux, à savoir toutes les 72 heures. Les lignes ayant servi à la perfusion de produits sanguins ou de nutrition parentérale ne sont pas concernées par ces protocoles. La ligne en dérivation permet l'administration des différents traitements médicamenteux dont les prolongateurs sont soumis aux mêmes protocoles.

Dans un contexte de multiperfusion, deux problématiques doivent être prises en considération. Tout d'abord, la compatibilité entre les médicaments. Les incompatibilités médicamenteuses représenteraient jusque 20 % des erreurs médicamenteuses en soins intensifs. Elles peuvent faire intervenir les principes actifs, les excipients, de même que les matériaux des dispositifs servant à l'administration des produits <sup>[53]</sup>. Deuxièmement, l'aspect crucial de la performance d'un système de perfusion réside dans la précision et la fiabilité de la quantité de médicament administrée, si faible soit-elle. Cependant, en fonction de la nature des médicaments co-perfusés, des perturbations des débits massiques induites par la multiperfusion peuvent entraîner de graves conséquences. Aussi, lorsqu'un médicament à marge thérapeutique étroite est administré sur une ligne de multiperfusion, les perturbations engendrées seront souvent délétères pour le patient <sup>[9,58,59]</sup>.

#### **1.3.4.1 Les incompatibilités physico-chimiques**

Une incompatibilité physico-chimique médicamenteuse est une réaction chimique ou physico-chimique reproductible entre un ou plus plusieurs composants de médicaments mis en contact à l'occasion d'une administration par la même voie. Elle se produit généralement entre produits injectables (principes actifs ou solvants de dilution) qui peuvent entraîner une précipitation ou une coloration mais également des réactions chimiques invisibles conduisant par exemple à un pH inadapté ou à une dénaturation des substances <sup>[60]</sup>. Cette instabilité médicamenteuse peut être le résultat d'une solubilité inadéquate comme d'une réaction acide-base formant des substances non ionisées peu solubles ou des co-précipités d'ions <sup>[61]</sup>.

On caractérise l'incompatibilité selon le phénomène engendré (dénaturation, agrégation, précipitation, adsorption, complexation) et la nature de la manifestation du phénomène (changement de couleur, apparition d'un précipité ou de flocons, crémage, émission d'un gaz ou encore apparition d'une turbidité). La conséquence clinique de telles



réactions physico-chimiques vont de l'obstruction de cathéters à l'inefficacité thérapeutique, la formation de dérivés toxiques, le risque d'embolie potentiellement mortelle ou encore le dépôt de cristaux dans certains organes <sup>[62]</sup>. De nombreux articles dans la littérature <sup>[63–65]</sup> tendent à démontrer qu'il est peu probable que l'injection d'un précipité dans le sang ait des conséquences immédiates (les phlébites mises à part). En revanche, des effets à long terme, peu connus, sont possibles.

Les incompatibilités sont parfois réversibles et peuvent être prévenues en évitant les mélanges, d'autant lorsqu'elles dépendent de la concentration des produits <sup>[62]</sup>. C'est pourquoi, si les services de soins ont recours à des tableaux de compatibilité, il est nécessaire que les données y figurant se rapportent aux concentrations effectivement utilisées. Malheureusement, l'inspection visuelle ne représente pas toujours l'étendue réelle de décomposition du principe actif. Des incompatibilités chimiques non détectables à l'œil nu peuvent toujours survenir (oxydoréduction, hydrolyse, photolyse, racémisation ou désamination). C'est le cas notamment de l'oxydation des catécholamines. Malheureusement, ce type de réaction est irréversible et plus difficilement évitable <sup>[66]</sup>.

#### **1.3.4.2 L'influence des caractéristiques des montages complexes de perfusion sur la cinétique de délivrance de chacun des produits**

La prise en charge thérapeutique par multiperfusion induit une perturbation dans l'administration des médicaments au patient. En effet, les taux de perfusion de médicaments sont souvent altérés de façon abrupte avec, en conséquence, un changement rapide et instable dans l'administration médicamenteuse au patient <sup>[67]</sup>.

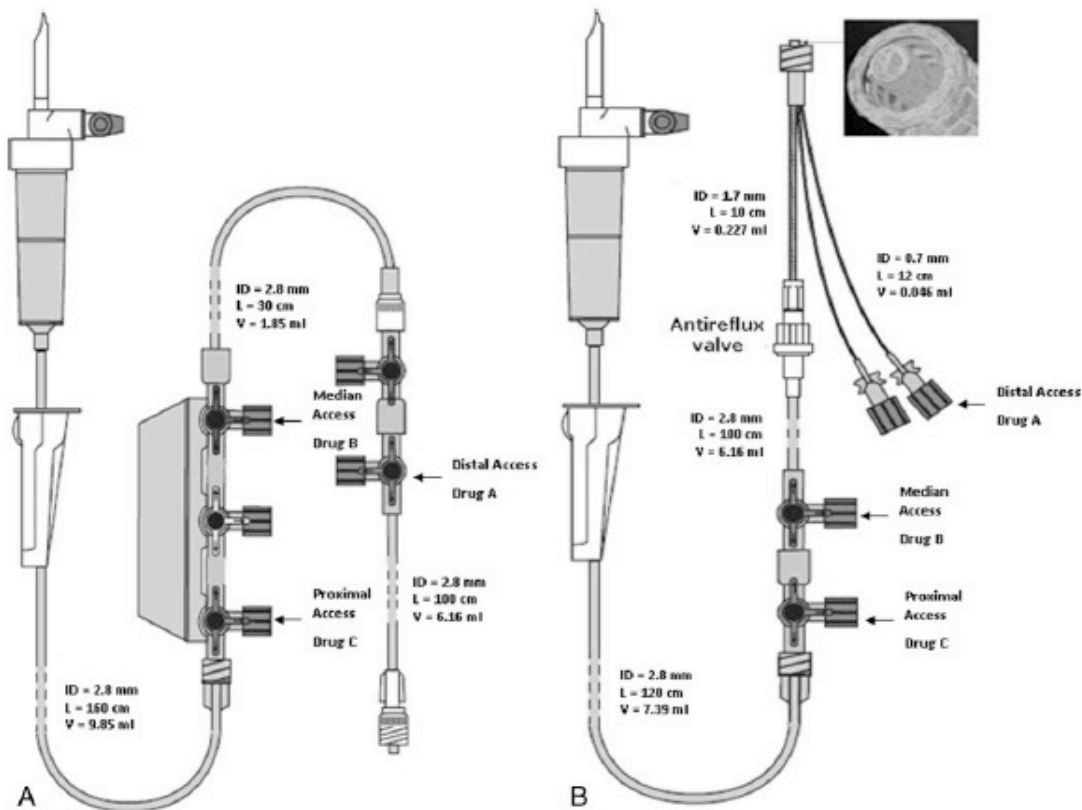
En particulier, dans ce contexte doivent être considérées:

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

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

De nombreux facteurs peuvent affecter la précision et la vitesse du débit pendant la perfusion intraveineuse, en particulier dans un contexte de multiperfusion. Lovich et al. <sup>[11]</sup> démontrent précisément l'impact du débit résiduel du montage de perfusion et du volume du vecteur (solution de cristalloïdes) sur les dynamiques d'une perfusion intraveineuse des médicaments. Le volume résiduel est considéré comme le volume total de la ligne de perfusion, et comprend le cathéter, la tubulure de perfusion, les connecteurs et robinets jusqu'au point de rencontre entre les deux tubulures. Ils ont également montré que le volume résiduel de la ligne de perfusion peut provoquer un retard considérable sur le temps d'administration du médicament, soit après démarrage initial du système, soit après chaque variation de débit. <sup>[11,68]</sup> La conception des montages complexes doit donc être optimisée afin de minimiser le temps de latence entre le début de l'administration des médicaments et leur arrivée dans la veine du patient. Très peu d'études sont publiées dans la littérature concernant les caractéristiques d'un système de multiperfusion, les plus récentes à ce jour sont Décaudin et al. <sup>[9]</sup> et Lannoy et al. <sup>[10]</sup> dans lesquelles on peut apprécier l'importance de la présence d'une valve anti-retour et un faible volume résiduel dans un système de multiperfusion. Dans ces études, les auteurs ont voulu comprendre l'influence des caractéristiques des montages complexes de perfusion, en l'occurrence le volume résiduel et la présence d'une valve anti-retour, sur la cinétique de délivrance de

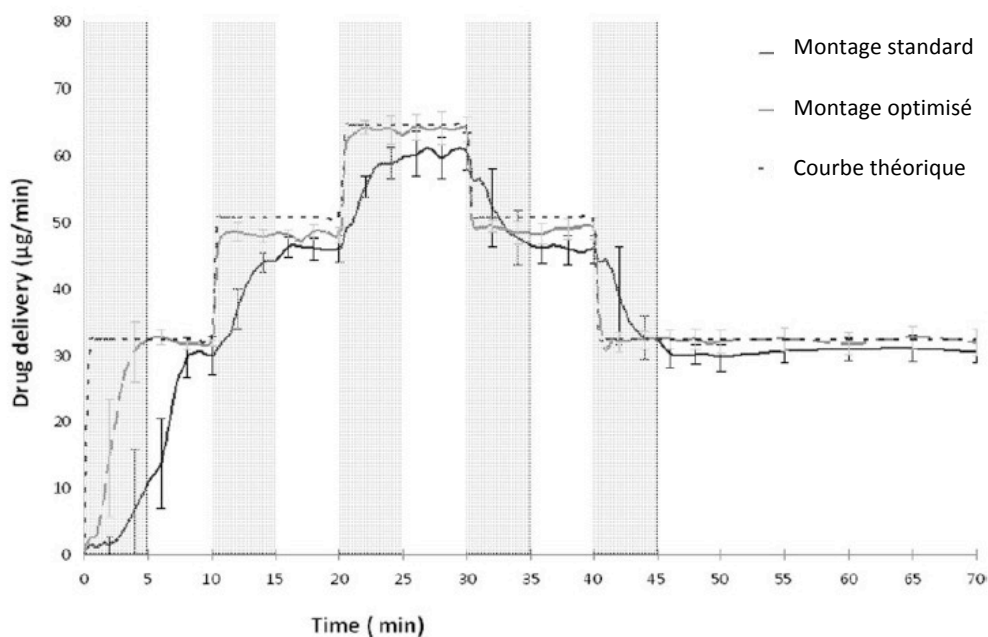
chacun des produits en sortie de tubulure, lors de perfusions multiples. L'objectif principal était d'étudier la capacité d'un dispositif de multiperfusion à prévenir les imprécisions en termes de principe actif délivré (délai, débit anormalement rétrograde et bolus) en comparant deux dispositifs de multiperfusion par gravité : un standard et un optimisé (fig. 5). Trois médicaments ont été perfusés au moyen de PSE connectés à un montage complexe de perfusion comprenant un fluide d'hydratation administré par gravité [9,53].



**Figure 5: A → Schéma du montage standard, B → Schéma du montage optimisé**  
**ID : diamètre interne, L : longueur, V : volume mort. D'après [9].**

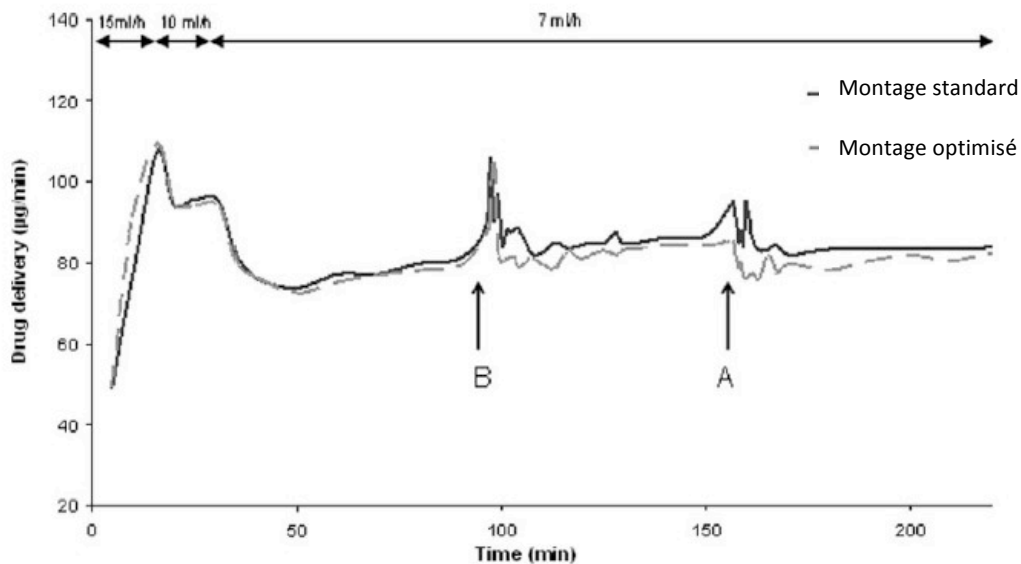
Ces deux dispositifs de perfusion présentent un diamètre interne similaire (2,8 mm) et sont composés des mêmes matériaux. Les deux montages diffèrent par la longueur, la présence et la position de la valve anti-retour (VAR) et le volume résiduel (V). Le montage optimisé est caractérisé par une connectique en Y présentant un faible volume résiduel (0,046 mL) et une VAR tandis que le montage standard présente un important volume résiduel (6,16 mL) dépourvu de VAR.

De faibles volumes résiduels et la présence d'une valve anti-retour réduisent les fluctuations sur les produits délivrés. Le faible volume mort de l'accès distal du montage optimisé par rapport à l'important volume mort du même accès sur le montage standard a montré que, pendant l'administration du médicament, le temps de démarrage initial et le temps d'obtention de l'état d'équilibre après chaque changement de débit n'est pas comparable entre les deux montages (test de Mann-Withney  $p < 0,05$ ) (fig.6). Il en ressort que le plateau de l'état d'équilibre du médicament perfusé est obtenu plus rapidement avec le montage optimisé.



**Figure 6: Impact initial du temps de démarrage du PSE et impact du volume résiduel sur la variation de débit massique à chaque changement de débit. Différence entre les deux montages d'après [9].**

Concernant la présence de la VAR, les résultats obtenus à partir des dispositifs optimisés montrent une réduction du reflux, une réponse plus courte dans la délivrance de médicaments à l'accès distal (petit volume résiduel) après un changement de débit, l'absence de bolus non attendus perfusés au niveau de l'accès proximal (après démarrage d'une perfusion au niveau de l'accès distal), la réduction des perturbations des débits des autres médicaments perfusés sur la même voie. Ces dispositifs offrent donc une plus grande précision et stabilité de la dose de médicaments administrée au patient (fig. 7).



**Figure 7: Evaluation des perturbations de débit des médicaments par rapport aux autres médicaments perfusés sur la même voie d'après [9].**

En conclusion, pour être efficace, la ligne de perfusion doit être conçue pour minimiser le décalage du temps de réponse de la variation de flux de médicament.

#### 1.3.4.3 Le changement de seringue

Du fait du volume limité des seringues, celles-ci sont remplacées régulièrement, entraînant à chaque fois la réalisation d'un relais entre l'ancienne et la nouvelle seringue. Le choix de la méthode de changement de la seringue est très important dans un système de perfusion en continu pour la stabilité hémodynamique du patient. Bien qu'étant pratiqués de façon pluriquotidienne en réanimation et souvent chez les patients les plus graves, les relais de catécholamines ne font l'objet d'aucune recommandation de pratique, et de trop peu d'études cliniques [7]. Ces relais sont réalisables de plusieurs façons, ces différentes techniques cohabitent souvent au sein d'un même service. Il existe schématiquement trois types de relais [7,69] :

- **Le relais manuel simple** : on change la seringue par une autre (soit sur le même PSE, soit avec deux PSE, méthode dite « clic-clac ») qui, indépendamment de toute considération d'efficacité, est la technique la plus

simple, avec le meilleur rapport coût/bénéfice et la plus rapide (environ 1 minute) <sup>[70]</sup>

- **Le relais manuel double** : dit à double chariot. Il consiste, avant la fin de la première seringue, à mettre en route une deuxième seringue. Le débit de la deuxième seringue est augmenté progressivement, et celui de la première diminué parallèlement (temps moyen pour un relais estimé à 22 minutes) <sup>[7]</sup>
- **Le relais automatisé** : (« smart pump » technique) où le relais est programmé à l'avance, limitant l'intervention extérieure d'une infirmière (temps moyen pour un relais environ 1 minute et 10 secondes) <sup>[7]</sup>. Cette technique nécessite de disposer dans le service de consoles de perfusion, ce que peu de services ont à disposition à l'heure actuelle.

Des variations hémodynamiques sont observées lors des trois techniques, avec cependant une meilleure stabilité avec la technique du double chariot qu'avec les deux autres. Cette technique semble, en effet, offrir la meilleure performance pour la stabilité hémodynamique du patient et une plus grande cohérence dans les doses de catécholamines délivrées mais au prix d'un temps infirmier passé à gérer les débits des deux PSE électriques très important <sup>[71]</sup>. On observe également une amplitude plus importante des variations hémodynamiques avec le relais automatisé qu'avec la technique « clic-clac » <sup>[7,12,72]</sup>.

Selon Ricard et al. <sup>[7]</sup>, même si, actuellement, il n'est pas possible d'émettre de recommandations fermes sur une technique de relais à privilégier par rapport à une autre (du fait de l'absence de données suffisantes dans la littérature), il semble justifié de considérer qu'un relais type « clic-clac », largement pratiqué par les équipes avec une tolérance hémodynamique acceptable, est la technique de choix à utiliser en situation d'urgence. Le relais « double chariot » semble offrir la meilleure stabilité hémodynamique, mais sa durée de réalisation doit le faire réserver aux patients très instables sur ce plan.

Enfin, pour réduire les événements indésirables liés aux relais, la publication de recommandations nationales et la formation du personnel sont sans aucun doute nécessaires et attendues <sup>[13,28]</sup>.

## **1.4 Questions posées**

### **1.4.1 Le point de vue du clinicien**

Les médecins sont les garants de la bonne prise en charge thérapeutique de leurs patients, ils sont prescripteurs et doivent toujours peser le pour et le contre lors de la mise en route d'une nouvelle thérapeutique. La balance bénéfice-risque prend d'autant plus d'importance lorsque les patients bénéficient de plusieurs traitements à la fois étant donné le risque d'interactions médicamenteuses ou lorsque l'état général du patient est particulièrement altéré. Malheureusement, peu de médecins prennent en considération le mode de perfusion des médicaments prescrits et l'impact des multiperfusions. Cependant, s'ils sont responsables de leurs prescriptions, ils le sont aussi de la bonne administration et de l'efficacité des médicaments administrés. En effet, le respect des règles d'administration et de la pharmacocinétique de chaque médicament garantit la sécurité du patient et l'efficacité du traitement, tout en limitant le risque d'effets indésirables. C'est pourquoi il paraît nécessaire, à présent, d'être vigilant sur le mode de perfusion de nos médicaments, d'autant plus s'ils sont à marge thérapeutique étroite et/ou avec d'importants effets pharmacodynamiques.

### **1.4.2 Le point de vue du pharmacien**

La pharmacie clinique est une discipline pharmaceutique et un mode d'exercice de la pharmacie, en établissement de santé et à l'officine, qui permet aux pharmaciens :

- d'optimiser les choix thérapeutiques, la dispensation et l'administration des médicaments au patient en réalisant des interventions pharmaceutiques

- de formuler des avis pharmaceutiques pour l'équipe médicale et paramédicale
- de favoriser, par le conseil au patient, la compréhension et l'observance du traitement.

