

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 9 septembre 2016  
Par Mlle Sarah Lançon**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION DE LA NORADRENALINE EN  
SERVICE DE REANIMATION AU CENTRE HOSPITALIER DE BETHUNE, ESSAIS  
IN VITRO ET SUIVI IN VIVO**

---

**Membres du jury :**

**Président :** **M. le Professeur Bertrand DECAUDIN**  
Professeur des Universités en Pharmacie Galénique, Faculté des  
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université Lille 2  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et  
Universitaire de Lille

**Assesseur(s) :** **M. le Professeur Frédéric MARCON**  
Maître de Conférences Universitaire en Pharmacocinétique et  
Pharmacie Galénique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne à Amiens  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire  
d'Amiens

**Mme. le Docteur Catherine LAFFONT**  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Service de Pharmacie, Centre  
Hospitalier de Béthune

**M. le Docteur Vincent DELERUE**  
Médecin Praticien Hospitalier, Service de Réanimation, Centre  
Hospitalier de Béthune



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury de mémoire. Vous m'avez également permis de réaliser la partie expérimentale de ce travail de thèse au sein de votre laboratoire de recherche. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Madame le Docteur Catherine LAFFONT,**

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de thèse. Pour votre soutien, vos conseils et votre disponibilité au cours de l'élaboration de cette thèse, et pour votre gentillesse, un grand MERCI.

### **A Monsieur le Professeur Frederic MARCON,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de prendre part à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma considération la plus grande.

### **A Monsieur le Docteur Vincent DELERUE,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir accueilli dans votre service, de l'intérêt que vous avez porté à ce travail, de votre implication et de votre disponibilité.

### **A Madame le Docteur Aude NOLLET,**

Pour m'avoir accompagné dans ce travail et pour tout le temps conséquent que tu y as consacré. Pour ton soutien, tes conseils, ton implication, ton écoute, un immense merci et toute ma reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Stéphanie GENAY,**

Je te remercie de m'avoir encadré dans la réalisation de la partie expérimentale de ce travail de thèse.

**A toute l'équipe de réanimation du CH de Béthune,** pour votre accueil, votre aide et votre disponibilité. Je tiens à remercier plus particulièrement Maryline pour son aide précieuse. Sans toi, ce travail n'aurait sans doute pas abouti.

A ma mère, une personne exceptionnelle que j'admire pour sa force et son courage. Tu t'es toujours battue pour nous donner un avenir heureux. J'aurai tant voulu partager ce moment si spécial avec toi. Je te dédie cette thèse.

A ma sœur, merci pour ta joie de vivre et ton enthousiasme à toute épreuve.

A mon père, merci pour ton soutien et tes encouragements.

A toute ma famille, merci pour votre soutien sans faille dans les bons comme dans les mauvais moments.

A Sandrine, une de mes plus belles rencontres au cours de cet internat. Merci d'avoir été là pour moi quand j'en ai eu besoin. Ton soutien, ta gentillesse et ta bonne humeur m'ont remonté le moral plus d'une fois !

A Morgane, Julie et Fabienne, pour tous ces bons moments partagés ensemble et pour votre soutien.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES .....	9
LISTE DES TABLEAUX .....	10
LISTE DES ABREVIATIONS .....	11
Introduction.....	12
I. Généralités.....	14
A. La Noradrénaline .....	14
1. Propriétés pharmacologiques .....	14
2. Indications en réanimation .....	15
3. Les règles d'administration.....	17
B. Facteurs influençant la cinétique de délivrance de la noradrénaline .....	19
1. Impact des dispositifs médicaux de perfusion.....	19
2. Impact des modalités d'administration .....	20
a. Impact du temps de latence au démarrage du PSE .....	20
b. Impact de la concentration de la solution de noradrénaline .....	20
c. Impact de la présence d'un vecteur .....	21
II. Contexte au Centre Hospitalier de Béthune .....	22
III. Evaluation in vitro des modalités d'administration de la noradrénaline .....	23
A. Matériels et Méthodes .....	23
1. Produits.....	23
2. Matériels .....	23
3. Caractéristiques des montages étudiés .....	25
4. Analyse spectrophotométrique Ultraviolet (UV) - Visible.....	25
5. Paramètre évalué.....	26
6. Protocole expérimental .....	27
7. Statistiques .....	29
B. Résultats .....	29
1. Les montages.....	29
2. Analyse du temps T1 .....	31
a. Influence du montage de la ligne de perfusion .....	31
b. Influence de la concentration de la solution de noradrénaline .....	31
c. Influence du débit du vecteur .....	33
3. Détermination de la combinaison optimale .....	34
C. Discussion.....	35
IV. Etude in vivo : évaluation de l'impact de la mise en place du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline.....	39
A. Patients et méthodes.....	39
1. Type d'étude.....	39
2. Lieu de l'étude .....	39
3. Objectifs de l'étude .....	39
a. Objectif principal.....	39
b. Objectif secondaire .....	40
4. Critères d'évaluation .....	40
5. Déroulement pratique .....	41



6.	Durée de l'étude .....	42
7.	Population.....	43
a.	Critère d'inclusion.....	43
b.	Critères d'exclusion .....	43
c.	Modalités de recrutement .....	43
8.	Recueil des données .....	43
a.	Caractéristiques des patients .....	43
b.	Motif de prescription de la noradrénaline .....	44
c.	Prise en charge hémodynamique .....	44
9.	Statistiques .....	44
B.	Résultats .....	45
1.	Description de la population .....	45
2.	Délai de stabilisation au démarrage de la noradrénaline .....	48
3.	Caractérisation de la réponse hémodynamique .....	49
a.	Temps de latence au démarrage des PSE.....	49
b.	Incidents hémodynamiques.....	50
C.	Discussion.....	51
V.	Conclusion .....	57
	BIBLIOGRAPHIE .....	58
	ANNEXE.....	63

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Structure chimique de la noradrénaline. ....	14
<b>Figure 2.</b> Relation théorique entre le flux et le débit sanguin d'organe. ....	16
<b>Figure 3.</b> Prolongateur muni d'un robinet 3 voies. ....	24
<b>Figure 4.</b> a) Prolongateur intermédiaire et 4b) Ligne de perfusion proximale .....	24
<b>Figure 5.</b> Spectre ultraviolet d'une solution de noradrénaline à 100 µg/ml dans du NaCl 0,9% entre 200 et 300 nm. ....	26
<b>Figure 6.</b> Définition du temps T1. ....	27
<b>Figure 7.</b> Schéma du montage 1 associé à la ligne de perfusion standard. ....	28
<b>Figure 8.</b> Schéma des montages 2 à 5 associés à la ligne de perfusion optimisée. ....	28
<b>Figure 9.</b> Courbes moyennes d'évolution du débit massique de noradrénaline en fonction du temps selon les montages de perfusion de noradrénaline. ....	30
<b>Figure 10.</b> Evolution des débits massiques moyens de la noradrénaline selon les montages 2 et 3. ....	32
<b>Figure 11.</b> Evolution du débit massique de la noradrénaline selon les montages 2 et 4. ....	33
<b>Figure 12.</b> Evolution du débit massique de la noradrénaline selon les montages 2, 3, 4 et 5. ....	34
<b>Figure 13.</b> Définition des paramètres étudiés selon l'évolution de la PAM en fonction du temps. ....	41
<b>Figure 14.</b> Schéma du montage standard d'administration de la noradrénaline. ....	42
<b>Figure 15.</b> Schéma du montage optimisé d'administration de la noradrénaline. ....	42
<b>Figure 16.</b> Evolution de la PAM des patients en fonction du temps selon le protocole standard ou optimisé d'administration de la noradrénaline. ....	48

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1.</b> Caractéristiques des différents montages évalués in vitro. ....	25
<b>Tableau 2.</b> Temps pour atteindre le temps T1 selon les montages 1 et 2.....	31
<b>Tableau 3.</b> Temps d'obtention du temps T1 selon les montages 2 et 3. ....	32
<b>Tableau 4.</b> Temps d'obtention du temps T1 selon les montages 2 et 4. ....	33
<b>Tableau 5.</b> Temps d'obtention du temps T1 selon les montages 2, 3, 4 et 5.....	34
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques générales de la population.....	46
<b>Tableau 7.</b> Motifs de prescription de la noradrénaline. ....	46
<b>Tableau 8.</b> Caractéristiques associées à l'administration de la noradrénaline. ....	47
<b>Tableau 9.</b> Mortalité et durée moyenne de séjour en réanimation.....	47
<b>Tableau 10.</b> Délai de stabilisation de la PAM en fonction du protocole standard et optimisé d'administration de la noradrénaline.....	49
<b>Tableau 11.</b> Temps de latence au démarrage des PSE selon les protocoles standard et optimisé d'administration de la noradrénaline. ....	49
<b>Tableau 12.</b> Présence d'un incident hémodynamique à l'instauration de la noradrénaline. ....	50
<b>Tableau 13.</b> Caractérisation des incidents hémodynamiques.....	50

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

CH	Centre Hospitalier
CVC	Cathéter veineux central
G	Gauge
HAS	Haute Autorité de Santé
IGS II	Indice de gravité simplifié
IMC	Indice de masse corporelle
MAO	Mono-amine oxydase
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
PE	Polyéthylène
PSE	Pousse-seringue électrique
PVC	Polychlorure de vinyle
R3V	Robinet 3 voies
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
UV	Ultraviolet

## Introduction

La perfusion intraveineuse se définit 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, contenue dans un récipient et transférée au moyen d'un dispositif approprié au système veineux du patient.

En réanimation, les médicaments sont principalement perfusés via des cathéters veineux centraux (CVC) multivoies. Ces dispositifs permettent un accès direct à une veine de gros calibre autorisant l'administration de solutés hypertoniques irritants et de la nutrition parentérale.

L'administration de plusieurs médicaments de façon simultanée sur une même voie du CVC est souvent inévitable, liée à la polymédication des patients. Les montages de perfusion sont alors dits complexes et se composent généralement pour chaque voie du CVC d'une ligne de perfusion principale permettant l'administration d'une base d'hydratation ou le maintien de la perméabilité de la voie, et d'une ou plusieurs lignes secondaires en dérivation, pour l'administration des médicaments.

Le choix des dispositifs composants le montage de perfusion complexe est crucial car il influence la fiabilité et la précision de délivrance des thérapeutiques. En effet, des études ont montré que la structure des dispositifs de perfusion pouvait provoquer des perturbations dans l'administration des médicaments et avoir des conséquences cliniques importantes en termes d'efficacité et de tolérance, notamment en cas d'administration de médicaments à marge thérapeutique étroite (1–3).

Au sein du service de réanimation du Centre Hospitalier (CH) de Béthune, une démarche pluridisciplinaire a été engagée afin d'optimiser et de sécuriser l'administration des médicaments par voie veineuse centrale via la mise en place de nouvelles lignes de perfusion principales. C'est dans ce contexte que nous avons été sollicités pour optimiser l'administration d'un médicament couramment perfusé sur la voie proximale du CVC : la noradrénaline.

Bien qu'utilisée quotidiennement au sein des services de soins intensifs et de réanimation, la noradrénaline ne bénéficie d'aucune recommandation concernant ses modalités d'administration. Or, sa marge thérapeutique étroite fait qu'une mauvaise maîtrise des conditions d'administration de ce médicament peut entraîner une instabilité hémodynamique potentiellement délétère pour le patient (4–6).

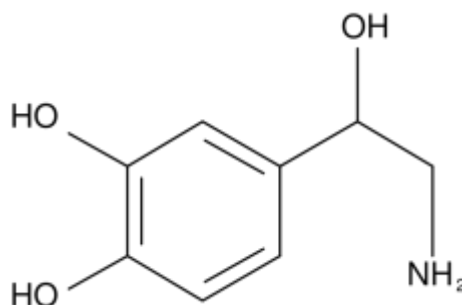
L'objectif de ce travail de thèse est d'optimiser l'administration de la noradrénaline au sein du service de réanimation du CH de Béthune. Dans un premier temps, nous essayerons de déterminer les modalités optimales d'administration de la noradrénaline grâce à une étude *in vitro*. Cette étude sera également l'occasion d'évaluer la nouvelle ligne de perfusion proximale. Dans un second temps, nous évaluerons l'impact de la mise en place d'un protocole optimisé d'administration de la noradrénaline sur la stabilisation hémodynamique des patients à l'instauration du traitement.

# I. Généralités

## A. La Noradrénaline

### 1. Propriétés pharmacologiques

La noradrénaline (ou norépinephrine) est une amine sympathomimétique naturelle d'origine endogène. Elle est principalement synthétisée au niveau du système nerveux sympathique où elle joue le rôle de neurotransmetteur et au niveau de la glande médullosurrénale d'où elle est libérée dans la circulation sanguine pour jouer le rôle d'hormone circulante (7,8). La noradrénaline partage avec la dopamine et l'adrénaline une structure chimique commune composée d'un noyau pyrocatechol associé à une chaîne latérale azotée, caractéristique de la famille des catécholamines (Figure1).



**Figure 1.** Structure chimique de la noradrénaline.

Les catécholamines agissent par stimulation des récepteurs adrénergiques, avec une affinité variable selon leur structure chimique (8,9). Concernant la noradrénaline, elle possède un puissant effet agoniste des récepteurs  $\alpha$ , un effet agoniste modéré des récepteurs  $\beta$ -1 et un faible effet agoniste des récepteurs  $\beta$ -2 (9,10). Cliniquement, cela se traduit par un effet cardiaque inotrope positif à faible dose et par une augmentation des résistances vasculaires périphériques à dose plus élevée responsable de l'augmentation de la tension artérielle et d'une bradycardie réflexe chez le sujet normotendu (11,12). Les puissants effets vasoconstricteurs de la noradrénaline peuvent se compliquer d'effets ischémiques, notamment au niveau des circulations locales rénale, hépatique, splanchnique et cutanée (8,12,13).

D'autres effets indésirables tels que des arythmies ventriculaires, une tachycardie, une hypertension artérielle et une hyperglycémie sont également décrits de façon dose-dépendante (12,14,15).

