



HAL
open science

Optimisation de la qualité et de l'efficacité des dispositifs médicaux de perfusion simple et complexe

Damien Lannoy

► **To cite this version:**

Damien Lannoy. Optimisation de la qualité et de l'efficacité des dispositifs médicaux de perfusion simple et complexe. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2010. Français. NNT : 2010LIL2S033 . tel-00610119

HAL Id: tel-00610119

<https://theses.hal.science/tel-00610119>

Submitted on 21 Jul 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université du Droit et de la Santé – Lille II

Ecole Doctorale Biologie Santé

N°Ordre :

Thèse

Présentée pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Lille II

Discipline : Pharmacie sciences du médicament et autres produits de santé

Par

Damien LANNOY

**OPTIMISATION DE LA QUALITE ET DE L'EFFICACITE DES DISPOSITIFS
MEDICAUX DE PERFUSION SIMPLE ET COMPLEXE**

Soutenue le 6 décembre 2010 devant le jury :

Monsieur le Professeur Jean-Paul BONTE

Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Monsieur le Docteur Bertrand DECAUDIN

Rapporteurs :

Monsieur le Professeur Michel BRAZIER

Monsieur le Professeur Bertrand GOURDIER

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Hugues ROBERT

Je tiens à remercier sincèrement et chaleureusement :

Monsieur le Professeur Hugues ROBERT,

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail et pour avoir participé à ma formation hospitalo-universitaire tout au long de l'internat et au cours de cette thèse,

Messieurs les Professeurs Michel BRAZIER et Bertrand GOURDIER,

De me faire l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail,

Monsieur le Professeur Jean-Paul BONTE,

Pour avoir accepté d'examiner ce travail,

Monsieur le Docteur Bertrand DECAUDIN,

Pour les lectures attentives et les conseils prodigués au quotidien, et pour avoir accepté d'examiner ce travail,

Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE,

Pour la collaboration avec notre équipe, pour tous les travaux menés ensemble, et pour avoir accepté d'examiner ce travail,

Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Pour sa lecture attentive et les conseils prodigués pendant ma formation hospitalo-universitaire tout au long de l'internat et au cours de cette thèse,

Toute l'équipe du laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière,

Christine, Nicolas et Marie-Andrée, pour votre sympathie, les conseils nombreux et autres lectures de ce manuscrit.

A Christelle & Augustin,
mes socles, mes amours,
merci pour votre soutien,

A mes parents,

A tous les miens,

L'homme a beau étendre le cercle de ses idées, sa lumière n'est toujours
qu'une étincelle promenée dans la nuit immense qui l'enveloppe.

P.J. Proudhon

Sommaire

LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
EXIGENCES NORMATIVES DES DISPOSITIFS DE PERFUSION RELATIVES AU DEBIT MASSIQUE DES MEDICAMENTS PERFUSES.....	7
Définitions du débit, de la précision, de la variation, de la constance.....	8
Dispositifs de perfusion non réutilisables, à alimentation par gravité	10
Diffuseur portable	11
Pompe à perfusion	14
Pousse-seringue	20
Les contenants d'administration.....	27
Les prolongateurs.....	28
Autres accessoires pour perfusion	28
Les valves.....	29
Les filtres	30
Les cathéters	30
RAPPELS D'HYDRODYNAMIQUE.....	37
Loi de Poiseuille appliquée à la perfusion	37
Théorème de Bernoulli appliqué aux dispositifs de perfusion.....	38

FACTEURS INFLUENÇANT LE DEBIT MASSIQUE DES SOLUTIONS DE MEDICAMENTS PERFUSES AU PATIENT PAR VOIE INTRAVEINEUSE : PLACE DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	43
Matériels et méthodes.....	43
Résultats.....	44
Perfusion par gravité.....	45
Diffuseur portable.....	57
Pompe à perfusion.....	63
Pousse-seringue.....	71
Comparaison entre plusieurs modes de perfusion.....	92
Les contenants d'administration.....	99
Interactions contenant/contenu.....	101
Incompatibilités physico-chimiques.....	104
Les tubulures – les prolongateurs.....	106
Les valves anti-retour.....	111
Valves anti-siphon.....	113
Valves bi-directionnelles.....	114
Les filtres.....	114
Cathéter.....	117
Situation de débit non maximal.....	117
Situation de débit maximal.....	119
Cas particulier : En caisson hyperbare.....	128
Le montage assemblé.....	129

Un autre mode de perfusion : la perfusion rétrograde.....	135
Discussion - conclusion.....	138
PARTIE EXPERIMENTALE.....	142
Partie I – Mise au point de la méthode de dosage	145
Présentation de la PLS.....	145
Matériels et méthodes.....	148
Résultats et discussion	152
Partie II- Application aux dispositifs médicaux de perfusion	165
I- Application aux montages complexes de perfusion : expérimentation <i>in vitro</i>	165
Objectifs	165
Matériel et méthodes.....	165
Résultats et discussion	173
Première étape.....	173
Deuxième étape	176
Discussion – Conclusion	177

II- Amélioration du volume résiduel des dispositifs de perfusion et impact de la valve anti-retour : étude expérimentale	181
Matériels et méthodes	182
Résultats	184
Discussion – conclusion	187
III- Impact de l'interruption et de la reprise du débit de l'hydratation sur le débit massique de médicament : étude <i>in vitro</i> utilisant un système de perfusion de très faible volume résiduel	189
Matériel et méthodes.....	190
Résultats	193
Discussion	197
CONCLUSION	200
BIBLIOGRAPHIE.....	205

Liste des abréviations

AAMI : Association for the Advancement of Medical Instrumentation

ACP : Analyse en Composantes Principales

AIVOC : Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration

ATM : Atmosphère

CFFVR : Connecteurs Flexibles de Faible Volume Résiduel

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DM : Dispositif Médical

DModX : Distance au Modèle des Observations Dans l'espace des X

ECRI : *Emergency Care Research Institute*

FCE : *Flow Change Efficiency* (efficacité de changement de débit)

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineux

KVO : *Keep Vein Open* (maintien de la veine ouverte)

LDD : Limite de Détection

LDQ : Limite de Quantification

MDAPE : *Median Absolute Performance Error* (médiane des valeurs absolues des résidus)

PCA : *Patient-Controlled Analgesia* (analgésie contrôlée par le patient)

PCR : *Principal Components Regression*

PE : Pharmacopée Européenne

PRESS : *PRedicted Error Sum of Squares*

PLS : *Partial Least Square*

PVC : Poly-Vinyl Chlorure

RMCE : Racine carrée de la Moyenne du Carré des Erreurs.

UV : Ultra-violet

VAR : Valve anti-retour

VIP : *Variable Importance in the Projection*

Introduction

L'acte de perfusion intra-veineuse dans les services de soin, qu'il soit continu ou intermittent est à la fois courant et non dénué de risque. Différents dispositifs médicaux peuvent être employés pour permettre l'administration continue ou intermittente et parfois conjointe de plusieurs substances.

Approximativement 500 incidents critiques rapportés avec des dispositifs de perfusion seraient survenus au Royaume-Uni entre 1991 et 1996, dont une vingtaine de fatals (Wallace 1996).

Cette iatrogénie peut être liée aux effets secondaires propres du médicament mais aussi à des erreurs dans la phase de préparation (prescription, transcription, dispensation, dilution) et dans la phase d'administration de celui-ci (choix du dispositif, réglage du débit, administrations concomitantes,...) (Taxis and Barber 2003; Adachi and Lodolce 2005; Rwabihama, Aubourg et al. 2006; Bonvin, Vantard et al. 2009). Les dispositifs médicaux peuvent être responsables d'une part de la iatrogénie (Conreux, Guilleux et al. 2000; Beydon, Conreux et al. 2001).

Par ailleurs, il est souvent entendu que l'administration par voie injectable permet d'obtenir un taux constant de produit dans la circulation sanguine du patient, ce qui est particulièrement nécessaire pour des principes actifs à index thérapeutique étroit et à demi-vie courte (vasoactifs, ...). Or les dispositifs médicaux employés pour l'administration ainsi que l'ensemble des dispositifs présents sur la ligne peuvent, de par leurs caractéristiques propres, apporter des fluctuations plus ou moins significatives sur la dose délivrée, avec une incidence pharmacodynamique et thérapeutique.

Exigences normatives des dispositifs de perfusion relatives au débit massique des médicaments perfusés

La perfusion sous ses aspects matériel et technique fait partie des préoccupations du pharmacien hospitalier : achat et approvisionnement en dispositifs médicaux de perfusion et en médicaments injectables, promotion du bon usage de ces dispositifs (Cabelguenne, Cote et al. 2004; Brun, Caruba et al. 2007a; Brun, Caruba et al. 2007b).

Concernant le choix des dispositifs, de nombreux critères doivent être pris en compte. Ils portent sur différents aspects techniques, cliniques, ergonomiques (Auty 1988; Bowles and McKinnon 1993; Miller 1994). Un aspect économique est aussi à considérer au regard de ces autres critères (Bonnabry, Pinget et al. 2007).

Sur le plan réglementaire, les dispositifs médicaux répondent à la « nouvelle approche » en matière d'harmonisation européenne. Ainsi les directives imposent une harmonisation fondée sur les exigences essentielles de sécurité. L'élaboration des spécifications techniques a été confiée aux organes compétents en matière de normalisation industrielle, en particulier le comité européen de normalisation. Toutefois, le respect des normes ne revêt aucun caractère obligatoire.

La bonne connaissance des dispositifs médicaux de perfusion nécessite d'aborder les normes décrivant les prescriptions ainsi que les données issues de la littérature concernant les erreurs et les écarts induits par l'utilisation de ces dispositifs.

Un dispositif médical d'administration parentérale de médicament peut être caractérisé par un certain nombre de paramètres :

- système passif/actif (nécessitant une source électrique pour fonctionner),

- dans le cas des systèmes passifs, la force assurant l'avancée du liquide est la gravité, dans le cas des systèmes actifs, la force assurant l'avancée du liquide est mécanique.
- précision et constance du débit,
- système de contrôle du débit,
- présence ou non d'alarme visuelle ou sonore, pour signaler tout évènement intercurrent pouvant perturber le fonctionnement normal du dispositif (occlusion, présence d'air en aval ou en amont de la tubulure, fin de flacon),
- ergonomie (poids, portable ou non, ...),
- coût.

Définitions du débit, de la précision, de la variation, de la constance

Le débit

Le débit est défini comme le volume écoulé par unité de temps.

Toutefois, les prescriptions des normes abordent plusieurs types de débit, à savoir :

- Le débit instantané défini comme le rapport entre un volume ou une quantité administré et le temps nécessaire pour l'administrer à un temps donné ;
- Le débit moyen dans le cas des diffuseurs portables, défini comme la moyenne des débits instantanés sur une période donnée. Cette valeur est habituellement utilisée pour la détermination du débit nominal du dispositif ;
- Le débit moyenné défini comme le rapport entre un volume ou une quantité administré pendant une fenêtre d'observation et la durée de cette fenêtre d'observation (intervalle de temps Δt_p). Le débit moyenné doit être déterminé pour toutes les valeurs possibles de Δt_p .

La précision du débit

La précision peut être appréciée de deux façons distinctes.

Premièrement, elle peut correspondre au terme anglais « *accuracy* » qui décrit la capacité du débit à être égale à la valeur attendue. Elle nécessite d'avoir un standard indépendant et reconnu afin de répondre à la question « est-ce que le dispositif délivre le médicament au bon débit ? ». Cela peut être vérifié très simplement par le recueil d'un volume de liquide (mesuré par éprouvette ou sur une balance) pendant un intervalle de temps, par l'utilisation d'un débit-mètre ou par une sonde de débit électromagnétique.

Pour définir la précision et la qualifier métrologiquement, il est indispensable de définir les éléments qui ont été utilisés pour son calcul :

- méthode de quantification du volume : par méthode volumétrique, par éprouvette ou matériel jaugé ; par méthode gravimétrique, avec une balance dont l'exactitude est adaptée et indiquée.
- définition de l'intervalle de temps : il est nécessaire d'indiquer la fenêtre d'observation, avec cette question : la précision a-t-elle été définie sur tout le temps de perfusion ou la mesure est-elle répétée à intervalles réguliers ?

Différents moyens existent pour la mesure du débit et ont été brièvement décrits notamment pour la mesure appliquée aux pousse-seringues (Petit, Pommier et al. 1998). Les moyens gravimétriques ont été largement discutés dans une note technique (Clarkson 2002). Les 7 principaux points à considérer lors de l'emploi d'une balance (analytique) sont : la résolution de la balance, la prise en compte de la stabilité, la précision en termes de temps, les erreurs de dérive de température, les vibrations environnementales et mouvements de l'air, le taux d'évaporation, la symétrie de la charge sur la balance.

Deuxièmement, la « précision », qui peut aussi correspondre à la sensibilité, peut être définie comme le pas, l'incrément ou la finesse du dispositif à conduire à un changement de débit d'administration.

La constance du débit

La constance du débit est parfois évaluée dans certaines études. Il s'agit de la capacité du dispositif à délivrer ce débit sans changement au cours du temps. Il est donc important de préciser sur quel intervalle de temps cette constance est évaluée et la sensibilité de la méthode.

Dispositifs de perfusion non réutilisables, à alimentation par gravité

Ces dispositifs utilisent la gravité comme force motrice du fluide, avec une force de pression qui est générée par la hauteur du contenant par rapport au site d'injection. Une pression de tête de l'ordre de 90 cm d'eau avec un système standard donne une pression de perfusion de l'ordre de 66 mmHg. Comme la pression en jeu est faible et que le débit dépend des résistances, les risques lors d'une extravasation sont limités.

Les dispositifs de gravité doivent répondre à la norme NF EN ISO 8536-4 : 2004, relative au matériel de perfusion à usage médical – Partie 4 : appareils de perfusion non réutilisables, à alimentation par gravité. Cette norme remplace la norme NF S 90-202.

Parmi les prescriptions de cette norme, s'il s'agit d'un appareil de perfusion à entrée d'air, il doit être désigné avec une lettre V ou avec les lettres NV si le dispositif n'a pas d'entrée d'air.

Le dispositif d'entrée d'air doit permettre, lors de la vidange d'un flacon rigide, l'entrée de l'air dans tout le volume de ce flacon rigide; un essai de débit est décrit avec ce dispositif : le débit du liquide ne doit pas être réduit de plus de 20% par rapport à un récipient à ventilation libre.

Le compte-gouttes doit être conçu de manière à ce que 20 gouttes d'eau distillée, à un débit de 50 ± 10 gouttes/minute à 23 ± 2 °C correspondent à $1 \text{ mL} \pm 0,1 \text{ mL}$ ou $1 \text{ g} \pm 0,1 \text{ g}$. Les dimensions du compte-gouttes dans la chambre sont clairement décrites.

L'appareil de perfusion doit être doté d'un filtre à liquide, sans exigence particulière en termes de matériau ; ce filtre doit être capable de retenir au moins 80 % de particules de latex, d'un diamètre de $20 \pm 1 \mu\text{m}$ contenues dans une suspension aqueuse à une concentration de 1000 particules/mL.

Concernant les dimensions à respecter, le tube distal à l'extrémité du compte-gouttes doit être d'au moins 1,50 m. Le diamètre de la tubulure n'est pas défini mais le débit doit être d'au moins 1000 mL de NaCl à 0,9% en 10 minutes.

Le régulateur du débit doit permettre d'ajuster le débit de la perfusion entre zéro et la valeur maximale, sans autre prescription, notamment en termes de précision.

Le perfuseur est également défini par la monographie « Nécessaires pour perfusion destinés à l'administration parentérale de préparations injectables » (Pharmacopée Française).

Diffuseur portable

Ces dispositifs sont de plus en plus employés, pour un usage ambulatoire et hospitalier, afin d'administrer chimiothérapies, antibiotiques, analgésiques et anesthésiques. Certains dispositifs permettent l'administration de bolus, pour une utilisation en analgésie contrôlée par le patient (ou *patient-controlled analgesia* (PCA)).

La détermination du débit des systèmes élastomériques utilise la loi de Poiseuille, avec un élément capillaire en sortie dont le diamètre permet le contrôle du débit. Cependant, le débit n'est pas constant au cours de la délivrance de liquide, car la force appliquée sur le fluide par l'élastomère dépend du volume restant. Le pic de débit au démarrage et la fin du profil de débit sont caractéristiques du cylindre de caoutchouc à parois minces (Leeper, Buckles et al. 1977). Les systèmes élastomériques opèrent à des pressions de conduite de l'ordre de 260-520 mm Hg.

Certains fonctionnent à pression positive grâce à un ressort (Springfusor, Go Medical Industries, Australie), et peuvent être réutilisables. Selon la loi de Hooke, la force appliquée par un ressort est proportionnelle à la compression du ressort. La compression du ressort diminue d'autant que le volume du réservoir diminue. Ainsi le débit diminue durant la délivrance de produit.

Certains ont un fonctionnement non élastomérique à pression positive ; le fonctionnement est proche de celui décrit précédemment (Sidekick, I-Flow, USA).

Enfin, certains fonctionnent par pression négative créée par une zone de vide séparée du réservoir à pression atmosphérique. Les niveaux de pression de conduite sont de l'ordre de 600 mm Hg. Le débit est généralement spécifié comme plus stable par les fabricants mais avec une précision moindre, de l'ordre de 10% dans des conditions expérimentales (Mizuuchi, Yamakage et al. 2003). Citons le Pain Pump (Stryker, USA) ou le Coopdech Syringector (Daiken Medical, Japon).

Certains diffuseurs portables peuvent être à débit réglable. D'autres permettent l'administration d'un bolus de volume fixe, contenu dans un réservoir intégré ou attaché à la ligne d'administration. La période réfractaire correspond au temps de remplissage de ce volume de bolus. Les facteurs affectant le débit sont la température, la viscosité de la solution, la pression atmosphérique, la contre-pression, le remplissage partiel et les conditions de stockage (Skryabina and Dunn 2006).

Les diffuseurs doivent répondre à la norme NF ISO 28620 : 2010 relatives aux diffuseurs portables de médicaments, non mus électriquement. Cette norme internationale remplace la norme française NF S 93-025.

Le dispositif est constitué d'au moins une source d'énergie, un régulateur de débit, un réservoir destiné à contenir la solution (clos et étanche) et un filtre anti-particulaire (de porosité inférieure ou égale à 15 μ m) sur le trajet de la solution.

Le temps nécessaire pour administrer le volume est défini dans une méthode d'essai et est exprimé comme étant le temps nécessaire pour délivrer 75% du volume nominal.

En termes de débit, le débit nominal doit être étalonné à l'aide de solutions témoins à une température donnée. Le débit nominal, les solutions témoins employées et la température d'utilisation doivent être spécifiés dans la notice d'utilisation.

Un autre paramètre est le débit moyen. Il est défini comme le rapport en mL/h entre le volume nominal et le temps nécessaire pour l'administrer. Une tolérance de $\pm 15\%$ est permise par rapport au débit nominal.