Ces activités auprès du patient et des autres professionnels concourent à optimiser les traitements et à éviter les accidents iatrogènes.

Discipline en pleine évolution, la pharmacie clinique renforce la sécurité de la prescription, permet d'optimiser la prise en charge d'un point de vue thérapeutique et d'en maîtriser le coût. La connaissance des stratégies thérapeutiques nationales et internationales et la mise en place des protocoles locaux est le premier axe prioritaire nécessaire à l'aide à la thérapeutique et à l'optimisation de l'utilisation des produits de santé <sup>[73]</sup>.

Les pharmaciens hospitaliers français ont donc vu le champ de leurs missions s'élargir considérablement au cours des dernières années, les plaçant au cœur d'enjeux majeurs, à l'interface des services cliniques et administratifs, en vue de garantir à la fois le meilleur usage des produits de santé et des ressources de l'établissement. Cependant, cette activité est déjà largement pratiquée dans les pays nord-américains. En effet, depuis les années 2000, ces missions s'inscrivent dans une qualification complémentaire reconnue par les systèmes de soins : le pharmacien-clinicien de soins intensifs et de réanimation <sup>[74]</sup>. Le *position paper on critical care pharmacy services* <sup>[75]</sup> élaboré par la société américaine de pharmacie clinique identifie et décrit le champ d'application de la pratique pharmaceutique du pharmacien en soins intensifs et réanimation. Les objectifs de ce document sont de deux ordres :

- Définir le niveau de la pratique clinique et des compétences spécialisées qui caractérisent le pharmacien de soins intensifs en tant que clinicien, éducateur, chercheur et gestionnaire ;



- Recommander trois niveaux de service et les besoins en personnel nécessaires pour promulguer une prestation pharmaceutique aux patients (fondamental, souhaitable ou optimal).

On distingue 18 missions fondamentales, 13 missions souhaitables et 12 missions optimales. Parmi elle, quatre grands axes répondent à l'activité en développement aux soins intensifs péri-opératoires.

- Evaluer prospectivement, pour chaque thérapeutique, la pertinence de l'indication, la posologie, les interactions médicamenteuses et les allergies médicamenteuses ; de surveiller le traitement pharmacothérapeutique du patient au niveau des l'efficacité et des IAM, et intervient en cas de besoin.
- Identifier les interactions médicamenteuses et aider à leur gestion et à la prévention.
- Assurer l'information sur les médicaments et sur la compatibilité par voie intraveineuse à l'équipe de soins intensifs.
- Participer à des programmes d'assurance qualité afin d'améliorer les soins pharmaceutiques.

L'implication d'un pharmacien dans l'évaluation d'un protocole d'administration de thérapeutique intraveineuse répond à ces priorités, où sont indissociables les composantes « science », « management » et « qualité » dans l'optimisation et la sécurisation de la prise en charge du malade ; justifiant ainsi sa légitimité dans le projet. Le pharmacien hospitalier répond aux attentes des professionnels de santé en matière d'information sur les produits de santé, confirme sa dimension d'expert en médicaments et en dispositifs médicaux stériles en apportant ses connaissances techniques des DM utilisés dans la pratique courante, s'engage dans une démarche continue de formation professionnelle par un perfectionnement de ses connaissances et une évaluation des pratiques professionnelles et participe à la recherche biomédicale des produits de santé.

Le pharmacien s'inscrit dans un management participatif des équipes et dans le management de projets tels qu'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

L'étude présentée ci-dessous montre tout l'intérêt d'une collaboration médecin-pharmacien. Le pharmacien hospitalier met tout son savoir à disposition des questions médicales : sa connaissance dans le dispositif médical, son expertise et les moyens pour évaluer le matériel sans intervenir sur le patient.

## **1.5 Le contexte lillois**

### **1.5.1 Présentation des soins intensifs péri-opératoires**

Le service des soins intensifs péri-opératoires de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille est un service comprenant 15 lits assurant la prise en charge des patients ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale, vasculaire, endocrinienne ou oto-rhino-laryngologique (ORL). En 2011, 1161 patients ont transité aux soins intensifs péri-opératoires. La moyenne d'âge des patients était de 59 ans et le taux d'occupation des lits sur l'année de 84%.

Six services se partagent les lits :

- Service de chirurgie digestive et transplantation du Pr Pruvot (372 patients),
- Service de chirurgie endocrinienne du Pr Pattou (264 patients),
- Service de chirurgie digestive du Pr Mariette (248 patients),
- Service de chirurgie vasculaire du Pr Chambon (144 patients),
- Service de chirurgie urologique du Pr Villers (100 patients),
- Service de chirurgie ORL du Pr Chevalier (39 patients).

Enfin, courant 2011, 27 patients sont décédés aux soins intensifs péri-opératoires et 90 ont été transféré en réanimation.

## **1.5.2 Le protocole de prescription de noradrénaline en vigueur aux soins intensifs péri-opératoires**

Le dernier protocole d'administration intraveineuse des catécholamines en continu aux soins intensifs péri-opératoires, mis à jour en janvier 2011, préconise l'utilisation d'une concentration de NA à 0,5 mg/mL (dilution de la NA dans du sérum salé isotonique - SSI). Le montage de la ligne de perfusion n'est pas détaillé. Seuls sont stipulés les deux modes d'administration possibles par PSE, comme suit :

- Soit en ligne directe, à savoir une seringue connectée directement à la VVC du patient
- Soit avec un entretien autopulsé par une pompe à débit constant (pas de régulateur de débit ou de perfusion par gravité)

Sauf situations exceptionnelles, les catécholamines devront être administrées sur une voie veineuse centrale (voie proximale). Les seringues devront être changées au minimum toutes les 12 heures.

## 2. Etude des modes de perfusion de la noradrénaline : matériels et méthodes

### 2.1 Matériels

#### 2.1.1 Appareillages et logiciels

##### 2.1.1.1 Le spectrophotomètre UV

Un spectrophotomètre UV-visible (UV2450, Shimadzu, France) a été utilisé pour les lectures d'absorbance en dynamique via une microcuve de 200  $\mu$ L à circulation. C'est un spectrophotomètre UV visible, piloté informatiquement par le logiciel UV-probe qui possède un double faisceau à fentes variables (0,1 à 5 nm).

##### 2.1.1.2 Le débitmètre

Le testeur de pompe et PSE METRON QA-IDS (Metron Lagu) (fig.8) permet les mesures de débit et de volume en continu. Selon les recommandations techniques du fabricant, seule l'eau distillée peut être utilisée : aucun sel ou aucun médicament ne peut être contenu dans le liquide analysé. Le débitmètre est capable de simuler expérimentalement une contre-pression pendant la mesure de pression. Il exécute les tests conformément à la norme CEI, projet 62D/CEI 601.2.24. Ce processus inclut un relevé de débit effectué toutes les 30 secondes afin que les mesures soient indépendantes du débit de la pompe ou du PSE.

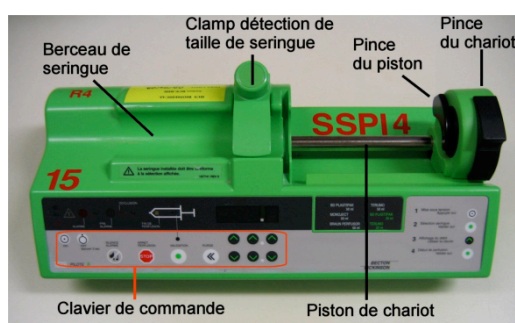


*Figure 8: Débitmètre Metron Lagu.*

### 2.1.1.3 Le pousse-seringues électrique

La NA et la solution saline isotonique ont été perfusées au moyen de PSE électriques (Pilote A2®, Fresenius Vial®, France) (fig.9). Le PSE Pilote A2 est un dispositif permettant la perfusion d'agents intraveineux à débit faible et précis (précision du débit de  $\pm 1\%$  sur le mécanisme d'entraînement et de  $\pm 2\%$  avec les seringues et précision de  $\pm 2\%$  du débit réglé). La détection d'occlusion réglable, la détection du bon positionnement et la protection intégrale de la seringue garantissent un niveau de sécurité optimum. Il présente un panel de programmes : volume/temps ou débit, possibilité de bolus, possibilité d'alimentation par batterie ou secteur, alarme pour occlusion amont/aval, problème de batterie, air dans la tubulure et protection contre l'écoulement libre, système anti-bolus en cas de levée d'occlusion.

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



**Figure 9: PSE électrique Pilote A2 Fresenius Vial®.**

La qualité d'un appareil électrique de perfusion est définie selon la qualité de la perfusion, l'ergonomie et l'environnement. Pour le poussoir des PSE, généralement actionné par des pignons, le rattrapage mécanique du jeu de l'engrenage induit, surtout à

bas débit, un temps de latence avant que le système de poussée ne soit réellement fonctionnel. Aussi, pour réduire ce temps de démarrage initial, différentes solutions technologiques ont été développées. Il s'agit de l'amélioration de la qualité d'engrenage, de l'adjonction d'un bouton spécifique de purge ou encore d'un système d'embrayage automatique spécifique pour chaque type de seringue. Pour assurer une bonne qualité de la perfusion, et réduire le temps de démarrage initial, la plupart des PSE sont équipés d'une fonction de purge. Elle est destinée à purger la tubulure adaptée sur la seringue. Cependant, la plupart du temps, l'opérateur est tenté de purger manuellement la tubulure en poussant lui même le piston avant de le placer sur le PSE. Cette pratique nuit à la précision et à la rapidité de mise en œuvre du traitement. En utilisant la fonction de purge, le système exerce une pression continue sur le piston. Ainsi lorsque le débit du traitement est réglé, le piston est déjà en contrainte et en contact direct avec le système mécanique du PSE. Si cette fonction n'est pas utilisée, le système qui pousse sur le piston va d'abord avancer à la vitesse réglée, entrer en contact avec le piston, et exercer une pression qui va en fonction de la résistance de frottement de ce dernier, enfin le faire avancer. Les nouveaux PSE ont tendance à limiter ce phénomène, même si la purge est faite manuellement. Si le débit se règle après la purge, ils vont se mettre en contact avec le piston, détecter la résistance qu'il impose et ensuite délivrer le débit réglé. Aussi selon Lovich et al. <sup>[11]</sup> il est nécessaire de purger préalablement la connexion sans aiguille pour une réponse et un état d'équilibre plus rapides.

Les appareils homologués en France, en conformité avec la Norme Française NF S 90-251 <sup>[76]</sup>, possèdent :

- une alarme sonore et visuelle de coupure d'alimentation du secteur
- une pré-alarme de fin de perfusion, celle-ci se déclenche lorsque la seringue auto pulsée est supposée se terminer dans les 5 minutes qui suivent.
- une alarme de fin de perfusion se déclenchant lorsque la seringue est vide

- une alarme de surpression. Cette alarme est très souvent réglable. Malheureusement, ce réglage n'est pas toujours systématique lors de l'utilisation des PSE.

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

Le matériel utilisé doit être adapté aux PSE. Chaque modèle n'est compatible qu'avec un certain nombre de consommables. Utiliser un consommable non validé par le fabricant expose à des risques d'erreur de dose et d'alarmes. Les tests de précision et de résistances aux frictions sont effectués pour des matériels spécifiques. Les seringues pour PSE ont le corps gradué à 20 ou 50 mL avec un embout Luer lock centré et un piston terminé par un joint <sup>[77]</sup>. Le corps de la seringue est en polyéthylène (PE), le piston en polypropylène (PP) et le joint en élastomère lubrifié par de l'huile de silicone. Une bonne lubrification du piston est un paramètre essentiel pour assurer un débit constant et donc plus de précision dans la dose de médicament administré au patient <sup>[78]</sup>.

## **2.1.2 Les produits**

### **2.1.2.1 La noradrénaline**

Le principe actif utilisé provient d'une spécialité commercialisée : noradrénaline tartrate®, Aguetant (Aguettant®, Lyon, France). Elle est présentée sous forme

d'ampoules de 4 mL à 2 mg/mL comme solution à diluer pour perfusion sans sulfites. Les excipients présents dans la solution sont le chlorure de sodium et l'eau pour préparation injectable.

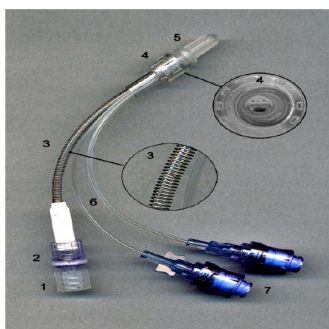
### 2.1.2.2 Le sérum salé isotonique

Une solution saline isotonique (NaCl 0,9%, Maco Pharma®, Mouvaux, France) a été utilisée afin de préparer les dilutions de NA dans la seringue, en accord avec les protocoles classiques de «reconstitution » propres à la spécialité <sup>[34]</sup>.

## 2.1.3 Les dispositifs médicaux de perfusion à usage unique

### 2.1.3.1 Le tripode à faible volume résiduel

Le prolongateur Vset+M (Doran International®, Toussieu, France) est un dispositif médical sans phtalates de classe IIa selon la directive européenne 93/42/CEE <sup>[79]</sup>, caractérisé par une longueur totale de 12 cm et est composé par trois tubes. Un tube en silicone présentant un renfort inox anti plicature, de volume interne de 0,227 mL, se terminant par une valve anti-retour en ABS-silicone et deux tubes en polyéthylène présentant un volume résiduel très faible ( $V = 0,046$  mL) se terminant par deux valves bidirectionnelles en polycarbonate et silicone. A l'autre extrémité, les trois tubes se terminent par un embout terminal Luer-Lock triple lumière. Ce dispositif est utilisé afin d'évaluer l'influence du volume résiduel d'un dispositif médical sur la vitesse et la précision du débit d'administration d'un médicament (fig.10).



**Figure 10: Prolongateur Vset+M (Doran International®).**

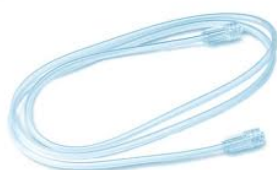


### 2.1.3.2 Les prolongateurs

Le prolongateur (fig.11 et fig.12) est un accessoire de perfusion qui permet le raccordement à distance sur une ligne de perfusion. La tubulure se termine à d'un côté par un embout mâle Luer lock et de l'autre soit par un embout mâle Luer lock, soit par un embout femelle Luer lock, soit par un robinet à trois voies.



**Figure 11 : Prolongateur 25 cm avec robinet trois voies.**



**Figure 12 : Prolongateur pour pousse-seringues électrique.**

Le diamètre interne standard pour un prolongateur destiné à la perfusion par gravité est de 2,5 à 3 mm tandis que celui utilisé avec les PSE est de l'ordre de 1 à 1,5 mm. La longueur varie entre 10 et 200 cm. La nature du matériau plastique composant le prolongateur devient une problématique internationale. En effet, de nombreux travaux ont montré que le polyéthylène maintenait mieux le débit imposé par un PSE que le chlorure de polyvinyl (PVC). Dans ce contexte, après la mise en œuvre mécanique du piston de la seringue, un PSE déplace un volume de liquide (dépendant du diamètre du piston de la seringue) jusqu'à l'abord vasculaire du patient. Si le système était complètement rigide, le volume de fluide entrant au niveau de l'abord veineux du patient serait égal à celui déplacé par le piston. Mais l'ensemble du système présente une compliance, signifiant

que la seringue et le prolongateur connecté au cathéter s'expandent ou se contractent selon une pression appliquée. Ce paramètre explique la préférence du polyéthylène comme matériau des prolongateurs utilisés avec les PSE <sup>[53]</sup>. De plus, avec la récente directive européenne 2007/47/CE <sup>[80]</sup> relative à l'utilisation des plastifiants dans les dispositifs médicaux, le choix du prolongateur devient une réelle préoccupation pour le pharmacien hospitalier. Il ne faut pas oublier que la problématique de l'incompatibilité contenant-contenu soulevée par les poches de perfusion se pose également pour tout matériau de même nature, à savoir les prolongateurs.

Les prolongateurs transparents en PVC, en marché au CHRU de Lille (PN3215, Cair LGL®, Civrieux d'Azergues, France) ont été utilisés pour relier la seringue contenant le SSI aux autres DM des montages de perfusion analysés. Ces prolongateurs ont un diamètre interne de 1,5 mm et une longueur de 150 cm (volume interne = 2,65 mL). Les prolongateurs opaques en PVC (Prolonsend DP-150-OP, Sendal®, Caceres, Espagne) ont été utilisés pour relier la seringue contenant la NA aux autres DM. Ils ont un volume interne de 3,1 mL (diamètre interne = 1,5 mm) pour une longueur de 150 cm ; ils ont été utilisés pour la NA uniquement pour faciliter la reconnaissance visuelle du médicament, comme cela est déjà pratiqué dans les services de soins. Un des montages étudiés nécessite également un prolongateur en PVC à robinet 3 voies (PS3302MDE, Cair LGL®, Civrieux d'Azergues, France) présentant un diamètre interne de 2,5 mm et une longueur de 25 cm (volume interne de 1,5 mL).

### **2.1.3.3 Les seringues**

La seringue 50 mL Luer-Lock (référence 300865, Becton Dickinson Plastipack®, Le Pont-de-Claix, France), de classe I selon la directive européenne 93/42/CEE <sup>[79]</sup>, est composée par un corps transparent, un piston en polypropylène et un joint de piston en isoprène synthétique sans latex lubrifié par du silicone. Le corps de la seringue est gradué

tous les mL de 1 à 60 mL. Ces seringues ont été utilisées pour prélever et injecter les solutions médicamenteuses, ainsi que pour le fonctionnement des PSE.

#### 2.1.3.4 Les cathéters

Le cathéter veineux périphérique (fig. 13) est généralement posé dans une veine superficielle des mains, des bras ou des pieds. Il permet l'administration de médicaments par injection directe ou perfusion, ainsi que les prélèvements de sang répétés. S'il est utilisé de manière discontinue, il doit être rincé au minimum deux fois par jour, ainsi qu'avant et après chaque administration afin d'éviter qu'il ne s'obstrue.



**Figure 13 : Cathéter veineux périphérique.**

Les cathéters veineux périphériques 18 Gauge (G) (Optiva référence 5064, Smith medical International JELCO®, Rossendale, Lancashire, Royaume Uni) présentent un diamètre interne de 1,02 mm pour une longueur de 45 mm. Ils sont utilisés pour mimer au mieux le montage réalisé *in vivo*.

Les cathéters veineux centraux utilisés aux soins intensifs péri-opératoires sont bi- ou tri-lumières (CS-16702-E et CV-15703, Arrow international – Teleflex Medical SAS, Le Faget, France). La NA a été systématiquement perfusée sur la voie proximale de la voie centrale ( $V = 0,45$  mL).