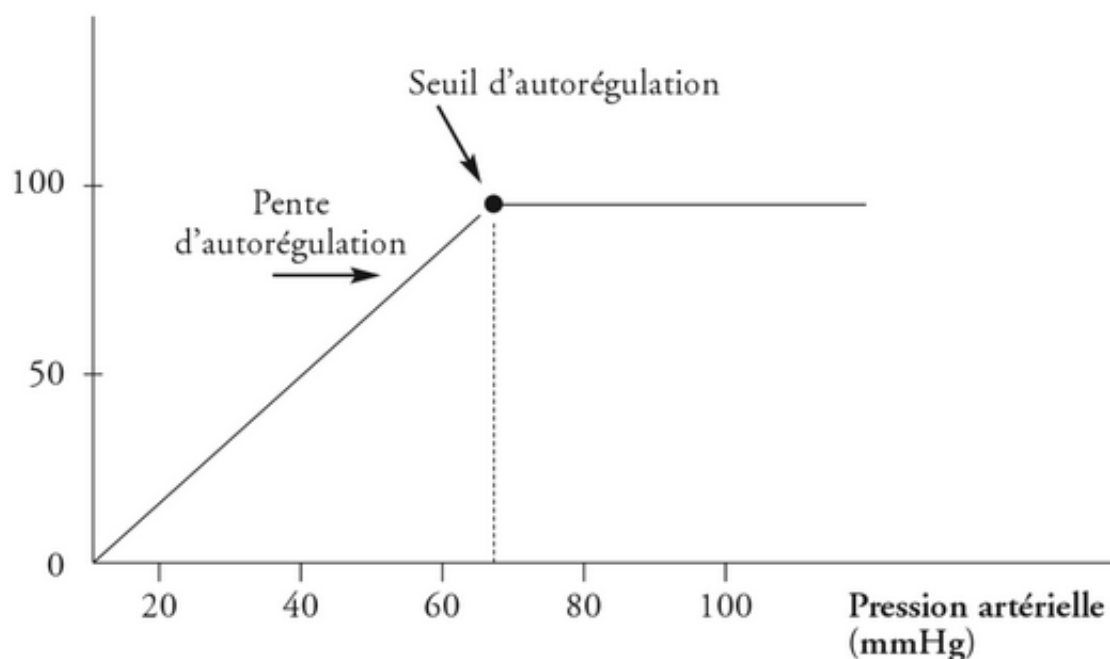
La pharmacocinétique de la noradrénaline se caractérise par une métabolisation rapide par dégradation enzymatique par la mono-amine oxydase (MAO) ou par recapture au niveau des terminaisons nerveuses (8,16,17). Ceci explique sa demi-vie très courte de l'ordre de 2 à 3 minutes. Les métabolites sont ensuite éliminés sous forme inactive par voie rénale (16).

Chez les patients de réanimation, les données pharmacocinétique et pharmacodynamique associées à l'administration de la noradrénaline sont peu nombreuses. Une étude menée dans une population spécifique de traumatisés crâniens a montré qu'il existait une relation linéaire entre la dose de noradrénaline perfusée et les concentrations sanguines mesurées, suggérant ainsi une cinétique de premier ordre basée sur un modèle mono-compartimental (18). Par contre, les effets hémodynamiques observés n'étaient pas liés à la dose perfusée ou aux concentrations sanguines mesurées, soulignant une importante variabilité inter-individuelle.

## **2. Indications en réanimation**

L'administration d'amines vasopressives peut être nécessaire pour augmenter durablement la pression artérielle, préserver les flux sanguins cérébraux et coronaires et rétablir une pression de perfusion tissulaire adéquate (19). En effet, chez le sujet sain, la perfusion des organes est maintenue constante par un mécanisme d'autorégulation pour des fourchettes de pression artérielle moyenne (PAM) allant de 60 à 100 mmHg. Lorsque la PAM passe en dessous du seuil d'autorégulation, généralement situé entre 60-65 mmHg, la pression de perfusion des organes devient dépendante du niveau de PAM et diminue de façon linéaire avec la baisse de la PAM (Figure 2).





**Figure 2.** Relation théorique entre le flux et le débit sanguin d'organe.

En réanimation, les situations d'urgence hypotensive sont principalement observées au cours des états de choc. Ces états se définissent par une défaillance aiguë du système cardio-circulatoire et associent habituellement une hypotension artérielle, une tachycardie, une oligurie, des troubles de conscience, une tachypnée et une acidose métabolique (20). Quatre grands mécanismes peuvent être à l'origine d'un état de choc : une hypovolémie, une défaillance myocardique, une obstruction du lit vasculaire et des anomalies distributives. Quel que soit le mécanisme prédominant, l'insuffisance circulatoire en résultant est responsable d'une hypoperfusion tissulaire pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale, voire au décès du patient (21). La prise en charge de la défaillance hémodynamique au cours d'un état de choc est une urgence vitale (22). Le traitement initial repose sur un remplissage vasculaire par des solutés cristalloïdes ou colloïdes, sauf en cas d'insuffisance cardiaque gauche. Une fois l'hypovolémie corrigée, des amines vasopressives peuvent être utilisées.

L'efficacité de la noradrénaline a principalement été démontrée dans la prise en charge des patients en état de choc septique. Comparée à la dopamine, elle serait plus efficace dans la restauration d'une PAM minimale, elle permettrait également d'améliorer la perfusion splanchnique et rénale, de limiter le risque de survenue d'effets indésirables (tachycardie et arythmie) et de diminuer la mortalité (23–26). Les recommandations nationales et internationales préconisent d'instaurer

la noradrénaline lorsque l'expansion volémique n'a pas été suffisante, pour restaurer et maintenir une PAM supérieure à 65 mmHg dans les six premières heures de la prise en charge du patient (27). Le traitement par noradrénaline peut également être démarré d'emblée en cas de pression artérielle systolique (PAS) < 70 mmHg ou de pression artérielle diastolique (PAD) < 40 mmHg, afin de limiter le risque de désamorçage de la pompe cardiaque (28).

Le recours à la noradrénaline est également recommandée au cours du choc hémorragique, si une hypotension artérielle persiste (PAS < 80 mmHg) après avoir débuté un remplissage vasculaire (29). Par rapport au seul remplissage vasculaire, les études expérimentales rapportent un bénéfice à l'emploi précoce de vasopresseurs purs ayant le minimum d'effet inotrope positif (30). D'autre part, une étude comparant l'utilisation de la noradrénaline à la dopamine chez des patients présentant un choc hémorragique a montré une équivalence des deux agents, mais une fréquence plus élevée des arythmies cardiaques chez les patients traités par dopamine (24).

Enfin, la noradrénaline peut être utilisée pour maintenir la pression de perfusion cérébrale chez les patients traumatisés crâniens souffrant d'une hypotension lié à un événement cérébral ou une blessure de la moelle épinière, ou encore pour traiter une hypotension artérielle associée à un surdosage avec des médicaments antihypertenseurs ou dépresseurs du système nerveux central (9,15).

### **3. Les règles d'administration**

La noradrénaline exogène est administrée sous forme de bitartrate en solution pour injection intraveineuse, correspondant à 1mg de noradrénaline base pour 1ml de solution (16). Elle doit obligatoirement être diluée dans une solution de NaCl 0,9% ou de glucose 5% et ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments dans la même seringue. La stabilité de la solution de noradrénaline a été démontrée jusqu'à 7 jours à 25°C, à la lumière (31). Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement.

Chez l'adulte, la posologie initiale recommandée est de 0,1 à 0,3 µg/kg/min de tartrate de noradrénaline (16). Des doses atteignant 3 à 5 µg/kg/min sont parfois utilisées dans le traitement du choc septique ou du choc hémorragique. Selon la réponse clinique du patient, la dose est ensuite titrée jusqu'à l'effet désiré (11).

Il n'existe pas de recommandation quant à l'adaptation posologique de la noradrénaline chez l'obèse. Rasodevitch et al ont récemment comparé les doses de noradrénaline administrées chez des patients obèses et non-obèses ayant présenté un choc septique (32). Ils ont mis en évidence que la dose rapportée au poids était plus faible dans le groupe de patients obèses et que les doses totales de noradrénaline administrées étaient similaires entre les deux groupes de patients. Chez le patient obèse, Rasodevitch et al. recommandent donc de ne pas adapter la posologie au poids réel du patient mais d'effectuer une titration en fonction de l'effet attendu et observé.

Avant l'instauration de la noradrénaline, un monitoring invasif de la pression artérielle doit obligatoirement être mis en place afin de faciliter une prise de décision immédiate pour ajuster le débit de perfusion aux effets hémodynamiques observés (15,16,33). Le monitoring hémodynamique est généralement effectué à partir d'un cathéter artériel qui permet une mesure précise et reproductible de la pression artérielle en continue (34). Lorsque le patient est réfractaire au traitement ou lorsqu'il bénéficie de l'administration concomitante de plusieurs inotropes, d'autres dispositifs de monitoring plus avancés peuvent également être utilisés comme le système PiCCO® (Pulse Indicator Contour Cardiac Output), qui repose sur la thermodilution transpulmonaire et l'analyse du contour de l'onde de pouls (12,15). Au cours du traitement, une surveillance de l'électrocardiogramme, de la kaliémie, de la glycémie, de la diurèse, du statut neurologique et de l'état de la peau sont également recommandés (15).

L'utilisation d'un CVC et en particulier de la voie proximale sur les CVC multivoies est recommandée afin d'assurer une délivrance rapide de la noradrénaline et de limiter le risque d'extravasation et de nécrose tissulaire (14,35). L'utilisation d'une voie veineuse périphérique n'est tolérée qu'en cas d'absence de voie centrale, pour une courte durée. Enfin, l'administration de la noradrénaline via un dispositif de perfusion continue type pousse-seringue électrique (PSE) est préconisée, afin de maintenir une concentration plasmatique constante (35).

## **B. Facteurs influençant la cinétique de délivrance de la noradrénaline**

De nombreux paramètres tel que le montage de la ligne de perfusion, la concentration de la solution de noradrénaline ou encore la présence d'un vecteur influencent la cinétique de délivrance de la noradrénaline et peuvent conduire à la survenue d'incidents hémodynamiques majeurs s'ils ne sont pas maîtrisés (32). Pour autant, ces paramètres ne bénéficient d'aucune recommandation et chaque service de réanimation est amené à envisager seul la combinaison de ces paramètres lui semblant la plus appropriée.

### **1. Impact des dispositifs médicaux de perfusion**

Les caractéristiques des dispositifs médicaux utilisés dans le montage de perfusion peuvent avoir un impact sur la cinétique de délivrance des thérapeutiques. L'un des principaux paramètres à prendre en compte est le volume résiduel, défini comme le volume total de la ligne de perfusion. Lovich et al. ont montré que le retard à l'administration d'un médicament lors de son instauration ou suite à une variation de débit était directement lié au volume résiduel (36,37). Ils ont proposé deux modèles d'écoulement des fluides qui prédisent tous deux un temps de latence à l'obtention d'un état d'équilibre proportionnel au volume résiduel et inversement proportionnel au débit total de perfusion (36). Par ailleurs, Decaudin et al. et Lannoy et al. ont comparé l'administration d'un médicament via deux dispositifs de perfusion : un dispositif classique de 6,16 ml de volume résiduel et un dispositif optimisé de 0,046ml de volume résiduel comprenant une valve anti-retour (1,2). Les deux études ont été effectuées en condition de multiperfusion, correspondant à l'administration de plusieurs médicaments de façon simultanée. Les résultats ont mis en évidence que l'utilisation de la ligne de perfusion de faible volume résiduel permettait de réduire de 5 minutes le temps pour atteindre l'état d'équilibre à l'instauration du traitement et après des variations de débit. D'autre part, la présence de la valve anti-retour permettait d'augmenter la précision de la quantité de médicament délivrée. Ces résultats confirment la relation existante entre le volume résiduel du montage de perfusion et le temps pour atteindre l'état d'équilibre à l'instauration d'un traitement ou suite à des variations de débits. Cependant, cette

relation n'est pas strictement linéaire et d'autres paramètres tels que le diamètre des tubulures et la géométrie des accès seraient également à prendre en compte (35,36).

## **2. Impact des modalités d'administration**

### **a. Impact du temps de latence au démarrage du PSE**

L'utilisation de PSE permet l'administration de thérapeutiques à des débits très précis. Selon la norme NF S 90-251, la marge d'erreur tolérée sur le débit délivré lors de l'utilisation de seringues recommandées est de 3%. De ce fait, les PSE sont recommandés pour l'administration des médicaments à marge thérapeutique étroite, ou pour les médicaments nécessitant une durée d'administration maîtrisée.

L'un des principaux inconvénients de ces dispositifs est l'existence d'un temps de latence au démarrage, pour atteindre le débit attendu. Ce retard est lié à des lacunes mécaniques entre le piston de la seringue et la zone d'enclenchement du piston sur le pousse-seringue, ainsi qu'au jeu dans les engrenages (38). Afin de réduire ce temps de latence, il est recommandé de purger l'ensemble de la tubulure de façon automatique, à l'aide de la fonction purge/bolus du pousse-seringue (39,40). Cette manipulation préalable permettrait ainsi de réduire significativement de 2 à 10 fois le délai de latence au démarrage du PSE (41).

### **b. Impact de la concentration de la solution de noradrénaline**

L'influence de la concentration de la solution de noradrénaline sur la cinétique de délivrance de cette thérapeutique a été très peu étudiée dans la littérature scientifique. Genay et al. ont évalué la perfusion de trois solutions de noradrénaline concentrées à 0,2 mg/ml, 0,5 mg/ml et 1 mg/ml (42). Pour chacun des essais, la noradrénaline était administrée via une tubulure simple à un débit de 1 mg/h. Le temps pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique de la noradrénaline à l'instauration du traitement était significativement diminué avec la perfusion des solutions de noradrénaline concentrées à 0,2 mg/ml ou 0,5 mg/ml. D'autre part, la courbe d'évolution du débit massique de la perfusion de la solution de noradrénaline concentrée à 1 mg/ml présentait des irrégularités.

La précision des PSE est amoindrie lorsque les débits de perfusion sont trop faibles ( $< 1$  ml/h) (43), ce qui peut aboutir à des perturbations de la quantité de médicament délivrée. En cas de faible dose de noradrénaline, il est donc préférable d'administrer des solutions plus diluées afin d'augmenter la rapidité et la précision de délivrance de ce médicament.

### c. Impact de la présence d'un vecteur

Genay et al. ont évalué l'impact de l'utilisation d'un vecteur à l'instauration d'un traitement par noradrénaline chez des patients en état de choc septique (44). Ils ont comparé l'administration de la noradrénaline à un débit de 2 ml/h via trois montages de perfusion :

- un prolongateur simple directement connecté à la voie centrale ;
- une ligne de perfusion tri-lumière de faible volume résiduel associée à un vecteur à un débit de 5 ml/h ;
- une ligne de perfusion tri-lumière de faible volume résiduel associée à un vecteur à un débit de 8 ml/h.

Le temps pour atteindre et maintenir l'état d'équilibre de la PAM était significativement plus court lorsque la noradrénaline était administrée en association à un vecteur. L'ajout d'un vecteur permet d'augmenter le débit total de perfusion et par conséquent, de diminuer le temps de latence pour atteindre l'état d'équilibre. Par contre, Genay et al. n'ont pas mis en évidence de différence significative entre la perfusion du vecteur à un débit 5 ml/h ou 8 ml/h.

## II. Contexte au Centre Hospitalier de Béthune

Le service de réanimation du Centre Hospitalier de Béthune est un service de réanimation polyvalente comprenant 11 lits.

Au sein du service, l'administration de la noradrénaline ne bénéficie pas de protocole spécifique. En pratique, la noradrénaline est perfusée sur la voie proximale du CVC via un prolongateur muni d'un robinet 3 voies (prolongateur R3V) de 100 cm de longueur et 7 ml de volume résiduel. La solution de noradrénaline est diluée à 1 mg/ml et son administration est associée à la perfusion d'une solution de glucose 5% à un débit de 3,3 ml/h, constituant le vecteur.

Lors de l'instauration du traitement, deux techniques spécifiques sont utilisées :

- La technique dite « de la bulle » : cette technique consiste à créer une bulle d'air lors de la connexion de la tubulure du PSE de la noradrénaline au robinet 3 voies du prolongateur, et à pousser la bulle d'air jusqu'à l'entrée de la voie centrale en purgeant manuellement le prolongateur avec la seringue de noradrénaline. La seringue de noradrénaline est ensuite installée sur le PSE et la perfusion est débutée ;
- La technique de la multiplication des débits : les débits de noradrénaline et du vecteur sont multipliés par 10 au démarrage du traitement, et ce jusqu'à ce que la tension artérielle commence à augmenter.