Si le débit est réglable, une tolérance de $\pm 20\%$ autour de sa valeur est autorisée.

Au moins 80% du volume nominal doit être délivré à un débit instantané (qui est le rapport en mL/h entre un volume administré et le temps nécessaire pour l'administrer) correspondant à $\pm 50\%$ près au débit nominal. Le calcul du débit instantané s'effectue à partir d'un intervalle de temps ou « temps nécessaire pour administrer le volume administré » correspondant à 1% de la durée nominale.

En cas de bolus, le cas échéant, le volume du bolus ne doit pas être supérieur de plus de 115% du volume nominal du bolus. Si le dispositif d'administration du bolus est activé après le temps de remplissage nominal du bolus, le volume du bolus doit être compris entre 50 et 115% du volume nominal du bolus.

L'activation du dispositif d'administration du bolus, une ou plusieurs fois avant le temps de remplissage nominal, ne doit pas générer un volume de bolus accumulé de plus de 150% du volume nominal.

Un essai décrit la méthodologie à adopter. La mesure du volume se fait par une balance électronique de précision appropriée. Sauf spécifications indiquées sur la notice, une aiguille d'un diamètre interne de 1,2 mm au minimum est à positionner à l'extrémité de la tubulure d'administration.

Pour comparer les performances en termes de débit de ces dispositifs, il est essentiel de définir correctement le point final d'arrêt de mesure (Capes and Asiimwe 1998). En effet si l'on considère toute la perfusion du fluide, un biais final est apporté au calcul. Comme le débit n'est pas constant tout au long de la délivrance, si les points finaux d'analyse sont mal définis, les résultats retrouvés peuvent être faussés. Le mécanisme de vidange du ballonnet peut donner en fin de perfusion non pas une chute mais un pic de débit. L'absence de définition correcte du point final d'analyse explique parfois les imprécisions rapportées dans certains travaux.

Les fabricants fournissent un débit avec une précision de 15%, ce qui correspond au débit moyen décrit dans la norme, mais des variations supérieures ont déjà été décrites, *in vivo* (Rich 1992). Les niveaux de pression de sortie pour chaque unité est de $11,8 \pm 2,0$ psi (610 ± 104 mm Hg) pour un volume de 50 mL et de $9,9 \pm 1,4$ psi (512 ± 72 mm Hg) pour un volume de 100 mL (Rich 1992).

Pompe à perfusion

Les critères de choix des pompes à perfusion, utilisés chez les patients hospitalisés ont été présentés dans un article de synthèse (Cazalaa, Fougere et al. 1994b) .

On distingue deux grands types de pompe à perfusion, qui varient en termes de modalité de fonctionnement et différentes en termes de performance, d'utilisation et de coût (Kitrenos, Jones et al. 1978) :

- celles dites à réglage de débit (qui permettent de réaliser l'écoulement d'un liquide avec un débit prédéterminé) qui sont à pression positive, et
- celles à comptage de gouttes (qui permettent de réaliser l'écoulement d'un liquide avec un nombre de gouttes prédéterminé par unité de temps) qui ajustent en continu le diamètre de la tubulure en fonction du nombre de gouttes déterminé.

Les trois grands mécanismes de pompage pour les pompes à réglage de débit sont 1/ le diaphragme, 2/le piston et 3/le galet (pompe péristaltique) (Leff 1987; Miller 1994). De ce fait, comme ces systèmes employent un système de poussée différent, ils nécessitent le plus souvent un consommable spécifique (on citera la cassette, la tubulure).

Tout comme l'ensemble des appareils électriques, ces dispositifs doivent se conformer à l'IEC 601-1 appareils électromédicaux – partie 1 relative aux règles générales de sécurité. Il n'existe pas à ce jour de norme plus spécifique reconnue au niveau international relative aux dispositifs actifs de perfusion ; il est alors nécessaire de s'appuyer sur les normes nationales. Les autres parties développées concernent des éléments de sécurité d'emploi et non de performance des dispositifs. Au niveau européen, seul le Royaume-Uni a adopté une spécification relative à des performances pour les dispositifs actifs de perfusion. Toutefois cette réglementation ne concerne que certaines catégories de perfusion bien spécifiées, à savoir les perfusions dites à haut risque et les perfusions pour nouveau-nés (Sherry and Auty 1992) (tableau I).

	Perfusion néonatale	Perfusion à haut risque
Temps maximum de déclenchement de l'alarme suite à une occlusion à un débit supérieur ou égal à 1 mL/h	≤ 30 minutes	≤ 45 minutes
Pression de l'alarme détectant les occlusions	≤ 300 mm Hg	≤ 500 mm Hg
Volume de bolus libéré après occlusion	≤ 0,3 mL	≤ 0,6 mL
Précision à long terme mesuré sur au moins 60 minutes à un débit d'au moins 1 mL/h	≤ ± 5%	≤ ± 5%
Précision à court terme à 5 mL/h pour les pousse-seringues et à 25 mL/h pour les pompes volumétriques	≤ ± 5% pour la valeur moyenne sur une fenêtre d'observation de 2 minutes	≤ ± 7,5% pour la valeur moyenne sur une fenêtre d'observation de 2 minutes
Incréments de débit disponibles	0,1 mL/h	1 mL/h

Tableau I : Exigences britanniques en termes de performance en fonction de la catégorie de perfusion. D'après (Sherry and Auty 1992).

En France, les performances des pompes à perfusion sont définies dans la norme NF S 90-250.

Le débit maximal y est défini comme étant la plus grande valeur de débit de perfusion sélectionnable par l'utilisateur et le débit minimal, la plus petite valeur du débit sélectionnable par l'utilisateur.

Le débit intermédiaire est défini comme étant :

- de 100 mL/h, pour les pompes à réglage de débit dont le débit maximal est supérieur à 100 mL/h
- de 10 mL/h, pour les pompes à réglage de débit dont le débit maximal est inférieur ou égal à 100 mL/h
- de 20 gouttes par minute, pour les pompes à comptage de gouttes

Le débit de consigne (Q_c) est défini comme le débit sélectionné par l'utilisateur et affiché sur l'appareil.

La valeur instantanée du débit réel est la valeur égale à la dérivée à l'instant t du volume total injecté par rapport au temps.

Le débit moyen est celui entre l'instant $t-\Delta t_p$ et l'instant t , sachant que Δt_p est la fenêtre d'observation correspondant à l'intervalle de temps servant aux calculs du débit moyen.

La norme S 90-250 décrit en détail la méthode pour réaliser des courbes dites en trompette (figure 1). Les fenêtres d'observation sont définies à des intervalles de temps de 2, 5, 11, 19 et 31 minutes.

On détermine le $m_{\Delta t_p, j}$ comme la masse en gramme délivrée pendant un intervalle de 30 s à partir de l'instant j , $m_{\Delta t_p, \max}$ la valeur maximale de $m_{\Delta t_p, j}$ et $m_{\Delta t_p, \min}$ la valeur minimale de $m_{\Delta t_p, j}$ au cours de l'expérience. En parallèle, $B_{\Delta t_p}$ est défini comme la valeur de la masse théorique délivrée pendant le temps Δt_p si le débit était suivi, soit :

$$B_{\Delta t_p} = \frac{\Delta t_p \times Q_c \times \rho}{60} \quad \text{Eq. 1}$$

avec ρ densité du liquide employé et Q_c défini comme le débit de consigne.

Ainsi l'écart maximal observé $E_{\Delta tp \max}$ exprimé en % du débit de consigne est :

$$E_{\Delta tp \max} = 100 \frac{(m_{\Delta tp \max} - B_{\Delta tp})}{B_{\Delta tp}} \quad \text{Eq. 2}$$

Ainsi l'écart minimal observé $E_{\Delta tp \min}$ exprimé en % du débit de consigne est :

$$E_{\Delta tp \min} = 100 \frac{(m_{\Delta tp \min} - B_{\Delta tp})}{B_{\Delta tp}} \quad \text{Eq. 3}$$

La présentation des résultats sur un graphique (figure 1) est éditée de telle manière à reporter :

- en abscisses : les valeurs de la fenêtre d'observation (2, 5, 11, 19 et 31 minutes)
- en ordonnées : valeurs de $E_{\Delta tp \max}$ et de $E_{\Delta tp \min}$ pour chaque valeur de fenêtre d'observation.

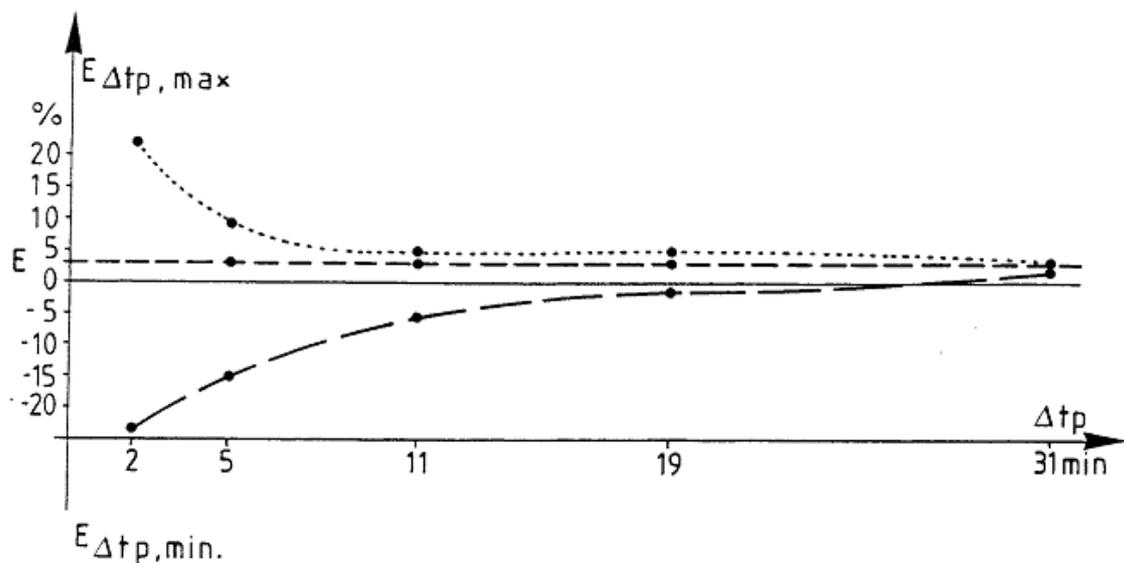


Figure 1 : Exemple de courbe trompette selon la norme NF S 90-250.

Comme spécifications, pour des valeurs de fenêtre d'observation correspondant à un intervalle de temps supérieur à 5 minutes, les courbes représentatives de $E_{\Delta tp \max}$ et de $E_{\Delta tp \min}$ doivent être entièrement comprises entre les valeurs de $Q_c + 5\%$ et $Q_c - 5\%$.

Les conditions d'essai précisent le liquide (de l'eau), les hauteurs relatives de la poche et de la prise d'air, et à l'extrémité une aiguille conforme à la norme NF S 90-013 d'un diamètre proche de 18 G (1,2 mm) et d'une longueur de 5 cm, une contre-pression nulle, et les trois débits à tester sont :

- si les débits sont supérieurs à 100 mL/h, jusqu'à 999 mL/h : 5 mL/h, débit intermédiaire et débit maximal
- si les débits sont inférieurs ou égaux à 100 mL/h : 1 mL/h, débit intermédiaire et débit maximal

Pendant les 60 premières minutes de fonctionnement, il faut effectuer les mesures toutes les 30 s et tracer une représentation graphique de type débit en fonction du temps.

Après 60 minutes, le temps doit être réinitialisé et les acquisitions toutes les 30 s pendant 60 minutes. Il est possible de tracer les courbes en trompette, avec les valeurs de Δt_p à 2, 5, 11, 19 et 31 minutes.

Si l'intérêt de ces courbes est évident, il est regrettable que ces courbes ne soient que rarement fournies dans la littérature, à quelques exceptions près (Dunster and Colditz 1995).

Les Etats-Unis d'Amérique ont développé leurs propres standards issues de l' « Association for the Advancement of Medical instrumentation » (AAMI) (Association for the Advancement of Medical instrumentation : draft standard for infusion devices. ID 26-P. Arlington VA, 1987) (Bazaraal and Ciarkowski 1995).

D'autres essais décrits selon les normes américaines de l' « Emergency Care Research Institute » (ECRI) (institute. 1989) indiquent que la précision pour des débits supérieurs à 5 mL/h est mesurée à l'aide d'un équipement permettant la mesure du temps nécessaire à remplir une burette calibrée, le début et la fin du remplissage étant détectés par une cellule photoélectrique. Pour des débits inférieurs à 5 mL/h les mesures sont gravimétriques (sur une balance électronique). Les données sont mesurées toutes les 30 s (en courbe à trompette) ou moyennées (burette) et ne tiennent pas compte des irrégularités du débit instantané préjudiciable à la constance du débit pour les petits débits.

Dans la littérature, on retrouve des indications concernant la précision du débit d'une pompe qui doit rester dans des valeurs autour de $\pm 10\%$ du débit attendu (Stull, Schneider et al. 1989), et parfois à une valeur de $\pm 5\%$, mais sans en connaître les éventuelles répercussions cliniques (Hurlbut, Thompson et al. 1991). Les performances en termes de précision de débit, spécifiées par les fabricants sont de l'ordre de $\pm 3\%$, mais l'élasticité des tubulures et l'utilisation sur des longues périodes de 72h a retrouvé des écarts pouvant aller jusqu'à $\pm 10\%$ (Scott, Erenberg et al. 1991).

Si la régularité du débit est souvent évaluée par le biais du coefficient de variation, ce paramètre apparaît surtout primordial lorsque les patients reçoivent des médicaments injectables à index thérapeutique étroit à demi-vie courte, avec une vitesse de perfusion qui doit rester constante. En effet, il est directement relié dans ce cas à l'efficacité de la thérapeutique.

Dans les normes de l'ISO et de l'IEC, la précision du débit est établie à partir du pourcentage d'erreur pour un débit défini. Les standards de l'AAMI (ANSI/AAMI ID26 : 2004) recommandent que la précision du débit calculée soit l'intervalle de confiance à 95 % de l'erreur de débit. Le fabricant fournit parfois le pourcentage de variation du débit sur 30 secondes.

Les normes ISO IEC et AAMI employées pour les systèmes actifs de perfusion précisent une durée de collection de données inférieure au temps nécessaire à la délivrance totale du fluide. Ainsi les standards de l'AAMI spécifient des temps de collection, après un temps de stabilisation spécifié par le fabricant, à différents débits.

Selon la norme NF S 90-250, il est indiqué que la valeur du bolus engendré par la levée de l'occlusion figure dans les documents d'accompagnement pour chaque tubulure dont l'utilisation est recommandée par le fabricant. De plus, ces documents intègrent également la courbe de fluctuations du débit produite au moyen des tests appropriés. Un essai de contrôle des fluctuations du débit est réalisé avec un cathéter de 18G à l'extrémité de la tubulure, de l'eau entre 20 et 25°C, et

une température ambiante entre 20 et 25°C ; il est nécessaire de sélectionner le débit intermédiaire. L'enregistrement débute 5 minutes après le démarrage, et dure au moins une minute. La norme prévoit de comparer les résultats obtenus par rapport aux revendications du fabricant.

Pour tester l'endurance de la tubulure, la dérive du débit moyenné sur 1 h pendant une longue période ne doit pas varier de ± 5 % pendant la durée indiquée dans les documents d'accompagnement. Le liquide utilisé est de l'eau. Le débit moyenné sur 1h pendant le temps indiqué dans les documents d'accompagnement est mesuré.

La constance du débit ne fait pas l'objet de spécifications dans la norme. Il est juste indiqué dans des recommandations (Cazalaa, Fougere et al. 1994a) que les interruptions d'écoulement doivent être détectées le plus précocement possible et déclencher une alarme. Il est toutefois nécessaire, dans la mesure du possible, que l'écoulement liquidien soit effectif de façon immédiate, lors du démarrage du système de perfusion. A l'inverse, les bolus délivrés lors des levées d'occlusion doivent être les plus faibles possibles (Cazalaa, Fougere et al. 1994b).

D'après l'AAMI ID26, il est indiqué que « les temps de remplissage des pompes et les intervalles entre les temps de perfusion doivent les plus réduits possible, en particulier à faible débit, pour une délivrance de produit effective aussi proche que possible d'une administration continue, plutôt que sous forme de bolus intermittent. »

Pousse-seringue

Il s'agit de dispositifs actifs de perfusion avec un moteur assurant l'entraînement du piston, devant répondre à des spécifications normatives particulières.

Les pousse-seringues diffèrent sur le marché selon différents critères, à savoir le coût, l'échelle de débit, la précision du débit, la présence d'alarme (et la possibilité de régler leur seuil de déclenchement), l'énergie, la sensibilité aux interférences électromagnétiques, la facilité d'utilisation, le poids et l'ergonomie d'utilisation. La continuité du débit, sa précision ou le profil de perfusion peuvent être des critères importants en fonction des domaines d'utilisation du dispositif.

Le pousse-seringue doit répondre aux spécifications des normes :

- EN 60601-2-24 : 1998 relative aux équipements électroniques médicaux,
- CEI 60601-2-46 Ed.2 : APPAREILS ÉLECTROMÉDICAUX - Partie 2-46: Exigences particulières pour la sécurité de base et les performances essentielles des tables d'opération et,
- C74-333 (Novembre 1990) : Appareils électromédicaux - Deuxième partie : règles particulières de sécurité des injecteurs pour administration ambulatoire de médicament.

Par ailleurs, la norme ISO 7886-2 : 1996 relative aux seringues recommande de tester les pousse-seringues pendant au moins 2 heures à chaque débit. La variabilité est alors définie au cours de la deuxième heure.

La norme NF S 90-251 : 1986 porte sur les caractéristiques de fonctionnement des pousse-seringues.

Il est précisé que :

- la vitesse d'avancée du piston doit être fixée à $\pm 1\%$, avec une limite d'erreur tolérée sur le débit délivré de $\pm 3\%$ lors de l'utilisation avec des seringues recommandées par le fabricant du pousse-seringues. La limite d'erreur tolérée sur le temps doit être de $\pm 0,50\%$ par rapport au temps affiché.
- La température du liquide dans la seringue ne doit pas excéder de plus de 5°C la température ambiante après 6 heures de fonctionnement. L'essai doit être réalisé à une température ambiante de $25,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

S'il existe une alarme de débit, elle doit intervenir dans un délai maximal de 2 minutes lorsque le débit s'écarte de $\pm 10\%$ de la valeur fixée. Cette alarme doit provoquer l'arrêt de la poussée.

L'essai de débit évalue le mécanisme d'entraînement du pousse-seringue. Le matériel représenté sur la figure 2 utilise une seringue, de volume non précisé, un dispositif de mesure, comme une balance ayant une précision de 1 mg avec un système anti-évaporation, et un chronomètre ayant une précision de $\pm 0,1$ s ; une solution de glucose à 50% et de l'eau, un cathéter de longueur 0,75 m et de diamètre interne de 1,5 mm avec un prolongateur de même dimension, ainsi qu'un tube en sortie de cathéter de diamètre intérieur d'au moins deux fois supérieur au cathéter sont également à employer.