## **2.2 Méthodes**

### **2.2.1 Caractéristiques des montages étudiés**

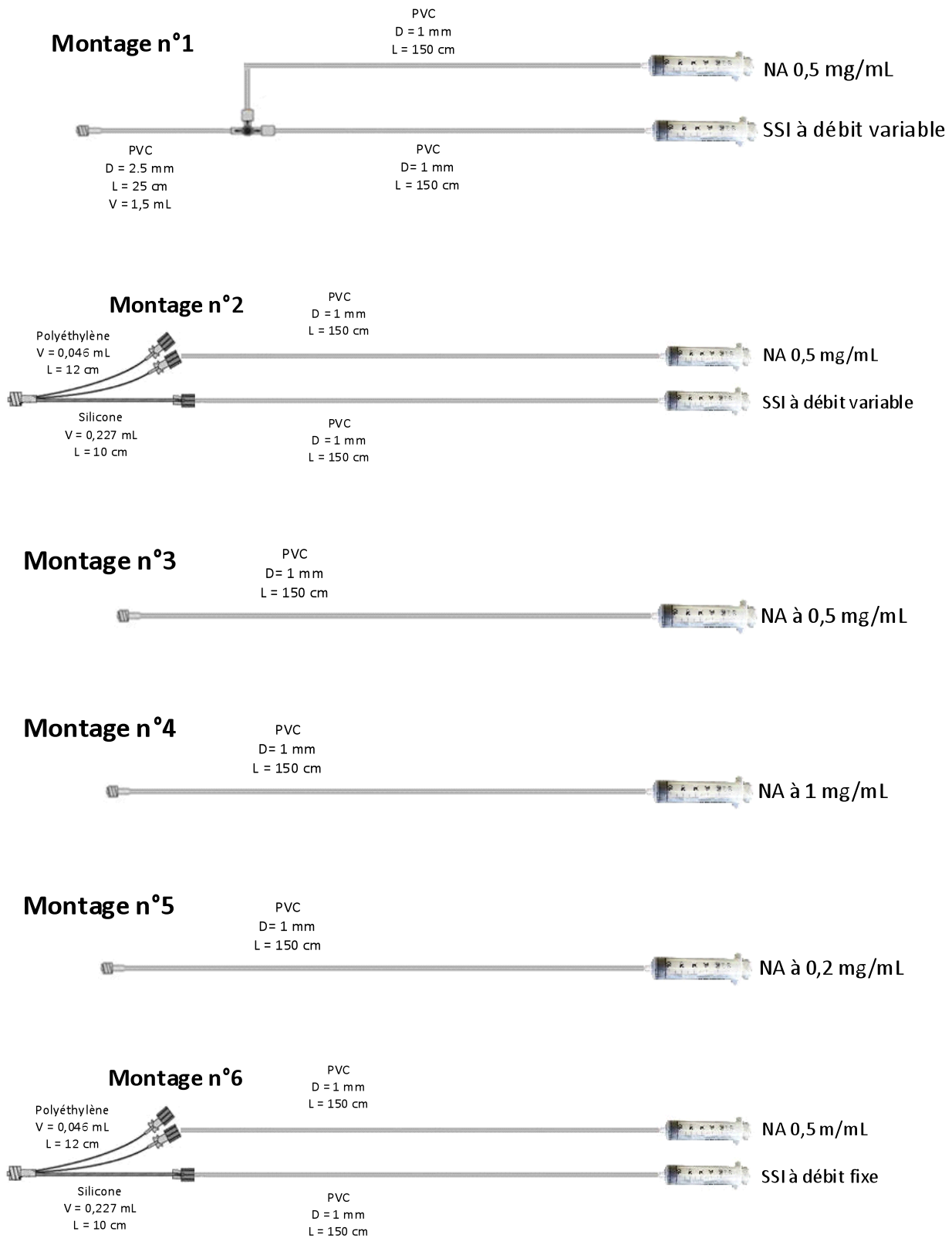
Cette étude compare six modalités de perfusion de la NA à faible débit. Le but de l'étude est de définir trois paramètres importants pendant la perfusion des catécholamines dans un contexte d'urgence. D'abord évaluer l'influence du mode de purge des lignes de perfusion : purge manuelle (PM) versus purge automatique (PA). Dans un second temps, on cherche à étudier l'impact de la perfusion de SSI lors de la perfusion de NA dans un système « double chariot » en comparaison avec un système « simple chariot » sans coperfusion de vecteur. Il faut évaluer comment la perfusion du vecteur influence le temps de démarrage et le temps nécessaire pour obtenir l'état d'équilibre pendant une perfusion de NA à faible débit. Troisièmement, dans un contexte de perfusion de NA dans un système « simple chariot » on cherche à déterminer s'il est préférable d'administrer le médicament de façon plus concentrée à un faible débit ou de façon plus diluée mais à débit plus important ; tout en sachant qu'une initiation de traitement par NA est basée sur la prescription médicale d'un débit massique, quelle que soit la méthode de perfusion utilisée pour obtenir ce débit.

Les six montages de perfusion sont représentés dans la figure 14 et leurs caractéristiques respectives sont consignées dans le tableau 3.

	Prolongateurs	Mode de purge étudié	Système	Concentration de la solution de noradrénaline	Débit de SSI
Montage n°1	PS3302MDE, Prolonsed, PN3215	PA et PM	double chariot	0,5 mg/mL	variable
Montage n°2	Vset+M, Prolonsed, PN3215	PA et PM	double chariot	0,5 mg/mL	variable
Montage n°3	PN 3215	PA et PM	simple chariot	0,5 mg/mL	-
Montage n°4	PN 3215	PA et PM	simple chariot	1 mg/mL	-
Montage n°5	PN 3215	PA	simple chariot	0,2 mg/mL	-
Montage n°6	Vset+M, Prolonsed, PN3215	PA	double chariot	0,5 mg/mL	Fixe à 5 mL/h

**Tableau 3: Caractéristiques techniques des six montages de perfusion étudiés. PA: purge automatique, PM: purge manuelle, SSI : sérum salé isotonique.**

Seuls les montages n°1, n°2, n°3 et n°6 ont été étudiés *in vitro* comme *in vivo*. Lors des analyses *in vitro*, les tubulures de perfusions étaient connectées à un cathéter veineux périphérique relié à l'entrée de la microcuve à flux continu du spectrophotomètre (*via* un tube de 0,5 mL) ou disposé à l'entrée du débitmètre. Lors de l'utilisation chez les patients, les tubulures étaient connectées à la voie proximale de la VVC du patient.



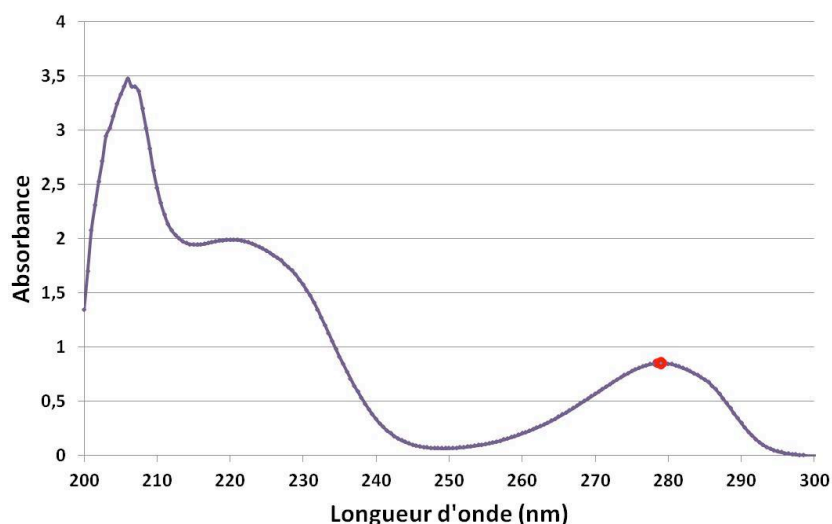
**Figure 14: Schémas des six montages de perfusion analysés *in vitro* et/ou *in vivo*.**

## 2.2.2 Préparation des seringues

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

## 2.2.3 Etude in vitro

Tous les montages ont été étudiés *in vitro* au moyen du débitmètre et du spectrophotomètre. L'analyse est effectuée en mesurant l'absorbance de la NA ( $\lambda=279$  nm) (fig.15).



**Figure 15: Spectre ultraviolet d'une solution de noradrénaline à 100 µg/mL entre 200 et 300 nm.**

La durée de l'analyse est de 10 000 secondes. Des changements de débit des seringues de NA et de SSI ont été effectués selon les modalités décrites dans le tableau 4. L'expérience a été renouvelée dix fois pour chaque montage.

Les montages n°1, n°2 et n°6 ont été analysés au moyen du spectrophotomètre en modalité cinétique avec une cuve à flux continu de 200 µL. L'analyse au spectrophotomètre nous permet de calculer le débit massique (µg/h) des fluides perfusés en multipliant la concentration mesurée au spectrophotomètre par le débit instantané (mL/h) mesuré au débitmètre.

Les montages n°3, n°4 et n°5 ont été analysés uniquement au moyen du débitmètre car la concentration de NA dans la seringue dépassait les conditions analytiques du spectrophotomètre. Ainsi, pour obtenir le débit massique des fluides perfusés, nous avons multiplié le débit instantané par la concentration de NA mesurée préalablement au spectrophotomètre (éq. 3).

**Équation 3: Débit massique (µg/h) = Débit instantané (mL/h) x Concentration (µg/mL)**

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

**Tableau 4: Changements de débit de perfusion des seringues pour les différents montages analysés au débitmètre ou au spectrophotomètre. NA : noradrénaline, SSI : sérum salé isotonique.**



## 2.2.4 Etude clinique rétrospective

Les résultats ont été obtenus *in vivo* par la récupération de l'enregistrement en continu de la PAM chez les patients relevant de soins intensifs postopératoires, hospitalisés aux soins intensifs péri-opératoires (CHRU de Lille) et ayant nécessité un traitement par NA entre Novembre 2010 et Janvier 2012. Tous les patients inclus avaient les critères diagnostiques du choc septique. Quatre des six montages étudiés *in vitro* étaient couramment utilisés aux soins intensifs. Ces montages (n°1, n°2, n°3 et n°6) étudiés *in vivo* avaient les mêmes caractéristiques que les montages analysés *in vitro*. L'anesthésiste-réanimateur posait l'indication de mise en route d'un traitement par NA et prescrivait le débit massique d'administration (mg/h), en imposant le montage de perfusion qu'il souhaitait. L'infirmière préparait la seringue et la ligne de perfusion de NA. L'heure de mise en œuvre de la perfusion, les changements de vitesse du PSE ainsi que les changements de seringues ont pu être collectés à partir du dossier de soins infirmiers. Le patient bénéficiait de la surveillance habituelle au sein du service et en particulier du monitoring hémodynamique. Il devait être porteur d'un cathéter artériel posé avant la mise en route de la NA (comme le préconisent les recommandations nationales) et connecté au moniteur hémodynamique (General Electric healthcare) présent dans la chambre.

Les variations hémodynamiques (FC et PA) des patients avaient été enregistrées en systématique pendant cette période chez les patients recevant des catécholamines, pendant la durée d'administration de celles-ci. L'enregistrement était mis en marche avant le début de l'administration de la NA (principale catécholamine utilisée aux soins intensifs péri-opératoires) par les internes en pharmacie ou en médecine. Les tracés d'évolution de la PAM des patients ont été analysés. Pour cela, l'obtention d'un plateau d'au moins 15 min dans les valeurs de PAM définissait la stabilisation de celle-ci, soit l'état d'équilibre.

## 2.2.5 Analyse statistique

Quatre paramètres ont été évalués :

- **T0** : le temps de démarrage initial du PSE,
- **T1** : le temps pour atteindre la valeur du plateau de débit massique ou de stabilisation de la PAM après le démarrage des PSE,
- **T2** : le temps pour atteindre la valeur du plateau d'équilibre du débit massique ou de stabilisation de la PAM (pendant 15 minutes) après chaque augmentation de débit de 0,5 mg/h,
- **T3** : le temps pour atteindre la valeur du plateau d'équilibre du débit massique ou de stabilisation de la PAM (pendant 15 minutes) après chaque diminution de débit de 0,5 mg/h.

L'analyse des courbes représentant les débits massiques de dix essais effectués par montage en laboratoire a permis de calculer le temps moyen pour chacun des paramètres étudiés. Les différents paramètres ont été calculés grâce aux graphiques obtenus pour chaque test.

Les résultats sont exprimés en médiane (min, max)  $\pm$  écart-type. Les valeurs de temps, pour chaque paramètre analysé et pour chaque montage, ont été comparées en utilisant l'ANOVA réalisée sur les rangs selon la méthode de Conover et Iman <sup>[83]</sup> avec pour hypothèse H0 "Les temps ne sont pas différents selon les montages de perfusion". Lorsque cette analyse fait preuve d'une valeur p significative permettant de rejeter H0, le test de Tukey-Kramer est réalisé (Conover et Iman WJ RL)<sup>[82]</sup> pour détecter des différences significatives des temps entre les couples de montages. Les tests statistiques appropriés (ANOVA ; Tukey-Kramer), ont été réalisés à l'aide du logiciel XLSTAT® version 2010 (Addinsoft, Paris, France). Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

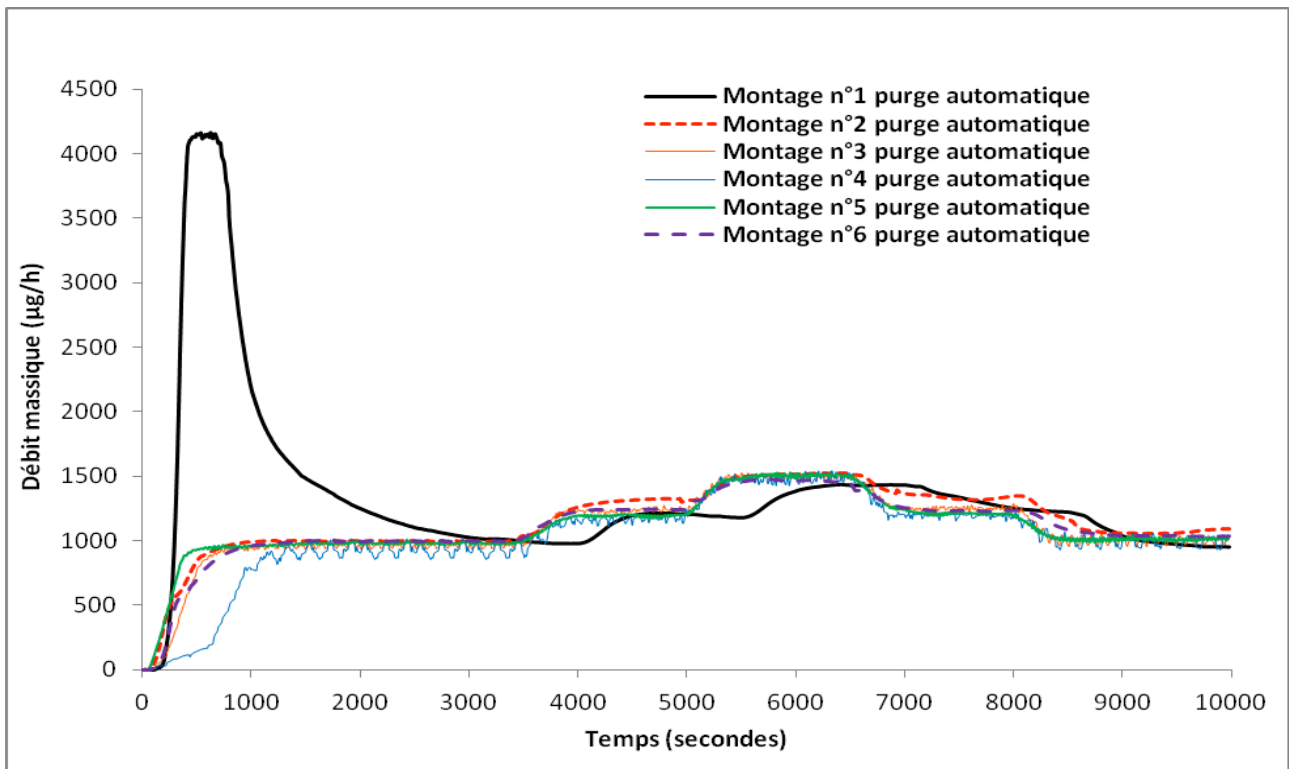
Différents tests statistiques ont été utilisés afin de comparer *in vivo* les quatre montages entre eux : la comparaison entre les groupes a été réalisée par un test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et par un test de Fisher exact pour les variables qualitatives.

### 3. Résultats

#### 3.1 Etude *in vitro*

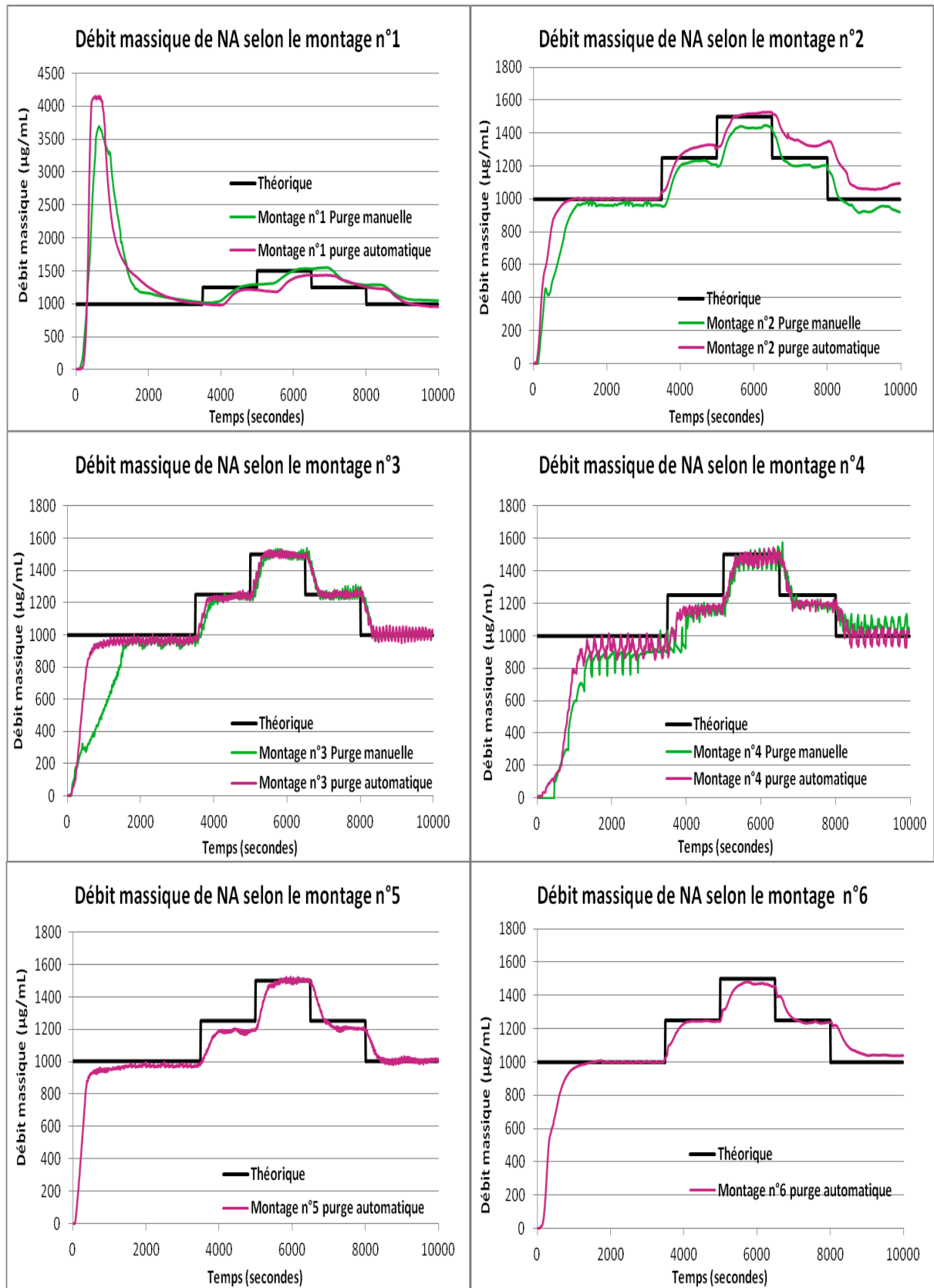
Les résultats *in vitro* ont permis de tracer les courbes d'évolution du débit massique de NA en fonction du temps. Les montages n°1, n°2, n°3 et n°4 ont été étudiés selon les deux techniques de purge des lignes de perfusion, tandis que les montages n°5 et n°6 ont été analysés en purge automatique seulement.