Il n'y a pas de protocole préconisant l'utilisation de l'une ou l'autre de ces deux techniques. Le choix est dépendant du médecin et de l'infirmier réalisant l'instauration du traitement.

Les praticiens du service rapportent la présence fréquente d'incidents hémodynamiques à l'instauration du traitement, suggérant que les conditions d'administration de la noradrénaline ne sont pas optimales.

A l'occasion de la mise en place de nouvelles lignes de voie veineuse centrale au sein du service, une ligne proximale de faible volume résiduel a été mise au point avec le fournisseur ICU medical. Cette ligne de perfusion présente une structure originale avec un système d'accès en Y, qui n'a pas fait l'objet d'étude concernant son influence sur la cinétique de délivrance des thérapeutiques.

### **III. Evaluation *in vitro* des modalités d'administration de la noradrénaline**

L'étude *in vitro* a pour objectif d'évaluer l'influence de la ligne de perfusion, de la concentration de la solution de noradrénaline et du débit du vecteur sur le temps pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique de la noradrénaline à l'instauration du traitement, et de déterminer la combinaison permettant une d'administration optimale de la noradrénaline via la nouvelle ligne de perfusion proximale.

#### **A. Matériels et Méthodes**

##### **1. Produits**

Pour cette étude, une solution d'un litre de bitartrate de noradrénaline (noradrénaline®, Renaudin, Ixassou, France) concentrée à 200µg/ml et diluée à l'aide d'une solution salée isotonique (NaCl 0,9%, Maco Pharma, Tourcoing, France) a été préparée. Du fait de la stabilité de la solution démontrée jusqu'à 7 jours à température ambiante et de la durée de l'étude qui était de 5 jours, la même solution de noradrénaline a été utilisée pour tous les essais (45).

Le vecteur utilisé était une solution salée isotonique (NaCl 0,9%, Maco Pharma, Tourcoing, France).

##### **2. Matériels**

La noradrénaline et le vecteur étaient perfusés dans des seringues de 50 ml (Plastipack, BD, Le-Pont-de-Claix, France) au moyen de pousse-seringues électriques (Alaris GH et CC, Carefusion, Voisins-le-Bretonneux, France) via deux lignes de perfusion :

- La ligne de perfusion standard (Figure 3), constituée d'un prolongateur R3V en polychlorure de vinyle (PVC) (Doran International, Toussieu, France) et caractérisé par une longueur de 100 cm, un diamètre interne de 1,5 mm et un volume résiduel de 7 ml.





**Figure 3.** Prolongateur muni d'un robinet 3 voies.

- La ligne de perfusion optimisée (Figure 4), constituée d'un premier prolongateur de faible volume résiduel correspondant à la ligne de perfusion proximale et comportant 2 sites d'accès en Y et 1 site d'accès terminal en PVC (ICU Medical, Paris, France) et d'un second prolongateur en PVC muni d'une valve bidirectionnelle à son extrémité proximale (ICU Medical, Paris, France). Le premier prolongateur est caractérisé par une longueur de 44 cm, un diamètre interne de 1,2 mm, un volume résiduel de 0,7 ml, la présence de valves bidirectionnelles à chaque accès et la présence d'un système anti-retour intégré au niveau des 2 sites d'accès en Y. Le second prolongateur est caractérisé par une longueur de 10 cm, un diamètre interne de 2,3 mm et un volume résiduel de 0,6 ml. En pratique, ce deuxième prolongateur est placé de façon intermédiaire entre le CVC et la ligne de perfusion proximale afin d'être inclus dans le pansement en portefeuille du CVC, de sécuriser l'accès au CVC et de faciliter le renouvellement des lignes.



a)



b)

**Figure 4.** a) Prolongateur intermédiaire et 4b) Ligne de perfusion proximale

Les seringues de noradrénaline et du vecteur étaient raccordées à la ligne de perfusion principale via des prolongateurs de PSE en PE/PVC coextrudé (Cair LGL,

Civrieux d'azergues, France) caractérisés par une longueur de 150 cm, un diamètre interne de 1 mm et un volume résiduel de 1,2 ml.

Enfin, dans le cadre de l'étude *in vitro*, la ligne de perfusion principale était reliée à un cathéter veineux périphérique connecté à l'entrée d'une microcuve à flux continu du spectrophotomètre Ultraviolet (UV) – Visible, de telle sorte que le volume total mime le volume d'une voie proximale 16 gauges (G).

### 3. Caractéristiques des montages étudiés

Les caractéristiques des différents montages évalués sont représentées dans le tableau ci-dessous :

Montage	Ligne de perfusion	Concentration théorique de la solution de noradrénaline	Débit de la noradrénaline	Débit du vecteur
1	Standard	1 mg/ml	1 ml/h	3,3 ml/h
2	Optimisée	1 mg/ml	1 ml/h	3,3 ml/h
3	Optimisée	0,5 mg/ml	2 ml/h	3,3 ml/h
4	Optimisée	1 mg/ml	1 ml/h	6 ml/h
5	Optimisée	0,5 mg/ml	2 ml/h	6 ml/h

**Tableau 1.** Caractéristiques des différents montages évalués *in vitro*.

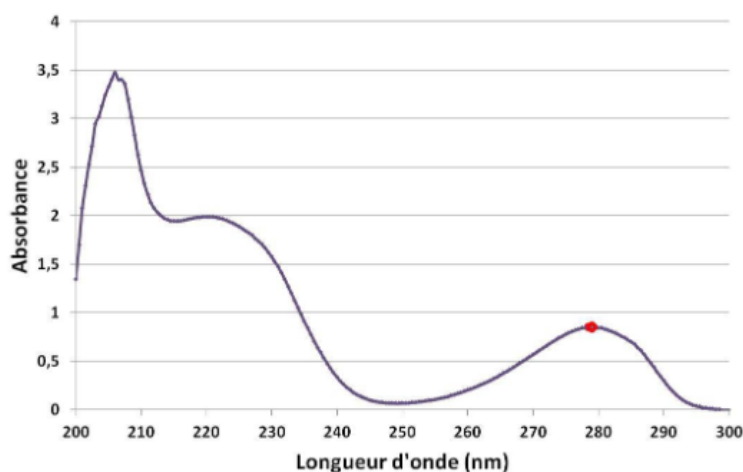
Le montage 1 représente le montage classiquement utilisé dans le service de réanimation du CH de Béthune pour l'administration de la noradrénaline.

Les montages 2 à 5 permettent d'évaluer l'influence de la ligne de perfusion, de la concentration de la solution de noradrénaline et du débit du vecteur sur la cinétique de délivrance de la noradrénaline.

### 4. Analyse spectrophotométrique Ultraviolet (UV) - Visible

Tous les montages ont été analysés au moyen d'un spectrophotomètre UV-visible (2450, Shimadzu, France) en mode cinétique associé à une microcuve à flux continu de 200µl (Hellma, France). Le spectrophotomètre UV-visible était piloté informatiquement par le logiciel UV-probe.

La mesure de l'absorbance de la noradrénaline a été effectuée à sa longueur d'onde spécifique de 279 nm (Figure 5).



**Figure 5.** Spectre ultraviolet d'une solution de noradrénaline à 100 µg/ml dans du NaCl 0,9% entre 200 et 300 nm.

La mesure de l'absorbance était déclenchée au démarrage des perfusions de noradrénaline et du vecteur et les données étaient collectées toutes les 10 secondes.

La gamme de linéarité a préalablement été validée analytiquement par Genay et al. pour des concentrations comprises entre 6,25 et 200µg/ml de noradrénaline diluée dans du serum salé isotonique (45). Comme les solutions de noradrénaline concentrées à 0,5 mg/ml et 1 mg/ml dépassent les conditions analytiques, l'utilisation d'une solution de noradrénaline concentrée à 200 µg/ml a été choisie pour réaliser tous les essais.

La droite de régression linéaire déterminée à l'issue de la validation de la gamme d'étalonnage était la suivante :

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

Cette droite a permis de lier l'absorbance mesurée par le spectrophotomètre à la concentration de la noradrénaline.

## 5. Paramètre évalué

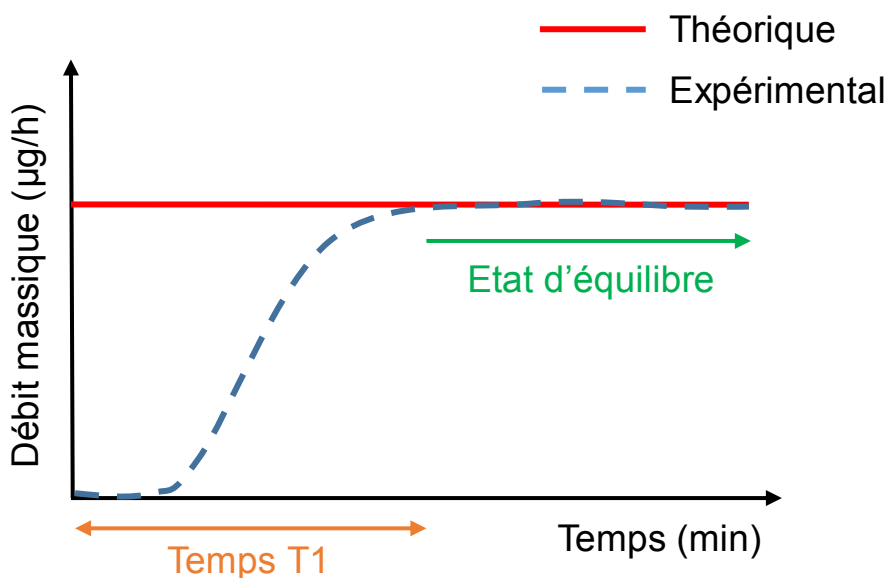
La cinétique de délivrance d'un médicament, ou débit massique, est définie comme la quantité de médicament délivrée au patient, en sortie de cathéter, par

unité de temps (exprimé en  $\mu\text{g/h}$ ). A l'état d'équilibre, le débit massique est caractérisé par une valeur au plateau correspondant à la quantité moyenne de médicament administrée au patient par unité de temps.

Lors de l'instauration d'un traitement par noradrénaline, l'objectif est d'atteindre de façon rapide l'état d'équilibre. Le paramètre évalué a donc été le temps nécessaire pour atteindre la valeur au plateau du débit massique de la noradrénaline après le démarrage des PSE (T1).

Pour chaque essai, le débit massique de la noradrénaline a été calculé en multipliant la concentration de la solution de noradrénaline obtenue à partir de l'absorbance mesurée par un facteur 2,5 pour mimer la solution de noradrénaline concentrée à 0,5 mg/ml, ou par un facteur 5 pour mimer la solution de noradrénaline concentrée à 1 mg/ml, puis par la somme des débits de la noradrénaline et du vecteur.

La courbe du débit massique en fonction du temps a ensuite été tracée afin de déterminer le temps T1 (Figure 6).



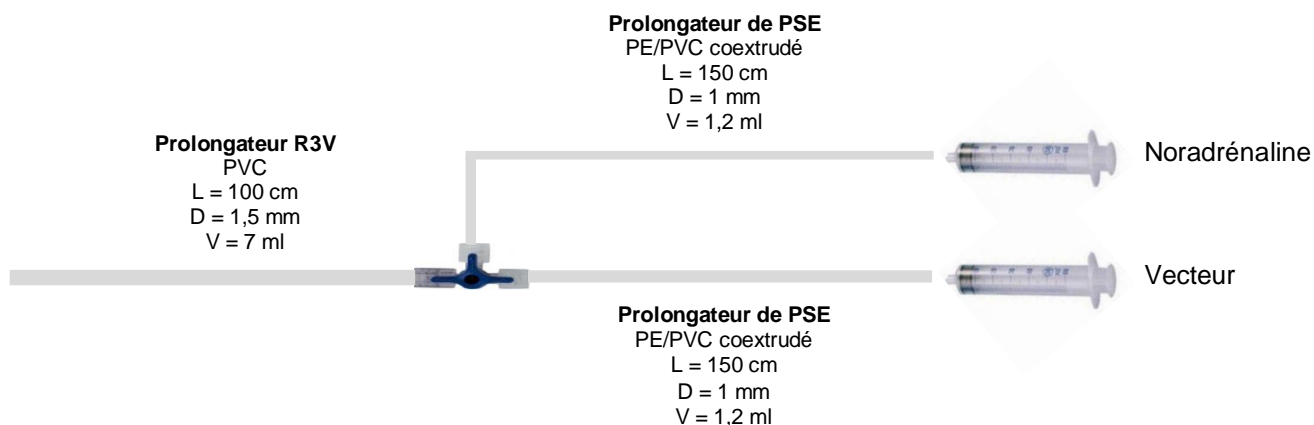
**Figure 6.** Définition du temps T1.

## 6. Protocole expérimental

A chaque essai, une première seringue était remplie avec 50 ml de la solution de noradrénaline concentrée à 200  $\mu\text{g/ml}$  et une seconde seringue était remplie avec

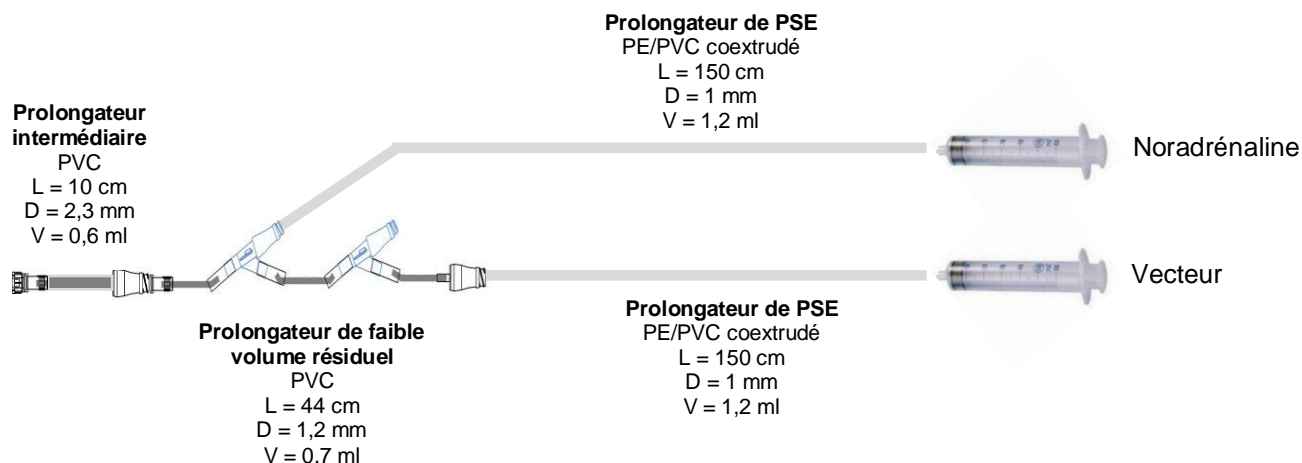
50 ml d'une solution salée isotonique constituant le vecteur. La ligne de perfusion principale était purgée avec la solution salée isotonique et les prolongateurs de PSE étaient purgés de façon automatique avec la solution de noradrénaline ou le vecteur.