L'essai est réalisé en deux temps : d'abord avec un tube à une hauteur (h) de 2 m et ensuite à -1,5 m par rapport au niveau du pousse-seringue.

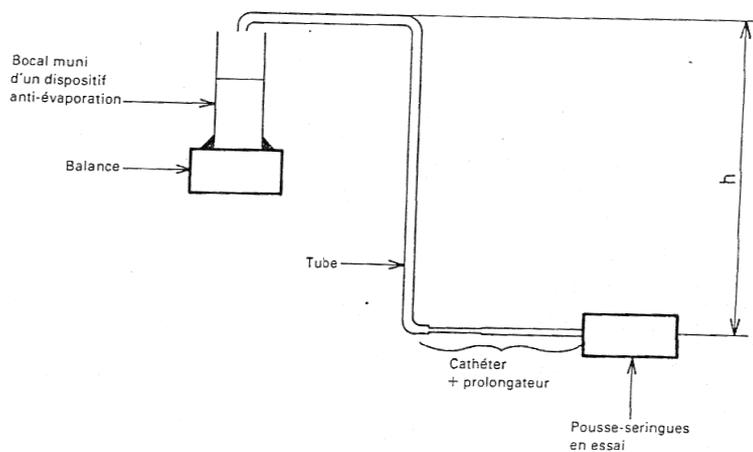


Figure 2 : Dispositif à employer pour réaliser l'essai de débit, selon la NF S 90-251 : 1986.

Pour des débits attendus inférieurs à 10 mL/h, le débit doit être mesuré sur la base d'un recueil d'au moins 5 mL. Pour des débits attendus entre 10 et 50 mL/h, le recueil est d'au moins 10 mL et pour des débits attendus supérieurs à 50 mL/h, le recueil est d'au moins 20 mL.

Afin d'éviter toute erreur due à l'évaporation, il faudra au préalable enregistrer les variations de masse lorsque le pousse-seringue est à l'arrêt.

Pour l'essai concernant la température, les conditions de mesure préconisent l'utilisation d'une seringue du plus petit volume possible, une température du liquide initiale de $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ et un débit le plus proche possible de 1 mL/h. La température doit être mesurée après 6 h d'utilisation, avec un dispositif de mesure garantissant une erreur inférieure à $0,5^\circ\text{C}$.

Avec une précision spécifiée dans la norme du mécanisme d'entraînement de l'ordre de 1%, la précision du débit du dispositif dépend alors très largement de la qualité de la seringue employée (Sherry and Auty 1992).

Les seringues employées seules doivent répondre aux spécifications de la norme ISO 7886-1:1993 Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables – Partie 1 : Seringues pour utilisation manuelle.

Les seringues employées avec un pousse-seringue doivent répondre aux spécifications de la norme ISO 7886-2:1996 Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables - Partie 2: Seringues pour pousse-seringues mus par un moteur. La présente partie de l'ISO 7886 fixe les prescriptions relatives aux seringues hypodermiques stériles non réutilisables, ayant une capacité supérieure ou égale à 5 ml, fabriquées en matières plastiques et destinées à être utilisées avec des pousse-seringues. Elle ne traite pas de la compatibilité avec les fluides d'injection.

Ces normes indiquent les exigences en termes de lubrifiant, de tolérance sur la capacité graduée, et sur l'échelle graduée.

Par ailleurs, la partie 2 relative aux seringues employées avec un pousse-seringue définit :

- les dimensions relatives à la conception de la seringue : en particulier de la collerette et du bouton-poussoir,

- l'assemblage de la tête de piston avec le piston. En termes d'ajustage, il convient que les deux parties soient solidaires pour que le mouvement axial soit minimum, afin de réduire les possibilités d'effet siphon.
- la compliance de la seringue (ou ampleur de la variation du volume nominal de la seringue lors de l'application d'une pression hydraulique interne). Elle se mesure en enregistrant le volume de liquide introduit dans une seringue pleine. Les valeurs attendues dépendent de la capacité de la seringue, et la prescription concerne un volume de déplacement maximal de liquide, dans 5 conditions opératoires de pression d'essai (allant de 7 à 133 kPa).
- les forces provoquant le déplacement du piston. La force nécessaire pour pousser le piston à un débit fixé (1, 5 et 99,9 mL/h), les forces maximale et minimale doivent être rapportées tout au long de la fenêtre d'observation, pendant un temps de 2h ou jusqu'à ce que la seringue soit vide. Les seringues qui nécessitent des forces faibles pour maintenir le mouvement semblent être celles pour lequel le risque de débit non continu est minimisé. La norme recommande par exemple une force maximale de 20 N quand le débit est de 1 mL/h.

Par ailleurs, les caractéristiques de l'écoulement (dont la mesure du débit) peuvent être déterminées selon une méthodologie spécifiée.

Pour le poussoir des pousse-seringues, le rattrapage mécanique du jeu de l'engrenage induit, surtout à bas débit, un temps de latence avant que le système de poussée ne soit fonctionnel (Cazalaa, Fougere et al. 1994b). Ainsi la norme spécifie qu'à un débit de 1 mL/h la durée maximale depuis le début de l'actionnement du bouton-poussoir jusqu'à l'obtention d'un débit constant égal à au moins 95% du débit fixé ne doit pas être supérieure à 10 minutes, avec la seringue préalablement purgée avec le dispositif d'entraînement de la seringue.

L'erreur totale en pourcentage sur le débit réel par rapport au débit fixé est calculée pendant la seconde heure de l'essai. L'algorithme des courbes en trompette est défini, avec des fenêtres d'observation de 2 et de 5 minutes. Le calcul des variations maximales E_{pmax} et minimales E_{pmin} , exprimées en % à l'intérieur d'une fenêtre d'observation d'une durée de t_w minutes est donné par les formules suivantes :

$$E_{P(Max)} = \max_{j=1} n \left[\frac{t_s}{t_w} \times \sum_{i=j}^{j+t_w/t_s} \frac{Q_i - q_v}{q_v} (100) \right] \quad \text{Eq. 4}$$

$$E_{P(Min)} = \min_{j=1} n \left[\frac{t_s}{t_w} \times \sum_{i=j}^{j+t_w/t_s} \frac{Q_i - q_v}{q_v} (100) \right] \quad \text{Eq. 5}$$

avec :

- Q_i le débit réel en mL/h, pour chaque intervalle d'échantillonnage, selon la formule,

$$Q_i = \frac{60 \times (m_t - m_{t-1})}{t_s \rho} \quad \text{Eq. 6}$$

- t_w est la durée de la fenêtre d'observation (en min)
- t_s est l'intervalle d'échantillonnage exprimé en minute (0,5 minute)
- n le nombre de fenêtres d'observations
- m_i le i ème échantillon de masse, prélevé pendant la période d'analyse t
- q_v le débit fixé (mL/h)
- ρ la densité de l'eau (0,998 g/mL à 20°C)

Les fenêtres d'observation ne sont pas définies mais leur nombre maximal est défini, en fonction de la période d'analyse notamment. Il est prévu un intervalle d'échantillonnage de 0,5 min.

L'erreur A moyenne totale en % sur le débit est défini par :

$$A = \frac{100(Q - q_v)}{q_v} \quad \text{Eq. 7}$$

avec :

$$Q = \frac{60 \times (m_j - m_k)}{t_1 \rho} \quad \text{Eq. 8}$$

où :

- m_j est la masse de l'échantillon (exprimée en gramme), à la fin de la période d'analyse t_1 (où j est de 240 minutes).
- m_k est la masse de l'échantillon (exprimée en gramme), au début de la période d'analyse t_1 (où k est de 120 minutes).

Pour être conforme à l'ISO 7886, l'erreur totale en pourcentage sur le débit réel par rapport au débit fixé de la seringue ne doit pas dépasser $\pm 2\%$ lorsque le mesurage est effectué sur une période de 1 h et doit être vérifiée à 2 débits (débit fixé à 1 et 2,5 mL/h pour des seringues de capacité nominale de 5 mL ; 1 et 5 mL/h pour les autres).

Aussi, la variation maximale de débit est de $\pm 5\%$ pour une fenêtre d'observation de 2 minutes et de $\pm 2\%$ pour une fenêtre d'observation de 5 minutes.

Par ailleurs, la précision de la capacité nominale des seringues n'est ainsi définie dans ces deux normes (tableau II) que pour des volumes supérieurs à plus de la moitié du volume.

Capacité nominale de la seringue (mL)	Intervalles de l'échelle (mL)	Erreur tolérée sur toute la capacité graduée dépassant la moitié de la capacité nominale (%)	Erreur tolérée sur le diamètre intérieur du corps de la seringue (%)	Espace mort maximal (mL)
1	0,05 ou 0,01	± 5		0,07
2	0,2 ou 0,1	5		0,07
5	0,5	4	1	0,07
10	1	4	1	0,1
20	2	4	1	0,15
30	2	4	1	0,17
60	5	4	1	0,2

Tableau II : Spécifications des seringues en termes de capacité nominale d'après les normes ISO 7886-1:1993 et 7886-2:1996.

Les contenants d'administration

Les préparations parentérales sont conditionnées en récipients en verre ou en plastique, d'après la monographie « Préparations parentérales » de la Pharmacopée Européenne (PE) 6.8, notamment la rubrique consacrée aux « préparations pour perfusion ».

Il y est indiqué que « le volume de préparation pour perfusion contenu dans le récipient est suffisant pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale », selon la monographie « 2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales ».

Les récipients en verre doivent répondre à la monographie « 3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique » PE 6.8.

Les contenants plastiques doivent répondre à la fois à la norme « ISO 15747:2003. Récipients en plastique pour injections intraveineuses » et aux monographies « 3.2.2. Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique », « 3.2.2.1. Récipients en matière plastique destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion » et « 3.2.9. Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées » de la PE 6.8. Il est précisé que le contenant ne doit pas perdre plus de 5% de sa masse pendant son utilité pratique. Les volumes résiduels excédant ce volume exposent les patients à d'éventuels risques de sous-dosage.

Les prolongateurs

Les prolongateurs sont des tubulures comprises entre le récipient et le dispositif d'injection. Ils doivent répondre aux exigences, comme les tubulures pour pousse-seringue et les tubulures à canules à injection intégrée, de la norme NF EN ISO 8536-9 : 2004, partie 9 : tubulures pour utilisation avec des appareils de perfusion sous pression. La notion de « sous pression » renvoie à des appareils de perfusion sous une pression maximale de 200 kPa (2 bars).

Le volume résiduel exprimé en mL est déterminé conformément à la CEI 60601-2-24 à 40°C. Il doit apparaître sur l'emballage primaire.

Aucune spécification particulière, en termes de compliance n'apparaît dans cette norme.

Autres accessoires pour perfusion

Les accessoires pour perfusion sous pression doivent répondre à la norme NF EN ISO 8536-10 : 2005. Il s'agit des robinets à deux, trois et quatre voies, des rampes à deux, trois, quatre robinets (voire

plus), une unité équipée d'un site d'injection ou avec une valve anti-retour, des bouchons ou des adaptateurs.

Tous les composants de ces accessoires doivent être conçus de manière à ce qu'aucune bulle d'air ne soit détectée dans les canaux d'écoulement de ces accessoires.

Les valves

Les valves anti-retour ou clapets anti-retour doivent répondre à la norme ISO 8536-12 : 2007. Comme pré-requis physique selon cette norme, la valve doit résister à une pression de 200 kPa d'eau circulant en sens inverse, pendant 15 minutes à une température de $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ et de $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, avec vérification d'éventuelles fuites. Par ailleurs, la pression d'ouverture n'est pas inférieure à 2 kPa (ceci n'est pas applicable pour les valves à haute pression ou valves d'anesthésie). La valve doit également se bloquer à une pression non supérieure à 2 kPa dans une direction inverse. Ces tests doivent être réalisés en utilisant à la fois de l'eau distillée et une solution de glucose à 40%.

Quand la valve anti-retour est connectée à l'équipement de perfusion, le débit volumétrique ne doit pas être inférieur à 1000 mL de solution de NaCl 0,9% pendant 10 minutes, pour une pression correspondant à 1 m de hauteur de liquide. Les conditions du test sont précisées dans la norme ISO 8536-4 : 2004, partie 6. 10.

Les dispositifs avec valve anti-retour doivent répondre à la norme NF EN ISO 8536-10 : 2005.

Les unités avec valve anti-retour font l'objet d'un test adéquat. L'unité est remplie d'eau distillée. A l'aide de la valve, il est nécessaire de retirer un volume d'eau distillée équivalent à la capacité nominale de 5 mL d'une seringue hypodermique et ce 10 fois sous une surpression interne de 200 kPa et 10 fois sans pression. Il est alors nécessaire de vérifier l'absence de toute fuite d'eau.

Les filtres

Les filtres de perfusion doivent répondre à la norme ISO 8536-11, matériel de perfusion à usage médical – partie 11 : filtres de perfusion pour utilisation avec des appareils de perfusion sous pression.

Les matériaux souvent employés sont des esters de cellulose et du polycarbonate.

Les cathéters

La norme ISO 10555 encadre les exigences techniques des cathéters, en particulier les parties 1, 3 et 5.

La norme « NF EN ISO 10555-1:2009 Les cathéters intravasculaires stériles non réutilisables. Partie 1 : prescriptions générales » renseigne notamment sur la désignation de la dimension nominale du cathéter, à savoir le diamètre extérieur et la longueur utile, à exprimer en mm. La version de 2009 prend en compte l'existence de cathéters hydratables dont le diamètre augmente au cours de la mise en contact avec un liquide. Le diamètre extérieur est défini comme le diamètre maximal du cathéter, notamment avant et après hydratation pour les cathéters hydratables introduits dans le vaisseau. La longueur utile correspond à la longueur du cathéter, ou pour les cathéters hydratables comme la somme des parties non hydratée et hydratée des cathéters hydratables que l'on peut introduire dans le corps. Elle ne comprend pas l'embase, ni un éventuel renfort du cathéter destiné à augmenter la résistance à la contrainte.

Concernant les cathéters hydratables, le débit doit être déterminé dans les états à la fois de pré- et de post-hydratation.

La norme NF EN ISO 10555-3 : 1997 portant sur « les cathéters intravasculaires stériles non réutilisables. Partie 3 : cathéters centraux veineux » renseigne sur des éléments complémentaires à

la partie 1 spécifiquement pour les cathéters centraux, et prévoit notamment un essai de débit. Les introducteurs de cathéters intravasculaires stériles, non réutilisables doivent répondre à la norme ISO 11070:1998.

Dans la norme NF EN ISO 10555-5 : 1996 Cathéters intravasculaires stériles, non réutilisables. Partie 5: Cathéters périphériques à aiguille interne, est spécifié un essai de débit.

Cet essai se fait dans les mêmes conditions, qu'il s'agisse d'un cathéter périphérique ou central.

Afin de fournir au clinicien des informations sur le débit maximal avec une taille de cathéter, le fabricant obtient cette information en se référant initialement à la norme anglaise BS4843 24 devenue la norme internationale BS EN ISO 10555-5 : 1996.

D'après la partie 4.6., lors de l'essai de débit, le débit pour chaque lumière doit être compris entre 80% et 125% de celui indiqué par le fabricant pour les cathéters d'un diamètre extérieur nominal inférieur à 1,0 mm, ou compris entre 90 et 115% de celui indiqué par le fabricant pour les cathéters d'un diamètre extérieur nominal égal ou supérieur à 1,0 mm. Le débit maximal fait partie des informations à fournir par le fabricant. Le matériel employé est présenté figure 3.

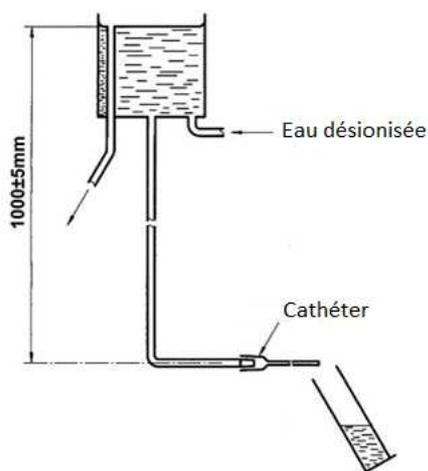


Figure 3 : Exemple d'appareillage de mesure du débit d'eau à travers le cathéter. D'après la norme BS EN ISO 10555-5 : 1996.

La mesure du débit se fait de manière volumétrique ou gravimétrique, avec une précision de 1%. Le solvant est de l'eau distillée ou déminéralisée à 22 ± 2 °C.

Le réservoir, à niveau constant, est doté d'un tube d'écoulement et d'un dispositif d'assemblage conique mâle. Le réservoir est capable, lorsqu'aucun cathéter d'essai n'est fixé, d'assurer un débit de 525 ± 25 mL/min. Il est équipé d'une tête hydrostatique d'une hauteur de 1000 ± 5 mm. La récupération du liquide doit se faire pendant un temps mesuré d'au moins 30 secondes et permet d'obtenir un débit moyen. Il n'est pas demandé de le tester à plusieurs niveaux de pression.

Ce test utilise un écoulement au travers d'un cathéter droit ouvert sur un récipient, sans simulation de la circulation sanguine.

La valeur souvent rapportée par les fournisseurs indique que la loi de Poiseuille n'est pas applicable, et que l'écoulement est de type turbulent.

Les valeurs de débit fournies par les fournisseurs selon la norme BS4843 (ancienne version de la norme BS EN ISO 10555-5 : 1996) ont été comparées aux valeurs obtenues *in vitro* (Kestin 1987), en utilisant un appareillage plus « clinique », à savoir un liquide contenu dans une poche de 500 mL de sérum physiologique, placée à 1 m au-dessus du niveau du cathéter, et connectée à un transfuseur (avec un filtre plus favorable à réduire la résistance) avec une ligne de 4 mm de diamètre. Par ailleurs, des essais ont été également réalisés avec le même appareillage mais avec une poche de 1000 mL pressurisée à 300 mm Hg. L'ensemble est thermostaté à 24°C. Il a été retrouvé des valeurs plus basses que celles fournies par les fabricants, en utilisant un appareillage plus conforme à la réalité clinique que la norme. Il a été mis en évidence des résultats différents de débit maximal (parfois de plus de 10%) entre les fournisseurs pour un même diamètre (exprimé en Gauge). Il a même été retrouvé des valeurs supérieures pour certains fournisseurs, avec des diamètres (exprimé en Gauge) plus petits.

Par rapport aux valeurs de débit indiquées par les fournisseurs, les valeurs sont globalement plus basses. Les valeurs de débit avec un cathéter de 10G sont proches de celles avec le transfuseur seul.

En augmentant de quatre fois le gradient de pression, l'augmentation effective du débit n'est environ que de deux fois supérieur. La norme BS4843 ne fournit finalement qu'une vague idée du débit maximal utile au clinicien, et a pour intérêt de comparer les cathéters entre eux, sans que l'on connaisse la différence cliniquement significative (Philip and Philip 1987).