Le test ANOVA montre une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) entre l'ensemble des différents montages de perfusion analysés, en particulier par rapport au temps de mise en fonctionnement du PSE ( $T_0$ ), au temps pour atteindre le premier plateau d'équilibre ( $T_1$ ) et aux temps pour atteindre l'état d'équilibre en cas de changement de débit ( $T_2$  et  $T_3$ ) (fig.16).



**Figure 16: Courbes moyennes ( $n = 10$ ) de mesure du débit massique de noradrénaline sur 10000 secondes, selon les six montages de perfusion étudiés.**

La figure 17 représente le profil des six courbes moyennes obtenues expérimentalement selon le montage de perfusion de NA étudié.



**Figure 17: Courbes moyennes ( $n = 10$ ) d'évolution du débit massique de noradrénaline (NA) en fonction du temps, selon différents montages de perfusion de noradrénaline en purge manuelle et purge automatique. Les courbes moyennes sont comparées à la courbe théorique de débit massique à obtenir dans les conditions analytiques.**

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

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

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

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

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

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

### **3.1.1 Analyse du temps T0**

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

#### **3.1.1.1 Résultats de l'analyse statistique sur les temps T0**

Les médianes du temps T0 de mise en fonctionnement du PSE entre les différents montages sont représentées dans le tableau 5. Le montage n°4 purgé manuellement présente le temps T0 le plus long et est significativement différent des autres montages.

Le montage n°5 en purge automatique présente le temps le plus court. Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.

Temps T0			
	Médiane ± ET (min)	Min (min)	Max (min)
1 P.A.	2,14 ± 0,50	1,08	3,28
1 P.M.	4,26 ± 1,38	1,38	5,37
2 P.A.	1,23 ± 0,36	0,53	2,30
2 P.M.	2,43 ± 1,46	1,38	7,15
3 P.A.	3,20 ± 1,26	1,40	6,30
3 P.M.	14,45 ± 3,52	10,10	20,50
4 P.A.	11,00 ± 2,52	3,50	13,20
4 P.M.	22,35 ± 14,03	4,30	36,30
5 P.A.	1,00 ± 0,26	0,50	2,20
6 P.A.	2,55 ± 1,16	1,25	5,47

Tableau 5: Analyse des temps de démarrage initial T0 (n = 10). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.

L'analyse du temps de démarrage montre des différences de comportement entre les montages dès les premières minutes de perfusion (fig.18).

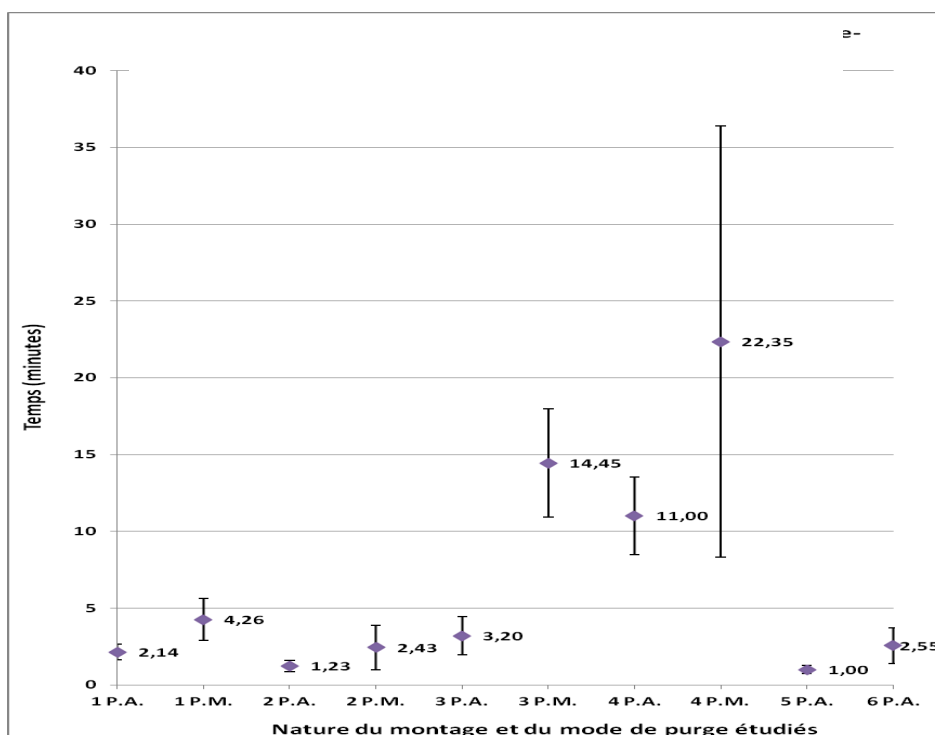


Figure 18: Comparaison du temps de démarrage (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon le test de Tukey-Kramer. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.

A partir de la figure 18 et du tableau 5, on peut noter que le temps de démarrage le plus court est obtenu avec le montage simple chariot à débit important (n°5) en purge automatique. En revanche, le temps de démarrage le plus long est obtenu avec le montage simple chariot à faible débit (n°4) en purge manuelle.

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

### 3.1.1.2 Résultats de l'analyse du mode de purge sur les temps T0

En analysant les résultats du test ANOVA (tab.6) on retrouve des différences significatives entre les temps T0 d'un même montage selon le système de purge.

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

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

**Tableau 6: Comparaison du mode de purge selon les quatre premiers montages de perfusion. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.**

### 3.1.2 Analyse du temps T1

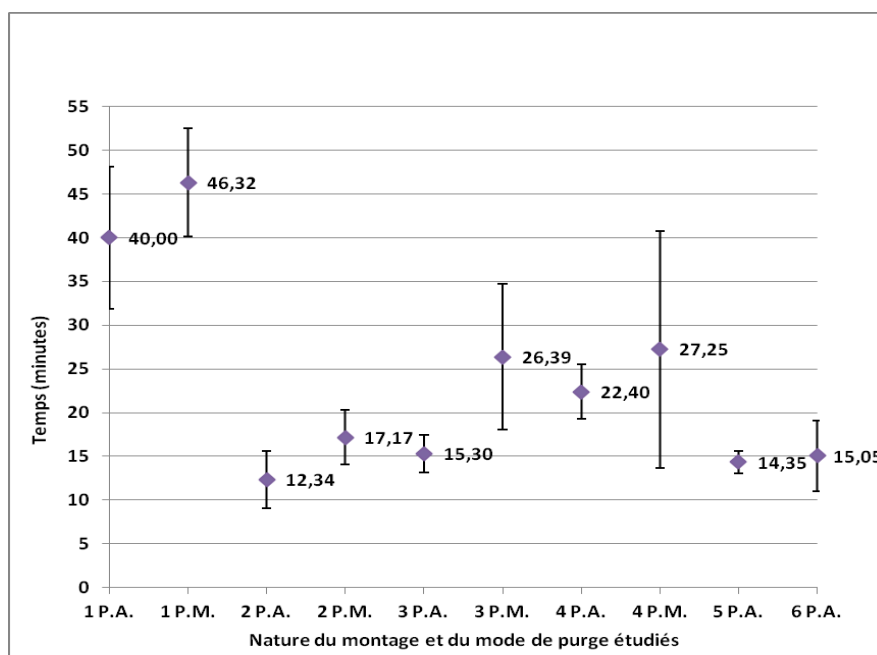
Les médianes du temps T1 pour atteindre l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion entre les différents montages sont représentées dans le tableau 7. Les résultats du test ANOVA ont montré des différences significatives ( $p < 0,0001$ ) entre les temps T1 des six différents montages analysés. Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.



Temps T1			
	Médiane ± ET (min)	Min (min)	Max (min)
1 P.A.	40,00 ± 8,13	19,57	49,22
1 P.M.	46,32 ± 6,21	33,26	56,34
2 P.A.	12,34 ± 3,29	6,34	17,33
2 P.M.	17,17 ± 3,13	11,33	22,06
3 P.A.	15,30 ± 2,14	13,40	19,50
3 P.M.	26,39 ± 8,37	8,33	33,10
4 P.A.	22,40 ± 3,10	8,20	27,20
4 P.M.	27,25 ± 13,55	7,30	45,20
5 P.A.	14,35 ± 1,28	12,50	18,10
6 P.A.	15,05 ± 4,02	10,01	22,29

**Tableau 7: Analyse des temps d'obtention de l'état d'équilibre T1 (n = 10). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.**

Le temps minimum ( $12,34 \pm 3,29$  min) pour atteindre la valeur de plateau de débit massique après le démarrage des PSE est obtenu avec le montage optimisé double chariot à débit variable de SSI (n°2) en purge automatique. Le temps maximum ( $46,32 \pm 6,21$  min) est obtenu avec le montage historique double chariot (n°1) en purge manuelle. L'analyse statistique de ces données montre des différences de comportement entre les différents montages (fig.19).



**Figure 19: Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre (n = 10) des différents montages de perfusion analysés selon l'ANOVA ( $p < 0,0001$ ). Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type.**

Le temps pour atteindre le plateau d'équilibre avec le montage n°1 est significativement différent de tous les autres. En purge manuelle, le bolus de NA provoqué lors du montage n°1 persiste pendant  $39,52 \pm 6,20$  minutes et induit un débit massique du médicament administré significativement différent ( $p < 0,0001$ ) de celui désiré: le pic est à  $3740 \pm 460$   $\mu\text{g/mL}$  pour un objectif de  $1000$   $\mu\text{g/mL}$ . En purge automatique, le bolus de NA persiste pendant  $34,53 \pm 8,10$  minutes avec un pic du débit massique à  $4330 \pm 120$   $\mu\text{g/mL}$ .

Les temps T1 pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique de NA après le démarrage des PSE ont été significativement différents entre le montage n°1 PM et le montage n°2 PA ( $46,32 \pm 6,21$  min vs  $12,34 \pm 3,29$  min;  $p < 0,0001$ ) comme on peut le voir dans la figure 19.

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

Les temps T1 ne sont pas significativement différents ( $p < 0,0001$ ) entre les montages n°2 (SSI = 8mL/h variable) et n°6 (SSI = 5 mL/h fixe).

### **3.1.3 Analyse du temps T2**

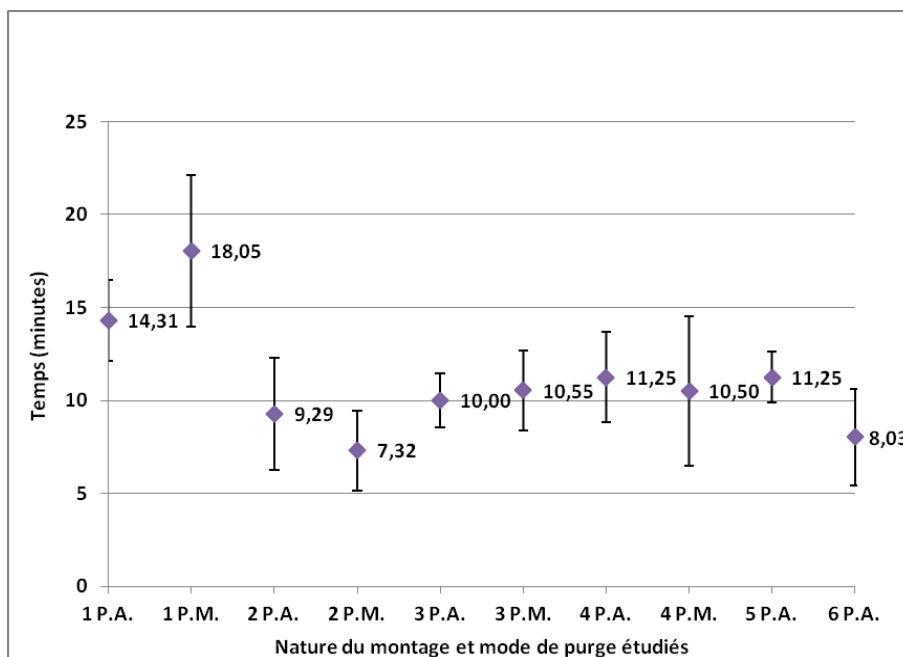
La médiane du temps T2 pour atteindre l'état d'équilibre après augmentation de débit dans les différents montages est représentée dans le tableau 8. Les résultats du test ANOVA ont montré des différences significatives ( $p < 0,0001$ ) de temps T2 selon les six montages analysés. Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.

Temps T2			
	Médiane ± ET (min)	Min (min)	Max (min)
1 P.A.	14,31 ± 2,17	10,12	19,27
1 P.M.	18,05 ± 4,06	14,14	29,33
2 P.A.	9,29 ± 3,03	3,27	16,40
2 P.M.	7,32 ± 2,15	3,22	12,30
3 P.A.	10,00 ± 1,46	5,20	14,20
3 P.M.	10,55 ± 2,14	8,10	15,10
4 P.A.	11,25 ± 2,44	8,30	20,30
4 P.M.	10,50 ± 4,04	9,20	26,50
5 P.A.	11,25 ± 1,38	8,50	14,30
6 P.A.	8,03 ± 2,58	2,33	13,52

**Tableau 8: Analyse des temps de l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.**

Le temps minimum ( $7,32 \pm 2,15$  min) pour atteindre la valeur de plateau de débit massique après une augmentation de débit est obtenu avec le montage n°2 PM. Le temps maximum ( $18,05 \pm 4,06$  min) est obtenu avec le montage n°1 PM.

L'analyse statistique de ces données montre des différences de comportement entre les montages (fig.20).



**Figure 20: Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après augmentation de débit (n = 10) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane ± écart type.**

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

### 3.1.4 Analyse du temps T3

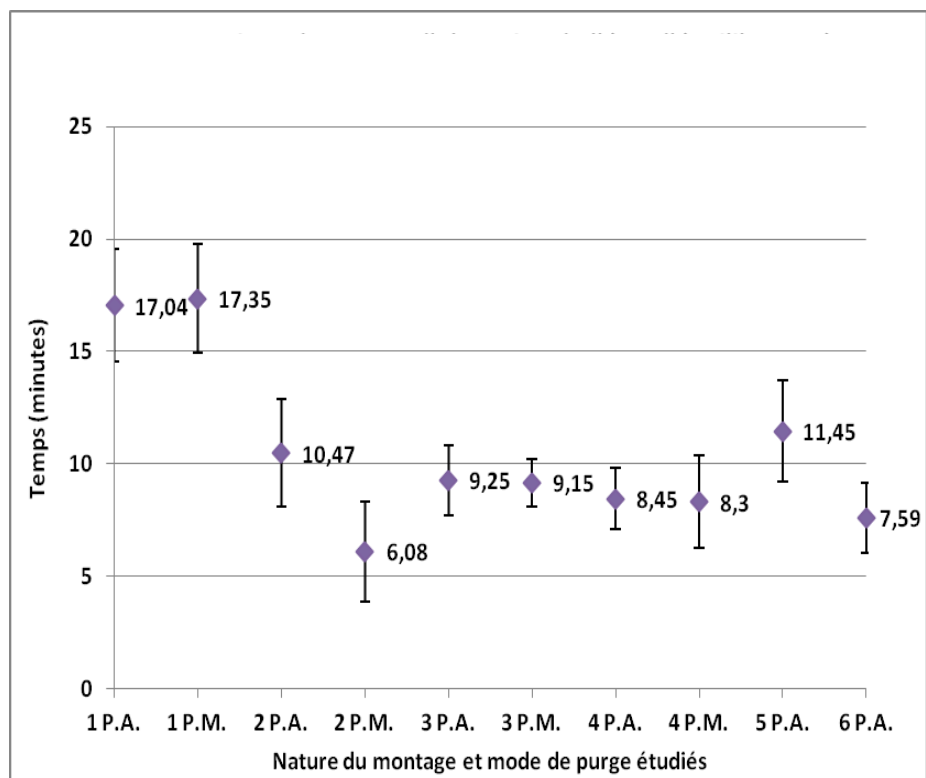
La médiane du temps T3 pour atteindre l'état d'équilibre après diminution de débit entre les différents montages est représentée dans le tableau 9. Les résultats du test ANOVA ont montré des différences significatives ( $p < 0,0001$ ) de temps T3 pour les six montages analysés. Les montages ont été comparés deux à deux par le test de Tukey-Kramer et présentent de nombreuses différences significatives.

Temps T3			
	Médiane $\pm$ ET (min)	Min (min)	Max (min)
<b>1 P.A.</b>	17,04 $\pm$ 2,50	12,13	21,36
<b>1 P.M.</b>	17,35 $\pm$ 2,43	13,22	29,11
<b>2 P.A.</b>	10,47 $\pm$ 2,40	4,49	15,14
<b>2 P.M.</b>	6,08 $\pm$ 2,22	2,35	10,30
<b>3 P.A.</b>	9,25 $\pm$ 1,56	7,40	15,50
<b>3 P.M.</b>	9,15 $\pm$ 1,04	7,00	11,20
<b>4 P.A.</b>	8,45 $\pm$ 1,38	6,20	13,10
<b>4 P.M.</b>	8,30 $\pm$ 2,07	4,10	12,30
<b>5 P.A.</b>	11,45 $\pm$ 2,26	7,00	15,10
<b>6 P.A.</b>	7,59 $\pm$ 1,56	3,28	10,45

**Tableau 9: Analyse des temps de l'état d'équilibre après diminution de débit ( $n = 10$ ). PA : purge automatique, PM : purge manuelle.**

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

L'analyse statistique de ces données montre des différences de comportement entre les montages (fig.21).