Concernant le montage 1, les prolongateurs de PSE de la noradrénaline et du vecteur étaient connectés sur le robinet 3 voies de la ligne de perfusion principale (Figure 7).



**Figure 7.** Schéma du montage 1 associé à la ligne de perfusion standard.

Concernant les montages 2 à 5, le prolongateur de PSE de la noradrénaline était connecté sur l'accès proximal de la ligne de perfusion principale tandis que le prolongateur de PSE du vecteur était connecté sur l'accès distal (Figure 8).



**Figure 8.** Schéma des montages 2 à 5 associés à la ligne de perfusion optimisée.

Les perfusions ont été démarrées simultanément à un débit de 1 mg/h pour la noradrénaline (soit 1 ml/h lorsque la solution de noradrénaline était concentrée à 1 mg/ml et 2 ml/h lorsque la solution de noradrénaline était concentrée à 0,5 mg/ml) et à un débit variable selon le montage étudié pour le vecteur.

Les essais ont pu être répétés 5 à 7 fois selon les montages.

## **7. Statistiques**

Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de médiane et d'intervalles interquartiles, à la vue de la petite taille de l'échantillon.

Pour tester l'effet du montage, de la concentration de solution de noradrénaline et du débit du vecteur, des tests de comparaison de distribution du temps ont été réalisés en utilisant le test du U de Mann-Whitney.

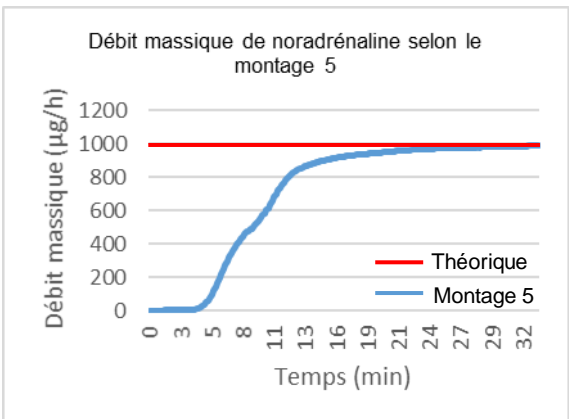
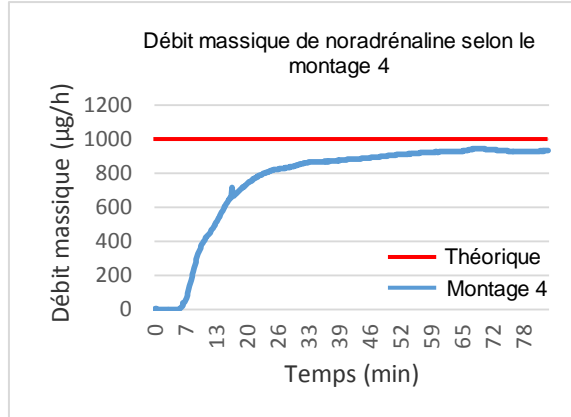
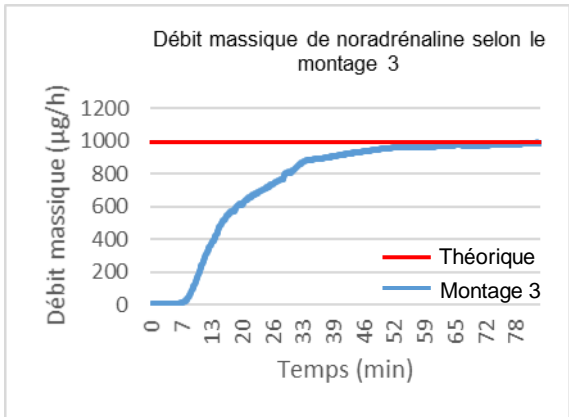
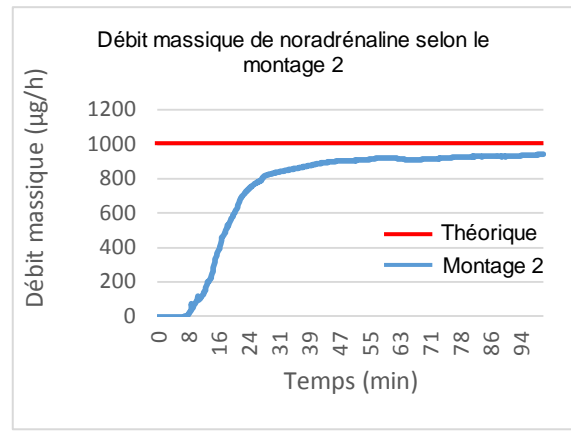
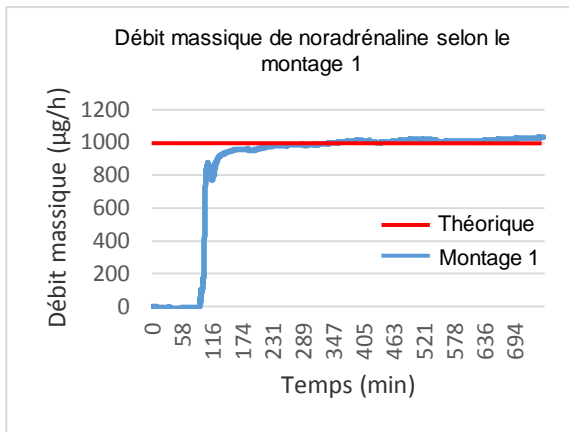
Afin de déterminer le montage optimal entre les montages 2 à 5, nous avons comparé les temps obtenus à chaque essai à l'aide du test de Kruskal-Wallis. En cas de significativité du test, nous avons comparé le montage ayant la plus faible médiane aux autres à l'aide du test du U de Mann-Whitney. La p-value a été corrigée par la correction de Bonferroni afin de valider qu'il s'agisse bien de la combinaison optimale.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **B. Résultats**

### **1. Les montages**

Pour chaque montage, le profil de la courbes moyenne représentant l'évolution du débit massique de la noradrénaline en fonction du temps est présenté dans la figure 9.



**Figure 9.** Courbes moyennes d'évolution du débit massique de noradrénaline en fonction du temps selon les montages de perfusion de noradrénaline. Les courbes moyennes sont comparées à la courbe du débit massique théorique.

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

La courbe moyenne du montage 1 présente un important retard à l'arrivée de la noradrénaline et à l'atteinte de l'état d'équilibre.

La courbe rouge représente la valeur théorique du débit massique de noradrénaline souhaité, qui était de 1000µg/h pour tous les montages. On observe que les courbes moyennes des montages 1, 3 et 5 collent étroitement à la courbe théorique du débit massique souhaité, alors que les courbes moyennes des montages 2 et 4 restent inférieures à cette courbe après l'atteinte de l'état d'équilibre.

## 2. Analyse du temps T1

### a. Influence du montage de la ligne de perfusion

Les temps T1 obtenus avec les montages 1 (ligne de perfusion standard) et 2 (ligne de perfusion optimisée) sont présentés dans le tableau 2.

	<b>Montage 1 (n=6)</b>	<b>Montage 2 (n=7)</b>
	Ligne de perfusion standard	Ligne de perfusion optimisée
<b>Temps T1 (min)</b>	164:05 [154:09 - 175:50]	43:20 [38:40 - 53:09]

**Tableau 2.** Temps pour atteindre le temps T1 selon les montages 1 et 2. Les résultats sont exprimés en médiane [Q1-Q3] (minutes : secondes).

Il existe une différence significative entre les temps T1 obtenus avec ces deux montages ( $p=0,003$ ).

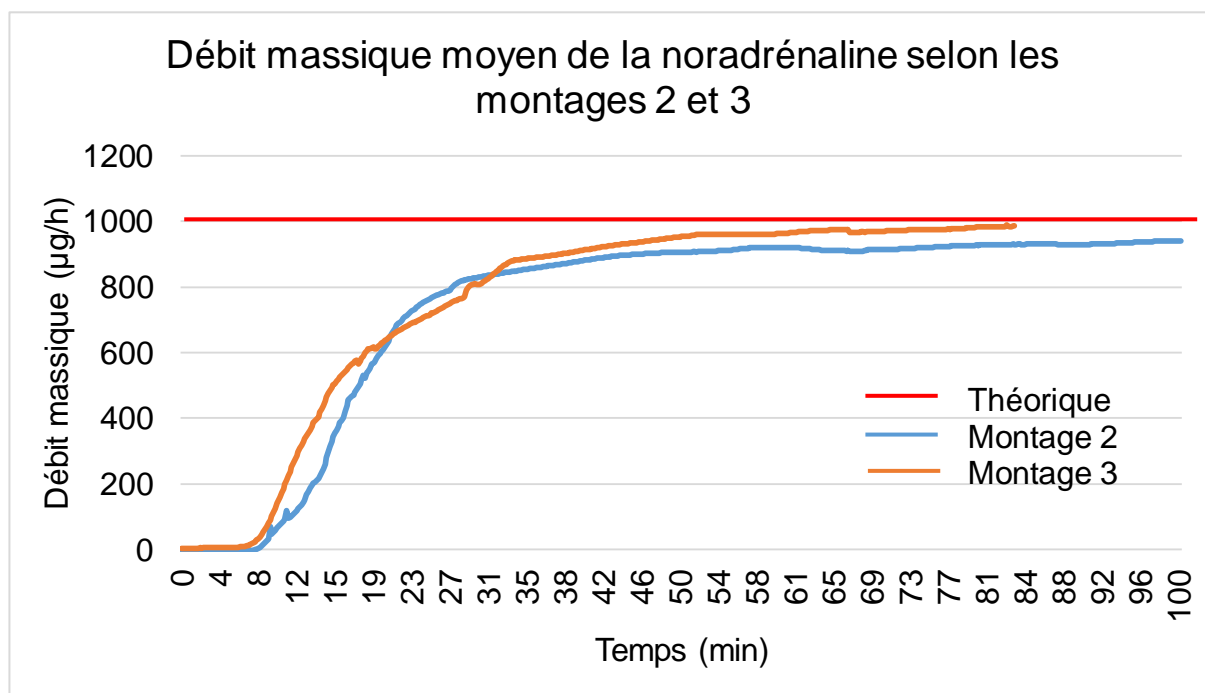
L'utilisation de la ligne de perfusion optimisée permet de réduire de 4 fois le temps pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique comparé à la ligne de perfusion standard.

### b. Influence de la concentration de la solution de noradrénaline

L'évolution de la cinétique de délivrance de la noradrénaline selon les montages 2 ([Noradrénaline]=1 mg/ml) et 3 ([Noradrénaline]=0,5 mg/ml) est



représentée dans la figure 10 et les temps T1 médians obtenus pour ces deux montages sont présentés dans le tableau 3.



**Figure 10.** Evolution des débits massiques moyens de la noradrénaline selon les montages 2 et 3.

	<b>Montage 2 (n=7)</b>	<b>Montage 3 (n=5)</b>
	C = 1 mg/ml	C = 0,5 mg/ml
<b>Temps T1 (min)</b>	43:20 [38:40 - 53:09]	64:00 [53:20 - 65:20]

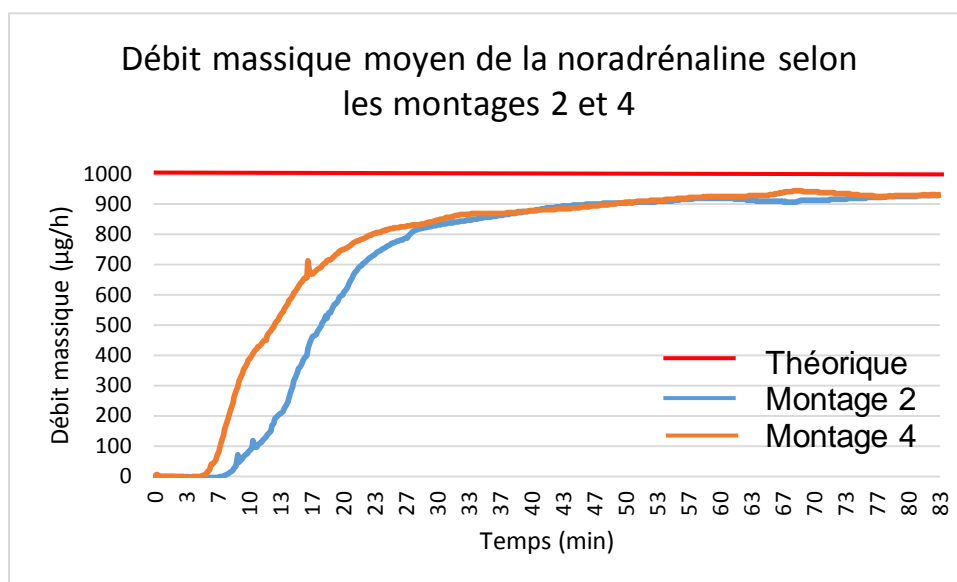
**Tableau 3.** Temps d'obtention du temps T1 selon les montages 2 et 3. Les résultats sont exprimés en médiane [Q1-Q3] (minutes : secondes).

Les résultats du test du U de Mann-Withney ne montrent pas de différence significative entre les temps T1 obtenus entre les montages 2 et 3 ( $p=0,061$ ).

L'administration de la solution de noradrénaline concentrée à 0,5 mg/ml permet toutefois d'atteindre de façon plus précise la valeur du débit massique théorique de noradrénaline souhaitée (Figure 10).

c. Influence du débit du vecteur

L'évolution de la cinétique de délivrance de la noradrénaline selon les montages 2 (débit vecteur = 3,3 ml/h) et 4 (débit vecteur = 6 ml/h) est représentée dans la figure 11 et les temps T1 médians obtenus pour ces deux montages sont présentés dans le tableau 4.



**Figure 11.** Evolution du débit massique de la noradrénaline selon les montages 2 et 4.

	<b>Montage 2 (n=7)</b> SSI = 3,3 ml/h	<b>Montage 4 (n=7)</b> SSI = 6 ml/h
<b>Temps T1 (min)</b>	43:20 [38:40 - 53:09]	54:20 [49:20 - 58:09]

**Tableau 4.** Temps d'obtention du temps T1 selon les montages 2 et 4. Les résultats sont exprimés en médiane [Q1-Q3] (minutes : secondes).

Les résultats du test du U de Mann-Withney ne montrent pas de différence significative sur l'obtention du temps T1 entre les montages 2 et 4 ( $p=0,201$ ).

D'autre part, les courbes moyennes des montages 2 et 4 à l'état d'équilibre se superposent et sont inférieurs à la courbe du débit massique théorique (Figure 11).

### 3. Détermination de la combinaison optimale

L'évolution de la cinétique de délivrance de la noradrénaline selon les montages 2, 3, 4 et 5 est représentée dans la figure 12 et les temps T1 médians obtenus pour ces quatre montages sont présentés dans le tableau 5.