L'ensemble des normes et monographies relatives à l'ensemble des dispositifs médicaux de perfusion est récapitulé dans le tableau III.

Dispositif médical	Normes et monographies	Éléments relatifs au débit si applicable
Perfuseur par gravité	<p>NF EN ISO 8536-4 : 2004, relative au matériel de perfusion à usage médical – Partie 4 : appareils de perfusion non réutilisables, à alimentation par gravité</p> <p>« Nécessaires pour perfusion destinés à l’administration parentérale de préparations injectables » (Pharmacopée Française)</p>	<p>Le régulateur du débit doit permettre d’ajuster le débit de la perfusion entre zéro et la valeur maximale, sans autre prescription (notamment en termes de précision).</p> <p>Le débit (maximal) doit être d’au moins 1000 mL de NaCl à 0,9% en 10 minutes.</p>
Diffuseur portable	<p>NF ISO 28620 : 2010 Diffuseurs portables de médicaments, non mus électriquement</p>	<p>Le débit moyen, défini comme le rapport en mL/h entre le volume nominal et le temps nécessaire pour l’administrer, dispose d’une tolérance de $\pm 15\%$ par rapport au débit nominal. Au moins 80% du volume nominal doit être délivré à un débit instantané correspondant à $\pm 50\%$ près au débit nominal.</p>
Pompe de perfusion	<p>IEC 601-1 Appareils électromédicaux – partie 1 relative aux règles générales de sécurité</p> <p>NF S 90-250 Pompes à perfusion</p>	<p>Réalisation des courbes en trompette, avec des intervalles de temps de 5, 11, 19 et 31 minutes, les courbes représentatives de l’écart minimal et maximal observé doivent être entièrement comprises entre les valeurs de débit de consigne de - 5% et + 5%.</p>
Pousse-seringue	<p>EN 60601-2-24 : 1998 relative aux équipements électroniques médicaux CEI 60601-2-46 Ed.2 : APPAREILS ÉLECTROMÉDICAUX - Partie 2-46: Exigences particulières pour la sécurité de base et les performances essentielles des tables d’opération</p> <p>C74-333 (Novembre 1990) : Appareils électromédicaux – 2^{ème} partie : règles particulières de sécurité des injecteurs pour administration ambulatoire de médicament</p> <p>NF S 90-251 : 1986 Pousse-seringues : caractéristiques de fonctionnement</p>	<p>La vitesse d’avancée du piston doit être fixée à $\pm 1\%$, avec une limite d’erreur tolérée sur le débit délivré de $\pm 3\%$.</p>

Seringues pour pousse-seringues	ISO 7886-2 : 1996 Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables - Partie 2: Seringues pour pousse-seringues mus par un moteur	A un débit de 1 mL/h la durée maximale depuis le début de l'actionnement du bouton-poussoir jusqu'à l'obtention d'un débit constant égal à au moins 95% du débit fixé ne doit pas être supérieure à 10 minutes. L'erreur totale en % sur le débit réel par rapport au débit fixé de la seringue ne doit pas dépasser $\pm 2\%$ sur 1 h et doit être vérifiée à 2 débits. La variation maximale de débit est de $\pm 5\%$ pour une fenêtre d'observation de 2 minutes et de $\pm 2\%$ pour une fenêtre d'observation de 5 minutes
Contenants d'administration	ISO 15747:2003. Récipients en plastique pour injections intraveineuses Pharmacopée Européenne (PE) 6.8 : « Préparations parentérales » « 2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales » « 3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique » « 3.2.2. Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique » « 3.2.2.1. Récipients en matière plastique destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion » « 3.2.9. Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées »	
Prolongateurs	NF EN ISO 8536-9 : 2004, partie 9 : tubulures pour utilisation avec des appareils de perfusion sous pression.	
Accessoires pour perfusion	NF EN ISO 8536-10 : 2005 Accessoires pour perfusion sous pression.	

Valves anti-retour	ISO 8536-12 : 2007.	Le débit volumétrique ne doit pas être inférieur à 1000 mL de NaCl 0,9% pendant 10 minutes, pour une pression correspondant à 1 m de hauteur de liquide
Filtres de perfusion	ISO 8536-11, matériel de perfusion à usage médical – partie 11 : filtres de perfusion pour utilisation avec des appareils de perfusion sous pression.	
Cathéters	NF EN ISO 10555-1:2009 Les cathéters intravasculaires stériles non réutilisables. Partie 1 : prescriptions générales. NF EN ISO 10555-3 : 1997 portant sur « les cathéters intravasculaires stériles non réutilisables. Partie 3 : cathéters centraux veineux NF EN ISO 10555-5 : 1996 Cathéters intravasculaires stériles, non réutilisables. Partie 5: Cathéters périphériques à aiguille interne.	Le débit pour chaque lumière doit être compris entre 80% et 125% de celui indiqué par le fabricant pour les cathéters d'un diamètre extérieur nominal inférieur à 1,0 mm, ou compris entre 90 et 115% de celui indiqué par le fabricant pour les cathéters d'un diamètre extérieur nominal égal ou supérieur à 1,0 mm.

Tableau III : Récapitulatif des normes et monographies concernant les dispositifs médicaux employés en perfusion.

Rappels d'hydrodynamique

On considère dans cette partie que les écoulements dans une tubulure de perfusion sont effectués avec des fluides parfaits incompressibles. Un fluide est dit incompressible, lorsque celui-ci est continu, déformable à la fois isovolume et homogène. En tout point et à chaque instant la masse volumique d'un fluide incompressible est constante. Dans un fluide parfait, il n'existe pas de force qui s'oppose au glissement des particules fluides les unes sur les autres.

Loi de Poiseuille appliquée à la perfusion

Si un fluide s'écoule dans un conduit cylindrique horizontal, d'un diamètre et d'une longueur définis constants alors le débit-volume d'un fluide dans le cylindre est donné par la formule suivante :

$$\dot{Q} = \frac{\Delta P \times r^4 \times \pi}{8\eta \times l} \quad \text{Eq. 9}$$

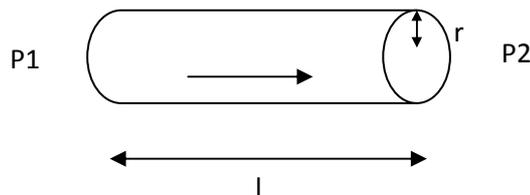
Avec Q, débit volumique,

ΔP , différence de pression entre la sortie et l'entrée du tube,

r, rayon du tube,

η , viscosité dynamique du liquide

l, longueur du tube



Cette loi n'est applicable que lorsque le fluide a un écoulement laminaire, c'est-à-dire que la vitesse du liquide est identique en tout point de la section r. On considère cette condition vérifiée quand le

nombre (ou coefficient) de Reynolds est au maximum de 2300. Le nombre de Reynolds (R_e) est défini par :

$$R_e = \frac{2Q\rho}{\pi r\eta} \quad \text{Eq. 10}$$

Où ρ est la densité du liquide et η , la viscosité dynamique du fluide.

Théorème de Bernoulli appliqué aux dispositifs de perfusion passive

Ce théorème a été appliqué aux dispositifs de perfusion de manière détaillée par Chen *et al.* (Chen, Huang et al. 2002).

Lors d'une perfusion, la pression de conduite P_T totale (*driving pressure*) est définie par :

$$P_T = (Z_1 - Z_2)\rho g + (P_1 - P_2) \quad \text{Eq. 11}$$

Avec Z_1 hauteur en bas de la poche, Z_2 hauteur du cathéter, Z_1-Z_2 différence de hauteur entre la poche et le cathéter et P_1 pression en sortie de la poche ou obtenue par pressurisation, P_2 pression à la sortie du cathéter ; elle est égale à la pression atmosphérique P_{ATM} *in vitro* ou à la contre-pression veineuse au point d'insertion du cathéter comme représenté figure 4, *in vivo*.

La gravité génère une pression, d'approximativement 25,9 mm Hg pour 30,5 cm de distance entre le contenant et le site d'injection (Carleton, Cipolle et al. 1991). Il a été retrouvé *in vivo* à partir de 121 patients de chirurgie une contre-pression veineuse moyenne de $6,4 \pm 4,3$ mm Hg pour un débit de 125 mL/h, sachant que la pression de perfusion moyenne dans le perfuseur (c'est-à-dire la pression nécessaire à faire avancer le fluide dans le perfuseur, avec le régulateur ouvert) est de 44 ± 8 mm Hg (Clarke, Jamison et al. 1979). Il a été préalablement montré que cette contre-pression présente un caractère oscillant (Caro, Foley et al. 1968) et augmente si le patient est en surpoids ou obèse (Scott, Fox et al. 1996).

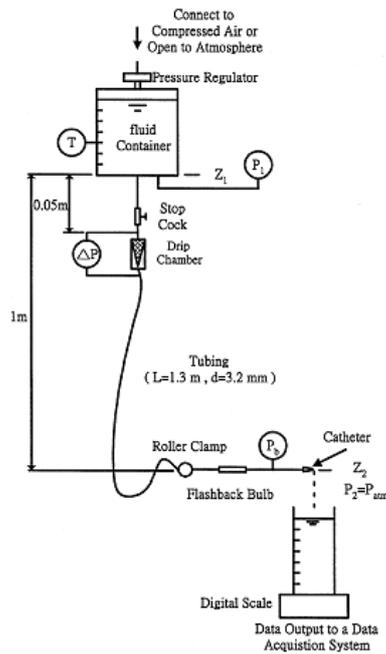


Figure 4 : Représentation des paramètres pour la mesure de la pression de conduite (d'après Chen, Huang et al. 2002).

Le théorème de Bernouilli appliqué à un fluide parfait incompressible au travers d'un système tubulaire (équation 12) permet de définir une relation entre U , la vitesse et ΔP_f , la chute de pression induite par les forces de friction :

$$\frac{(P_1 - P_2)}{\rho g} + (Z_1 - Z_2) + \frac{1}{2g} (U_1^2 - U_2^2) = \frac{\Delta P_f}{\rho g} \quad \text{Eq. 12}$$

Les paramètres avec l'indice 1 renvoient à une valeur au niveau de la poche, les paramètres avec l'indice 2, à une valeur au niveau du cathéter. Comme l'aire de la section au niveau 1 est beaucoup plus élevée qu'au niveau du rétrécissement du cathéter, le paramètre U_1^2 est négligeable. De plus, la perte de charge de friction totale est la somme des pertes de charge induites par la résistance pour chaque élément de la tubulure.

$$\Delta P_f = (\Delta P_f)_{tubulure} + (\Delta P_f)_{chambre\ compte-gouttes} + (\Delta P_f)_{cathéter} \quad \text{Eq. 13}$$

1/ La perte de charge de la tubulure $(\Delta P_f)_{tubulure}$ est définie par :

$$(\Delta P_f)_{tubulure} = \frac{fl}{D} \times \frac{\rho U^2}{2} \quad \text{Eq. 14}$$

Où f est le facteur de friction, l la longueur de la tubulure et D le diamètre interne de la tubulure.

La vitesse moyenne U est calculée ainsi :

$$U = \frac{Q}{\pi D^2/4} \quad \text{Eq. 15}$$

Où Q est le débit volumique.

Les pertes dues à la friction sont beaucoup plus importantes en cas de courbure de la tubulure.

Cependant le facteur de friction de Darcy défini pour un tube droit pour un écoulement laminaire ($Re < 2300$) est :

$$f_s = \frac{64}{Re} \quad \text{Eq. 16}$$

2/ La perte de charge induite par la chambre compte-gouttes $(\Delta P_f)_{chambre\ compte-gouttes}$ provient du rétrécissement de diamètre au niveau du filtre et de la présence du filtre.

Ainsi :

$$(\Delta P_f)_{chambre\ compte-gouttes} = K_{chambre} \times \frac{\rho U^2}{2} \quad \text{Eq. 17}$$

Où $K_{chambre}$ est le facteur de chute au niveau de la chambre. La vitesse U est une valeur moyenne car il est impossible de connaître le gradient de vitesse.

3/ La perte de charge induite par le cathéter $(\Delta P_f)_{cathéter}$ est :

$$(\Delta P_f)_{cathéter} = K_{cathéter} \times \frac{\rho U_{cathéter}^2}{2} \quad \text{Eq. 18}$$

Avec $U_{\text{cathéter}}$ correspondant à la vitesse au niveau du cathéter.

Généralement, la résistance veineuse équivaut à plusieurs fois la résistance induite par le cathéter.

Chen *et al.* ont déterminé des valeurs moyennes de différentes pertes de charge et ont établi la part de chacun des éléments dans la valeur globale (Chen, Huang et al. 2002). Il est aussi retrouvé une perte de charge allant de 35 à 50 % si la poche est pressurisée avec une manchette à pression (figure 5, à gauche). Lors de l'utilisation d'un cathéter central, ni la chambre, ni la tubulure n'ont d'importance, seul le cathéter central joue un rôle majoritaire dans la perte de charge (plus de 80%), quelque soit la pressurisation générée (figure 5, à droite).

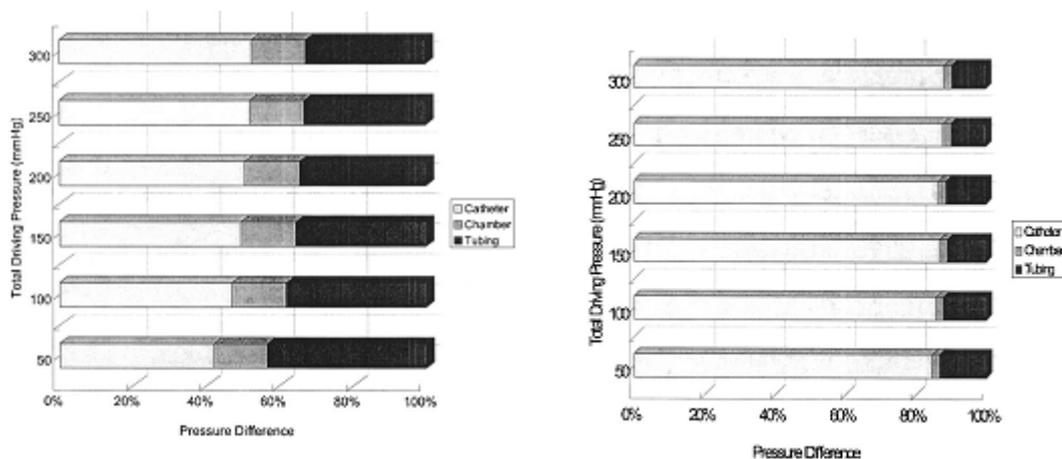


Figure 5 : Perte de charge avec le cathéter périphérique (à gauche) et avec le cathéter central (à droite). En blanc, part du cathéter, en gris, part de la chambre compte-gouttes et en noir, part de la tubulure (d'après Chen, Huang et al. 2002).

La résistance (hydraulique) est le rapport entre le changement de pression et le changement de débit, lorsqu'un débit passe d'une valeur à une autre. Il s'agit de la pente dans la relation pression-débit. La résistance est inversement proportionnelle au débit à une pression donnée. La veine est souvent le principal obstacle au débit. Pour un système de perfusion défini, la résistance totale est la

somme de la résistance induite par les veines et par le cathéter (Philip 1989; Scott, Fox et al. 1996). Ainsi même avec un cathéter de diamètre important, il n'est pas toujours possible d'obtenir le débit attendu.

La résistance périphérique moyenne (\pm écart-type), au niveau de la veine de la main et de l'avant-bras, déterminée à partir de 46 patients de chirurgie est de $22 \pm 20 \text{ mmHg.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (Philip 1989). Des résultats du même ordre (résistance médiane de $22 \text{ mmHg.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$) ont été retrouvés à partir de 118 patients (Scott, Fox et al. 1996). La mesure de la résistance est différente si la perfusion est positionnée en position intra-veineuse périphérique ou infiltrée au niveau des tissus (Philip 1987).

Facteurs influençant le débit massique des solutions de médicaments perfusés au patient par voie intraveineuse : Place des dispositifs médicaux

Pour connaître plus précisément le rôle des dispositifs médicaux dans la dose délivrée de produits actifs par voie intraveineuse, une revue systématique de la littérature a été entreprise. Il a été recherché l'ensemble des publications se rapportant à l'impact des dispositifs médicaux en termes de produit actif délivré au patient, que ce soit *in vitro* ou *in vivo* et que ce soit une modification du débit ou de la concentration.

Matériels et méthodes

La recherche bibliographique a été réalisée à partir de la base Medline, en utilisant les mots-clés suivants, selon l'algorithme suivant :

Inaccuracy **OR** medication error **OR** flow rate **OR** anesthesia **OR** biomedical engineering **OR** adverse effects **OR** supply **OR** flow measurement **OR** flow accuracy **OR** flow continuity **OR** fluid mechanic **OR** fluid dynamics **OR** hydrodynamics

AND

infusion device **OR** infusion set **OR** infusion pump **OR** syringe **OR** extension set **OR** infusion tubing **OR** siphon valve **OR** syphon valve **OR** antireflux valve **OR** check valve **OR** syringe pump **OR** in line filter

NOT

subcutaneous **OR** infection **OR** economic **OR** implantable **OR** epidural **OR** mitral valve **OR** cardiac valve **OR** tricuspid valve **OR** insulin pump therapy.

Les mots-clés ne correspondaient pas nécessairement à des termes MeSH, du fait du faible nombre de termes dédiés à la perfusion.

Les publications en français, en anglais et en allemand ont été retenues. L'ensemble des résumés a été analysé et les références considérées hors du sujet (perfusion avec les autres voies autres que la voie intra-veineuse, données de débit absentes) ont été exclues. Certaines publications retrouvées dans les bibliographies des articles et qui paraissaient pertinentes au vu de la thématique ont été incluses quand elles étaient disponibles.

Résultats

7859 publications ont été retrouvées dont 345 pertinentes. Parmi ces 345 publications exploitées, 49 n'étaient pas issues de la recherche initiale mais retrouvées dans les références bibliographiques (journaux non indexés dans medline, communications de congrès) et répondaient aux mêmes mots-clés.

L'influence de chaque dispositif sera étudiée individuellement, tout d'abord les systèmes non actifs, puis les systèmes actifs, ainsi que le contenant et chaque accessoire pris isolément. Les études comparant plusieurs dispositifs et les incompatibilités physico-chimiques seront ensuite abordées. Enfin, l'impact des montages complexes sera abordé, tout comme certains modes de perfusion en situation particulière (mode rétrograde, en caisson hyperbare).

Perfusion par gravité

L'ensemble des facteurs qui peuvent altérer les débits dans les systèmes de perfusion par gravité ont été relevés, et concernent le dispositif, le liquide administré, le patient ou d'autres facteurs (Crass and Vance 1985). Les utilisateurs se rendent compte que le maniement de ces dispositifs présente des situations à risque. Ainsi peut-il être nécessaire pour l'administration intraveineuse de certains produits d'obtenir une vitesse de perfusion constante. Des décès liés à des surcharges volémiques ont été rapportés lors de l'utilisation de ces dispositifs (Demoruelle, Harrison et al. 1975).