**Figure 21: Comparaison du temps pour atteindre l'état d'équilibre après diminution de débit ( $n = 10$ ) des différents montages de perfusion analysés. Les résultats sont exprimés en médiane  $\pm$  écart type. PA : purge automatique, PM : purge manuelle.**

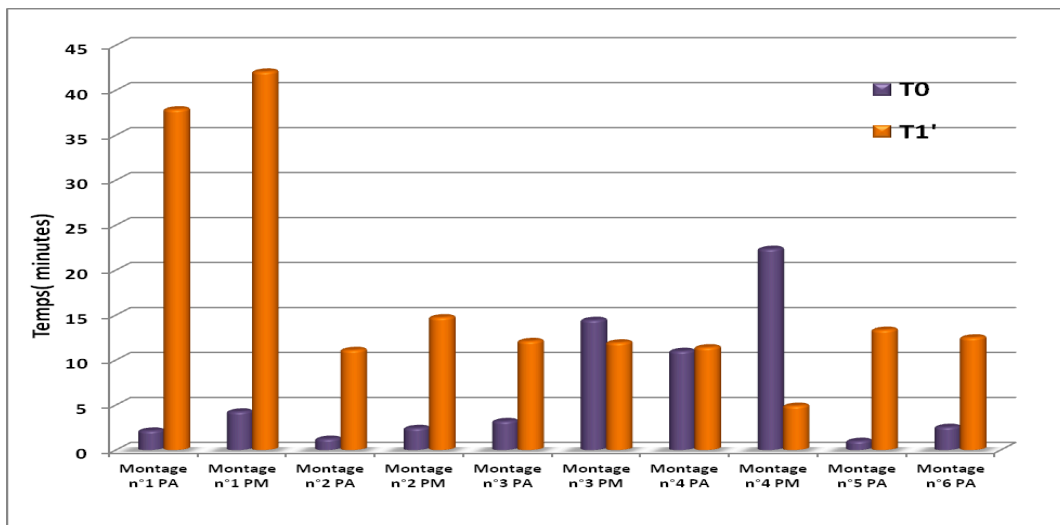
Le temps T3 issu du montage n°1 est significativement différent ( $p < 0,0001$ ) des autres. Ce temps issu des montages n°3 PA et n°3 PM n'est pas significativement différent de tous les autres. Pour les deux montages optimisés double chariot activés par le même mécanisme de purge, à savoir les montages n°2 (SSI = 7mL/h variable) et n°6 (SSI = 5 mL/h fixe), le temps T3 est significativement différent.

### 3.1.5 Synthèse des résultats *in vitro*

T1' correspond à la différence entre les temps T1 et T0. La figure 23 représente l'importance de la technique de purge dans l'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de NA. En effet, le temps T0 est d'autant plus important que l'on perfuse de la NA concentrée (montage n°4 versus montage n°5).

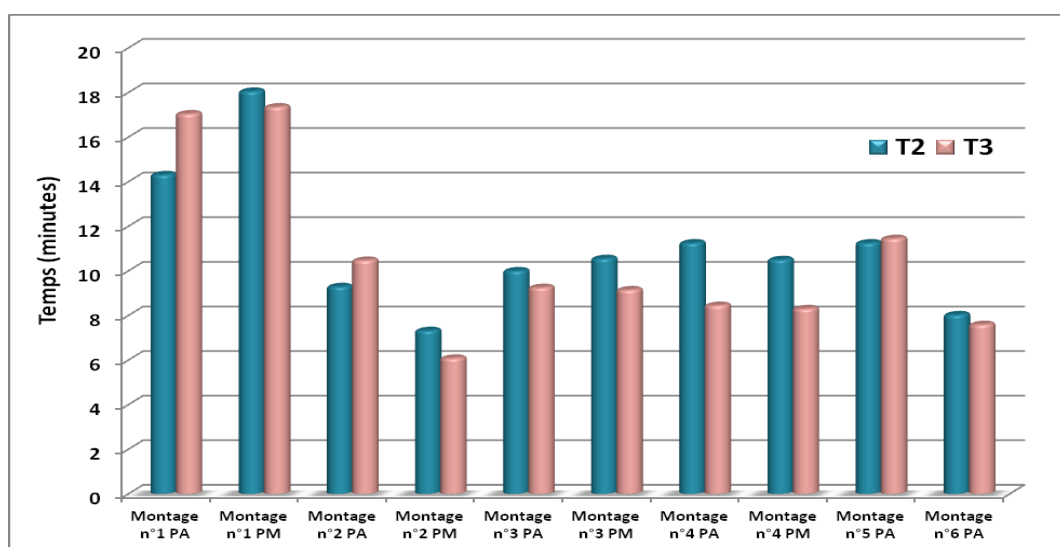
Le premier graphique (fig.22) représente l'impact du montage et de la méthode de purge de la ligne de perfusion lors du démarrage d'une perfusion de NA. Si on considère T1' comme la différence entre les temps T1 et T0, on constate que T1' est faible pour les

montages n°3 et n°4, comparativement aux T0 respectifs. Cela implique que dans ces montages, la principale difficulté réside dans l'inertie du montage, et donc de l'impact de l'absence de co-perfusion d'un véhicule lors de l'administration de NA.



**Figure 22: Comparaison des six montages de perfusion selon la méthode de purge de la ligne de perfusion, le temps de mise en route du PSE (n = 10) et le temps d'obtention de l'état d'équilibre T1' correspondant à la différence entre les temps T1 et T0 (n = 10).**

Le graphique 23 nous montre que les changements de débit ne sont pas un critère décisif dans le choix optimal de la technique de perfusion de la NA. Les temps T2 et T3 sont comparables pour un même montage. Peu de différences existent entre les différents montages.



**Figure 23: Comparaison des six montages de perfusion selon le méthode de purge de la ligne de perfusion et les temps d'obtention de l'état d'équilibre après augmentation (T2) ou diminution (T3) de débit (n = 10).**

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

## 3.2 Etude clinique rétrospective

### 3.2.1 Population

Seuls les montages n°1, n°2, n°3 et n°6 ont été étudiés *in vivo*. Au total, 61 dossiers de patients ont été revus : 9 pour le montage n°1, 16 pour le montage n°2, 13 pour le montage n°3 et 23 pour le montage n°6.

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

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

Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie abdominale dont la répartition est présentée sur la figure 24.

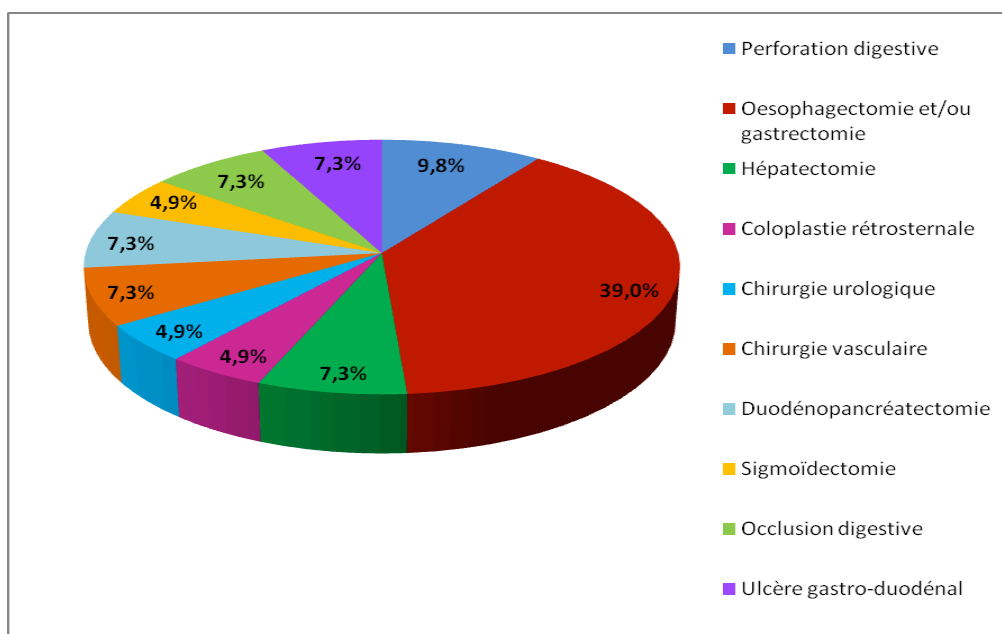


Figure 24: Répartition des 41 patients selon le type de chirurgie.

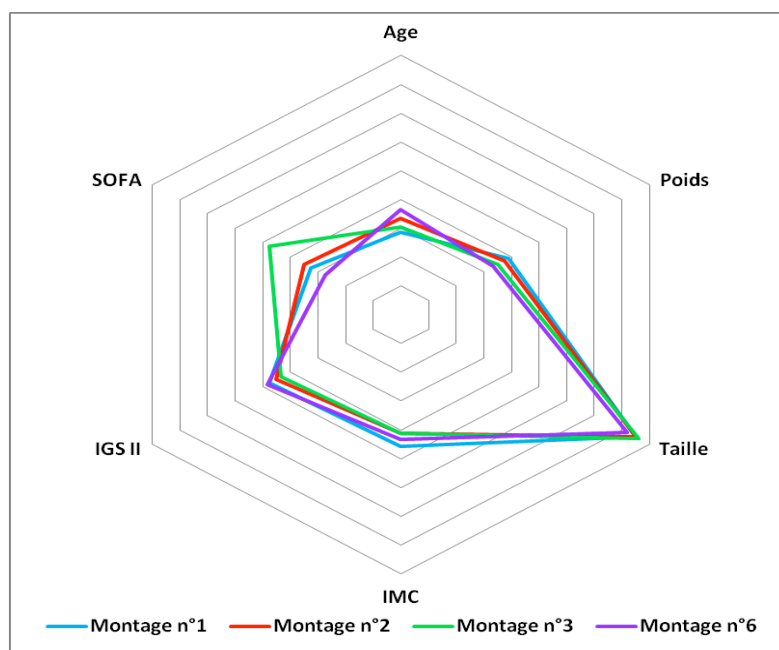
### 3.2.2 Caractéristiques cliniques

Les paramètres anthropomorphiques et les scores de gravité des sujets inclus sont résumés dans le tableau 10 et la figure 25.

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

**Tableau 10: Comparaison des paramètres anthropomorphiques et des scores de gravité des patients. Les proportions sont comparées par un test de Fisher exact ( $\alpha=0,05$ ) et les médianes (min-max) sont comparées par un test de Kruskal-Wallis ( $\alpha=0,05$ ). Les résultats sont exprimés en médiane (min – max).**

Il n'existe pas de différence significative entre les quatre groupes de patients étudiés. Les populations sont homogènes (fig.25). Les quatre groupes de patients ne diffèrent pas selon leurs scores de gravité notamment le score SOFA (annexe) du groupe de patients ayant reçu une perfusion de NA selon le montage simple chariot à 0,5 mg/mL (n°3) n'est pas significativement différent des trois autres groupes ( $p = 0,457$ ).



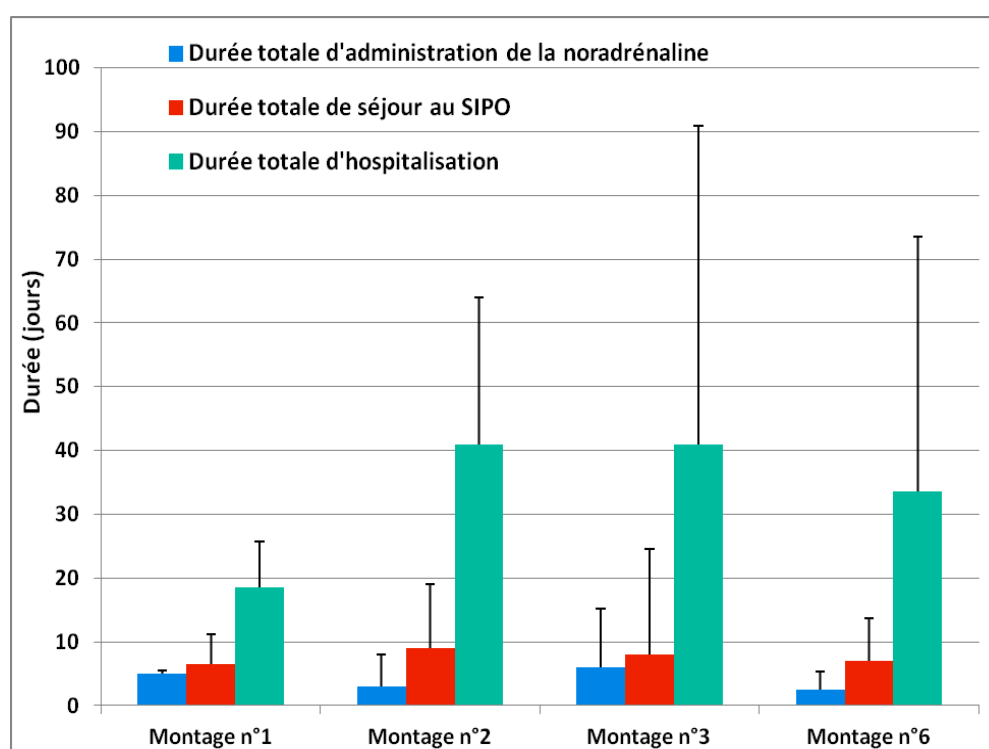
**Figure 25: Comparaison des caractéristiques anthropomorphiques des 41 patients.**



### 3.2.3 Contexte clinique

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

Il n'existe pas de différence significative dans la durée totale d'administration de la NA entre les quatre groupes. Il en est de même pour la durée d'hospitalisation au soins intensifs péri-opératoires, la durée du séjour hospitalier ou encore l'existence ou pas d'un remplissage vasculaire avant le démarrage de la perfusion de NA. Néanmoins, on remarque une grande dispersion des effectifs du point de vue de la durée de séjour hospitalier, surtout pour les patients du montage n°3 (fig.26).



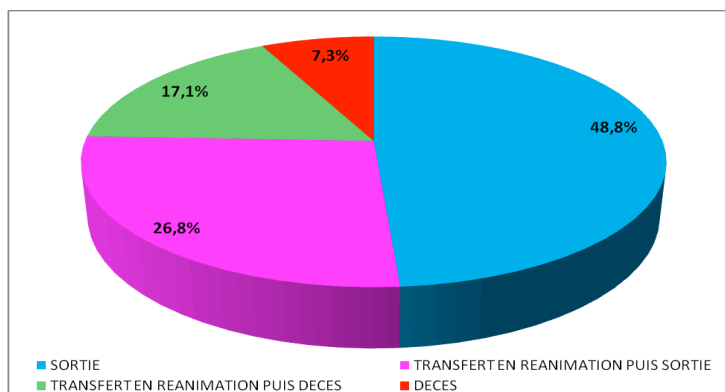
**Figure 26: Comparaison des durées moyennes d'hospitalisation et d'administration de la NA entre les quatre groupes de patients : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13).**

Enfin, il existe une différence statistiquement significative entre les quatre groupes de patients en termes de transfert en service de réanimation ( $p = 0,036$ ), mais le nombre de décès n'est pas statistiquement différent ( $p = 0,611$ ) (tab.11).

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

**Tableau 11: Comparaison des quatre groupes de patients selon les tests de Kruskal-Wallis et Fisher exact ( $\alpha=0,05$ ).**

Sur l'ensemble des patients analysés, 7,3% des patients sont décédés aux soins intensifs péri-opératoires. 48,8% des patients sont rentrés à domicile sans avoir été hospitalisé en réanimation. Sur les 43,9% restants, 26,8% des patients transférés en réanimation ont connu des suites favorables mais 17,1% sont décédés (fig.27).

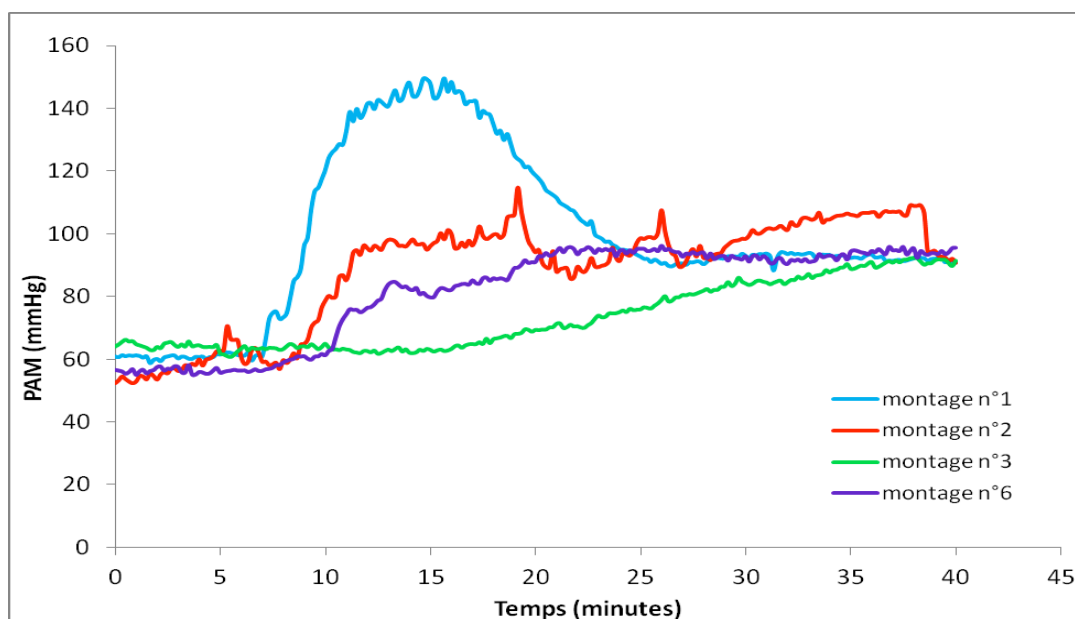


**Figure 27: Devenir et évolution clinique des 41 patients inclus dans l'étude.**

## 3.2.4 Mesure de la pression artérielle moyenne en continu

### 3.2.4.1 Au démarrage de la perfusion de noradrénaline

La figure 28 représente les courbes moyennes de PAM mesurée en continu des patients selon le type de montage étudié. Le montage n°1 est associé à une augmentation importante de la PAM correspondant à un pic tensionnel survenant précocement avant d'observer une stabilisation de la PAM. Le temps T1 nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre est significativement différent entre chaque montage après la mise en route de la perfusion de NA. L'utilisation d'une tubulure à faible volume résiduel limite l'apparition d'une augmentation brutale et non désirable de la PAM (montages n°2 et n°6). Le montage n°3 montre une augmentation lente et progressive de la PAM.



**Figure 28: Evolution de la pression artérielle moyenne des patients selon les quatre montages de perfusion étudiés : montage n°1 (n = 4), montage n°2 (n = 15), montage n°3 (n = 9), montage n°6 (n = 13).**

Les temps T1 ont été calculés selon le même principe que celui utilisé pour calculer les temps T1 *in vitro*. Les résultats sont consignés dans le tableau 13. Il existe une différence significative entre les quatre montages de perfusion de NA. Pour le montage simple chariot à 0,5 mg/mL (n°3), il faut compter en moyenne 34 minutes avant d'obtenir une

stabilisation de la PAM, ce délai pouvant atteindre une heure. Ce temps T1 est écourté de 10 minutes pour le montage n°1. En revanche, les montages n°2 et n°6 mettent moins de 20 minutes pour atteindre le plateau.

	Montage n°1 (n = 4)	Montage n°2 (n = 15)	Montage n°3 (n = 9)	Montage n°6 (n = 13)	p-value
Temps T1 (min:sec)	24:30±02:37 (24:00 – 29:30)	14:00±07:11 (09:20 – 26:10)	34:10±06:42 (23:10 – 01:02:30)	19:10±05:30 (12:20 – 27:20)	0,00035*

**Tableau 12: Temps d'obtention de l'état d'équilibre (stabilisation de la PAM pendant plus de 15 minutes) chez les patients selon les quatre montages analysés. Comparaison statistique réalisée selon Kruskal-Wallis ( $\alpha=0,05$ ). Les résultats sont exprimés en médiane±ET (min-max).**

Le test de Tukey-Kramer réalisé sur les rangs selon Conover et Iman montre des différences significatives de T1 entre les montages comparés deux à deux. Les résultats du test sont consignés dans le tableau 18. Il n'existe pas de différence significative entre les montages n°2 et n°6. Le montage simple chariot n°3 est significativement différent des montages optimisés (n°2 et n°6).