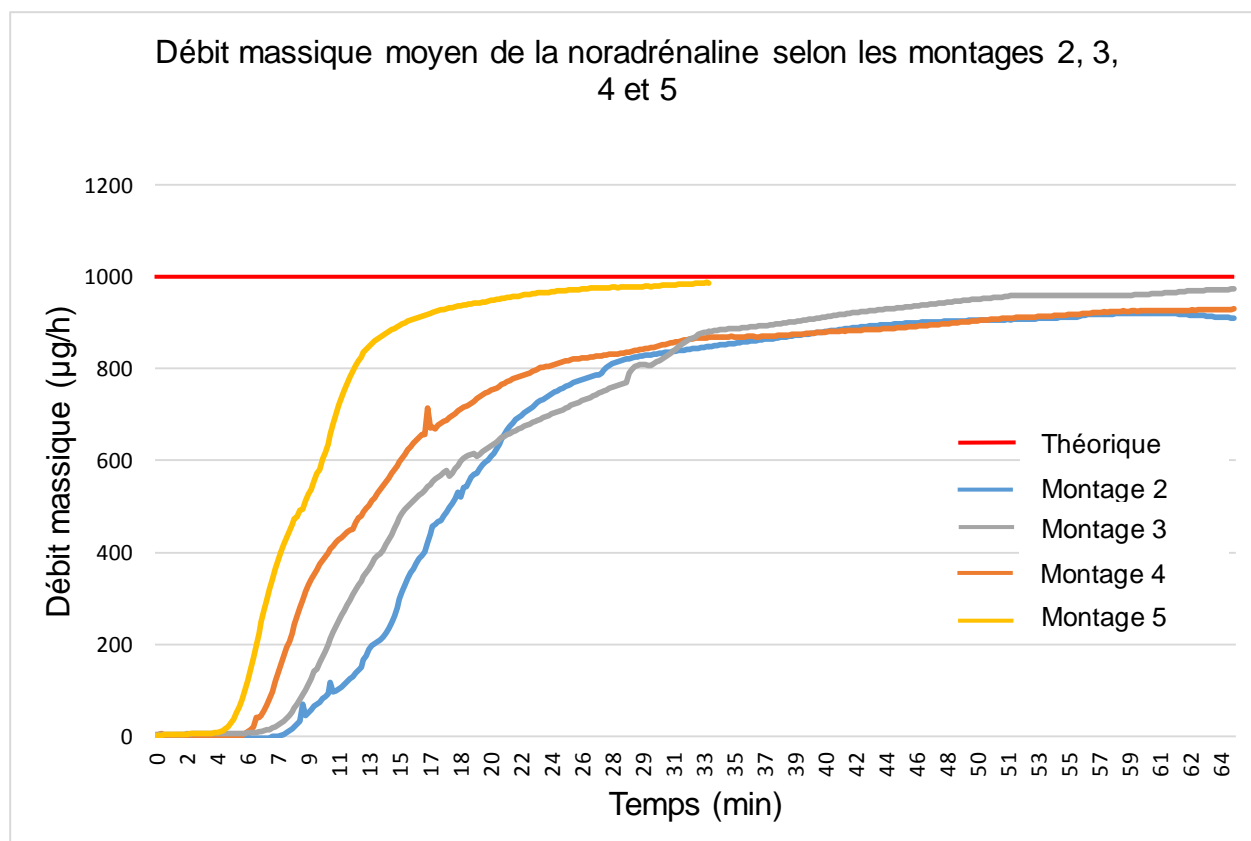


Figure 12. Evolution du débit massique de la noradrénaline selon les montages 2, 3, 4 et 5.

	Montage 2 (n=7)	Montage 3 (n=5)	Montage 4 (n=7)	Montage 5 (n=7)
	C = 1 mg/ml SSI = 3,3 ml/h	C = 0,5 mg/ml SSI = 3,3 ml/h	C = 1 mg/ml SSI = 6 ml/h	C = 0,5 mg/ml SSI = 6 ml/h
<b>Temps T1 (min)</b>	43:20 [38:40 - 53:09]	64:00 [53:20 - 65:20]	54:20 [49:20 - 58:09]	23:58 [22:00 - 29:00]

Tableau 5. Temps d'obtention du temps T1 selon les montages 2, 3, 4 et 5. Les résultats sont exprimés en médiane [Q1-Q3] (minutes : secondes).

Les résultats du test de Kruskal-Wallis mettent en évidence une différence significative entre les temps T1 des montages 2 à 5 ( $p < 0,0001$ ).

Le temps T1 minimal est obtenu avec le montage 5 (24 minutes). Ce temps a été comparé aux temps T1 des montages 2, 3, et 4 en effectuant des tests de Mann-Whitney deux à deux. Les résultats montrent une différence statistiquement significative entre le temps T1 du montage 5 et les temps T1 de tous les autres montages (montage 2 vs 5 :  $p=0,015$  ; montage 3 vs 5 :  $p=0,017$  ; montage 4 vs 5 :  $p=0,006$ , après corrections de Bonferroni).

D'autre part, la courbe moyenne du montage 5 est celle qui se rapproche le plus de la courbe du débit massique théorique à l'état d'équilibre (Figure 12).

## C. Discussion

L'étude *in vitro* a permis d'évaluer différentes modalités d'administration de la noradrénaline et de déterminer expérimentalement la combinaison permettant une administration optimale de cette thérapeutique.

La diminution du volume résiduel a entraîné une réduction importante du temps pour atteindre l'état d'équilibre du débit massique de la noradrénaline à l'instauration du traitement. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature. Lovich et al., ont démontré que le temps de latence pour atteindre l'état d'équilibre était proportionnel au volume résiduel (36,37). Par ailleurs, Genay et al. ont montré que l'instauration de la noradrénaline via un prolongateur de 0,046 ml de volume résiduel permettait de réduire de 25 minutes le délai d'atteinte de l'état d'équilibre du débit massique de la noradrénaline, en comparaison à l'utilisation d'un prolongateur de 1,5 ml de volume résiduel (42).

La diminution du volume résiduel de la ligne de perfusion présente également un intérêt lors des variations de débit. En effet, Genay et al. ont mis en évidence que l'utilisation de la ligne de perfusion de 0,046 ml de volume résiduel, comparé au prolongateur de 1,5 ml de volume résiduel, permettait de réduire de 10 minutes le délai pour atteindre le nouvel état d'équilibre suite à une variation de débit de la noradrénaline (42). D'autre part, Lannoy et al. ont montré qu'à un débit d'administration de 90 ml/h en condition de multiperfusion, le gain de temps pour atteindre le nouvel état d'équilibre suite à des variations de débits était de 5 minutes lorsque la noradrénaline était administrée via un prolongateur de 0,046 ml de volume résiduel, comparé à l'utilisation d'un prolongateur de 6,16 ml de volume résiduel (2).

La diminution du volume résiduel influence donc la rapidité de délivrance des thérapeutiques, ce qui peut avoir un impact clinique non négligeable, notamment en cas d'administration de médicaments en urgence vitale.

Comparés aux autres montages, la courbe moyenne du débit massique du montage 1 présente un important retard à la délivrance de la noradrénaline. Pour pallier ce temps de latence pendant lequel la noradrénaline n'est pas administrée au patient, deux techniques d'instauration spécifiques sont utilisées au sein du service de réanimation du CH de Béthune. La première est la technique dite « de la bulle » qui consiste à purger le prolongateur R3V, déjà connecté au CVC, par la solution de noradrénaline. Genay et al. ont évalué expérimentalement l'instauration d'un traitement par noradrénaline à un débit de 2 ml/h associé à un vecteur à un débit de 8 ml/h, après la purge préalable d'un prolongateur R3V de 1,5 ml de volume résiduel par la solution de noradrénaline (42). Ils ont montré que cette technique aboutissait à la délivrance d'un débit massique près de 4 fois supérieur au débit massique théorique pendant environ 35 minutes. Les tubulures se comportent comme des réservoirs dont la quantité de médicament dépend du volume résiduel et de la concentration du médicament administré. Le démarrage de la perfusion de noradrénaline et du vecteur provoque l'administration de la noradrénaline pure contenue dans le prolongateur, ce qui est responsable du pic de noradrénaline observé. En pratique, l'administration de ce bolus indésirable de noradrénaline peut se traduire par la survenue d'un incident hémodynamique, comme l'ont rapporté Ethgen et al (4).

La seconde technique employée est la technique de la multiplication des débits initiaux de la noradrénaline et du vecteur par 10. Cette technique permet de respecter le rapport de dilution entre la noradrénaline et le vecteur à l'intérieur de la tubulure. Mais en pratique, elle nécessite une surveillance accrue de la pression artérielle des patients afin de diminuer les débits de perfusion dès que la tension augmente. En cas de retard, le risque est de délivrer une quantité de noradrénaline plus importante que celle prescrite initialement, pouvant conduire à la survenue d'une instabilité hémodynamique.

Dans notre étude, la concentration de la solution de noradrénaline n'influçait pas le temps d'atteinte de l'état d'équilibre. Ce résultat diffère de l'étude de Genay et al. qui avait montré que l'utilisation de solutions de noradrénaline concentrées à 0,2

mg/ml et 0,5 mg/ml permettait de réduire significativement le délai d'atteinte de l'état d'équilibre, comparé à la perfusion d'une solution de noradrénaline concentrée à 1 mg/ml (42). Le nombre d'essais effectués dans notre étude n'a peut-être pas été suffisant pour mettre en évidence une différence significative entre l'administration des solutions de noradrénaline concentrées à 0,5 mg/ml et 1 mg/ml. Il serait donc intéressant d'augmenter le nombre d'essais de ce test afin de valider nos résultats.

Les courbes moyennes des montages 2 et 4 montrent que la perfusion de la solution de noradrénaline à un débit de 1 ml/h ne permet pas d'atteindre la valeur théorique du débit massique de la noradrénaline à l'état d'équilibre. Genay et al. avaient également rapporté des irrégularités du débit massique délivré au cours d'une perfusion de noradrénaline à un débit de 1 ml/h (42). Les laboratoires commercialisant les PSE mettent en garde contre la diminution de la précision du volume de perfusion lorsque les débits sont inférieurs à 1 ml/h (43). Pour assurer la précision de délivrance des thérapeutiques, et notamment des médicaments à marge thérapeutique étroites, il est donc préférable de ne pas les perfuser à des débits trop faibles.

L'augmentation du débit du vecteur n'avait pas d'impact sur l'obtention du temps T1. Ce résultat est comparable aux données de Genay et al. qui n'avaient pas mis en évidence de différence significative sur le délai de stabilisation de la PAM après le démarrage des PSE, lorsque le vecteur était perfusé à un débit de 5 ou 8 ml/h (44).

La comparaison des différentes modalités d'administration entre elles a permis de mettre en évidence la supériorité du montage 5 sur le délai d'obtention du temps T1. L'administration de la noradrénaline via la nouvelle ligne de perfusion optimisée associée à l'augmentation du débit total de perfusion par augmentation du débit du vecteur à 6ml/h et dilution de la solution de noradrénaline à 0,5 mg/ml permettent d'augmenter la rapidité de délivrance de la noradrénaline. Et l'utilisation de la solution de noradrénaline concentrée à 0,5 mg/ml a également l'avantage d'améliorer la précision de la quantité de noradrénaline délivrée en cas de faible débit de perfusion.

Ces résultats ont été la base de l'élaboration d'un protocole optimisé d'administration de la noradrénaline, qui a été rédigé en collaboration avec l'équipe médicale et paramédicale du service de réanimation.

Cette étude présente des limites.

Le nombre d'essais effectués pour chaque montage était faible.

Seul deux concentrations de noradrénaline et deux débits de vecteur ont été évalués dans cette étude. Il serait intéressant d'élargir ces tests à d'autres modalités d'administration de la noradrénaline afin d'être représentatif des principales conditions d'administration observées dans les autres services de réanimation.

Enfin, nous n'avons pas évalué l'influence de la purge manuelle comparé à la purge automatique.

## **IV. Etude *in vivo* : évaluation de l'impact de la mise en place du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline**

La mise en place du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline a entraîné de nombreux changements de pratique comprenant l'utilisation de la nouvelle ligne de perfusion proximale, l'introduction d'une solution de noradrénaline concentrée à 0,5 mg/ml, l'augmentation du débit du vecteur à 6 ml/h et la purge des tubulures de PSE de la noradrénaline et du vecteur de façon automatique.

L'étude *in vivo* a pour objectif d'évaluer l'impact de la mise en place de ce protocole optimisé à l'instauration d'un traitement par noradrénaline.

### **A. Patients et méthodes**

#### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique comparant deux modalités d'administration de la noradrénaline chez des patients hospitalisés en réanimation.

#### **2. Lieu de l'étude**

L'étude a été réalisée au sein du Centre Hospitalier de Béthune, dans le service de 11 lits de réanimation médicale et chirurgicale, en collaboration avec le Dr V. Delerue et toute l'équipe médicale et paramédicale du service.

#### **3. Objectifs de l'étude**

##### **a. Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de la mise en place d'un protocole optimisé d'administration de la noradrénaline sur le délai de réponse hémodynamique des patients à l'instauration d'un traitement par noradrénaline.



## b. Objectif secondaire

L'objectif secondaire de l'étude était de caractériser la réponse hémodynamique des patients en fonction du protocole d'instauration de la noradrénaline utilisé.

### 4. Critères d'évaluation

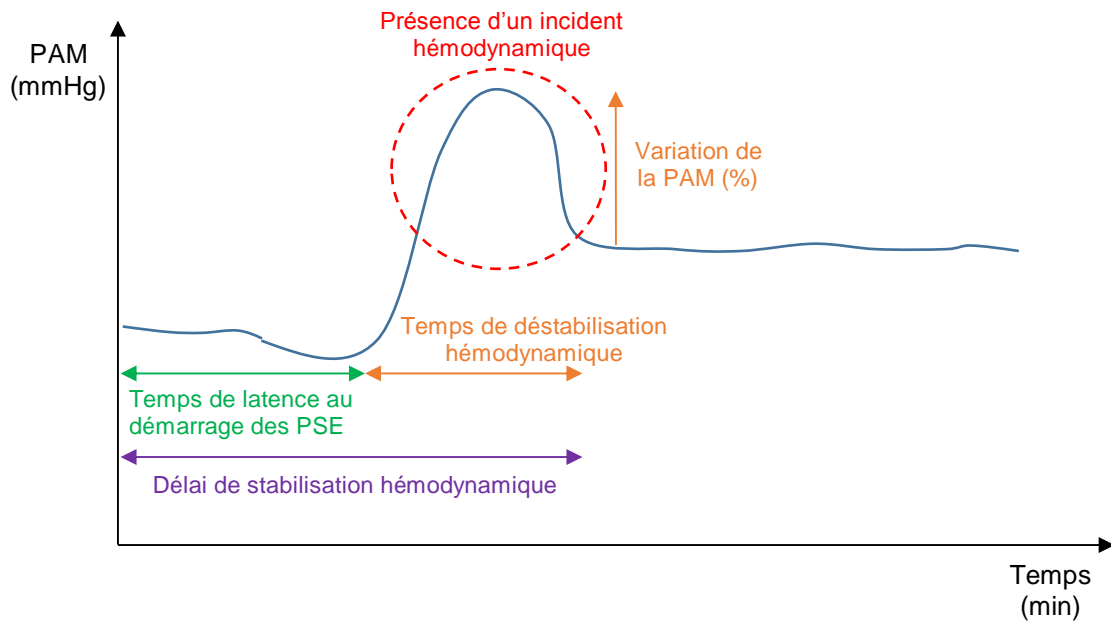
Le critère d'évaluation principal était le temps nécessaire à la stabilisation de la PAM après le démarrage de la perfusion de noradrénaline.