Dans une étude de pratique menée sur 1898 perfusions administrées, moins de la moitié des perfusions étaient administrées sur une durée correcte, particulièrement pour les faibles débits (Chaput de Saintonge, Dixon et al. 1974).

Difficultés liées à la chambre compte-gouttes

Il est d'abord nécessaire de faire une conversion d'un débit en nombre de gouttes, ce qui peut provoquer des erreurs de calcul (Demoruelle, Harrison et al. 1975). Par ailleurs, un temps de comptage des gouttes de 15 secondes (comme habituellement effectué dans les services de soin) pour ajuster le débit, notamment pour de faibles débits peut induire des erreurs de l'ordre de 10-20% (Flack and Whyte 1974).

Le volume de la chambre compte-gouttes est variable selon le fournisseur, ce qui peut impacter le volume résiduel en l'absence de rinçage (Hook 1978).

Le postulat selon lequel 20 gouttes correspondent à 1 mL n'est vérifié que dans des conditions bien précises, définies dans la norme ISO 8536-4 :1998, à savoir pour un débit de 50 ± 10 gouttes/minute pour de l'eau distillée à $23 \pm 2^\circ\text{C}$. Il a été montré *in vitro* que le fluide employé et le débit peuvent fausser cette correspondance.

La vitesse de formation des gouttes est connue pour affecter la taille des gouttes : plus le débit est élevé, plus les gouttes sont volumineuses (La Cour 1965; Ferenchak, Collins et al. 1971; Flack and Whyte 1975; Merrick and Merrick 1980). Les propriétés physiques du liquide, telles que sa masse volumique, sa viscosité, sa tension superficielle ou son caractère non newtonien (suspensions, préparations pour nutrition parentérale, sang) peuvent également influencer la taille des gouttes. Ainsi, les préparations de nutrition parentérale, possédant une densité plus élevée forment des gouttes plus fines que de l'eau distillée (Ferenchak, Collins et al. 1971).

Aussi, dans une étude *in vitro* (Flack and Whyte 1975), les correspondances retrouvées sont de 16 à 18 gouttes pour un mL, sachant que précédemment le standard de conception des perfuseurs (BS 2463 : 1962) prévoyait une correspondance de 15 gouttes pour 1 mL (figure 6).

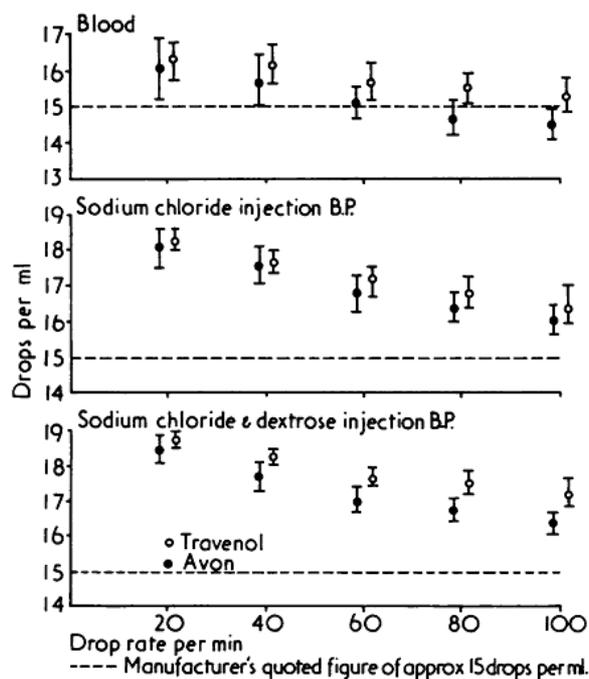


Figure 6 : Nombre de gouttes par millilitre en fonction du débit de perfusion et du fluide utilisé (d'après Flack and Whyte 1975).

La responsabilité d'une erreur de débit, notamment pour de faibles valeurs de débit, peut être faussement rapportée au régulateur ou à un autre élément de la ligne de perfusion, alors qu'il s'agit en fait de la chambre compte-gouttes.

Le matériau constitutif et la forme du tube générant les gouttes peuvent également influencer sur la formation des gouttes (Hillman 1989). Il a aussi été démontré *in vitro* que plus la différence entre le diamètre externe et interne du tube générant les gouttes est faible, plus la délivrance des gouttes est précise, avec une différence idéale suggérée à 0,1 mm (La Cour 1966). L'écoulement des gouttes le long de la paroi et n'arrivant pas en bas de la chambre, ou une chambre compte-gouttes trop remplie peuvent perturber le débit comme montré *in vitro* (Gundersen 1972).

Les dispositifs permettant le comptage des gouttes ne sont pas utilisés du fait des inconvénients associés à leur utilisation (Wright 1975).

Difficultés liées au régulateur de débit

Le régulateur de débit peut être de différents formats. Il est maintenant très généralement constitué d'une molette de forme variable (de type Adelberg, ...) ou auparavant d'une pointe qui se vissait et venait appuyer sur une partie rigide en regard, clampant la lumière de la tubulure progressivement (Fleur, Faure et al. 1988). L'ancien système avait les défauts de déformer la tubulure et d'induire la formation de débris de plastique et avait une plus grande tendance à glisser, provoquant des augmentations intempestives de débit (Hook 1978). Les performances des différents clamps sont médiocres sur le plan de la précision et de la constance du débit (Fleur, Faure et al. 1988). Ainsi lors d'essais *in vitro*, sur 31 essais, le clamp a sauté à 6 reprises. A l'inverse les molettes n'ont sauté qu'une seule fois au cours de 66 essais. Par ailleurs, l'utilisation du clamp nécessite deux mains au lieu d'une seule pour la molette. Les dispositifs avec molette procurent un débit plus facile à ajuster, comparativement aux dispositifs à vis (Demoruelle, Harrison et al. 1975).

Données d'évaluation *in vitro* et *in vivo*

Une évaluation *in vitro* de la stabilité du débit de perfuseurs provenant de trois fournisseurs a été réalisée lors d'une perfusion de 1 L de NaCl 0,9%, mesuré sur 7 heures, initialement réglés à approximativement 50 gouttes par minute, sans cathéter à l'extrémité (Hook 1978). Dans une deuxième étape, le débit était réajusté après une demi-heure, afin de corriger un éventuel changement. Il est retrouvé une hétérogénéité des débits initiaux par rapport à la valeur attendue. Le maintien d'un débit n'était pas similaire entre les trois perfuseurs testés, et même des différences étaient constatées entre perfuseurs d'un même lot, entre 40 et 70% de la valeur initiale au bout d'une heure pour 5 perfuseurs d'un même lot. De plus, il a été mis en évidence que les perfuseurs avec une molette pour réguler le débit permettaient significativement de meilleures performances en termes de maintenance du débit, comparativement au clamp par vis.

Une autre évaluation comparative *in vitro* de 7 perfuseurs dits « de précision » (avec une correspondance de 60 gouttes pour 1 mL) pour l'administration constante pendant 24 heures de glucose à 5% conditionné en flacon en verre ou poche plastique a été effectuée (Demoruelle, Harrison et al. 1975), à 3 débits différents (60, 100 et 125 mL/h). S'il n'est pas retrouvé de différence significative de débit ou de volume administré entre les dispositifs sur toute la durée de la perfusion, le débit au bout d'une heure est significativement différent selon le dispositif employé, indiquant des différences de performance entre les dispositifs. Le nombre de réajustements du débit est aussi significativement différent en fonction du perfuseur utilisé (conduisant à un impact potentiel en termes de gestion de temps infirmier).

Une étude comparative *in vitro* plus récente a évalué les performances de 12 tubulures pour perfusion présentes sur le marché (Bonnabry, Pinget et al. 2007), notamment en termes de constance de débit (correspondant à la déviation en % de la valeur initiale après un temps défini). Les perfuseurs utilisés comme tubulures pour pompe volumétrique ont été évalués par un débitmètre lors de la perfusion de NaCl 0,9% à un débit de 100 mL/h pendant 180 minutes. Les tubulures de

perfusion par gravité ont été évaluées lors de la perfusion à des débits initiaux de 0,5, 1 et 2 mL/min par gravimétrie durant 120 minutes. Avec la pompe, la variation du débit a été inférieure à 3% après 3 heures, aux 3 débits testés. Pour la gravité, la déviation était comprise entre 4 et 15%. Sept perfuseurs par gravité sur 12 avaient des écarts d'au moins 10% après 2 heures.

L'impact du perfuseur sur le débit a été étudié *in vitro* et *in vivo* par Flack *et al.* (Flack and Whyte 1974). L'ensemble de ces expériences ont été menées en dénombrant les gouttes, et non en mesurant le débit. Les expériences ont été réalisées sur plusieurs perfuseurs, en faisant varier le liquide d'hydratation (NaCl 0,9% ou glucose 5%).

Les matériaux aux propriétés plastiques de la tubulure qui sont écrasés par une molette en plastique ne permettent pas un contrôle du débit, à une précision supérieure à ± 2 gouttes par minute.

Du fait de l'absence de débit constant, les causes d'instabilité ont été évaluées dans cette même étude *in vitro* et *in vivo*.

Des perfuseurs provenant de plusieurs fournisseurs ont servi à l'administration d'eau contenue dans une poche souple (remplie en permanence afin de maintenir constant le niveau de liquide). Des cathéters de différents diamètres ont été adjoints à l'extrémité distale de ces perfuseurs.

Un débit initial a été mis en place par réglage d'une molette (généralement autour de 30 gouttes/minute), puis ce débit est ensuite mesuré en continu durant plusieurs heures. Il varie au bout d'une heure pour être à 16 gouttes/minute, et à 15 gouttes/minute au bout de 4 heures en moyenne pour tous les perfuseurs testés. Il n'est pas retrouvé de différence de comportement entre les différents perfuseurs testés.

Il est retrouvé une cinétique bi-phasique, avec une phase initiale de décroissance rapide, puis une phase de décroissance plus lente (figure 7). Il avait été constaté dans une autre étude *in vitro* une baisse de débit à partir de 30 minutes de perfusion (Hook 1978).

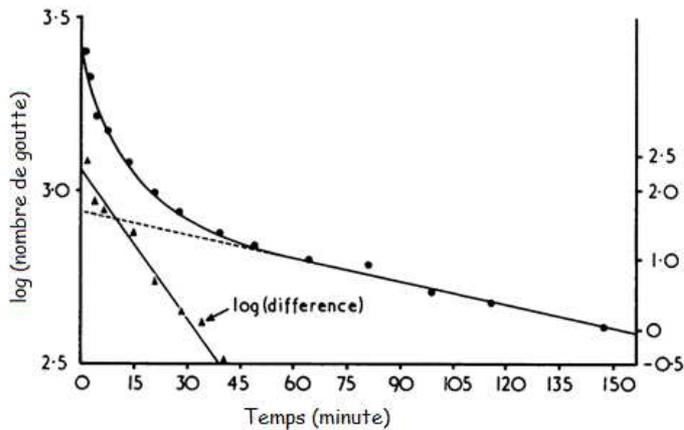


Figure 7 : Transformation logarithmique du nombre de gouttes en fonction du temps (d'après Flack and Whyte 1974).

Ce phénomène biphasique est associé à un fluage primaire, puis un fluage secondaire. Le fluage est un phénomène physique, qui correspond au fait qu'une contrainte constante (générée par la molette) exercée sur le plastique de la tubulure déforme progressivement la tubulure plastique. La source principale de fluage provient de la tubulure, comme l'ont démontré des essais expérimentaux où la molette est remplacée par une pièce métallique avec un fluage négligeable. Cette notion de fluage de la tubulure a été plusieurs fois évoquée (Gundersen 1972; Wright 1975).

Ces deux fluages sont sensibles à l'effet de la chaleur, comme il a été montré *in vitro* avec des températures du clamp métallique comprises entre 24 et 50°C. Ainsi les augmentations de température ont diminué le changement total de débit tout au long de l'expérience. La contrainte à exercer pour clamer la tubulure, à l'aide d'une pièce carrée, est de l'ordre de 10^6 N/m². Pour permettre le passage d'un débit de zéro à 30 gouttes/minute à l'aide d'une vis, celle-ci doit se soulever d'environ 0,076 mm.

Nous avons également reproduit expérimentalement cette courbe bi-phasique lors de la vidange d'une poche de perfusion *in vitro*, avec une première partie de la courbe relative au phénomène de fluage, et une deuxième partie liée à la pression hydrodynamique qui diminue avec la poche qui se vide (Lannoy, Décaudin et al. 2008). Cependant dans l'expérience *in vitro* rapportée de Flacke, la

poche était remplie à la même vitesse que la vitesse de vidange, générant une pression hydrostatique constante au sein de la poche.

Il est souvent indiqué par les utilisateurs que ces variations en pratique sont très importantes, au-delà de ce qui est décrit *in vitro*. Afin d'appréhender ce phénomène, un détecteur de gouttes a été utilisé pour compter en continu sur plusieurs heures le nombre de gouttes, *in vivo*.

Ainsi il est retrouvé des variations importantes pour tous les patients. Un profil typique est représenté en figure 8.

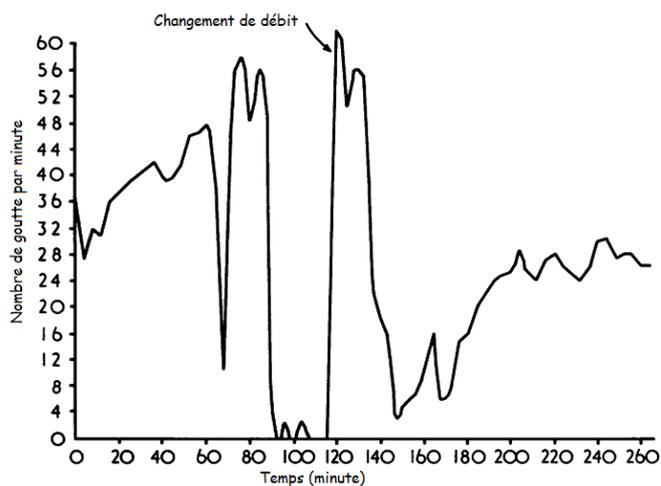


Figure 8 : Exemple de profil du débit au cours du temps lors de la mesure *in vivo*, pour un débit initial de 35 gouttes/minute (d'après Flack and Whyte 1974).

Aucun élément (matériau, système de clampage, ...) n'a permis de stabiliser le débit, et il semblerait que le dispositif d'administration ne soit pas responsable de l'altération du débit, mais que celle-ci provienne d'un élément en aval au niveau du cathéter, et cet effet dépasse toute autre source de variation. Ainsi, selon les auteurs, la pression veineuse périphérique pourrait être responsable de ces variations de pression.

L'évaluation du débit en parallèle de la mesure de la pression sanguine du patient retrouve un effet « contre-pression » dans le débit obtenu. Ainsi, pour une position allongée ($p = 17$ mmHg), assis à

moitié ($p = 26 \text{ mmHg}$) et assis complètement ($p=38 \text{ mmHg}$), les débits sont à des niveaux différents, mais relativement stables pour un niveau de pression défini (figure 9) ; cependant le nombre de patients évalués n'a pas été indiqué (Flack and Whyte 1974).

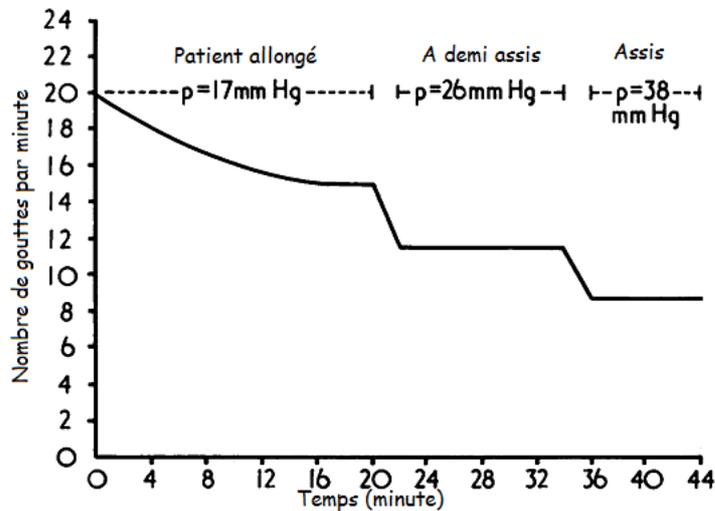


Figure 9 : Variation de débits relevées en fonction de la position du patient (d'après Flack and Whyte 1974).

Il a été montré dans une large étude observationnelle chez des patients opérés que les débits de perfusion (à des valeurs normales) n'étaient pas altérés par une pression variable ou croissante dans les veines périphériques du patient (Clarke, Jamison et al. 1979).

Une comparaison de 9 perfuseurs avec une pompe à comptage de gouttes (déjà précédemment évaluée et considérée comme précise en termes de débit (Rapp, Rapp et al. 1984)) a été réalisée *in vitro* (à un débit de 60 gouttes/minutes, mesuré sur 30 secondes, avec du glucose à 5% dans des poches souples) (Ziser, Feezor et al. 1979). Cette comparaison était complétée *in vivo*, selon une étude prospective, randomisée en cross over sur 4 perfuseurs et sur la pompe à comptage de gouttes, durant 2 à 4 heures, avec un débit entre 75 et 150 mL/h, à la fois chez 7 patients conscients et actifs, à travers la même voie d'abord, et par la suite chez un volontaire qui réalise une série de mouvements standards (Ziser, Feezor et al. 1979).

Concernant l'étude *in vitro*, la majorité des perfuseurs étudiés ont entraîné une baisse de débit de plus de 15% par rapport à la valeur initiale dans les 45 premières minutes, alors que le débit était constant avec la pompe. Concernant les données cliniques, les changements de débit ont varié de manière importante mais sans profil caractéristique, alors que la pompe a permis d'avoir un débit constant, excepté chez 1 patient (patient 2) (cf. figure 10).

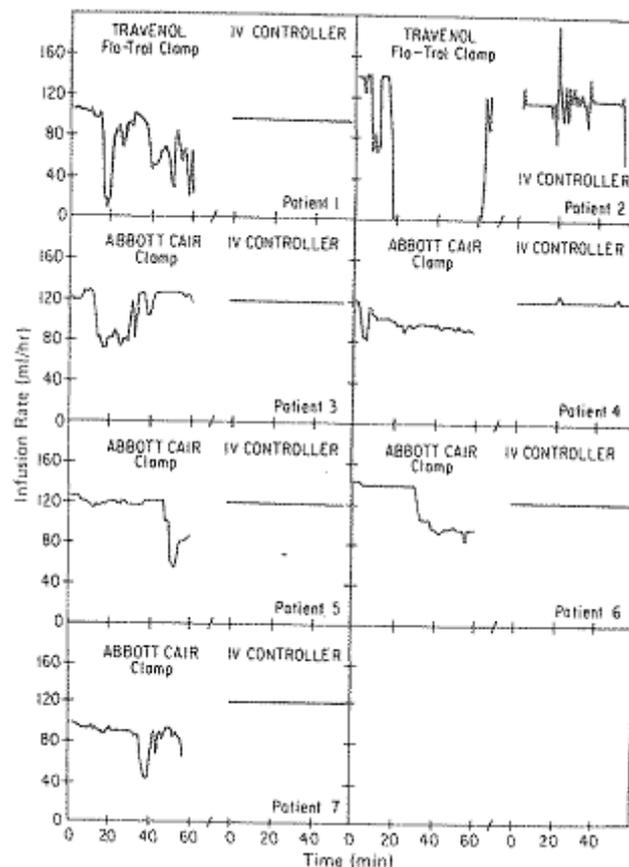


Figure 10 : Variation du débit sur une période de 2 h ; à gauche, profil du débit avec le perfuseur et à droite, profil du débit avec la pompe (d'après Ziser, Feezor et al. 1979).