	Montage n°1	Montage n°2	Montage n°3	Montage n°6
Montage n°1	1	0,003*	0,308	0,051
Montage n°2	0,003*	1	< 0,0001*	0,093
Montage n°3	0,308	< 0,0001*	1	0,00025*
Montage n°6	0,051	0,093	0,00025*	1
<b>Niveau de signification corrigé de Bonferroni : 0,0083</b>				

**Tableau 13: Résultats du test de Conover-Iman sur les temps d'obtention de l'état d'équilibre chez les patients selon les quatre montages analysés.**

### 3.2.4.2 Aux changements de débit

Seuls les changements de débit réalisés pour des patients des montages n°1 et n°2 sont analysables. Le temps moyen T2 d'obtention de la stabilisation de la PAM après une augmentation de débit de 0,5 mg/h a été calculé à partir de six changements de débit sur trois patients pour le montage n°1 et de douze changements de débit sur sept patients pour le montage n°2. La différence de temps T2 calculé est statistiquement significative selon le test de Mann-Whitney (tab.14).

	Montage n°1 (n = 6)	Montage n°2 (n = 12)	p-value
Temps T2 lors d'une augmentation de débit de 1 mL/h (min:sec)	24:30±7:10 (21:00 – 39:40)	8:50±5:41 (5:00 – 26:10)	0,003*

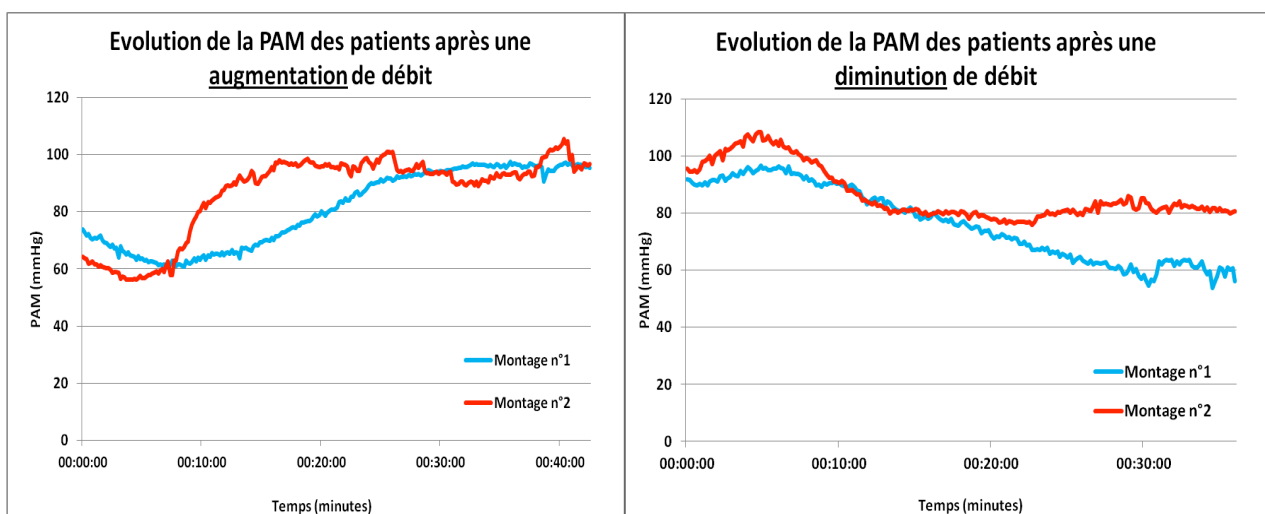
**Tableau 14: Comparaison des temps d'obtention de l'état d'équilibre après une augmentation de débit de 0,25 mg/h selon Mann-Whitney U-test ( $\alpha=0,05$ ).**

Les calculs ont été également réalisés sur le temps T3 d'obtention de la stabilisation de la PAM des patients pendant un minimum de 15 minutes après une diminution de débit de 0,5 mg/h. Les temps moyens ont été calculés à partir de six diminutions de débit observées sur un patient du montage n°1 et de onze diminutions observées sur six patients du bras n°2. La différence se veut également significative entre les montages n°1 et n°2 (tab.15).

	Montage n°1 (n = 6)	Montage n°2 (n = 11)	p-value
Temps T3 lors d'une diminution de débit de 1 mL/h (min:sec)	20:00±5:30 (14:30 – 29:20)	8:10±3:42 (4:00 – 17:20)	0,003*

**Tableau 15: Comparaison des temps d'obtention de l'état d'équilibre après une diminution de débit de 0,25 mg/h selon Mann-Whitney U-test ( $\alpha=0,05$ ).**

Ces deux temps n'ont pu être calculés pour les deux autres montages, faute de données dans les dossiers patients. Les courbes moyennes représentant les changements de débit entre les montages n°1 et n°2 sont représentées sur la figure 29.

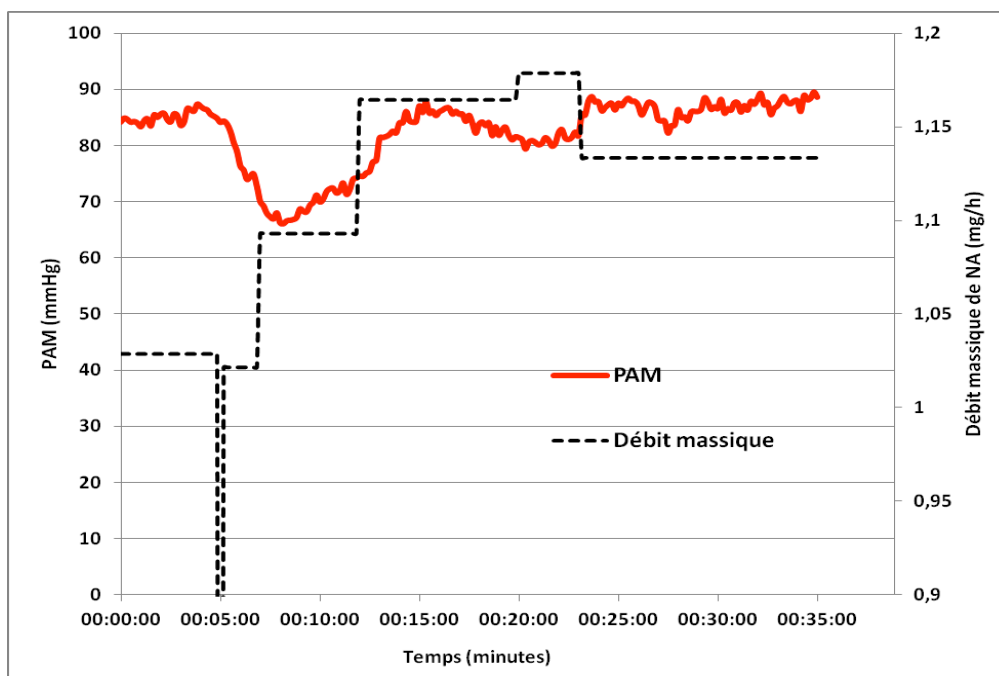


**Figure 29: Courbes moyennes des PAM des patients lors d'une augmentation ou d'une diminution de débit, selon les montages n°1 et n°2.**

### 3.2.4.3 Aux changements de SAP

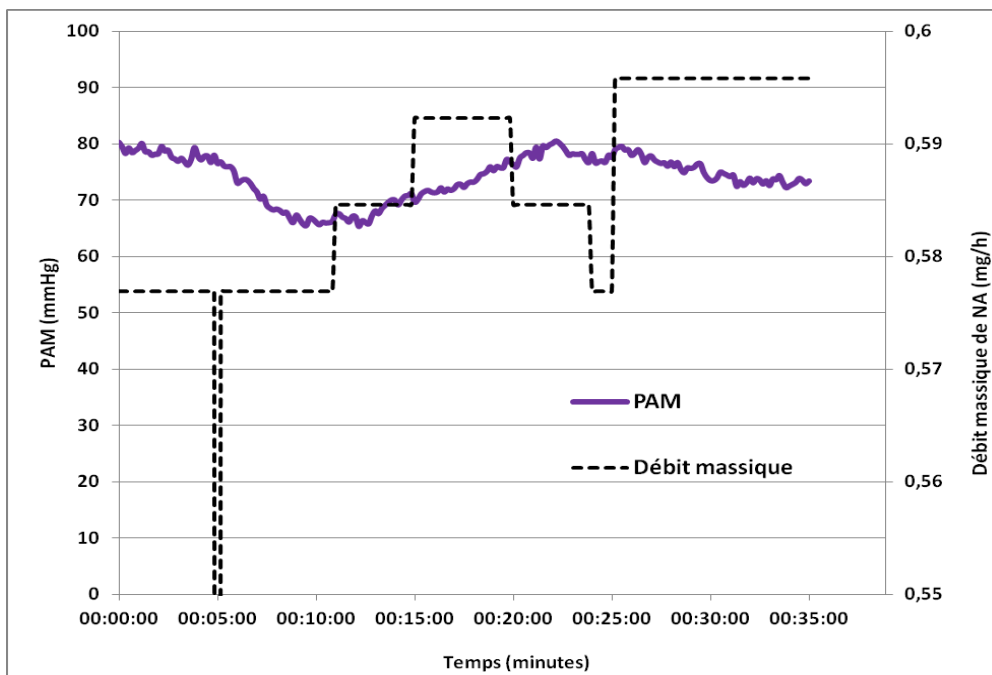
Pour certains patients, les changements de seringue, qu'il s'agisse de SSI ou de NA, ont été notés sur les feuilles de surveillance infirmière. L'impact de ce changement de seringue sur la PAM a donc pu être exploité. Seules les données concernant les montages n°2 et n°6 étaient suffisantes pour être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

Pour les patients du montage n°2 optimisé à débit variable, sept changements de SAP à partir de cinq patients (sur les 15 patients exploitables) ont été relevés. Le graphique ci-dessous (fig.30) représente en noir la PAM et en rouge le débit massique de NA. La courbe bleue a été obtenue en moyennant les valeurs de PAM de tous les patients concernés 5 minutes avant et 35 minutes après le changement de seringue. La PAM passe d'une moyenne de 90 mmHg au maximum à une moyenne de 66 mmHg consécutivement au changement de seringue. Le temps médian nécessaire pour retrouver l'état d'équilibre après le changement de seringue est de  $15 \pm 3$  minutes.



**Figure 30: Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de sept changements de seringue sur cinq patients du montage optimisé double chariot à débit variable de SSI.**

Pour les patients du montage n°6 optimisé à débit fixe, 16 changements de seringue à partir de six patients (sur les 13 patients exploitables) ont été relevés. Dans ce groupe de patients, l'écart entre la PAM maximale et la PAM minimale est moins important, passant en moyenne de 80 à 65 mmHg (fig.31). Cependant le délai pour retrouver l'état d'équilibre est plus long à savoir  $18 \pm 6$  minutes comme représenté dans la figure 31.

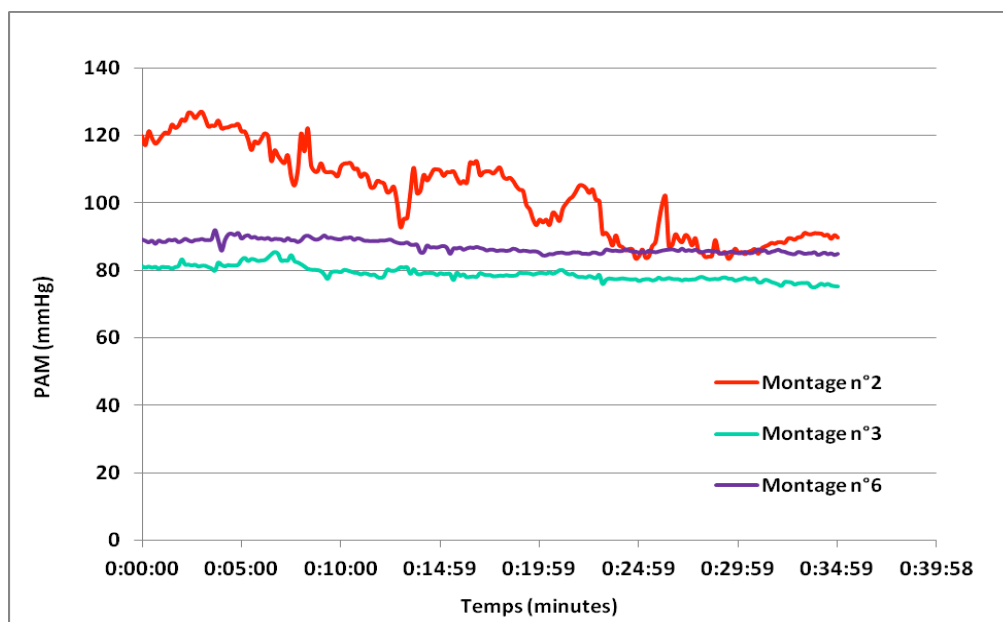


**Figure 31: Courbe moyenne d'évolution de la PAM des patients à partir de 16 changements de seringue sur six patients du montage optimisé double chariot à débit fixe de SSI.**

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

### 3.2.4.4 Au cours du sevrage

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



**Figure 32: Evolution de la PAM des patients lors du sevrage de noradrénaline selon les montages n°2 (3 patients), n°3 (6 patients) et n°6 (9 patients).**

On remarque dans la figure 32 que le sevrage à partir des montages n°3 et n°6 assure un maintien de la PAM sans incidents hémodynamiques majeurs. 46 diminutions de débit ont été relevées chez un total de neuf patients dans le montage n°6, et 36 diminutions de débit sur un total de six patients dans le montage n°3. En revanche, seuls quatre diminutions de débit sur un total de trois patients ont été analysées pour le montage n°2.



### 3.2.4.5 Comparaison des temps T1 *in vitro* *in vivo*

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

Tableau 16: Comparaison *in vitro/in vivo* des temps d'obtention de l'état d'équilibre selon le test de Mann-Whitney ( $\alpha=0,05$ ).

Les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* (tab.21 et fig.33) ont été comparés, notamment sur les temps T1. Il n'y a pas de différence significative entre les T1 *in vitro/in vivo* pour les montages n°2 et n°6, contrairement aux deux autres.

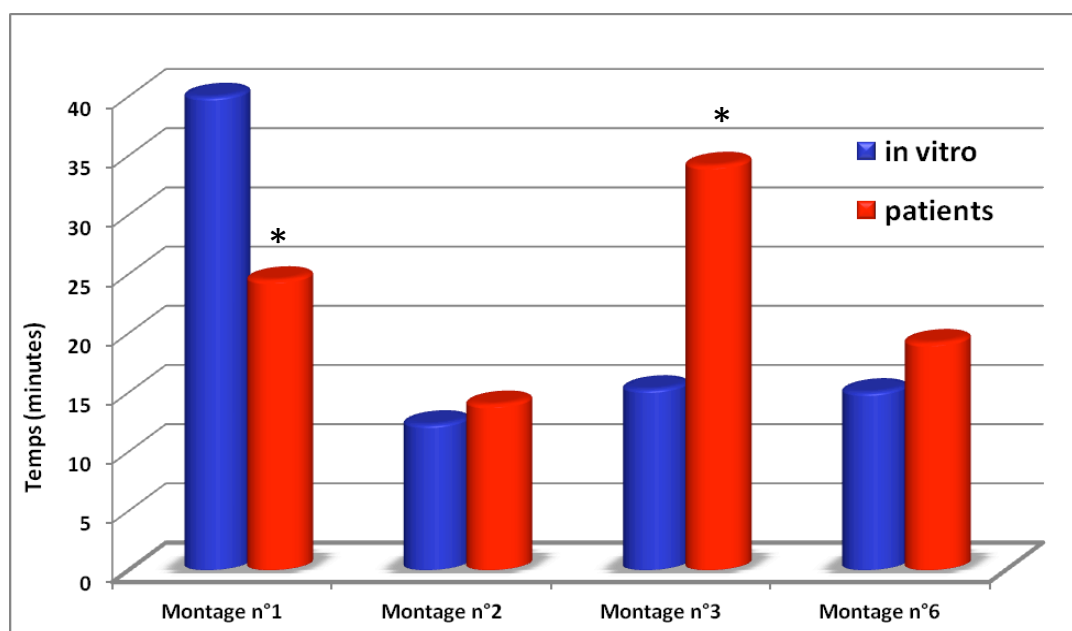


Figure 33: Comparaison *in vitro/in vivo* des temps d'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de noradrénaline.

## 4. Discussion

Six montages de perfusion ont été évalués au cours de cette étude :

- Un montage qualifié d'historique (n°1), à double chariot, où la noradrénaline est diluée à 0,5 mg/mL
- Deux montages qualifiés d'optimisés, à double chariot, où la NA est diluée à 0,5 mg/mL. L'un consiste à faire varier le débit de SSI de telle sorte que la somme totale des débits de NA et de SSI soit égale à 10 mL/h (n°2) et l'autre à maintenir un débit fixe de SSI à 5 mL/h (n°6)
- Trois montages simple chariot, dont la différence réside dans la dilution de la NA : 0,2 mg/mL (n°5) – 0,5 mg/mL (n°3) – 1 mg/mL (n°4)

Les lignes de perfusion ont été comparées en se basant sur la détermination de quatre temps, à savoir :

- Le temps T0 de mise en fonctionnement du pousse-seringue
- Le temps T1 d'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion
- Le temps T2 d'obtention de l'état d'équilibre après augmentation du débit de NA de 0,5 mg/h
- Le temps T3 d'obtention de l'état d'équilibre après diminution du débit de NA de 0,5 mg/h.

On définit l'état d'équilibre *in vitro* comme une stabilisation du débit massique de NA pendant quinze minutes, et en clinique comme une stabilisation de la PAM pendant quinze minutes.

### 4.1 Etude in vitro

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

caractéristiques de la ligne de perfusion sur l'optimisation de l'administration de NA dans le traitement d'urgence.

#### **4.1.1 Le système de purge de la ligne de perfusion**

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

On constate un retard au démarrage de la perfusion deux fois supérieur avec la purge manuelle pour le montage optimisé et cinq fois supérieur pour le système direct à 0,5 mg/mL par rapport aux temps obtenus avec la purge automatique : les temps de démarrage sont significativement différents entre les deux modes de purge.

Pour assurer une bonne qualité de la perfusion et réduire le temps de démarrage initial, la ligne de perfusion doit être purgée de façon automatique. Tous les PSE sont équipés de cette fonction. Cette notion, décrite par Cazalaa et al. <sup>[78,85]</sup>, est primordiale dans la mise en route d'une perfusion par PSE. Il est donc nécessaire de purger automatiquement le prolongateur afin d'obtenir une réponse et un état d'équilibre plus rapides. Or, il apparaît que dans la pratique clinique, les équipes soignantes purgent manuellement la tubulure en poussant elles-mêmes sur le piston de la seringue avant de la placer sur le PSE. Cette pratique nuit à la précision et à la rapidité de mise en œuvre du traitement. Nos résultats sont en accord avec ceux de Lannoy et al. <sup>[10]</sup> qui indiquent qu'une ligne de perfusion préalablement purgée de façon automatique réduit significativement le temps de démarrage de la perfusion.

D'autres évaluations *in vitro* <sup>[86]</sup> ont retrouvé des variations de délai de démarrage en fonction des conditions opératoires et des modalités de purge. En particulier, l'impact

d'une purge préalable par le produit a permis de réduire le temps de demi-vie  $T_{1/2}$  (le temps pour atteindre 50% de la concentration à l'état d'équilibre au démarrage et à l'arrêt de la perfusion) de 23,5 à 12,7 minutes pour un débit d'hydratation à 2 mL/h.