Nous avons défini la stabilisation de la PAM par une PAM supérieure à l'objectif fixé médicalement lors de la prescription du traitement par noradrénaline, et ne variant pas de plus ou moins 20% pendant une durée d'au moins 20 minutes.

Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants :

- Le temps de latence au démarrage du pousse-seringue, correspondant au délai entre le démarrage de la perfusion de noradrénaline et l'observation d'une élévation de la PAM, traduisant l'arrivée effective de la noradrénaline au patient.
- La présence d'un incident hémodynamique à l'instauration du traitement, que nous avons défini par une variation de la PAM de plus de 20% par rapport à la PAM obtenue après stabilisation hémodynamique du patient.
- En cas d'incident hémodynamique :
  - o La variation de la PAM évoquée en pourcentage et calculée en effectuant le rapport entre la PAM maximale atteinte au pic hémodynamique et la PAM obtenue après stabilisation hémodynamique ;
  - o Le temps de déstabilisation hémodynamique.

Pour chaque patient, la détermination de ces différents paramètres a été effectuée à partir du tracé de la courbe de la PAM en fonction du temps (Figure 13).



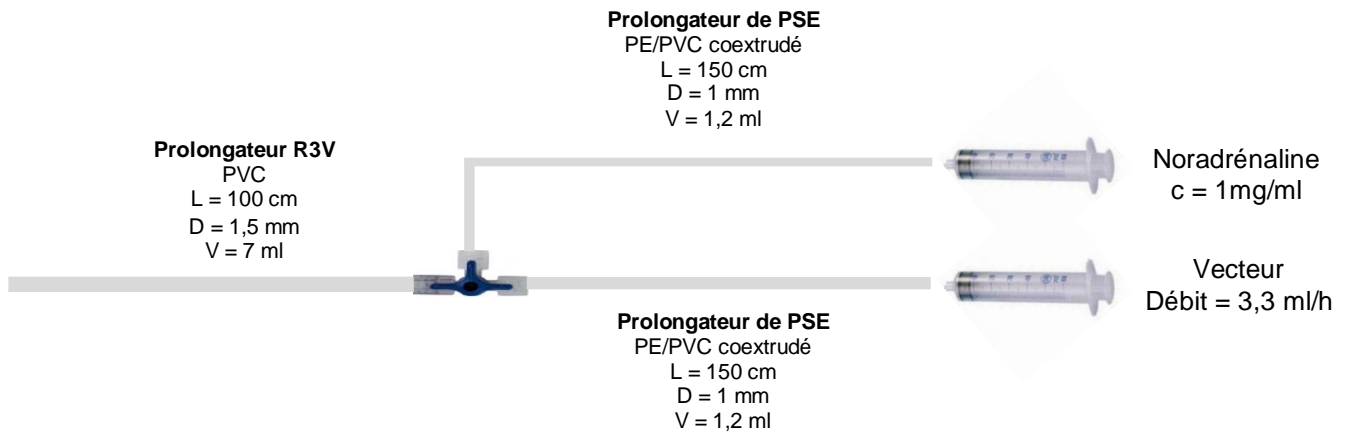
**Figure 13.** Définition des paramètres étudiés selon l'évolution de la PAM en fonction du temps.

## 5. Déroulement pratique

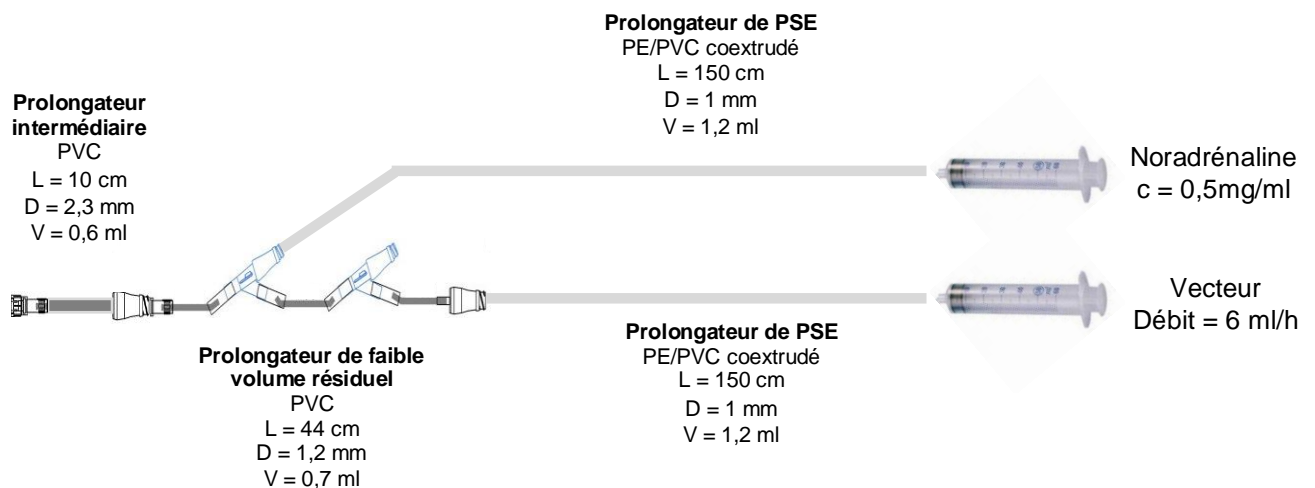
L'instauration d'un traitement par noradrénaline était effectuée dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients. Aucune surveillance supplémentaire n'a été nécessaire lors de cette étude.

Avant l'instauration de la noradrénaline, les patients devaient être porteurs d'un cathéter artériel connecté à un moniteur hémodynamique (GE Healthcare) présent dans la chambre.

Selon la période de l'étude, les patients bénéficiaient du protocole standard d'administration de la noradrénaline associant le montage standard (Figure 14) et l'instauration du traitement selon la technique dite « de la bulle » ou la technique de multiplication des débits initiaux par 10, ou du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline (Figure 15).



**Figure 14.** Schéma du montage standard d'administration de la noradrénaline.



**Figure 15.** Schéma du montage optimisé d'administration de la noradrénaline.

Une fiche de recueil de données renseignée par les infirmiers permettait de recueillir toutes les informations associées à l'administration de la noradrénaline. D'autre part, les variations de la PAM étaient récupérées via l'enregistrement du moniteur de surveillance hémodynamique.

## 6. Durée de l'étude

L'étude s'est déroulée sur deux périodes d'inclusion successives de 4 mois chacune avec une période intermédiaire de 3 mois permettant la mise en place des

nouvelles lignes de voie veineuse centrale, du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline et la formation des soignants.

## **7. Population**

### **a. Critère d'inclusion**

Tous les patients admis en réanimation au sein du service du CH de Béthune et pour lesquels un traitement par noradrénaline était instauré via un cathéter veineux central.

### **b. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Femme enceinte ou allaitante
- Patient bénéficiant d'un traitement concomitant par adrénaline et/ou dobutamine
- Patient déjà traité par noradrénaline sur voie veineuse périphérique et bénéficiant d'un relais de traitement sur une voie veineuse centrale
- Patient non porteur d'un cathéter veineux central
- Patient sans cathéter artériel permettant le monitoring hémodynamique

### **c. Modalités de recrutement**

Tous les patients inclus lors d'une même phase de l'étude ont reçu le même mode d'administration de la noradrénaline (standard pour les patients inclus pendant la première phase, optimisé pour les patients inclus dans la seconde phase). Aucune technique de randomisation n'a été utilisée pour cette étude.

## **8. Recueil des données**

### **a. Caractéristiques des patients**

A partir du dossier médical des patients, des données anthropomorphiques et de morbi-mortalité ont été recueillies : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC),

indice de gravité simplifiée II (IGS II), durée moyenne de séjour en réanimation, décès à J0, J7 et J28.

La gravité des défaillances d'organes était évaluée par le score SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) à J0 (cf annexe). La nécessité d'une suppléance par ventilation mécanique ainsi que la durée de cette suppléance ont également été recueillies.

b. Motif de prescription de la noradrénaline

Le motif de prescription de la noradrénaline ainsi que le foyer infectieux en cas de choc septique étaient recueillis pour chaque patient.

c. Prise en charge hémodynamique

Les caractéristiques suivantes associées à l'administration de la noradrénaline étaient recueillies : date et heure de début et de fin du traitement, concentration de la solution de noradrénaline au démarrage, débit de départ et toute variation de débit effectuée pendant les 12 premières heures du traitement, débit du vecteur, objectif de la PAM.

Les données de la PAM sur les 12 premières heures suivant le démarrage de la perfusion de noradrénaline étaient extraites à partir de l'enregistrement du moniteur de surveillance.

## 9. Statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparabilité des deux groupes au niveau des patients a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Puisque certains patients ont eu plus d'une instauration, la comparabilité des deux groupes au niveau interventionnel a été réalisée à l'aide de modèles linéaires mixtes et de modèles linéaires mixtes généralisés afin de prendre en compte cet effet patient utilisé en effet aléatoire. Toutes les variables quantitatives ont été transformées en log afin de rendre les modèles adéquats.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **B. Résultats**

### **1. Description de la population**

Au total, 22 patients ont été inclus dans le groupe protocole standard et 20 patients dans le groupe protocole optimisé. Le nombre d'instauration relevé est de 25 pour chaque groupe.

Trois patients du groupe protocole standard et 5 patients du groupe protocole optimisé ont bénéficié d'un second traitement par noradrénaline suite à des difficultés de sevrage ou à une nouvelle dégradation de l'état clinique du patient.

Les caractéristiques anthropomorphiques des patients, l'indice de gravité, le score de défaillance d'organe et les données de ventilation mécanique sont résumés dans le tableau 6.

	<b>Protocole standard (n=22)</b>	<b>Protocole optimisé (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Sexe</b>			1
<b>Homme</b>	11 (50%)	10 (50%)	
<b>Femme</b>	11 (50%)	10 (50%)	
<b>Age (an)</b>	67,73 [63-81]	66,90 [61,50-76]	0,742
<b>IMC (kg/m2)</b>	28,37 (± 7,11)	29,89 (± 6,50)	0,476
<b>IGS II</b>	52,36 (± 12,96)	52,95 (± 12,64)	0,882
<b>SOFA J0</b>	8,68 [6-11]	9,40 [6,50-12]	0,470
<b>Ventilation mécanique</b>	17 (77%)	19 (95%)	
<b>Durée ventilation mécanique (jours)</b>	11,53 [4-14]	14,63 [5-22]	0,382

**Tableau 6.** Caractéristiques générales de la population. Les données sont présentées selon le nombre de patients (%), la moyenne (± écart type) ou la médiane [Q1-Q3]. IMC : indice de masse corporelle, IGS II : indice de gravité simplifié, SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Il n'y a pas de différence significative concernant les caractéristiques générales entre les deux groupes de patients. Les populations de l'étude sont homogènes.

Les motifs de prescription de la noradrénaline sont détaillés dans le tableau 7.

	<b>Protocole standard (n=22)</b>	<b>Protocole optimisé (n=20)</b>
<b>Choc septique</b>	16 (72,73%)	15 (75%)
Pulmonaire	12 (75%)	9 (60%)
Abdominale	3 (18,7%)	4 (26,6%)
Urinaire	1 (6,3%)	0
Méningée	0	1 (6,7%)
Indéterminée	0	1 (6,7%)
<b>AVC hémorragique</b>	1 (4,55%)	2 (10%)
<b>AVC ischémique</b>	2 (9,09%)	0
<b>Choc hémorragique</b>	1 (4,55%)	2 (10%)
<b>Syndrome hépato-rénal</b>	1 (4,55%)	1 (5%)
<b>Intoxication aux Beta-Bloquants</b>	1 (4,55%)	0

**Tableau 7.** Motifs de prescription de la noradrénaline. Les données sont présentées selon le nombre de patients (%).

Les patients des deux groupes présentent des motifs de prescription de la noradrénaline similaire, avec une prédominance des chocs septiques d'origine pulmonaire.

Les motifs de prescription de la noradrénaline associés à la réinstauration du traitement n'ont pas été pris en compte dans le tableau 7. Il s'agissait du même motif de prescription que lors de la première instauration pour tous les patients.

Les caractéristiques associées à l'administration de la noradrénaline sont présentées dans le tableau 8.

	Protocole standard (n=25)	Protocole optimisé (n=25)	p
<b>Dose initiale (µg/kg/min)</b>	0,33 [0,12-0,42]	0,29 [0,10-0,24]	0,308
<b>Durée de traitement (heures)</b>	81,88 (± 114,4)	87,28 (± 100,37)	0,534

**Tableau 8.** Caractéristiques associées à l'administration de la noradrénaline. Les données sont présentées selon la médiane [Q1-Q3] et la moyenne (± écart-type).

La dose initiale de noradrénaline reçue à l'instauration du traitement et la durée totale d'administration de la noradrénaline sont comparables entre les deux groupes de patients.

La mortalité et la durée moyenne de séjour des patients en réanimation sont présentées dans le tableau 9.

	Protocole standard (n=22)	Protocole optimisé (n=20)	p
<b>Mortalité J0</b>	0	1	-
<b>Mortalité J7</b>	1	5	-
<b>Mortalité J28</b>	6 (27,27%)	8 (40%)	0,382
<b>DMS Réa (jours)</b>	15,91 [5-25]	19,20 [8-25,5]	0,520

**Tableau 9.** Mortalité et durée moyenne de séjour en réanimation. Les résultats sont présentés selon le nombre de patients (%) et la médiane [Q1-Q3].

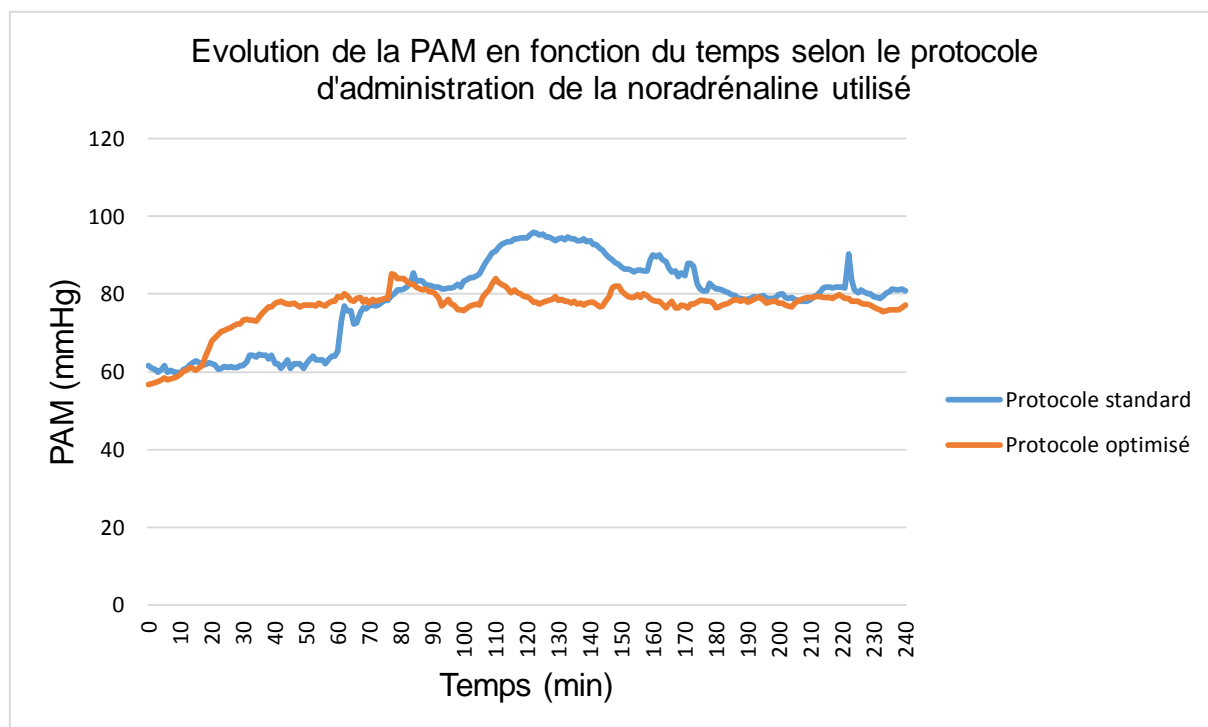


Le faible nombre de données concernant la mortalité à J0 et J7 ne permet pas de réaliser des analyses statistiques.