Les tests réalisés chez le volontaire n'ont retrouvé dans aucun cas d'utilisation un débit constant de 60 gouttes/minutes lorsque le patient exécutait une série de mouvements, à la différence de la pompe. Pendant la phase où le patient était inactif, un des 3 perfuseurs a permis l'obtention d'un débit constant, alors que les autres ont donné une baisse de 18-19% (figure 11).

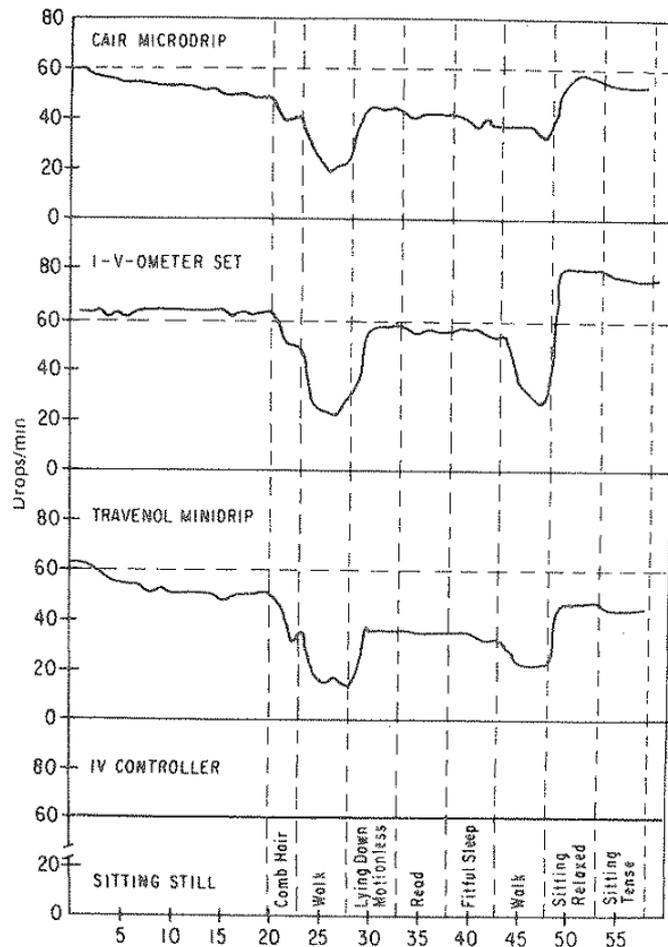


Figure 11 : Evolution des débits en fonction des mouvements exécutés par un volontaire (d'après Ziser, Feezor et al. 1979).

Au vu de ces données, il paraît difficile pour un infirmier d'obtenir un débit constant *in vivo* en utilisant un perfuseur. Les caractéristiques *in vitro* (fluage, etc...) ne sont pas retrouvées *in vivo*.

D'autres données récentes indiquent que ces caractéristiques *in vitro* peuvent avoir des répercussions *in vivo* (Simon, Decaudin et al. 2010).

Une étude préliminaire d'utilisation des perfuseurs a évalué la capacité de maintenir constant à +/- 10% *in vivo* un débit de 45, 100 ou 125 mL/h par 3 infirmières. Dans 248 cas sur 422, les infirmières n'ont pas été capables de détecter une variation de 10% de variation sur le compte-gouttes, en particulier pour les débits élevés. De plus, le volume délivré était inférieur au volume prescrit (Crass and Vance 1985).

Un suivi prospectif, incluant 86 adultes ayant reçu 509 perfusions gérées par 30 infirmiers différents sur 4 jours (Crass and Vance 1985) a comparé le débit réel au débit prescrit et le volume prescrit par rapport au volume administré, pour un type de perfuseur avec des contenants semi-rigides. Ainsi moins de 15% des débits étaient compris dans un intervalle de 10 % autour du débit prescrit. Un écart substantiel mais moins important est retrouvé entre le volume administré et prescrit. Cela indiquerait que les infirmiers tentent plutôt d'ajuster le volume administré que de régler le débit, en accélérant ou ralentissant la perfusion en fonction de la situation, comme précédemment décrit. Il est alors important de pouvoir correctement estimer le volume restant dans le contenant afin d'ajuster le débit (Steel 1983), cette approche fonde l'utilisation des échelles horaires que les infirmiers portent sur les contenants de médicaments à perfuser.

Régulateurs de débit

Il s'agit de dispositifs passifs, caractérisés par l'absence d'électronique et d'alarme, qui remplacent la molette ou s'ajoutent à l'extrémité distale à un perfuseur par gravité.

Leur utilisation systématique, leur coût bien supérieur comparativement à un perfuseur classique et leur mésusage nécessitent de préciser et de restreindre leur indication (Poulain-Vandamme, Basle et al. 1991; Lurton 2007; Djian, Nicolas et al. 2008). Ainsi, entre un quart et la moitié des infirmiers considéraient que l'utilisation de ce dispositif ne nécessitaient pas de compter les gouttes (Brun, Caruba et al. 2007b; Djian, Nicolas et al. 2008).

La justesse et la répétabilité du débit ont été comparées *in vitro* pour sept d'entre eux, à trois débits différents (30, 80 et 125 mL/h) avec deux solutés différents conditionnés en poche, comparativement à un perfuseur à molette (Caruba, Havard et al. 2009). Pour aucun régulateur, le débit n'a été satisfaisant dans les six situations étudiées. La molette apparaît le dispositif le moins satisfaisant en ce qui concerne la répétabilité des débits instantanés. Cette répétabilité déterminée à

partir de la variance intra poche (pour une poche posée à un patient donné), et la variance inter poches (entre des poches identiques (même soluté, même débit)) était alors la plus élevée.

Des études, plus anciennes, également toutes *in vitro*, ont retrouvé des résultats comparables, avec des déviations de débit de -4 à -25% pour des débits de 10, 30 et 100 mL/h, dans différentes conditions de simulation d'une contre-pression (Horrow, Jaffe et al. 1987).

Seule une étude ancienne a retrouvé *in vitro* des effets satisfaisants en termes de précision du débit et une déviation acceptable du débit (Lambert and Buchanan 1982).

Une étude observationnelle a retrouvé un débit plus régulier avec un régulateur de débit quand le débit est fixé à 30 gouttes par minute, comparativement à un perfuseur avec molette (Clarke, Jamison et al. 1979).

Une évaluation chez 20 adultes avec perfusion d'un produit situé à 76 cm au-dessus du site d'accès a retrouvé des écarts de - 40 à + 80 % de débit pour quatre perfuseurs, dont trois avec régulateur de débit ; ils ont été comparés à une pompe à comptage de gouttes pour un débit attendu de glucose 5% à 120 mL/h, en fonction des changements de position du patient (assis, debout ou en marchant). Il n'a pas été retrouvé de différence de comportement en termes de précision de débit quelque que soit le perfuseur utilisé, excepté pour la pompe « IV flow regulator » capable de s'adapter aux changements de position (Carleton, Cipolle et al. 1991).

Rithalia a évalué *in vitro* et *in vivo* deux régulateurs (Rithalia and Rozkovec 1979; Rithalia, Healey et al. 1980) et retrouve un pourcentage d'erreur moyen de l'ordre de 26,5% pour 8 débits compris entre 3 et 200 mL/h. La reproductibilité moyenne était de l'ordre de 21%. Le débit de perfusion était inversement proportionnel à la pression veineuse *in vivo* et s'avérait non satisfaisant pour un débit testé de 120 mL/h.

Les principaux facteurs influençant le débit massique sont présentés dans le tableau IV.

Dispositif ou élément du dispositif évalué	Facteurs influençant le débit massique	Données d'évaluation / d'amélioration du facteur (mode d'évaluation)
Chambre compte-gouttes	Conversion du nombre de goutte Temps de comptage suffisant Correspondance 20 gouttes pour 1 mL dans une plage de débit et pour de l'eau distillée Matériau et dimensions	Correspondance différente de celle attendue (<i>in vitro</i>) Plus la différence entre le diamètre externe et interne du tube générant les gouttes est faible, plus la délivrance des gouttes est précise, avec une différence idéale à 0,1 mm (<i>in vitro</i>)
Régulateur de débit	Molette type Adelberg supérieure au clamp vissable	Avec le clamp : dégradation de la tubulure et formation de débris ; risque de déclampage plus important ; nécessité des 2 mains (<i>in vitro</i>)
Perfuseur par gravité	Modèle employé	Différences entre plusieurs modèles dans le réglage initial, dans le maintien du débit, dans le nombre de réajustement, dans la constance (<i>in vitro</i>) Mise en évidence d'un fluage (<i>in vitro</i>) Baisse importante et variation du débit, sans profil caractéristique (<i>in vivo</i>) Fluage retrouvé <i>in vivo</i> contreversée (<i>in vitro-in vivo</i>)
Perfuseur par gravité	Position du patient	Débits différents en fonction de la position allongée, à demi assis ou assis du patient, ou dans (<i>in vivo</i>)
Régulateur de débit calibré	Justesse du débit	Déviation du débit en fonction du soluté et du débit attendu (<i>in vitro</i>) ; déviation du débit en fonction de la position du patient (<i>in vivo</i>)

Tableau IV : Données récapitulatives des principaux facteurs influençant le débit massique pour les perfuseurs par gravité et les données d'évaluation/d'amélioration (avec le mode d'évaluation).

Diffuseur portable

L'utilisation de ces dispositifs se fait dans des indications de plus en plus larges. Ils peuvent facilement être utilisés à domicile et sont généralement bien acceptés et faciles d'utilisation (Skryabina and Dunn 2006). Les évaluations de ces dispositifs disponibles ont été faites principalement *in vitro* (Veal, Altman et al. 1995; Capes, Martin et al. 1997; Coley, Shaw et al. 1997; Capes and Asiimwe 1998) et *in vivo* (Rich 1992).

Ces dispositifs sont très généralement à débit fixe. Le débit est maîtrisé grâce à une restriction de l'écoulement calibrée par le fabricant à l'aide de la loi de Poiseuille. Ainsi le débit va dépendre d'éléments de conception du dispositif (longueur et diamètre de la restriction) et de paramètres affectés par les conditions opératoires (température, viscosité et concentration du soluté, hauteur du dispositif au-dessus du site d'injection et contre-pression, volume de remplissage, et durée d'utilisation après stockage au réfrigérateur). C'est pourquoi toutes ces conditions opératoires sont spécifiées par le fabricant dans le but d'optimiser les performances du dispositif (Kaye 1994).

Cependant, ces dispositifs sont utilisés pour des produits devant être délivrés à débit constant. Des débits trop rapides de vancomycine par exemple peuvent provoquer des syndromes mains-pieds.

Ainsi la réfrigération préalable d'un dispositif et son utilisation immédiatement après a tendance à accélérer la perfusion ou la diminuer, d'où la nécessité de le retirer du réfrigérateur 4 à 6 heures avant utilisation.

Par ailleurs, le clamage de la tubulure avant la purge peut écraser la tubulure et restreindre le débit. Aussi, la connexion de ces dispositifs sur une voie centrale placée par voie percutanée, du fait du débit sanguin turbulent peut bloquer l'extrémité du cathéter. La position du patient peut aussi réduire le débit, et le fait de s'asseoir calmement peut le restaurer (Kaye 1994).

Les performances en termes de débits mesurés en continu sur 60 minutes ont été comparées pour 6 diffuseurs portables (dont le Sidekick (I-Flow, USA) à pression positive et non élastomérique) pour un débit souhaité de 100 mL/h après remplissage par 100 mL de NaCl à 0,9% (Veal, Altman et al. 1995). Trois dispositifs sur six restent tout au long de l'expérience dans des limites de $\pm 15\%$ autour de la valeur attendue. Parmi les 2 dispositifs ayant un débit variant de plus de 15% au bout de 30 minutes d'expérience, le sidekick^o présente un débit moyenné sur 60 minutes satisfaisant : cependant le débit est plus rapide initialement, quand le réservoir est plein, et plus lent à la fin. Le dispositif avec un système élastomérique triple couche (Home pump, Block Medical, USA) montre une moindre variabilité tout au long de la délivrance du produit, comparativement aux systèmes mono-couches. Les performances de ce produit ont évolué favorablement, comparativement à une étude plus ancienne où le débit était plus variable (Rich 1992).

Deux dispositifs élastomériques (latex ou silicone) permettant une perfusion de 2 mL/h ont été comparés *in vitro* en termes de précision de débit et de pression interne du ballon (Chung, Cho et al. 2001). Il n'a pas été retrouvé de différence en termes de débit, avec un profil relativement peu uniforme, élevé au départ, à une valeur stable puis augmentant finalement avec de faibles volumes résiduels, quelque soit le matériau élastomérique. Ce profil de débit était relativement similaire à celui de la pression interne.

La comparaison *in vitro* d'un dispositif proche, le Springfusor (Go Medical Industries, Australie) qui utilise une seringue connectée à un dispositif pour pousser le ballon, de type élastomérique à un pousse-seringue, n'a pas retrouvé lors de la perfusion à 1,25 mL/h avec le diffuseur portable et de 0,388 mL/h pour le pousse-seringue de différence en termes d'erreurs de débit à 25°C durant 35 minutes (un intervalle de temps correspondant à 10 fois la pulsation d'administration avec le pousse-seringue) (Capes, Martin et al. 1997). Le débit du diffuseur portable a tendance à diminuer progressivement et linéairement. Le débit à 35°C était supérieur de 11 % pour le diffuseur portable.

Les performances de deux dispositifs provenant de fournisseurs différents pour administrer un produit à un débit de 2 mL/h ont été évaluées *in vitro*, et comparées à une pompe portable électromécanique, durant 24 heures en termes de précision et de continuité de débit (Coley, Shaw et al. 1997). Deux solutés de densités différentes (glucose à 5 et à 25%), et deux températures différentes (25 et 35°C) ont été évalués. Les paramètres évalués sont la précision, définie comme l'écart à la valeur désirée au bout de 2 heures, et la continuité définie comme la variation continue autour de la valeur désirée. Il n'est pas retrouvé de différence en termes de précision du débit entre les 3 dispositifs testés, avec un écart autour du débit moyen (entre -57% et 48% du débit nominal) bien supérieur pour les diffuseurs comparativement à la pompe (entre -4 et 3%). Le débit moyen est significativement affecté par la densité du liquide testé et par la température. La continuité du débit est différente entre les dispositifs ; le caractère pulsatile de la pompe fournit une très mauvaise continuité de débit, comparativement aux deux diffuseurs portable dont le débit est retrouvé constant.

Une autre comparaison *in vitro* (Capes and Asimwe 1998) a évalué 6 dispositifs sur 24 h de perfusion, dans des conditions spécifiées par le fabricant : à une température de 20-30°C, à des débits variables. Le fluide employé dépendait des spécifications indiquées par le fabricant. Les conditions de remplissage (4 heures avant l'utilisation pour l'HomePump E (Block Medical, USA), immédiatement pour le HomePump C (Block Medical, USA) étaient respectées comme spécifié. Le Springfusor (Go Medical Industries, Australie) a été utilisé avec une contre-pression de 5 mmHg. L'effet d'une réfrigération préalable pendant 7 jours (et 4 h à température ambiante avant utilisation) a été évalué pour deux dispositifs. Le débit évalué par gravimétrie a été évalué jusqu'au début de la période de déclin. Des courbes en trompettes ont été réalisées. L'intervalle de temps pendant lequel le débit était au-dessus des écarts tolérés par le fabricant a été déterminé. Les profils ainsi que la précision ont été relevés, au regard des spécifications du fabricant (précision de 10 à 20%). Les profils de débit sont assez caractéristiques des différences des dispositifs dans leurs modes

de fonctionnement. Sur la figure 12, les variations en termes de débit ont été représentées en fonction du temps de perfusion.

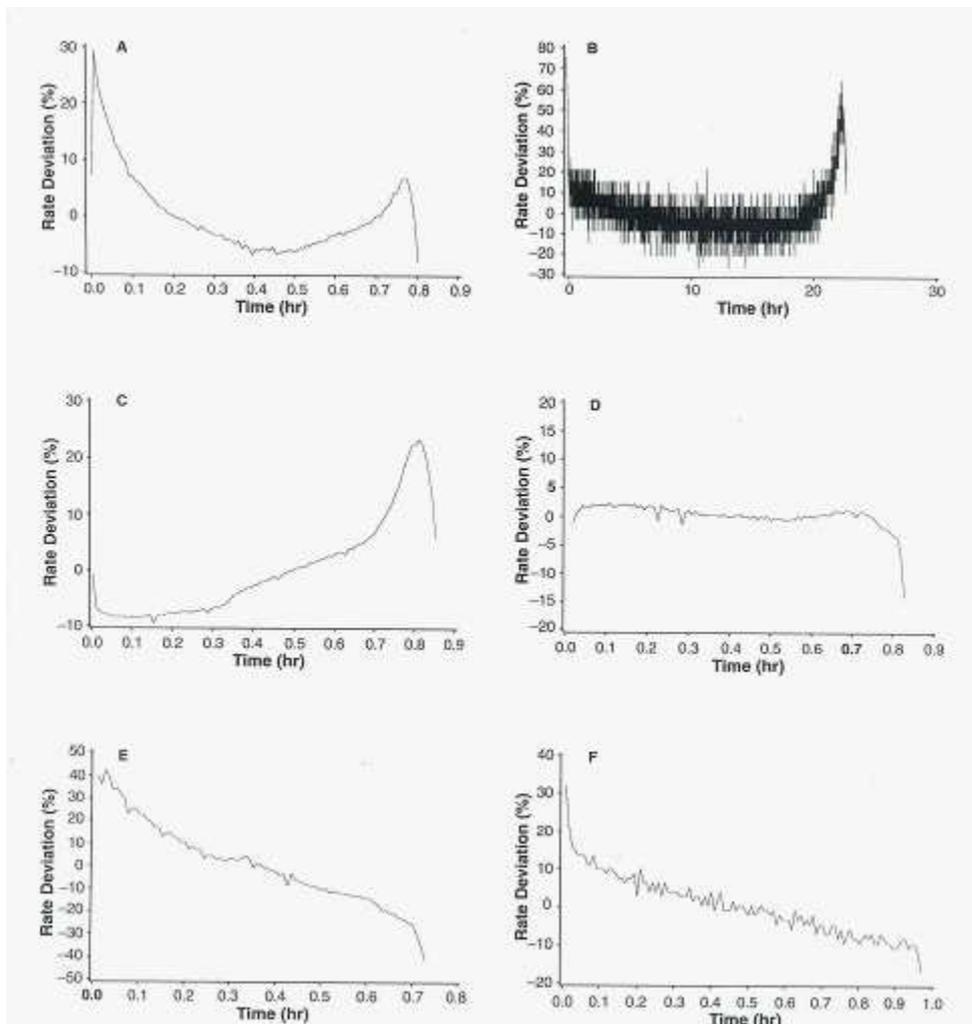


Figure 12 : représentation graphique de la déviation du débit en % par rapport au temps, obtenue avec 6 diffuseurs différents. A/ homepump E (Block Medical, USA) à 100 mL/h à 20°C ; B/ Infusor (Baxter, USA) à 2 mL/h à 32°C ; C/ Intermate (Baxter, USA) 100 mL/h à 25°C ; D/ Paragon (I-Flow Corp, USA) 100 mL/h à 22,2°C ; E/ Sidekick (I-Flow Corp, USA) à 100 mL/h à 22,2°C ; F/ Springfusor (Go Medical Industries, Australie) 10 mL/h à 25°C (d'après Capes and Asimwe 1998).