#### **4.1.2 Le bolus de noradrénaline au démarrage de la perfusion**

Un bolus indésirable de NA survient après le démarrage de la perfusion uniquement avec le montage historique (n°1). Ce bolus représente une dose supérieure à 400 % de celle désirée. La présence de ce pic de NA peut être liée à la technique de purge du prolongateur avec la solution de NA à 0,5 mg/mL et au volume résiduel du prolongateur utilisé dans le montage. Il apparaît alors que si un prolongateur standard de volume résiduel conséquent est utilisé, il est indispensable de revoir la nature du fluide utilisé pour le purger. On peut préférer purger ce volume de 1,5 mL par le véhicule (ici du SSI) mais toute la problématique de la dynamique des fluides se pose : il va falloir attendre que les 1,5 mL de SSI soient administrés à un débit de 10 mL/h pour que les premières gouttes de NA arrivent à la sortie du prolongateur. Le temps nécessaire alors pour que la NA arrive au patient, et que la concentration de NA dans le prolongateur soit à l'équilibre, atteint théoriquement 9 minutes. La quantité de NA contenue dans le prolongateur et administrée durant le bolus est proportionnelle au volume résiduel du prolongateur. Cette valeur de masse  $M_v$  a été définie par Lovich et al. <sup>[11]</sup>. Cette masse augmente avec la concentration, la portée du médicament et l'augmentation du volume résiduel du système.

En conclusion, l'utilisation d'un prolongateur à très faible volume résiduel améliore la précision de la délivrance du médicament lors du démarrage de la perfusion.

### 4.1.3 Le volume mort des tubulures

Le volume résiduel des dispositifs médicaux a un important impact sur l'évolution du débit massique du médicament et sur les temps T1 et T2. D'après les résultats de cette étude, les montages utilisant des prolongateurs à faible volume résiduel permettraient d'atteindre significativement plus rapidement l'état d'équilibre lors de modifications du débit de perfusion. En effet, le faible volume résiduel du Vset+M® (utilisé pour les montages optimisés à débit de SSI variable ou fixe) permet d'atteindre un plateau de débit massique significativement plus rapidement après le début de la perfusion et après chaque changement de débit par rapport à un dispositif de plus grand volume résiduel comme celui du montage historique. Grâce à ces nouveaux dispositifs médicaux spécialement conçus pour les services d'anesthésie-réanimation, on s'affranchit des effets délétères possibles engendrés par un bolus indésirable de médicament <sup>[8]</sup> tout en optimisant la rapidité de prise en charge du patient.

Les temps T1 et T2 avec les montages simples chariots dilués à 0,5 ou 0,2 mg/mL ne diffèrent pas significativement de ceux des montages optimisés. En revanche, avec le montage simple chariot concentré à 1 mg/mL, il existe un très grand retard dans la mise en route du pousse-seringue ainsi que dans l'obtention de l'état d'équilibre après démarrage de la perfusion de NA ou après chaque changement de débit. Il a déjà été montré que le délai pour atteindre la valeur cible de délivrance de médicament à l'équilibre était directement lié au volume résiduel et au débit de perfusion <sup>[68]</sup>. Or, avec une concentration de NA à 1 mg/mL, les débits de perfusion utilisés sont relativement faibles. Le temps nécessaire entre le moment où le débit est modifié et le moment où le médicament est réellement administré au patient avec le débit massique souhaité est diminué avec les dispositifs à très faible volume résiduel. Aussi, Lannoy et al. <sup>[10]</sup> ont montré que pendant le traitement de patients par des médicaments injectables avec un débit de 90 mL/h, l'utilisation de prolongateurs à très faible volume résiduel avait réduit de

cinq minutes le temps de latence entre le moment où le changement de débit était opéré et le moment où le médicament arrivait effectivement au patient. Ce retard de cinq minutes peut évidemment avoir des conséquences cliniques. Dans cette étude, l'utilisation de prolongateurs à très faible volume résiduel a réduit de dix minutes ce temps par rapport au montage historique et de trois minutes par rapport aux montages simple chariot. Moss et al. <sup>[87]</sup> ont également constaté que le temps nécessaire pour atteindre 50% de la dose délivrée à l'équilibre après le changement de débit de perfusion n'était pas linéaire mais fonction du diamètre de la tubulure. Les résultats obtenus sont conformes aux données de la littérature. Lovich et al. <sup>[11]</sup> ont proposé deux modèles de représentation des écoulements des fluides où tous deux présentent un temps de latence en réponse à des changements de débit du médicament ou de l'hydratation. Ce temps est proportionnel au volume résiduel du système <sup>[88]</sup>. Dans l'étude, le dispositif de perfusion était relié à un cathéter court dont le volume interne a été pris en compte dans la détermination du volume résiduel total du montage.

#### **4.1.4 Le débit total de perfusion des montages en double chariot**

Le débit total de perfusion a également des conséquences notables sur l'évolution des débits massiques des médicaments co-perfusés et sur le temps nécessaire pour obtenir un état d'équilibre après chaque changement de débit. Tout comme Lovich et al. <sup>[11]</sup> l'ont démontré, des différences significatives sur le temps T2 entre les montages historique et optimisé ont été retrouvées. Les différences sont attribuables à l'utilisation de dispositifs médicaux de volume résiduel différent, comme décrit dans le paragraphe précédent. Suivant le modèle utilisé pour décrire le débit massique, les temps T1, T2 ou T3 oscillent entre une à trois fois le ratio de la somme des débits par le volume interne des dispositifs de perfusion. De la même manière, des différences significatives sur le temps d'obtention d'un état d'équilibre après diminution de débit (T3) entre les montages optimisés à débit de SSI variable ou fixe ont été mises en évidence. Un retard de trois minutes après

diminution de débit est constaté dans le montage optimisé double chariot à débit fixe de SSI par rapport au montage optimisé à débit variable. Ce phénomène s'explique également par le débit total de perfusion. Dans le montage optimisé à débit de SSI variable, le débit total de perfusion était toujours égal à 10 mL/h (débit de SSI variable en fonction du débit de perfusion de NA) alors que dans le second montage optimisé, le débit total de perfusion était minimisé avec un débit fixe de SSI à 5 mL/h. Le débit total de perfusion influence aussi le temps de mise en fonctionnement du pousse-seringue (T<sub>0</sub>), il faut le double du temps dans le montage optimisé à débit fixe de SSI par rapport au montage optimisé à débit variable. Par contre, en comparant ces deux montages, le débit total de perfusion n'influence pas le temps T<sub>1</sub>. Les temps T<sub>0</sub> et T<sub>1</sub> sont significativement différents entre les montages simples chariots et le montage optimisé à débit variable de SSI. Dans les deux cas un retard considérable avec les montages simple chariot est retrouvé. En effet, avec ces montages utilise des débits de perfusion très faibles à 1 et 2 mL/h respectivement. Le temps T<sub>0</sub> peut dépasser les 50 minutes à 1 mL/h avec certains PSE <sup>[59]</sup>. Une étude des facteurs influençant la délivrance de substances perfusées à faible débit par PSE a été réalisée *in vitro* sans analyse statistique par Rakza et al. <sup>[67]</sup>. Ainsi, au débit de 0,3 mL/h, l'arrivée du produit en sortie de cathéter dépasse cinq heures.

#### **4.1.5 La dilution de noradrénaline**

Dans la littérature, peu de données concernant la stabilité de la noradrénaline sont disponibles <sup>[81,82]</sup>, notamment aux concentrations usuellement utilisées en service de soins. De plus, le mode de préparation de la seringue peut être discuté. En effet, certaines équipes de réanimation parisienne ont récemment mis en évidence que le mode de préparation des seringues influençait l'uniformité de teneur et donc la stabilité de la noradrénaline en seringue <sup>[89,90]</sup>.

La perfusion avec le montage simple chariot à NA concentrée (1 mg/mL) provoque des retards considérables (environ huit minutes sur le temps T1) sur l'administration du médicament par rapport au montage simple chariot de NA à dilution usuelle (0,5 mg/mL) qui est considéré comme étant le montage de référence dans les services de réanimation. Il n'est donc pas souhaitable de travailler avec des seringues de catécholamines trop concentrées. C'est pourquoi l'évaluation d'un montage utilisant une concentration plus faible de NA tout en gardant une simple ligne de perfusion paraissait indispensable.

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

#### **4.1.6 Les changements de seringues**

Le temps de démarrage calculé avec le système simple chariot à NA très concentrée est dix fois supérieur à celui obtenu avec le système à NA très diluée étant donné les faibles débits utilisés. Mais, nous devons aussi considérer qu'un débit trop élevé nécessite de nombreux changements de seringues et donc une mobilisation accrue du temps infirmier, avec des perturbations hémodynamiques plus fréquentes pour le patient [7,12,13,28,70,72]. Ce phénomène était particulièrement marqué avec l'utilisation du montage à 0,2 mg/mL. Plusieurs auteurs comme De Barbieri et al. [70] ont montré que le changement de seringue du médicament pendant une perfusion en continu peut provoquer une variation de la dose de NA perfusée et donc une hypotension chez les patients. Ricard et al. [7] ont constaté, au travers d'une revue de la littérature, qu'il existait plusieurs façons de réaliser ces changements de seringue. Ces différentes techniques cohabitent souvent au



sein d'un même service. Néanmoins, des variations hémodynamiques sont observées avec les techniques les plus couramment utilisées. Cette problématique a encouragé le développement des montages de perfusion double chariot qui, grâce à l'utilisation d'un prolongateur à très faible volume résiduel, garantissent un débit de perfusion approprié (suffisant pour ne pas entraîner de retard dans la prise en charge, et adapté pour éviter trop de changements de seringues) et une administration du médicament correspondant à la prescription. De plus, ces dispositifs médicaux permettraient l'automatisation du relais grâce à la troisième voie du tripode non utilisée.

#### **4.1.7 Synthèse de l'étude *in vitro***

Le montage optimisé à débit fixe de SSI semble constituer la méthode optimale pour l'administration de la noradrénaline dans le traitement d'urgence. Ce montage, purgé grâce à la fonction de purge automatique du PSE, assure une rapidité de prise en charge et l'absence de pic indésirable. Il conserve la concentration de NA à 0,5 mg/mL actuellement utilisée dans la majorité des services d'anesthésie-réanimation (évitant les sources d'erreurs dans les procédés de préparation des seringues dans l'urgence) et il permet l'administration la plus précise de la dose de médicament prescrite. La présence du prolongateur à faible volume résiduel optimise le temps pour obtenir l'état d'équilibre après le démarrage de la perfusion, ainsi que la réponse aux changements de débit. Le débit total est suffisamment élevé grâce au chariot de SSI pour ne pas causer d'importants retards ou des interruptions dans l'administration du médicament, mais n'est pas trop élevé non plus pour provoquer des changements de seringues trop fréquents.

## 4.2 Etude clinique rétrospective

### 4.2.1 Les patients

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

L'évènement indésirable rencontré chez une patiente hospitalisée aux soins intensifs péri-opératoires <sup>[8]</sup> a contraint certains praticiens habitués à perfuser la NA selon le montage historique n°1 à changer leurs pratiques. C'est pourquoi seulement neuf patients (dont quatre exploitables) présentaient un montage de perfusion type n°1. Le recrutement de nouveaux anesthésistes-réanimateurs ainsi que le référencement de nouveaux prolongateurs (tel que le Vset+M) expliquent également les différences de pratiques de perfusion et, de ce fait, l'inhomogénéité des groupes (39 patients avec le Vset+M versus 22 patients avec les prolongateurs classiques).

Les caractéristiques anthropomorphiques des patients sont homogènes entre les quatre groupes, hormis pour l'âge, sans pour autant constituer un élément se répercutant sur la comparaison des groupes. Les scores de gravité sont également comparables. Les scores IGS II <sup>[91]</sup> (score d'évaluation de la sévérité de l'état du patient présenté dans l'annexe) d'entrée aux soins intensifs péri-opératoires ne sont pas significativement différents entre les groupes. Toutefois, le score SOFA, calculé le jour d'instauration de la NA, était plus élevé pour les patients du montage simple chariot à NA à 0,5 mg/mL, groupe dans lequel 78% des patients ont été transférés en réanimation. La latence de réponse à la NA constatée dans ce groupe peut être due à un défaut préalable de remplissage vasculaire cependant les neuf patients en ont bénéficié avant la mise en route de la NA. L'inertie du système semble alors également imputable. En revanche, seuls 30% des patients des montages optimisés n°2 et n°6 ont été transférés en réanimation versus 43,9% tous groupes confondus.

Enfin, 24,4% des patients pris en charge pour un choc septique aux soins intensifs péri-opératoires sont décédés, ce qui est inférieur au taux de mortalité du choc septique retrouvé dans l'étude EPISEPSIS <sup>[17]</sup>. Cette enquête française retrouvait une mortalité globale du choc septique à 40%. Toutefois, en il est délicat de tenir compte du taux de mortalité de notre étude étant donné le faible effectif de patients et le contexte uniquement post-opératoire du choc septique. Dans la littérature, il n'a pas été retrouvé de données sur la prévalence du choc septique en post-opératoire de chirurgie abdominale et sur son taux de mortalité.

## 4.2.2 Les montages de perfusion

Cette étude est la première à comparer, à partir de données *in vitro* et cliniques, différents montages de perfusion de NA utilisant des prolongateurs standards ou à faible volume résiduel. Les résultats obtenus chez les patients analysés corroborent fortement les éléments démontrés *in vitro*.

Le montage historique n°1 est systématiquement associé à un pic tensionnel au début de la mise en route du traitement par NA. Les caractéristiques des montages de perfusion utilisés ont donc un impact majeur sur la délivrance des thérapeutiques et leurs effets indésirables. Ces résultats sont en accord avec de précédentes études. Ainsi Lovich et al. sont les premiers à avoir expliqué l'influence du volume mort et du débit de perfusion sur l'administration des médicaments <sup>[11]</sup>.

D'autres travaux ont démontré que l'utilisation de tubulures à faible volume résiduel (comme celles utilisées dans les montages optimisés n°2 et n°6) augmentait la précision dans la délivrance des médicaments <sup>[9,10,92]</sup>. En effet, selon Lannoy et al., quel que soit le débit de perfusion de l'hydratation (90 ou 350 mL/h), les prolongateurs à très faible volume résiduel (0,046 mL) diminuent significativement les perturbations de débit massique du produit perfusé (NA) engendrées par un arrêt ou une reprise de l'hydratation, comparativement à un système de perfusion de volume plus important (6,16 mL). Moss et al. ont également démontré que la minimisation du volume résiduel des lignes de perfusion permettait de contrôler plus précisément la quantité de médicament administrée au patient. Dans leur étude de 2009, le recours à une rampe de robinets à faible volume résiduel réduisait significativement le délai dans la délivrance du médicament lors du démarrage et de l'arrêt de la perfusion. Les montages optimisés n°2 et n°6 sont donc bien représentatifs des résultats retrouvés dans la littérature : aucun effet bolus au démarrage de la perfusion de NA et un temps d'obtention de l'état d'équilibre T1 minimisé. De ce fait, le bolus de NA systématiquement associé au montage historique paraît aujourd'hui

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

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

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

Certains critères n'ont, cependant, pas pu être évalués cliniquement selon les groupes de patients. Les temps de mise en fonctionnement des pousse-seringues (T0) n'ont pas pu être calculés au vu des données tracées dans les dossiers des patients. En effet, pour

les patients inclus dans l'étude clinique, il n'y a pas de distinction entre la purge manuelle et la purge automatique lors de la mise en route des perfusions de NA. Or, l'étude *in vitro*, de même que les résultats de l'étude de Lovich et al. de 2006, montrent bien l'avantage de la purge automatique, notamment en cas d'urgence. Contrairement aux idées reçues, la purge manuelle retarde le délai d'action de la NA.

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

Les changements de seringues ne sont exploitables que chez certains patients des groupes « montages optimisés ». On remarque bien une variabilité de la PAM lors des changements de seringues (NA et/ou SSI) par la technique du « clic-clac » définie selon Ricard et al.<sup>[7]</sup>, encore appelée « *quick change* », classiquement utilisée aux soins intensifs péri-opératoires. Le recours à un prolongateur à faible volume résiduel ne résout donc pas la problématique des perturbations hémodynamiques induites lors d'un changement de seringue. Dans l'étude, les changements de seringue de NA ou de SSI n'étaient pas distingués. De premier abord, un changement de seringue de NA semble engendrer de plus importantes répercussions hémodynamiques. Néanmoins, étant donné le débit de perfusion de SSI plus élevé, le changement d'une seringue de SSI est probablement tout aussi problématique, sinon plus. Il apparaît donc intéressant d'exploiter le changement de seringue au travers de nouvelles études, et d'expérimenter la technique du relais automatisé grâce à la troisième voie (non utilisée) du Vset+M <sup>[7]</sup>.

La comparaison des trois montages pour le sevrage de NA est difficile, étant donné le peu d'effectifs pour le montage optimisé à débit variable de SSI. La problématique du sevrage de la NA devrait faire l'objet d'une étude à part entière. En effet, le sevrage de NA

peut dévoiler un état de précharge-dépendance (loi de Frank Starling) comme décrit par Kipnis et al. [36], nécessitant alors le recours au remplissage vasculaire de manière parallèle au sevrage de la NA.

### **4.2.3 Comparaison de l'étude clinique avec l'étude *in vitro***

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

### 4.3 Les limites de l'étude

Il existe bien sûr des limites à cette étude :

- L'absence d'évaluation clinique des montages n°4 (simple chariot à 1 mg/mL) et n°5 (simple chariot à 0,2 mg/mL) de perfusion de NA. Ces systèmes de perfusion n'étaient pas pratiqués aux SOINS INTENSIFS PÉRI-OPÉRATOIRES. Toutefois, leur utilisation dans d'autres services de soins intensifs du CHRU de Lille nous ont décidé à les évaluer *in vitro*.
- Le faible nombre de patients.
- Le contexte clinique, restreint au choc septique post-opératoire de chirurgie abdominale
- Le caractère rétrospectif de l'étude.
- L'absence de prise en compte du volume résiduel de la voie veineuse centrale dans l'étude clinique. Le type de voie centrale n'étant pas systématiquement tracé dans le dossier patient, l'impact de la différence entre les volumes résiduels de la voie proximale des VVC bi-lumière ou tri-lumière utilisées aux soins intensifs péri-opératoires n'a pu être évalué cliniquement.

De ce fait, les résultats de cette étude doivent être appuyés par une étude prospective randomisée multicentrique. Cependant, ces résultats offrent une aide non négligeable dans le choix des modes de perfusion de NA à appliquer d'ores et déjà en pratique.



# Conclusion

L'absence de recommandation concernant la méthode de perfusion de médicaments à marge thérapeutique étroite, et notamment la noradrénaline, est une problématique de tous les jours. Les services de soins sont livrés à eux-mêmes et amenés à envisager seuls la méthode qui leur semble la plus appropriée. A travers cette étude, nous avons tenté d'apporter un certain nombre de réponses permettant de définir les critères de choix des dispositifs médicaux de perfusion les plus adéquats. Nous avons également envisagé la problématique des techniques de purge des lignes de perfusion, de dilution des médicaments injectables et du choix de dilution de ces principes actifs, afin de garantir une administration rapide, efficace, dépourvue d'effet iatrogène.