Concernant la mortalité à J28 et la durée moyenne de séjour en réanimation, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients.

## 2. Délai de stabilisation au démarrage de la noradrénaline

La figure 16 représente les courbes moyennes de PAM des patients selon le protocole standard et optimisé à l'instauration du traitement.



**Figure 16.** Evolution de la PAM des patients en fonction du temps selon le protocole standard ou optimisé d'administration de la noradrénaline.

La courbe d'évolution de la PAM selon le protocole standard présente un retard au démarrage du PSE, ainsi qu'un pic tensionnel prolongé avant d'atteindre l'état d'équilibre de la PAM.

Les temps de stabilisation moyens de la PAM selon le protocole d'instauration de la noradrénaline sont présentés dans le tableau 10.

	<b>Protocole standard (n=25)</b>	<b>Protocole optimisé (n=25)</b>	<b>P</b>
<b>Délai (min)</b>	132,96 ( $\pm$ 73,55)	36,19 ( $\pm$ 15,43)	<0,0001

**Tableau 10.** Délai de stabilisation de la PAM en fonction du protocole standard et optimisé d'administration de la noradrénaline. Les données sont exprimées en moyenne ( $\pm$  écart type).

Le délai de stabilisation hémodynamique moyen de la PAM lorsque la noradrénaline est administrée selon le protocole optimisé est significativement plus court en comparaison à l'utilisation du protocole standard. Il présente également moins de variabilité entre les différentes instaurations.

### 3. Caractérisation de la réponse hémodynamique

#### a. Temps de latence au démarrage des PSE

Les temps de latence moyen observés selon les deux protocoles d'administration de la noradrénaline sont présentés dans le tableau 11.

	<b>Protocole standard (n=25)</b>	<b>Protocole optimisé (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Temps de latence (min)</b>	70,27 ( $\pm$ 43,35)	25,76 ( $\pm$ 10,19)	0002

**Tableau 11.** Temps de latence au démarrage des PSE selon les protocoles standard et optimisé d'administration de la noradrénaline. Les données sont exprimées en moyenne ( $\pm$  écart-type).

Le temps de latence au démarrage du PSE est significativement plus court lorsque la noradrénaline est administrée selon le protocole optimisé, avec un gain de temps de près de 45 minutes.

b. Incidents hémodynamiques

Le tableau 12 présente le nombre d'incidents hémodynamiques observés lors de l'administration de la noradrénaline selon les protocoles standard et optimisé.

	<b>Protocole standard (n=25)</b>	<b>Protocole optimisé (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Présence d'un incident hémodynamique</b>	13 (52%)	2 (8%)	0,019

**Tableau 12.** Présence d'un incident hémodynamique à l'instauration de la noradrénaline. Les données sont présentées selon le nombre d'incidents (%).

La survenue d'un incident hémodynamique est significativement plus faible lorsque la noradrénaline est administrée selon le protocole optimisé.

Le tableau 13 présente la durée moyenne de déstabilisation hémodynamique et le pourcentage de variation maximale de la PAM lors des incidents hémodynamiques.

	<b>Protocole standard (n=13)</b>	<b>Protocole optimisé (n=2)</b>
<b>Durée de déstabilisation (min)</b>	113,27 [46-166]	13 ;15
<b>Variation max de la PAM (%)</b>	169,50 [143-195,50]	144 ; 164

**Tableau 13.** Caractérisation des incidents hémodynamiques. Les données sont présentées selon la médiane [Q1-Q3].

Le faible nombre d'incidents observé dans le groupe optimisé ne permet pas d'effectuer une analyse statistique des résultats.

On remarque tout de même que la durée de déstabilisation de la PAM lors d'un incident hémodynamique semble diminuée avec le protocole optimisé. Par

contre, la variation de la PAM maximale ne semble pas être influencée par le protocole d'administration de la noradrénaline.

## C. Discussion

Cette étude *in vivo* a permis de mettre en évidence une amélioration majeure de la prise en charge des patients traités par noradrénaline suite à la mise en place du protocole optimisé.

La population de l'étude était homogène entre les deux groupes de patients concernant les données anthropomorphiques, le score IGS II caractérisant la sévérité à l'entrée du patient en réanimation, le score SOFA de défaillance d'organe à J0, la durée de ventilation mécanique chez les patients ayant nécessité une suppléance respiratoire par ventilation mécanique et la durée moyenne de séjour en réanimation.

L'instauration de la noradrénaline a principalement été évaluée chez des patients présentant un choc septique, ce qui représente le premier motif de prescription de la noradrénaline retrouvée dans la littérature (15,27,46). D'autre part, le site infectieux était majoritairement d'origine pulmonaire, ce qui est en accord avec les résultats des enquêtes épidémiologiques françaises EPISS et EPISEPSIS portant sur les sepsis sévères et les chocs septiques en réanimation (47,48).

La dose initiale moyenne de noradrénaline administrée étaient similaire entre les deux groupes de patients (groupe standard : 0,33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , groupe optimisé : 0,29  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Cette dose est comparable à la dose initiale recommandée, qui est de l'ordre de 0,1 à 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (16). D'autre part, il n'y avait pas de différence significative entre les durées totales de traitement par noradrénaline des deux groupes de patients.

La mortalité à J28 était de 27% dans le groupe protocole standard et de 40 % dans le groupe protocole optimisé. Ce taux de mortalité élevé peut être en rapport avec le taux important de mortalité associé au choc septique, qui est de l'ordre de 35% à 42% selon les études (47,48).

La mise en place du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline a permis de diminuer d'environ 1h40 le délai de stabilisation hémodynamique des patients à l'instauration du traitement. Ces résultats sont en accord avec Lovich et al., qui ont démontré que le temps de latence pour atteindre l'état d'équilibre à

l'instauration d'un traitement ou à la suite d'une variation de débit était d'autant plus court que le débit de perfusion était élevé et que le volume résiduel de la ligne perfusion était faible (36).

La réduction du volume résiduel du dispositif de perfusion est sûrement l'un des paramètres ayant eu le plus d'influence sur la diminution du délai de stabilisation hémodynamique des patients. Notre étude expérimentale a mis en évidence que l'utilisation d'un dispositif présentant un volume résiduel près de 5 fois moins important permettait de diviser par 4 le temps d'atteinte de l'état d'équilibre du débit massique de la noradrénaline. Par ailleurs, Lovich et al ont évalué l'influence du volume résiduel *in vitro* et *in vivo* sur l'administration d'une solution de noradrénaline à un débit de 3 ml/h associée à un vecteur perfusé à un débit de 10 ml/h (49). Ils ont mis en évidence qu'avec un dispositif de perfusion d'un volume résiduel 5 fois plus faible, les délais de réponse à l'instauration et à l'arrêt de la perfusion de la noradrénaline étaient 5 fois plus courts *in vitro* et 2 à 3 fois plus courts *in vivo*.

Comparé aux délais d'obtention de l'état d'équilibre obtenus expérimentalement avec le protocole optimisé, le délai moyen de stabilisation de la PAM était plus long. Lovich et al. ont également mis en évidence qu'il existait un délai entre la stabilisation du débit massique de la noradrénaline et la stabilisation de la PAM, malgré des conditions d'administration identiques (49). Ceci pourrait s'expliquer par le délai d'action pharmacologique de la noradrénaline, une fois celle-ci délivrée dans la circulation sanguine.

Le temps de latence au démarrage des PSE était significativement diminué avec la mise en place du protocole optimisé. Mais ce temps de latence reste relativement élevé (25 minutes). En comparaison, Genay et al. ont montré que l'administration de la noradrénaline via un dispositif de perfusion de 0,046 ml de volume résiduel permettait d'atteindre l'état d'équilibre de la PAM en 15 minutes (44). L'utilisation d'un prolongateur intermédiaire entre le CVC et la ligne de perfusion proximale augmente le volume résiduel et par conséquent, le délai de délivrance de la noradrénaline. Mais en pratique, l'ajout de ce prolongateur a l'avantage de sécuriser l'accès au CVC grâce à la présence d'une valve bidirectionnelle à son extrémité distale, de faciliter le renouvellement des lignes principales et de ne pas modifier les pratiques concernant la réalisation des pansements de CVC en portefeuille. Face aux nombreux bénéfices associés à l'utilisation de ce prolongateur intermédiaire, et après discussion avec l'équipe médicale et paramédicale du service

de réanimation, il a été décidé de conserver ce prolongateur, malgré son incidence sur le délai de délivrance de la noradrénaline. Par contre, il pourrait être envisagé d'utiliser un prolongateur avec un volume résiduel plus faible.

Concernant les incidents hémodynamiques, il n'existe pas de consensus quant à leur définition. Nous avons choisi de définir l'instabilité hémodynamique de manière relative et non absolue afin de ne pas sous évaluer le nombre d'incidents chez les patients ayant une PAM faible. En moyenne, une variation de 20% de la PAM correspondait à une variation de 15 à 20 mmHg.

Dans notre étude, l'instauration de la perfusion de noradrénaline via le protocole standard associé à la technique dite « de la bulle » ou à la technique de la multiplication des débits initiaux par 10 engendrait un incident hémodynamique plus d'une fois sur deux. Avec le protocole optimisé d'administration de la noradrénaline, le risque de survenue d'un incident hémodynamique était diminué à moins d'une fois sur 10. L'étude expérimentale a permis de montrer que la structure de la ligne de perfusion de faible volume résiduel n'entraînait pas de perturbation dans la cinétique de délivrance de la noradrénaline. Les deux incidents observés dans le groupe protocole optimisé sont survenus chez des patients présentant un choc septique pour l'un et un choc hémorragique pour l'autre. Un défaut de remplissage à l'instauration de la noradrénaline pourrait expliquer la survenue de ces incidents chez ces patients.

Concernant la caractérisation des incidents hémodynamiques, l'utilisation du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline semble raccourcir la durée de déstabilisation hémodynamique mais ne semble pas influencer le pourcentage de variation maximale de la PAM. Lovich et al. ont évalué l'effet de l'altération du débit du vecteur au cours d'une perfusion de noradrénaline *in vitro* et *in vivo* via une ligne de perfusion de 1,27 ml de volume résiduel et une ligne de perfusion optimisée de 0,22 ml de volume résiduel (50). La reprise du vecteur entraînait un pic de la quantité de noradrénaline délivrée et de la PAM, quel que soit le dispositif utilisé. Par contre, ce pic survenait de façon quasi-instantanée avec le dispositif de faible volume résiduel et il était retardé de 4 à 6 minutes avec le dispositif de 1,27 ml de volume résiduel. L'amplitude de la quantité de noradrénaline délivrée au pic était plus importante avec le dispositif optimisé, mais il n'y avait pas de différence significative concernant l'amplitude de la PAM au pic. Enfin, l'aire sous la courbe de la quantité de noradrénaline délivrée et de la PAM lors du pic et la durée de l'incident

hémodynamique associé étaient significativement plus élevées avec le dispositif de 1,27 ml de volume résiduel. Un volume résiduel important augmente la quantité de noradrénaline contenue dans la ligne de perfusion et le temps pour que le médicament atteigne le CVC. Ceci explique la plus grande dispersion du pic observé avec le dispositif de 1,27 ml de volume résiduel et la plus grande quantité de noradrénaline administrée au total. En cas de perturbation de la cinétique de délivrance de la noradrénaline, l'utilisation d'un dispositif de faible volume résiduel permet donc de minimiser les variations de la quantité de noradrénaline délivrée et l'instabilité hémodynamique associée.

L'introduction de la solution de noradrénaline concentrée à 0,5 mg/ml a permis d'améliorer la prise en charge hémodynamique des patients. Mais l'utilisation de deux concentrations de noradrénaline est à risque d'incident, notamment lors des relais de seringues. Selon les études, un incident hémodynamique est présent dans 5 à 38% des relais de seringues de catécholamines ou du vecteur (5,6,35,51–54). Parmi les nombreux facteurs de risques associés à ces incidents, Cour et al. ont mis en évidence que les relais de seringues associant un changement de concentration de la solution de noradrénaline était le seul facteur de risque indépendant de survenue d'un incident hémodynamique (55). Ils ont également montré que les incidents étaient plus susceptibles de survenir lorsque le relais était associé à une diminution de la concentration de la solution de noradrénaline.

La mise à disposition de plusieurs concentrations de noradrénaline est de pratique courante dans les services de réanimation car les doses de noradrénaline peuvent être très variables selon les besoins des patients (56). L'utilisation d'une concentration unique entraînerait en cas de forte dose un nombre de relais de seringues très important, augmentant le risque d'incident hémodynamique, et en cas de faible dose un retard à la délivrance de la noradrénaline et une diminution de l'efficacité des PSE. Il y a donc un intérêt clinique à proposer l'utilisation de plusieurs concentrations de noradrénaline, mais cela nécessite de sécuriser la technique de relais de seringues.

Les relais de catécholamines ne font l'objet d'aucune recommandation pratique. Dans les services de soins, on distingue des relais avec ou sans chevauchement des perfusions, et des relais manuels ou automatisés à l'aide d'une console de perfusion reliée aux PSE.

Des études ont montré que la technique de relais automatisé sans chevauchement des perfusions permettait un meilleur maintien de la dose de noradrénaline délivrée et de la stabilité hémodynamique durant le relais (6,57,58). Mais en cas de changement de concentration de la solution de noradrénaline, cette technique implique une période temporaire de sous-dosage ou de surdosage, dépendante du volume résiduel de la ligne de perfusion. La technique de relais automatisée avec chevauchement des perfusions permettrait de limiter cet inconvénient. Mais cette technique est connue pour être plus consommatrice en temps infirmier et nécessite du matériel spécifique rarement disponible dans les établissements de santé. L'une des solutions proposées par Cour et al. serait d'améliorer la technique du relais automatisé sans chevauchement des perfusions par la prise en compte du volume résiduel de la ligne de perfusion (55). Cette technique nécessiterait des études complémentaires afin d'évaluer son efficacité sur le maintien de la stabilité hémodynamique des patients lors du relais.