Il est retrouvé une influence de la température pour l'ensemble des dispositifs, avec par exemple une baisse de débit constatée de l'ordre de 23% entre 30 et 20°C. L'erreur sur le débit était dans les

spécifications de précision du fabricant, excepté pour 2 dispositifs. Le coefficient de variation pour des débits de 100 mL/h était compris entre 3,2 et 19% en fonction des dispositifs. La réfrigération a eu un impact statistiquement significatif en réduisant le débit moyen et en augmentant l'erreur et le coefficient de variation.

Enfin, dans des conditions de basse pression atmosphérique (800 hPa), une réduction de 35 à 64 % a été rapportée dans une évaluation comparative de 4 diffuseurs portables (avec des mécanismes différents, ressort, élastomère ou pompes à pression négative) (Mizuuchi, Yamakage et al. 2003). Il est retrouvé des variations de pression à l'extrémité du cathéter qui pourraient affecter le débit.

Une évaluation *in vivo* chez 55 patients a retrouvé que, dans 34% des cas, avec un volume de remplissage de 50 mL, le temps de perfusion était en dehors de la spécification de 15% sur ce paramètre fourni par le fabricant pour un débit de 100 mL/h (Rich 1992). Pour un remplissage de 100 mL, dans 19% des cas, le temps de perfusion était retrouvé au delà des spécifications. Les mêmes dispositifs soumis à une évaluation *in vitro* a posteriori ont retrouvé une erreur moyenne de débit de 3,5% (avec une erreur maximale de 6,7%), quel que soit le soluté (eau ou principe actif). La congélation préalable réduit le débit de 8 à 21% en fonction du volume. Lors du remplissage de la moitié du réservoir de 100 mL d'un des diffuseurs, il est retrouvé un débit de 34% significativement plus rapide.

Les principaux facteurs influençant le débit massique des diffuseurs portables sont présentés dans le tableau V.

Facteurs influençant le débit massique	Données d'évaluation/d'amélioration (mode d'évaluation)
Modalités d'utilisation (solvant, contre-pression, température)	Différences constatées de précision de débit pour certains modèles, par rapport aux valeurs du fournisseur, malgré le respect des modalités d'utilisation (<i>in vitro</i>) Impact de la réfrigération préalable et d'une température non appropriée, qui réduisent le débit (<i>in vitro</i>) Conditions de pression atmosphérique (<i>in vitro</i>) Temps de perfusion au-delà des spécifications, en fonction du volume de remplissage (<i>in vivo</i>)
Modèle employé	Différences constatées lors de la comparaison des modèles sur la précision du débit, le débit instantané durant 60 minutes, sur le profil de débit, sur la pression interne du dispositif (<i>in vitro</i>)
Mécanisme de fonctionnement	Différence de débit instantané et de profil de débit (<i>in vitro</i>) Moindre variabilité du débit des systèmes élastomériques triple couche (<i>in vitro</i>)

Tableau V : Données récapitulatives des principaux facteurs influençant le débit massique pour les diffuseurs portables et les données d'évaluation/d'amélioration (avec le mode d'évaluation).

Pompe à perfusion

Les pompes à perfusion ne sont pas exemptes de risques associés à l'administration de médicaments. Par exemple, quatre accidents, de type administration de produit malgré l'arrêt du dispositif, des débits lents de dobutamine liés à la non-fermeture d'un clip d'occlusion ou au mauvais positionnement de la tubulure ont été décrits lors de l'utilisation d'une pompe volumétrique de type Critikon rateminder (Fresenius, Allemagne) (Cook, Woods et al. 1992).

Les pompes à comptage de gouttes

Les pompes à comptage de gouttes nécessitent de convertir des paramètres lorsque le produit perfusé a un impact sur la taille des gouttes, en utilisant des tables de conversion. Des erreurs de conversion lors de l'utilisation de ces pompes ont été incriminées dans un accident de perfusion trop

rapide de streptokinase, du fait d'une modification progressive de l'orifice de la chambre compte-gouttes (Schad and Jennings 1982).

La précision du débit de deux dispositifs de ce type a été évaluée *in vitro* et comparée *in vitro* à celle de trois pompes volumétriques, lors de la perfusion de liquide de composition variable en termes de viscosité et de tension superficielle (une solution d'électrolyte, une solution contenant des acides aminés et du glucose, une solution contenant une nutrition parentérale binaire avec un surfactant et une émulsion lipidique). Quatre débits différents (10, 40, 125 et 250 mL/h) et deux hauteurs de poche (30 et 100 cm au-dessus du site) ont été évalués (Rapp, Rapp et al. 1984). Les deux pompes à comptage de gouttes ont présenté des performances complètement différentes, l'une des deux était très imprécise alors que l'autre était aussi précise que les deux autres pompes volumétriques évaluées. A des débits lents, les systèmes à 60 gouttes/min sont plus précis que les systèmes à 20 gouttes/min. La précision des pompes à comptage de gouttes dépend de la solution, et de la proximité à la composition de solutions standards prévues dans les tables de conversion.

Ces pompes ne sont plus utilisées, en raison des insuffisances qu'elles comportent, notamment en néonatalogie (Cazalaa, Fougere et al. 1994b).

Les pompes volumétriques

Il existe une littérature abondante sur la précision de débit des pompes volumétriques, évaluées *in vitro*.

Une méthode de détermination du débit par pesée a été décrite. Elle a permis de comparer *in vitro* les performances de 2 pompes avec soit un mécanisme de type piston (avec un cycle de remplissage de la cassette), soit de type péristaltique, connectées à un cathéter de 23G à l'extrémité, lors de la perfusion de sérum glucosé à 5% à un débit de 10 mL/h, avec une fenêtre d'observation de 10 secondes, durant 2 h (Leff, True et al. 1987). Il est retrouvé une continuité de débit meilleure avec les

pompes péristaltiques, et des creux avec la pompe de type piston correspondant au temps de remplissage. Les poids mesurés sur 10 s sont globalement similaires, tout comme les variations, seule la représentation graphique permet de mettre en évidence des différences de profil.

Stull (Stull, Erenberg et al. 1988) a comparé *in vitro* les performances de cinq pompes à microdébits pour délivrer des débits de 1, 5 et 10 mL/h, en termes de précision et de continuité de débit (exprimé comme le coefficient de variance) ; les courbes du débit sont représentées pour deux d'entre elles (exemples pour des débits à 10 mL/h sur la figure 13).

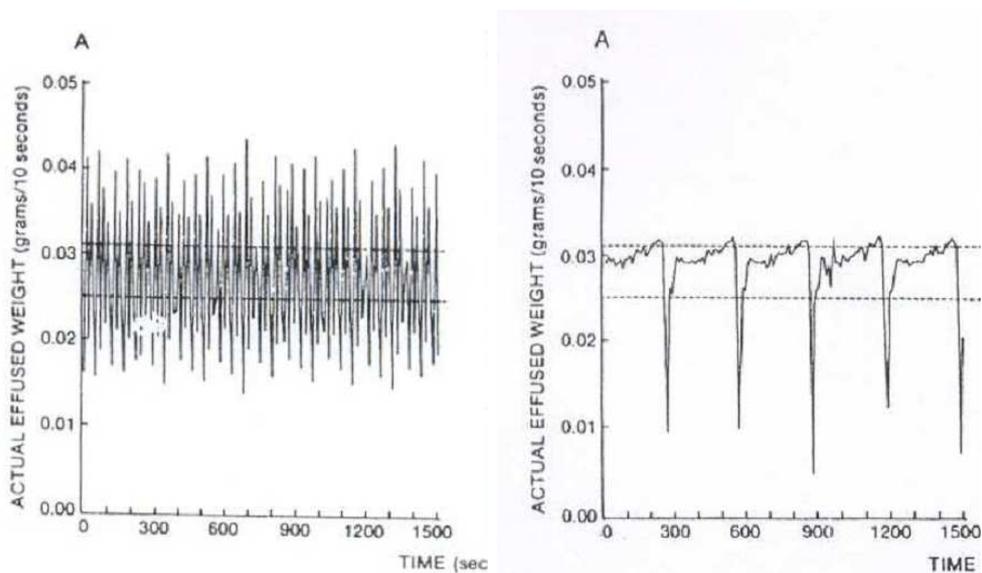


Figure 13 : Représentation du profil du débit en fonction du temps pour deux pompes volumétriques (d'après Stull, Erenberg et al. 1988).

Aussi, les temps pendant lesquels le débit est au-dessus des 10% tolérés sont compris entre 176 et 1197 secondes. Des différences sont retrouvées entre les différents dispositifs.

Une évaluation similaire (Leff and Stull 1988) a retrouvé également des différences entre les comportements de 5 pompes testées à des débits de 5, 10 et 50 mL/h, avec un débit observé

compris dans les limites de 5% du débit théorique. Cependant le mécanisme de la pompe engendre des fluctuations dont les conséquences cliniques demandent à être précisées.

La précision du débit de trois pompes a également été comparée par gravimétrie à trois débits (5, 10 et 20 mL/h), à cinq niveaux de contre-pression (100, 200, 300, 400 et 600 mm Hg) et deux solutions de viscosité différente (glucose à 5 et à 25%) (Stull, Schneider et al. 1989). On retrouve des dispositifs fournissant un débit avec une précision moyenne de l'ordre de -6,9%, 0,2% et 0,7%. Une seule pompe n'est affectée par aucun des facteurs évalués (contre-pression, ...).

Huit pompes (dont 6 péristaltiques) connectées à un prolongateur avec une aiguille de 18G ont également été évaluées *in vitro* (par gravimétrie) à des débits de 5, 25 et 125 mL/h de sérum physiologique, après 24, 48 et 72 heures (sur des intervalles de temps correspondant à l'administration de 10 mL environ) (Scott, Erenberg et al. 1991). Les performances ont également été évaluées lors de perfusion à 125 mL/h avec une contre-pression de 300 mm Hg. Pour 5 des 8 pompes, la précision était inférieure à 5 %. La précision avait tendance à être moins bonne au bout de 72 heures, du fait de la fatigue de la tubulure. La contre-pression à 300 mmHg a tendance à diminuer la précision du débit.

Une évaluation *in vitro* de 37 dispositifs, dont 20 pompes, a été menée *in vitro* sur de nombreux critères, dont la précision de débit (Runciman, Ilsley et al. 1987). Pour les pompes, la précision était évaluée à 9 débits différents de sérum physiologique (allant de 1 à 500 mL/h), 4 débits différents de sérum glucosé (de 2 à 100 mL/h) et 3 débits avec une contre-pression de 150 mm Hg. 18 des 20 pompes étaient précises dans les limites de $\pm 5\%$. La perfusion avec du glucose ou la contre-pression ne modifie pas significativement les débits. Celles fonctionnant avec un réservoir se sont avérées être les plus précises.

Une évaluation de 45 dispositifs électriques, dont 16 pompes, a été menée *in vitro* sur de nombreux critères, dont la précision de débit (Cazalaa, Fougere et al. 1994a). Pour les pompes, la précision était

évaluée à un débit de 25 mL/h et sur 5 minutes d'observation. Elle était jugée très bonne si l'écart était inférieur à 3% (valeur retrouvée pour 8 pompes) et insuffisante s'il était supérieur à 10% (pour 2 pompes).

Parmi les pompes volumétriques, celles dites à piston et valve fonctionnent en deux phases, une phase où le produit est poussé sous l'effet d'un piston à la valeur désirée et l'autre où la chambre se remplit du produit à partir d'un réservoir externe. Durant cette deuxième phase, qui dure habituellement jusqu'à 9 secondes, le patient ne reçoit pas de produit et le taux sanguin pour des produits à demi-vie courte peut diminuer. L'impact de l'absence de débit sur la concentration sérique des principes actifs à demi-vie courte (dopamine, dobutamine, nitroglycérine, nitroprussiate de sodium) a été évalué *in vitro*, à partir de simulations obtenues à partir d'équations pharmacocinétiques (Floyd 1984), en prenant plusieurs hypothèses de clairance. Les baisses de concentration sérique surviennent plus fréquemment avec des pompes administrant des concentrations faibles ou avec des débits plus élevés. Ces baisses chez l'adulte ne devraient pas être significatives quand la demi-vie excède deux minutes.

Aussi, cliniquement, il a été retrouvé dans une étude prospective que lors de la perfusion de nitroprussiate par pompe, les phases de remplissage de la chambre de la pompe provoquaient des changements de pression artérielle, sans impact cliniquement significatif et sans nécessiter une prise en charge supplémentaire (Mann, Fuhs et al. 1988).

Des cas rapportés ont trouvé un lien entre le débit inconstant de la pompe et des variations de la pression sanguine (Leff and Roberts 1987; Klem, Farrington et al. 1993; Shibata, Aibiki et al. 1993) et des variations de PO₂ transcutanée sous dopamine (Schulze, Graff et al. 1983).

Deux cas rapportés ont retrouvé, lors de perfusion de dopamine avec un même modèle de pompe, des fluctuations de pression artérielle, d'autant plus importantes que la dopamine était concentrée

et le débit ralenti, chez des patients recevant le produit en parallèle d'une hydratation à débit élevé, indiquant l'intérêt de diluer les solutions injectées (Shibata, Aibiki et al. 1993).

Une étude *in vivo* prospective, randomisée en cross-over menée chez deux chiens rendus hypotensifs (Klem, Farrington et al. 1993) a cherché à savoir si les variations de débit massique d'adrénaline administrée via des pompes de perfusion ont conduit à des variations significatives de la pression sanguine. Quatre pompes qui utilisaient un mécanisme différent (piston linéaire/seringue, péristaltique linéaire, diaphragme pulsatile et piston/valve cyclique) ont été comparées à 3 débits différents (1, 5 et 10 mL/h). La pression artérielle fémorale moyenne était enregistrée toutes les 10 secondes. Cette étude *in vivo* qui évaluait la variabilité de la pression sanguine était corrélée à une évaluation *in vitro* de la performance des pompes par la continuité du débit.

Les profils de débit en fonction du temps obtenus *in vitro* sont présentés sur la figure 14.

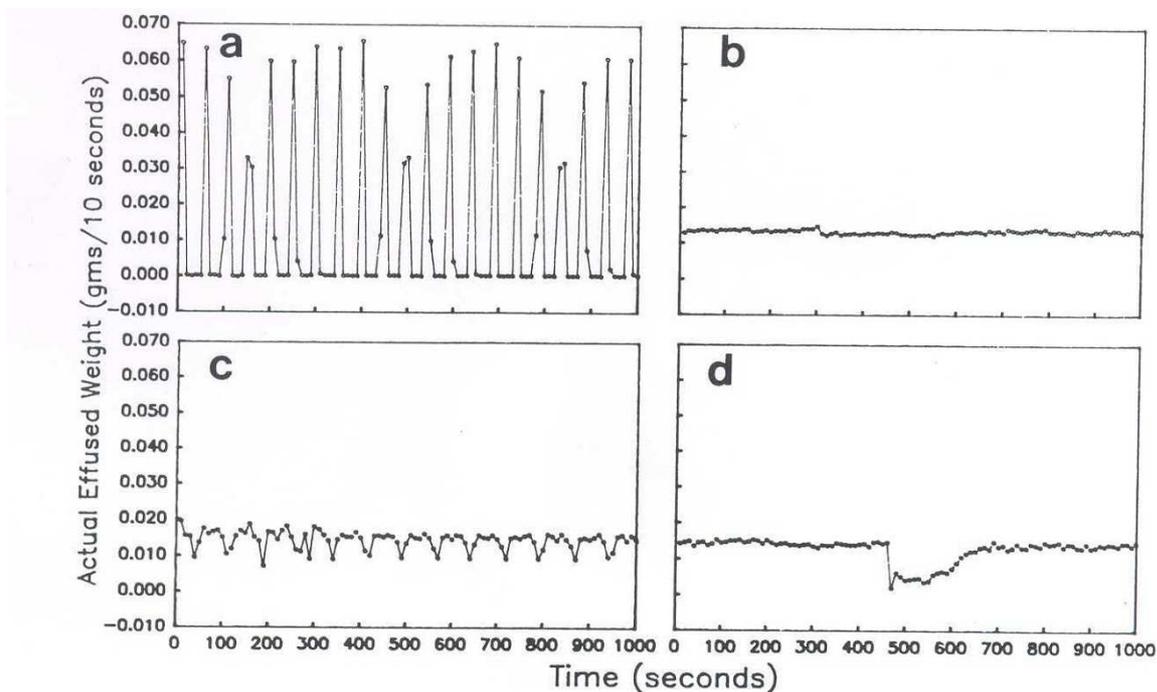


Figure 14 : Profil du débit en fonction du temps, pour un débit de 5 mL/h ; (a) diaphragme pulsatile, (b) piston/seringue linéaire, (c) péristaltique linéaire et (d) piston-valve cyclique (d'après Klem, Farrington et al. 1993).

Les coefficients de variation moyens de pression artérielle ont varié entre 3,8 et 6,1% entre les dispositifs testés et de 3,4% à 10 mL/h à 7,9% à 1 mL/h. Le type de pompe n'a pas influencé significativement la variation de la pression artérielle. Cependant, la variation était plus significativement importante pour le débit de 1 mL/h, comparativement à 5 ou 10 mL/h. Concernant l'évaluation *in vitro*, le débit et le type de pompe constituent des facteurs à prendre en compte en termes de variabilité ou de continuité du débit.