L'évolution constante des dispositifs médicaux de perfusion tend à rendre sans doute la perfusion des médicaments plus efficace et sûre ; et se doit d'être accompagnée par une formation continue du personnel médical et infirmier. En outre, le large éventail de dispositifs médicaux permet de choisir les éléments les plus appropriés. Mais il faut aussi considérer que chaque choix ou changement de dispositif dans une ligne de perfusion peut provoquer des modifications sur l'ensemble de la ligne de perfusion avec des améliorations très positives pour les patients ou au contraire avec des conséquences délétères. C'est en cela que réside tout l'intérêt d'une étroite collaboration médecin-pharmacien : allier la connaissance pointue du dispositif médical à la connaissance des problématiques de terrain permet d'élaborer une évaluation complète des pratiques et apporter les améliorations nécessaires à une optimisation de la prise en charge des patients.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer le montage de perfusion de noradrénaline le plus optimal. Les résultats cliniques, appuyés par les données expérimentales, prônent l'utilisation d'un système de perfusion à double chariot mettant en

jeu un prolongateur trois voies à faible volume résiduel ; système dans lequel la seringue de noradrénaline est diluée à 0,5 mg/mL et la seringue de sérum salé est perfusée à un débit fixe de 5 mL /h. Il en découle la mise en place d'un nouveau protocole de perfusion de la noradrénaline en soins intensifs.

Compte-tenu des limites de méthodologie, les résultats devront être confirmés par une étude prospective randomisée multicentrique, en vue d'établir des recommandations de pratique de perfusion de la noradrénaline.

# ***Bibliographie***

1. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168(2):165-72.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008;36(1):296-327.
3. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.* 2000;28(8):2729-32.
4. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit. Care Med.* 2000;28(8):2758.
5. SFAR, SRLF. Conférence de consensus commune de prise en charge hémodynamique du sepsis sévère. 2005.
6. Bertholet E., Déres S. Fiche n°8 de la SRLF - Relais de catécholamines. 2011.
7. Ricard J, Martin Y, Botcherby C, Villard S, Kalinowski H, Blivet A, et al. Relais des catécholamines en réanimation. *Réanimation.* 2011;20(2):138-42.
8. Ethgen S, Genay S, Décaudin B, Odou P, Lebuffe G. Incident hémodynamique majeur pendant une perfusion continue de noradrénaline : attention à la ligne de perfusion. Un pic hypertensif postopératoire évitable ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012; 31(6):550-2.
9. 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.
10. Lannoy D, Décaudin B, Dewulf S, Simon N, Secq A, Barthélémy C, et al. Infusion Set Characteristics Such as Antireflux Valve and Dead-Space Volume Affect Drug Delivery. *Anesth Analg.* 2010;111(6):1427-31.
11. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The Impact of Carrier Flow Rate and Infusion Set Dead-Volume on the Dynamics of Intravenous Drug Delivery. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1048-55.
12. Arino M, Barrington JP, Morrison AL, Gillies D. Management of the changeover of inotrope infusions in children. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20(5):275-80.
13. Argaud L, Cour M, Martin O, Saint-Denis M, Ferry T, Goyatton A, et al. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. *Crit. Care.* 2007;11(6):R133.
14. Hurlbut JC, Thompson S, Reed MD, Blumer JL, Erenberg A, Leff RD. Influence of infusion pumps on the pharmacologic response to nitroprusside. *Crit. Care Med.* 1991;19(1):98-101.
15. Mann HJ, Fuhs DW, Cerra FB. Effect of infusion pump fill-stroke flow interruption on response to sodium nitroprusside in surgical patients. *Clin Pharm.* 1988;7(3):214-9.

16. Groupe Transversal Sepsis. «Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant». *Réanimation*. 2006;16:S1-S21.
17. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):580-8.
18. Soummer A, Langeron O. Conduite à tenir devant un état de choc. *EMC - Médecine*. 2005;2(3):245-52.
19. 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. 1992. *Chest*. 2009;136(5):28.
20. Martin C, Brun-Buisson C. Initial management of severe sepsis in adults and children. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26(1):53-73.
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med*. 2001;345(19):1368-77.
22. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1066-71.
23. Calop J, Limat S, Fernandez C. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2008.
24. Thiel H, Roewer N. *Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie*: pharmacologie générale et spécifique pour l'anesthésie, la réanimation chirurgicale, les urgences et le traitement de la douleur. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006.
25. Raphaël JC, Antony I, Bellissant E, Bonmarchand G, Cotting J, Fierobe L, et al. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique (adultes-enfants). *Réanimation Urgences*. 1996;5(4):441-50.
26. Benhaoua H, Ouattara A. Intérêt comparé des catécholamines au cours des états de choc. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2007;11(2):101-4.
27. Elliott P. Rational use of inotropes. *Anaesth. Intensive Care Med*. 2006;7(9):326-330.
28. Trim JC, Roe J. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: the double pumping or piggyback technique—part one. *Intensive Crit Care Nurs*. 2004;20(3):153-60.
29. Myburgh JA. An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock - old becomes new again. *Crit Care Resusc*. 2006;8(4):353-60.
30. *Pharmacopée Européenne 7ème édition. Monographie du tartrate de noradrénaline*.
31. Palmer K, Pennefather SH. Inotropes. *Anaesth Intensive Care Med*. 2009;10(8):362-6.
32. Katzung BG. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Padoue: Piccin; 2006.

33. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. 12<sup>e</sup> éd. McGraw-Hill Professional; 2010.
34. Vidal. noradrenaline (tartrate) aguetant 2 mg/ml (sans sulfites) sol diluer p perf.
35. Thériaque. Monographie de noradrenaline (tartrate) aguetant 2 mg/ml (sans sulfites), solution a diluer pour perfusion. 2012.
36. Kipnis E, Tavernier B, Vallet B. Sevrage de la noradrénaline dans le choc septique. Réanimation. 2010;19(2):146-53.
37. Johnston AJ, Steiner LA, O'Connell M, Chatfield DA, Gupta AK, Menon DK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dopamine and norepinephrine in critically ill head-injured patients. Intensive Care Med. 2003;30(1):45-50.
38. Ensinger H, Stein B, Jäger O, Grünert A, Ahnefeld FW. Relationship between infusion rates, plasma concentrations, and cardiovascular and metabolic effects during the infusion of norepinephrine in healthy volunteers. Crit. Care Med. 1992;20(9):1250-6.
39. Teboul JL, Asfar P, Bernardin G, Cariou A, Chemla D, De Backer D, et al. Recommandations d'experts de la SRLF «Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire». Réanimation. 2004;13:255-63.
40. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? Chest. 1993;103(6):1826-31.
41. Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, Backer DD, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. Crit Care. 2011;15(5):R222.
42. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-89.
43. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner rcus, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev. 2011;11;(5):CD003709.
44. Annane D. Physicians no longer should consider dopamine for septic shock! Crit. Care Med. 2012;40(3):981.
45. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique (Adultes - Enfants). Institut Gernez Rieux, CHRU de Lille: 1996.
46. Menu H, Wallard M. Dispositifs médicaux de perfusion en 2008 [En ligne]. 16 juin 2011. [http://www.jlar.com/Congres\\_anterieurs/JLAR2008/perfusion\\_surveillance.pdf](http://www.jlar.com/Congres_anterieurs/JLAR2008/perfusion_surveillance.pdf)
47. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. BMC Health Serv Res. 2012;12:60.
48. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. British Journal of Clinical Pharmacology. 2009;67(6):605-13.
49. Cayot-Constantin S, Constantin J-M, Perez J-P, Chevallier P, Clapson P, Bazin J-E. Description de la prévention et estimation de la fréquence des erreurs de programmation de vitesse d'administration en continu des médicaments en

réanimation par une application informatique. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(3):204-8.

50. Calabrese A, Erstad B, Brandl K, Barletta J, Kane S, Sherman D. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2001;27(10):1592-8.
51. Monnet X, Lefrant J-Y, Teboul J-L. Champ 6. Sécurisation des procédures « circulatoires » (administration des substances vasoactives, utilisation des cathéters artériels, veineux centraux et artériels pulmonaires). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(10):91-99.
52. Brun H, Caruba T, Guerot E, Rossignol E, Prognon P, Pineau J. Implication du pharmacien dans le bon usage des dispositifs médicaux de perfusion. 2) Elaboration et mise en place de recommandations de bonnes pratiques. *J Pharm Clin.* 2007;26(4):241-52.
53. Lannoy D. Optimisation de la qualité et de l'efficacité des dispositifs médicaux de perfusion simple et complexe. Th Doctorat. Lille; 2010.
54. Cabelguenne D, Cote C, Martin R, Auray JP, Brandon MT. Nécessaire implication du pharmacien dans l'information des utilisateurs de dispositifs médicaux stériles pour un bon usage : exemple du perfuseur. *J Pharm Clin.* 2004;23(4):241-8.
55. Bonnabry P, Stucki C, Sadeghipour F, Fleury-Souverain S. La préparation centralisée de médicaments injectables. *Moniteur Hospitalier.* 2011;(237).
56. Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, Orav EJ, Burdick E, Thompson S, et al. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2005;33(3):533-40.
57. ANSM. Bonnes pratiques de préparation 2007. [En ligne]. Consulté le 24 Avril 2012. <http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Bonnes-pratiques-de-preparation/%28offset%29/2>
58. Neff TA, Fischer JE, Schulz G, Baenziger O, Weiss M. Infusion pump performance with vertical displacement: effect of syringe pump and assembly type. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):287-91.
59. Weiss M, Neff T, Gerber A, Fischer J. Impact of infusion line compliance on syringe pump performance. *Paediatr Anaesth.* 2004;10(6):595-9.
60. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(4):348-57.
61. 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.
62. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(17):1648-54.

63. Foster J, Richards R, Showell MG. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(2):CD005248.
64. Jack T, Brent BE, Boehne M, Müller M, Sewald K, Braun A, et al. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):707-11.
65. Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):1008-16.
66. De Giorgi I. Sécurité de Préparation et d'Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie et en Néonatalogie. Th D Pharm. Genève; 2010.
67. Rakza T, Richard A, Lelieur AC, Villaume I, Huyghe A, Nempont C, et al. Factors altering low-flow drug delivery using syringe pumps: Consequences on vasoactive drug infusion in preterm infant. *Arch Pediatr*. 2005;12(5):548-54.
68. Lovich MA, Kinnealley ME, Sims NM, Peterfreund RA. The Delivery of Drugs to Patients by Continuous Intravenous Infusion: Modeling Predicts Potential Dose Fluctuations Depending on Flow Rates and Infusion System Dead Volume. *Anesth Analg*. 2006;102(4):1147-53.
69. Neff SB, Neff TA, Gerber S, Weiss MM. Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(7):602-8.
70. De Barbieri I, Frigo AC, Zampieron A. Quick change versus double pump while changing the infusion of inotropes: an experimental study. *Nurs Crit Care*. 2009;14(4):200-6.
71. Powell ML, Carnevale FA. A comparison between single and double-pump syringe changes of intravenous inotropic medications in children. *Dynamics*. 2004;15(4):10-4.
72. Morrice A, Jackson E, Farnell S. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: Part II—How safe is our practice? *Intensive Crit Care Nurs*. 2004;20(4):183-9.
73. Société Française de Pharmacie Clinique. Référentiel de pharmacie hospitalière. 2010.
74. Haines ST, Andrus MR, Badowski M, Bradbury MM, Canales AE, Cavanaugh JM, et al. Board Certification of Pharmacist Specialists. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11):1146-9.
75. Rudis MI, Cohen H, Cooper BE, Gonzalez III LS, Hassan E, Klem C, et al. Position paper on critical care pharmacy services. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2000;20(11):1400-6.
76. Norme Française NF S 90-251. Pousse-seringues - Caractéristiques de fonctionnement. 1986.
77. Norme Française ISO EN 7886-2. Seringues pour pousse-seringues. 1997.

78. Cazalaa JB, Fougère S, Barrier G. Appareils électriques de perfusion□: critères de choix et analyse comparative de 45 modèles disponibles en France. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13(3):336-49.
79. DIRECTIVE 93/42/CEE DU CONSEIL du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. JO 12.07.1993.
80. DIRECTIVE 2007/47/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides . JOUE 21.09.2007.
81. Tremblay M, Lessard MR, Trépanier CA, Nicole PC, Nadeau L, Turcotte G. Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions. *Can J Anaesth.* 2008;55(3):163-7.
82. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. 2011.
83. Conover WJ, Iman RL. Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics.* 1982;38(3):715-24.
84. Commission SFSTP. Validation des procédures analytiques quantitatives: Harmonistaion des procédures partie II - statitsiques. *Pharma pratiques.* 2006;16(1):30-60.
85. Cazalaa JB, Fougère S, Barrier G. Les appareils électriques de perfusion. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13(3):350-9.
86. Bartels K, Moss DR, Peterfreund RA. An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1156-61.
87. Moss DR, Bartels K, Peterfreund GL, Lovich MA, Sims NM, Peterfreund RA. An In Vitro Analysis of Central Venous Drug Delivery by Continuous Infusion: The Effect of Manifold Design and Port Selection. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1524-9.
88. Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM, Peterfreund RA. Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. *Crit. Care Med.* 2007;35(12):2792-8.
89. Girault F, Garrigue B, Dehu Y, Lejan A, Laborne F., Leblanc K, et al. Sessions orales infirmiers (2). *Réanimation.* 2011;20(0):247-50.
90. Popescu M, Vialet R, Loundou A, Peyron F, Buès-Charbit M. Imprecision of vancomycin prepared for intravenous administration at the bedside in a neonatal intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(10):726-9.
91. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet.* 1983;2(8352):741.



92. 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. *Anesth Analg*. 2012;114(2):328-32.
93. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.

# Annexes

## Le score IGS II : indice de gravité simplifié ou Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) d'après <sup>[91]</sup>

L'indice de gravité simplifié (IGS) est un système simplifié d'évaluation de la sévérité, créé par Le Gall et al. à partir d'une appréciation critique du premier système APACHE. Le choix des paramètres à coter présents dans la première version (IGS I), de même que le poids de ceux-ci, sont fondés sur l'arbitraire. L'IGS I comporte 14 paramètres, dont l'âge et l'état neurologique, avec une stratification de la classification de Glasgow. Le poids de chacun des paramètres peut varier de 0 à 4, leur cotation se faisant à partir des données les plus péjoratives survenant au cours des 24 premières heures passées dans le service de réanimation. La validation initiale de ce score s'est fait sur un panel de 679 malades admis dans huit services de réanimation, et s'est montrée aussi performante que l'APS. La mise à jour de l'IGS (IGS II) s'est cependant faite en utilisant les méthodes statistiques appropriées, permettant de tester la corrélation entre les variables entrant dans le score et la mortalité hospitalière, et de mieux préciser leur stratification et leur poids respectif. Le système final a conservé son approche pragmatique et comporte dorénavant **17 paramètres** dont le poids oscille entre 1 et 26. Il prend en compte le type d'entrée : chirurgicale, programmée ou urgente, ou médicale, et retient trois facteurs de gravité préexistants à l'entrée, que sont une maladie hématologique ou le sida, un cancer ou la présence de métastases. La définition des paramètres s'est effectuée sur un panel de 13 152 malades de réanimation, originaires de 12 pays différents, dont les États-Unis, et comprenant 137 unités de réanimation différentes. L'IGS 2 est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe. Le tableau ci-dessous représente la grille de calcul du score IGS II.

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge (an)											40							40-59			6069	7074	7579		> 80	
FC (b · min <sup>-1</sup> )			40													120-159		> 160								
PAS (mmHg)		> 70					7099				100120		> 200													
T (°C)											< 39				> 39											
PaO <sub>2</sub> /FI O <sub>2</sub> Si VA/CPAP				< 100	100-99	> 200																				
Durée L · j <sup>-1</sup>		< 0,5						0,5-0,99			1															
Urée mmol · L <sup>-1</sup> · g · L <sup>-1</sup>												< 10	0,6			10-29,90,6-1,79					> 30	1,8				
Globules blancs /1 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20											
Kaliémie mmol · l <sup>-1</sup>									< 3		3,0-4,9				> 5											
Natrémie mmol · L <sup>-1</sup>							< 125				125-144	145														
HCO <sub>3</sub> mmol · L <sup>-1</sup>						< 15			15-19		20															
Bilirubine mmol · L <sup>-1</sup> · mg · L <sup>-1</sup>												< 68,4	< 40			68,4-102					> 102	> 60				
Glasgow (points)		< 6	6 à 8			9 à 10					14-15															
Maladie chroniques																					Métastases	Hématologie			sida	
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médical		Chirurgie urgente							
Total																										

La définition des variables du tableau de calcul sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<b>Variable IGS II</b>	<b>Définition de la variable</b>
Age	Au dernier anniversaire
Fréquence cardiaque (battements/minute)	Noter la valeur la plus anormale pendant les 24 premières heures (bradycardie ou tachycardie) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'arrêt cardiaque (11 points)</li> <li>• la tachycardie (&gt; 160) (7 points)</li> </ul>
Pression artérielle systolique	Si la PAS varie de 60 à 205 mmHg, compter 13 points (correspondant à une PAS de 60)
Température centrale	Tenir compte de la température la plus élevée
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Prendre la valeur la plus basse du rapport. Si le malade n'est ni ventilé ni sous CPA : compter 0
Débit urinaire	Si le malade ne reste pas 24 heures, noter la diurèse totale observée pendant la durée de séjour et extrapoler la diurèse à 24 heures
Urée sanguine	Prendre la valeur la plus élevée en mmol/L ou g/L
Globules blancs	Prendre la valeur la plus anormale (haute ou basse). Diviser les chiffres donnés par 1000
Kaliémie – Natrémie – HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Prendre la valeur la plus anormale haute ou basse en mmol/L
Bilirubinémie	Noter la valeur la plus haute en mg/L ou en mol/L
Score de Glasgow	Prendre la valeur la plus basse des 24 heures, avant sédation. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation, par l'interrogatoire ou les données de l'observation
Type d'admission	Malade chirurgical : malade opéré, dans la semaine qui précède ou suit l'admission Malade programmé : malade dont l'intervention chirurgicale est prévue au moins 24 heures avant l'opération Malade non programmé : malade dont l'intervention chirurgicale n'était pas prévue 24 heures avant l'opération
Maladies chroniques : Sida, Hémopathies malignes, Cancers métastasés	Malade HIV + avec manifestations cliniques comme pneumocystose, Sacrome de Kaposi, lymphome, tuberculose ou infection à toxoplasme Lymphome, leucémie aigue, myélome multiple Prouvés par chirurgie, scanographie ou autre méthode

## Score SOFA (Score de Défaillance Organique)<sup>[93]</sup>

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 100 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 50 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 20 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Syst. Nerveux Cent. GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440  ou < 500 ml/jour	> 440  ou < 200 ml/jour
Total = .....					

Organe	0	1	2	3	4
Respiratoire	20%	27%	32%	46%	64%
Cardiovasculaire	22%	32%	55%	55%	55%
Coagulation	35%	35%	35%	64%	64%
Système nerveux	26%	35%	46%	56%	70%
Foie	32%	34%	50%	53%	56%
Rénal	25%	40%	46%	56%	64%

Mortalité en % selon le score et l'organe atteint (1643 malades)