Enfin, grâce à ces essais *in vitro* et *in vivo*, nous avons confirmé que l'utilisation d'un dispositif de perfusion optimisé permettait d'augmenter l'efficacité et la sécurité d'administration des médicaments. Mais ces dispositifs présentent généralement un surcoût non négligeable, qui s'élève dans notre cas à 4700 euros/an.

Notre étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, il s'agissait d'une étude monocentrique effectuée sur un faible nombre de patients.

Malgré son caractère prospectif, cette étude a présenté des biais de sélection. Le moniteur de surveillance hémodynamique ne conservait les données de pression artérielle que pour une durée de 24 heures, ce qui ne nous a pas permis de recueillir les données de PAM de tous les patients ayant nécessité un traitement par noradrénaline. D'autre part, les patients pour qui de nombreuses variations de débit de la noradrénaline ont été effectuées à l'instauration du traitement n'ont pas pu être inclus dans cette étude, car les données de PAM étaient ininterprétables.

Il n'y a pas eu de distinction entre les deux techniques d'instauration spécifique de la noradrénaline utilisées en association au protocole standard, lié aux difficultés de recueil de cette donnée.



Le volume résiduel de la voie proximale du CVC n'a pas été pris en compte dans cette étude, lié à la différence minimale de volume présente entre les différents CVC (de 0,37ml à 0,41ml selon la taille et le nombre de voies du CVC).

L'évaluation de la stabilisation de la PAM a été effectuée chez des patients présentant des motifs de prescription associés à des mécanismes physiopathologiques différents, ce qui pouvait potentiellement influencer la sensibilité des patients à la noradrénaline.

Enfin, il existe un phénomène de désensibilisation des récepteurs beta-adrénergiques en cas d'exposition prolongée à la noradrénaline, ce qui pouvait également influencer la sensibilité des patients à la noradrénaline lors de la réinstauration du traitement.

## V. Conclusion

L'administration de la noradrénaline est une problématique quotidiennement rencontrée par les services de réanimation, qui sont pour la plupart livrés à eux-mêmes quant aux choix des modalités d'administration de cette thérapeutique. Or, l'enjeu clinique est important car la moindre variation du débit de la noradrénaline peut conduire à une instabilité hémodynamique potentiellement délétère pour le patient.

En tant que spécialiste du médicament et des dispositifs médicaux, le pharmacien se doit de participer à l'amélioration de la prise en charge des patients en garantissant notamment le bon usage des médicaments.

L'étude expérimentale a permis de valider l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la nouvelle ligne de perfusion proximale. Elle a également mis en évidence que l'administration de la noradrénaline à 0,5 mg/ml associée à la perfusion d'un vecteur à un débit de 6 ml/h permettait de réduire de façon significativement plus importante le délai d'obtention de l'état d'équilibre du débit massique de la noradrénaline à l'instauration du traitement. Ces résultats ont été confirmés *in vivo*, avec une diminution du délai de stabilisation de la PAM et du nombre d'incident hémodynamique à l'instauration du traitement suite à la mise en place du protocole optimisé d'administration de la noradrénaline.

L'introduction de la nouvelle concentration de noradrénaline à 0,5 mg/ml permet d'assurer la précision des PSE en cas de faibles doses. Mais cela introduit la problématique des relais de seringues de concentration différente, à fort risque d'instabilité hémodynamique, et pour lesquels des études complémentaires sont nécessaires.

Enfin, cette étude contribue à l'évaluation des différentes modalités d'administration de la noradrénaline pour lesquels des recommandations pratiques sont attendues.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. 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.* oct 2009;109(4):1147–55.
2. Lannoy D, Décaudin B, Dewulf S, Simon N, Secq A, Barthélémy C, et al. Infusion Set Characteristics Such as Antireflux Valve and Dead-Space Volume Affect Drug Delivery: An Experimental Study Designed to Enhance Infusion Sets. *Anesth Analg.* déc 2010;111(6):1427–31.
3. 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.* nov 2009;109(5):1524–9.
4. Ethgen S, Genay S, Décaudin B, Odou P, Lebuffe G. Incident hémodynamique majeur pendant une perfusion continue de noradrénaline : attention à la ligne de perfusion. Un pic hypertensif postopératoire évitable ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* juin 2012;31(6):550–2.
5. 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.
6. Cour M, Hernu R, Benet T, Robert JM, Regad D, Chabert B, et al. Benefits of smart pumps for automated changeovers of vasoactive drug infusion pumps: a quasi-experimental study. *Br J Anaesth.* 1 nov 2013;111(5):818–24.
7. Fourcade O, Geeraerts T, Minville V, Samii K. *Traité d'anesthésie et de réanimation (4<sup>e</sup> Éd.)*. Paris: Flammarion Medecine-Sciences; 2014
8. Bangash MN, Kong M-L, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients: Inotropes and vasopressors in the critically ill. *Br J Pharmacol.* avr 2012;165(7):2015–33.
9. Katzung B. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Padoue: Piccin; 2006.
10. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1 mai 2015;20(3):249–60.
11. Elliott P. Rational use of inotropes. *Anaesth Intensive Care Med.* sept 2006;7(9):326–30.
12. Mayhew DJ, Palmer K. Inotropes. *Anaesth Intensive Care Med.* 2015;16(10):508–512.
13. Smith LDR, Oldershaw PJ. Inotropic and vasopressor agents. *Br J Anaesth.* 1984;56(7):767–780.
14. Francis GS, Bartos JA, Adaya S. Inotropes. *J Am Coll Cardiol.* mai 2014;63(20):2069–78.

15. Parry A. Inotropic drugs and their uses in critical care. *Nurs Crit Care*. 1 janv 2012;17(1):19–27.
16. Thériaque. Monographie de la noradrénaline 8mg/4ml sol inj amp [Internet]. [cité 16 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11082>
17. Kipnis E, Tavernier B, Vallet B. Sevrage de la noradrénaline dans le choc septique. *Réanimation*. mars 2010;19(2):146–53.
18. 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*. janv 2004;30(1):45–50.
19. Johnson PC. Brief Review: Autoregulation of blood flow. *Circ Res*. 1986;59:483–495.
20. Collin S, Levy B. Physiopathologie de l’hyporéactivité vasculaire au cours des états de choc. *Réanimation*. mars 2008;17(2):101–10.
21. Gueugniaud PY, Macabeo C, Ruiz J, Zeghari M. Catécholamines dans les états de choc. *Médecine Urgence 43e Congrès Natl Anesth Réanimation* [Internet]. 2001 [cité 8 mars 2016]; Disponible sur: [http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/urgencesOnLine/IMG/pdf/cat\\_cholamines\\_dans\\_les\\_\\_tats\\_de\\_choc.pdf](http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/urgencesOnLine/IMG/pdf/cat_cholamines_dans_les__tats_de_choc.pdf)
22. Soummer A, Langeron O. Conduite à tenir devant un état de choc. *EMC - Médecine*. juin 2005;2(3):245–52.
23. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *CHEST J*. 1993;103(6):1826–1831.
24. 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):779–789.
25. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, Singla S, Elpern E, Lateef O, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock*. avr 2010;33(4):375–80.
26. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X, others. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit CARE Med-Baltim-*. 2000;28(8):2758–2765.
27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.
28. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, others. Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;25:1096–7.
29. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation*. févr 2015;1(1):62–74.

30. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Schmittinger CA, et al. Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs\*: *Crit Care Med.* avr 2003;31(4):1160–5.
31. Nicole PC, Nadeau L, Turcotte G. Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions. *Can J Anesth.* mars 2008;55(3):163–7.
32. Radosevich JJ, Patanwala AE, Erstad BL. Norepinephrine Dosing in Obese and Nonobese Patients With Septic Shock. *Am J Crit Care.* 1 janv 2016;25(1):27–32.
33. Myburgh JA, others. An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock-old becomes new again. *Crit Care Resusc.* 2006;8(4):353–60.
34. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup\*, Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* févr 2013;39(2):165–228.
35. 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.* juin 2004;20(3):153–60.
36. 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.* avr 2005;100(4):1048–55.
37. 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.* avr 2006;102(4):1147–53.
38. Sherry E, Auty B. Controlled infusion devices: applications in anaesthetic practice. *Eur J Anaesthesiol.* juill 1992;9(4):273–85.
39. Cazalaa JB, Fougère S, Barrier G. Les appareils électriques de perfusion. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 janv 1994;13(3):350–9.
40. Cazalaa JB, Fougère S, Barrier G. Appareils électriques de perfusion : critères de choix et analyse comparative de 45 modèles disponibles en France. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 janv 1994;13(3):336- 49.
41. Neff T, Fischer J, Fehr S, Baenziger O, Weiss M. Start-up delays of infusion syringe pumps. *Pediatr Anesth.* 2001;11(5):561–565.
42. Genay S, Décaudin B, Scoccia S, Barthélémy C, Debaene B, Lebuffe G, et al. An in vitro evaluation of infusion methods using a syringe pump to improve noradrenaline administration. *Acta Anaesthesiol Scand.* févr 2015;59(2):197–204.
43. Laboratoire Carefusion. Mode d'emploi des pousse-seringues Alaris GH [Internet]. [cité 20 août 2016]. Disponible sur: [https://services.telesantebretagne.org/lrportal/documents/138946/313588/alaris\\_gh\\_notice\\_utilisation.pdf/3a33743e-8f69-4828-95f2-352f9662ce0b](https://services.telesantebretagne.org/lrportal/documents/138946/313588/alaris_gh_notice_utilisation.pdf/3a33743e-8f69-4828-95f2-352f9662ce0b)

44. Genay S, Décaudin B, Ethgen S, Barthélémy C, Odou P, Lebuffe G. Impact of noradrenaline infusion set on mean arterial pressure: A retrospective clinical study. *Ann Fr Anesth Réanimation*. nov 2013;32(11):e159–62.
45. Genay S. Optimisation des montages de perfusion en anesthésie-réanimation: au travers d'expériences cliniques [Thèse]. Université du Droit et de la Santé-Lille II; 2014.
46. Michel F, Leone M, Martin C. Prise en charge du sepsis grave et du choc septique: survivre au sepsis. *Prat En Anesth Réanimation*. 2015;19(3):147–152.
47. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013;17(2):1.
48. The EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. avr 2004;30(4):580–8.
49. Lovich MA, Wakim MG, Wei A, Parker MJ, Maslov MY, Pezone MJ, et al. Drug Infusion System Manifold Dead-Volume Impacts the Delivery Response Time to Changes in Infused Medication Doses In Vitro and Also In Vivo in Anesthetized Swine: *Anesth Analg*. déc 2013;117(6):1313–8.
50. Lovich MA, Pezone MJ, Maslov MY, Murray MR, Wakim MG, Peterfreund RA. Infusion System Carrier Flow Perturbations and Dead-Volume: Large Effects on Drug Delivery In Vitro and Hemodynamic Responses in a Swine Model. *Anesth Analg*. juin 2015;120(6):1255–63.
51. 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):200–206.
52. 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*. août 2004;20(4):183–9.
53. Arino M, Barrington JP, Morrison AL, Gillies D. Management of the changeover of inotrope infusions in children. *Intensive Crit Care Nurs*. oct 2004;20(5):275–80.
54. ML P, FA C. A comparison between single and double-pump syringe changes of intravenous inotropic medications in children. *Dyn Pemb Ont*. 2004 2003;15(4):10–4.
55. Cour M, Bénet T, Hernu R, Simon M, Baudry T, Vanhems P, et al. Predictors of haemodynamic instability during the changeover of norepinephrine infusion pumps. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2016 [cité 1 août 2016];6(38). Disponible sur: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0139-3>
56. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 24 avr 2014;370(17):1583–93.

57. Greau E, Lascarrou J-B, Thuaut A, Maquigneau N, Alcourt Y, Coutolleau A, et al. Automatic versus manual changeovers of norepinephrine infusion pumps in critically ill adults: a prospective controlled study. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):1.
58. Genay S, Décaudin B, Lédé S, Feutry F, Barthélémy C, Lebuffe G, et al. In vitro comparison of two changeover methods for vasoactive drug infusion pumps: quick-change versus automated relay. *Biomed Eng Tech*. 2015;60(4):377–380.
59. Vincent J-L, 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*. juill 1996;22(7):707–10.

## ANNEXE

### Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (59)

Score SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiratoire</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
<b>Coagulation</b> 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>
<b>Hépatique</b> Bilirubine	< 20 µmol/L	20 – 32 µmol/L	33 – 101 µmol/L	102 – 204 µmol/L	> 204 µmol/L
<b>Cardiovasculaire</b> 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
<b>Syst. Nerveux Cent.</b> GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Rénal</b> Créatinine ou Diurèse	< 110 µmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 Ou < 500ml/j	> 440 Ou < 200 ml/j
Total = .....					



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom : LANCON**  
**Prénom : Sarah**

**Titre du mémoire / thèse : OPTIMISATION DE L'ADMINISTRATION DE LA NORADRENALINE EN SERVICE DE REANIMATION AU CENTRE HOSPITALIER DE BETHUNE, ESSAIS IN VITRO ET SUIVI IN VIVO**

**Mots-clés : perfusion intraveineuse, noradrénaline, norépinephrine, catécholamines, voies veineuses centrales, dispositifs médicaux, réanimation**

---

**Résumé :**

La noradrénaline ne bénéficie d'aucune recommandation concernant ses modalités d'administration, malgré son utilisation courante au sein des services de soins intensifs et de réanimation. Or, la moindre variation de débit de ce médicament à marge thérapeutique étroite peut être responsable d'une instabilité hémodynamique potentiellement délétère pour le patient. Des études ont montré que de nombreux paramètres tels que le dispositif de perfusion, la concentration de la solution de noradrénaline ou encore la présence d'un vecteur pouvaient influencer la cinétique de délivrance de cette thérapeutique.

L'objectif de ce travail est d'optimiser l'administration de la noradrénaline au sein du service de réanimation du CH de Béthune. Dans un premier temps, des essais *in vitro* ont permis d'évaluer un nouveau dispositif de perfusion de faible volume résiduel présentant une structure originale et de comparer différentes modalités d'administration de la noradrénaline. Les résultats ont montré que la perfusion de la noradrénaline à 0,5 mg/ml associé à un vecteur à un débit de 6 ml/h via le nouveau dispositif de perfusion permettait une réduction significative du temps d'obtention de l'état d'équilibre du débit massique à l'instauration du traitement. Dans un second temps, un protocole optimisé d'administration de la noradrénaline a été élaboré à partir des résultats obtenus expérimentalement, et son impact a été évalué au cours de 50 instaurations de noradrénaline. Les résultats ont mis en évidence une diminution du délai de stabilisation de la PAM et du nombre d'incident hémodynamique à l'instauration du traitement. La mise en place du protocole optimisé a permis d'augmenter l'efficacité et la sécurité d'administration de la noradrénaline. Mais l'introduction d'une seconde concentration de noradrénaline pose le problème des relais de seringues de concentration différente, pour lesquels des études complémentaires sont nécessaires.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Pr Bertrand Décaudin, PU-PH, Faculté de Pharmacie – CHRU de Lille

**Assesseur(s) :**

Pr Frédéric Marçon, MCU-PH, Faculté de Pharmacie – CHU d'Amiens

Dr Catherine Laffont, PH, Service de Pharmacie – CH de Béthune

Dr Vincent Delerue, PH, Service de Réanimation – CH de Béthune