Il a été suggéré que la variabilité du débit lors de la perfusion de nitroprussiate était en relation directe avec la pression artérielle moyenne. En effet, une étude prospective randomisée en cross-over, menée chez six enfants a comparé de manière qualitative (sans analyse statistique) la continuité du débit et la variabilité de la pression artérielle moyenne de cinq pompes volumétriques de mécanisme différent lors de la perfusion de nitroprussiate à de très faibles débits (situation de sevrage), pendant au moins 90 minutes (Hurlbut, Thompson et al. 1991). Ces résultats ont été comparés à des données *in vitro* obtenues par gravimétrie avec plusieurs pompes d'un même modèle. L'ensemble des pompes présentait une précision du débit inférieure à 5%. La pression artérielle moyenne obtenue est de même ordre que celle que soit la pompe (autour de 80 mmHg). Il est retrouvé pour 4 pompes une relation entre le paramètre clinique et la variation dans le débit massique (continuité du débit). Pour une pompe, la variabilité du paramètre clinique est élevée, mais la variabilité retrouvée *in vitro* est la plus réduite parmi les cinq évaluées (l'hypothèse d'une différence de performance entre les dispositifs d'administration de même modèle a été évoquée).

Pour l'administration de globules rouges, il a été montré *in vitro* que le type de pompe, le conditionnement des globules rouges (total ou phénotypé) et le débit d'administration affectaient significativement l'hémolyse (Gibson, Leff et al. 1984). Le mécanisme de pompe le plus adéquat est celui de type piston. Cependant entre pompes de même mécanisme, mais avec des caractéristiques

de fonctionnement différentes (diamètre du piston, volume d'à coups (stroke volume)), il n'a été mis en évidence qu'une hémolyse négligeable de même ordre (Veerman, Leff et al. 1985).

Il a été montré que les pompes de perfusion intraveineuse dotées d'un logiciel permettant le calcul automatique des doses et munies d'alarmes d'occlusion (« smart pumps ») étaient, tout comme le recours aux doses standardisées, un des éléments permettant l'amélioration des doses administrées et réduisaient de manière conséquente le risque d'erreur (Larsen, Parker et al. 2005; Hilmas, Sowan et al. 2010). Cependant un essai contrôlé n'a pas retrouvé de diminution du nombre d'erreur d'administration avec ces pompes, comparativement à des pompes classiques (Rothschild, Keohane et al. 2005).

Influence de l'imagerie en résonance magnétique (IRM) pour les pompes

Les performances de plusieurs pompes ont été comparées *in vitro* en présence d'un champ magnétique de 2800 gauss à une fréquence radio pulsée de 11,9 MHz, opérant à une puissance maximale de 1200 W. Trois pompes (dont deux volumétriques) ont été évaluées à trois débits différents (10, 50 et 100 mL/h) pendant l'examen (Engler and Engler 1985). Un seul des dispositifs (la pompe à comptage de gouttes IVAC 530) a retrouvé une précision similaire, avec ou sans champ magnétique, indiquant une influence variable sur le mécanisme du dispositif (Crass 1986).

Il existe dorénavant des systèmes de perfusion automatisés, notamment la pompe Infusomat® (BBraun, Allemagne) dont l'utilisation est validée avec certains IRM (de type 3T) : elle assure une protection des appareils de perfusion contre le champ magnétique.

Les principaux facteurs influençant le débit massique lors de l'utilisation des pompes à perfusion sont présentés dans le tableau VI.

Dispositif ou élément du dispositif évalué	Facteurs influençant le débit massique	Données d'évaluation / d'amélioration du facteur (mode d'évaluation)
Pompe à comptage de goutte	Modèle employé Taille des gouttes	Précision du débit variable lors de la comparaison de plusieurs modèles (<i>in vitro</i>) Erreur de conversion conduisant à une erreur de débit
Pompe volumétrique	Mécanisme de fonctionnement (péristaltique, piston, ...) Modèle employé Mécanisme pulsatile	Fluctuations, différence de profil de débit, temps pendant lequel le débit est au-dessus des 10% tolérés (<i>in vitro</i>) Continuité de débit meilleure avec les pompes péristaltiques (<i>in vitro</i>) Précision du débit variable dans des évaluations comparatives (<i>in vitro</i>) Relation controversée entre la variation de la pression artérielle et de la PO ₂ transcutanée, le mécanisme de la pompe et la continuité et la précision du débit (<i>in vitro-in vivo</i>) Hémolyse influencée en fonction du débit et du type de pompe (<i>in vitro</i>)
	Pré-programmation de la pompe	Pas de diminution du nombre d'erreur d'administration (essai <i>in vivo</i> contrôlé comparatif)
	Influence d'un champ magnétique environnant	Précision modifiée en fonction du mécanisme (<i>in vitro</i>)

Tableau VI : Données récapitulatives des principaux facteurs influençant le débit massique pour les pompes de perfusion et les données d'évaluation/d'amélioration (avec le mode d'évaluation).

Pousse-seringue

Plusieurs incidents ont été relatés, concernant la désolidarisation du piston de la seringue et du poussoir du pousse-seringue ou encore la mise en place incorrecte du corps de seringue dans son logement (Auty 1988; Polaschegg 1988).

Plusieurs éléments sont susceptibles d'altérer le débit lors de l'utilisation des pousse-seringues.

Temps de démarrage des pousse-seringues

Lors du lancement d'un débit, notamment à des valeurs faibles, ces dispositifs présentent un temps de latence pour obtenir le débit attendu (Sherry and Auty 1992). Ces retards sont le résultat de lacunes mécaniques entre le piston de la seringue et la zone d'enclenchement du piston sur le pousse-seringue, du jeu dans les engrenages et de contrôle interne du pousse-seringue. Ces délais constituent un problème en ce sens qu'il n'y a aucun élément visuel indiquant un dysfonctionnement, aucune alarme et que le dispositif semble fonctionner correctement (du moins visuellement).

Afin de réduire ce temps de latence, il est indispensable de purger l'ensemble de la tubulure avec la seringue et le pousse-seringue et de placer les tubulures à la même hauteur que le patient.

Une évaluation de 45 dispositifs électriques, dont 29 pousse-seringues, a été menée *in vitro* sur de nombreux critères, dont la précision de débit et le temps de démarrage (Cazalaa, Fougere et al. 1994a).

Le temps de démarrage était mesuré à un débit de 2 mL/h, par observation du déplacement d'une bulle d'air dans un prolongateur à proximité de l'extrémité de la seringue 50 mL. Ainsi seulement 4 pousse-seringues avaient un démarrage immédiat (dû à un embrayage automatique), et 8 modèles sont jugés insuffisants selon les auteurs (car supérieurs à 5 minutes), dont un avec un délai de 15 minutes.

La performance d'un pousse-seringue a été comparée à celle d'une pompe à comptage de gouttes *in vitro* en termes de précision de débit et de temps de démarrage lors de la perfusion de noradrénaline à 10 et à 20 mL/h (O'Kelly and Edwards 1992). Les mesures ont été faites par volumétrie. Le délai pour atteindre le débit attendu est d'environ 1 minute pour la pompe et de 5 à 7 minutes pour le pousse-seringue (sans purge préalable). L'importance de ce délai apparaît inversement proportionnelle au débit du pousse-seringue.

Aussi, les temps de démarrage (temps pour détecter un début de débit et temps pour avoir un débit d'équilibre) ont été évalués *in vitro* pour 4 pousse-seringues différents, lors de la perfusion à 1 mL/h, avec ou sans bolus préalable délivré par le pousse-seringue (de 2 mL) et connecté à une tubulure et un cathéter central, par mesure du débit par gravimétrie (Neff, Fischer et al. 2001b). Les pousse-seringues représentent 68% de la variance expliquant le délai. Ils présentent des différences importantes en termes de temps de démarrage de la perfusion. Par ailleurs, la réalisation d'un bolus préalable réduit significativement de 2 à 10 fois ce délai et permet de ne plus trouver de différence entre les dispositifs. Cependant le temps pour obtenir un débit à la valeur attendue atteint malgré tout 6 à 11 minutes. Les dispositifs présentant un écart moindre au niveau de la connexion entre le piston et le système d'appui sont ceux ayant un temps de démarrage le plus réduit. Par ailleurs, ils sont moins sensibles à d'éventuels mouvements induits par d'éventuelles variations de la pression hydrostatique.

Les caractéristiques de démarrage du pousse-seringue ont également été évaluées *in vitro* (Bartels, Moss et al. 2009). Ainsi le redémarrage de deux pousse-seringues de marques différentes a été étudié après 1 et 10 minutes d'arrêt du pousse-seringue. Le temps pour atteindre 50 % du débit attendu est de 1,3 vs 4,8 minutes et on observe une absence de différence de comportement entre les 2 fournisseurs. Cela peut expliquer les temps d'équilibre plus longs à atteindre au démarrage comparativement au temps pour revenir à un débit nul lors de l'arrêt.

L'impact de trois tailles de seringues (10, 20 et 60 mL) sur la performance d'un pousse-seringue pour administrer 1 mL/h a été évalué *in vitro*, notamment en termes de précision de débit, de temps pour déclencher l'alarme après occlusion et de volume de bolus libéré après occlusion (Kim and Steward 1999).

Il n'est pas retrouvé de différence de volume administré sur 1 h quelle que soit la taille de la seringue testée ; mais le volume libéré à la levée d'occlusion variait significativement et non linéairement de 0,09 mL pour une seringue de 1 mL à 1,03 mL pour une de 60 mL. Cela provient essentiellement

d'une différence de compliance entre les seringues, du fait de différences de latex constatées au niveau du piston.

Il a été montré dans trois études *in vitro* que la taille de la seringue employée impacte le débit (Neff, Neff et al. 2007; Neal and Lin 2009; Schmidt, Saez et al. 2010), notamment pour de très faibles débits, comme ceux employés en néonatalogie. Le débit était mesuré par une balance de précision (Neff, Neff et al. 2007; Schmidt, Saez et al. 2010) ou par un tube capillaire afin de réduire l'évaporation et d'augmenter la reproductibilité (Neal and Lin 2009). Ainsi Neal (Neal and Lin 2009) a évalué avec des seringues de dimensions différentes (3, 12 et 60 mL) des paramètres tels que le temps d'alarme d'occlusion et la fiabilité de débit. La précision du débit, quand il est fixé à 0,2 mL/h (comme pour l'adrénaline et la noradrénaline), a été testée sur une période de 5 minutes, en connectant le cathéter périphérique à un tube capillaire afin de mesurer précisément la progression du liquide et le volume administré (à peu près 20 μ L), sur une distance préalablement calibrée de 14,6 mm. Un essai avec une seringue de 60 mL n'a pas permis après 3 heures d'administrer la dose adéquate. Les délais moyens pour atteindre le débit d'équilibre étaient de 76 minutes pour les seringues de 60 mL, et de 24 minutes pour les seringues de 3 mL, des résultats de même ordre que dans l'autre étude *in vitro* (Neff, Neff et al. 2007). La variabilité autour du débit désiré était proportionnelle au volume de la seringue. Il est noté que la distance de déplacement de la seringue de 3 mL est 9 fois supérieure à celle de 60 mL, rendant plus facile un contrôle visuel de la progression des seringues de faible volume par l'infirmier au lit du patient.

Neff aboutit aux mêmes conclusions, avec des débits entre 0,1 et 1 mL/h, mais retrouve des différences entre différents modèles de seringues, provenant de différences de compliance (Neff, Neff et al. 2007).

Deux tailles de seringues (10 et 50 mL) employées avec deux pousse-seringues commercialisés ont été évaluées à des débits de 0,4 ; 0,8 et 1 mL/h sur le temps de latence au démarrage (temps pendant lequel le débit est nul après démarrage) et le temps pour atteindre 50% du débit instantané

désiré (mesuré sur un intervalle d'une minute) (Schmidt, Saez et al. 2010). Les éléments mis en évidence sont de même nature que précédemment, mais par ailleurs il semblerait que même après le démarrage, le temps pour atteindre une valeur de 50% du débit est plus long avec une seringue de 50 mL comparée à une seringue de 10 mL, et que d'autres paramètres (comme la friction entre les différents éléments, l'inertie et la compliance du système) interfèrent avec le temps nécessaire à atteindre le débit désiré.

Ces délais peuvent également être préjudiciables, notamment lors des changements de seringue, et les temps de démarrage peuvent influencer sur le choix de la technique de changement (Powell and Carnevale 2004; Trim and Roe 2004).

La présence d'air dans la seringue du pousse-seringue est également susceptible d'augmenter les délais pour fournir le produit au débit attendu, qu'il soit ajouté *in vitro* (ce qui a modifié la compliance) (Schulz, Fischer et al. 2000) ou qu'il soit sous forme de bulles qui peuvent se loger dans le capteur de pression du pousse-seringue, perturbant le débit (Davey and Stather-Dunn 2005). Citons également comme paramètres pouvant perturber le délai, le volume résiduel, la résistance induite par les filtres à air, les cathéters néo-nataux très fins en silicone, les émulsions lipidiques et la perfusion concomitante d'autres produits par la même lumière de tubulure, augmentant alors la compliance du système.

Une fonction d'accélération de débit initial (fonction FAST-START) peut être présente sur le pousse-seringue. Elle ne permet pas un simple envoi d'un bolus initial mais combine des mesures de la pression sur le piston et d'injection de volume afin de s'arrêter quand le débit est stable (Neff, Fischer et al. 2001a). Il a été comparé *in vitro* le démarrage d'un débit à 1 mL/h avec ou sans mode FAST START par gravimétrie, avec une contre-pression de 10 mm Hg et avec plusieurs modèles de seringues, avec ou sans purge préalable. Il semblerait que la fonction Fast Start permette de générer deux fois plus vite un débit stable que sans fonction. Aussi, une ligne de perfusion préalablement purgée réduit le temps pour atteindre le débit souhaité. Des différences de temps de démarrage sont

retrouvées selon le type de seringue utilisé, du fait de différences de compliance. Cependant la purge préalable, sans la fonction Fast-start, et quelle que soit la seringue employée, permet d'obtenir le débit souhaité, dans des délais cliniquement acceptables. De plus, il est nécessaire d'utiliser un certain type de ligne de perfusion captive, pour utiliser cette fonction.

D'autres évaluations *in vitro* (Rooke and Bowdle 1994; Bartels, Moss et al. 2009) et *in vivo* (Nahata, Powell et al. 1984a; Pleasants, Sawyer et al. 1988a) ont retrouvé des variations de délai de démarrage en fonction des conditions opératoires.

Précision du débit dans le temps

La méthode la plus adéquate pour mesurer la précision du débit d'un pousse-seringue consiste à mesurer le poids de fluide perfusé au moyen d'une balance de précision, le système de sortie étant à pression atmosphérique. Cette méthode ne prend pas en compte une éventuelle contre-pression et nécessite d'utiliser un débitmètre susceptible de générer une contre-pression constante ou de recourir à des modèles mathématiques, comme ceux présentés par Murphy (Murphy and Wilcox 2009).

Une possible augmentation de la pression hydrostatique au sein de la seringue, du fait d'un réchauffement de la seringue et du pousse-seringue relevé expérimentalement lors de son fonctionnement pourrait induire de faibles modifications du débit, notamment pour des débits faibles (Cornelius, Frey et al. 2003).

Une évaluation *in vitro* de 37 dispositifs, dont 17 pousse-seringues, a été menée sur de nombreux critères, dont de précision de débit (Runciman, Ilsley et al. 1987). Pour les pousse-seringues, la précision était évaluée à 9 débits différents de sérum physiologique (allant de 1 à 500 mL/h), 4 débits différents de sérum glucosé (de 2 à 100 mL/h) et 3 débits avec une contre-pression de 150 mm Hg.

12 des 17 pousse-seringues étaient précis sur l'ensemble du temps de perfusion, dans les limites de 5%. La perfusion avec du glucose ou une contre-pression ne modifie pas significativement les débits.

Dans l'évaluation de 29 pousse-seringues menée *in vitro* (Cazalaa, Fougere et al. 1994a) la précision du débit, évaluée à 5 mL/h sur des intervalles successifs de 5 minutes, était jugée très bonne si inférieure à 3% et elle était insuffisante si supérieure à 5%. Un seul pousse-seringue était jugé insuffisant et neuf étaient jugés très bons.

Cinq pousse-seringues et une pompe volumétrique portable (avec réservoir de 50 mL) ont été évalués *in vitro* par gravimétrie à des débits de 1, 5 et 10 mL/h, sur des paramètres de précision, continuité et de profil de débit (Farrington, Stull et al. 1988). Si, pour des débits de 5 et de 10 mL/h, le débit moyen est bien inférieur à une limite de 10%, il est retrouvé des écarts considérables (de 53 à 93%) à 1 mL/h. Cet écart est potentiellement attribué à la technique gravimétrique (précision de 0,1 mg) et à l'évaporation. La continuité du débit n'est pas significativement différente entre les deux techniques de perfusion évaluées, ne permettant pas de favoriser l'emploi de l'un ou de l'autre pour la perfusion continue. Cependant le mécanisme pulsatile de la pompe est mis en évidence au niveau de son profil, comparativement à celui des pousse-seringues, avec envoi pulsatile toutes les 36 s à 5 mL/h, avec un coefficient de variation élevé.

Une autre évaluation *in vitro* a comparé 5 seringues de 30 mL utilisées dans 2 pousse-seringues pour la PCA, dans 3 situations différentes (à 1 mL/h pendant 30 h, à 3 mL/h pendant 10 h, et l'envoi d'un bolus de 1 mL au cours de la perfusion continue à 4 mL/h) (Carl, Erstad et al. 1995), avec un débit mesuré par gravimétrie. Une différence est retrouvée entre toutes les seringues au cours de la première et deuxième heure, pour un débit de 1 mL/h, avec un seul modèle de seringue adapté permettant un débit proche du débit attendu dans des limites de 5%. Pour un débit de 3 mL/h, le débit souhaité est obtenu au bout de la deuxième heure et seulement pour 3 types de seringues ; il est noté une différence entre les deux pousse-seringues. Le temps nécessaire à administrer le bolus de 1 mL est de 6 h, quel que soit le pousse-seringue et la seringue associée.

Les pousse-seringues pour perfusion continue contrôlée par un logiciel utilisés en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) permettent d'obtenir et de maintenir des taux adaptés d'anesthésiques et d'analgésiques, de manière au moins similaire à une gestion manuelle (Alvis, Reves et al. 1985; Russell 1998). Lors de l'utilisation de ces dispositifs, où les changements de débit sont fréquents, une comparaison *in vitro* de trois pompes contrôlées par ordinateur a retrouvé une précision de débit maintenue dans des écarts de 5%, même lors de changements de débit toutes les 5 secondes (Connor, Quill et al. 1992).

Aussi, comme décrit précédemment pour les pompes, il est retrouvé des fluctuations de débit associées cliniquement à des variations de pression sanguine, chez des prématurés (Capes, Dunster et al. 1995).

Des problèmes de « collage » ont été décrits avec le piston qui accroche pendant la glisse et qui génère des mouvements saccadés pouvant créer un débit fluctuant en sortie de pousse-seringue (Capes, Dunster et al. 1995).

Ainsi lors de la perfusion de dopamine contenue dans des seringues TERUMO^o de 50 mL chez 22 prématurés, avec des débits entre 0,2 et 1 mL/heure, 14 fluctuations cycliques régulières de la pression sanguine sont survenues (figure 15).

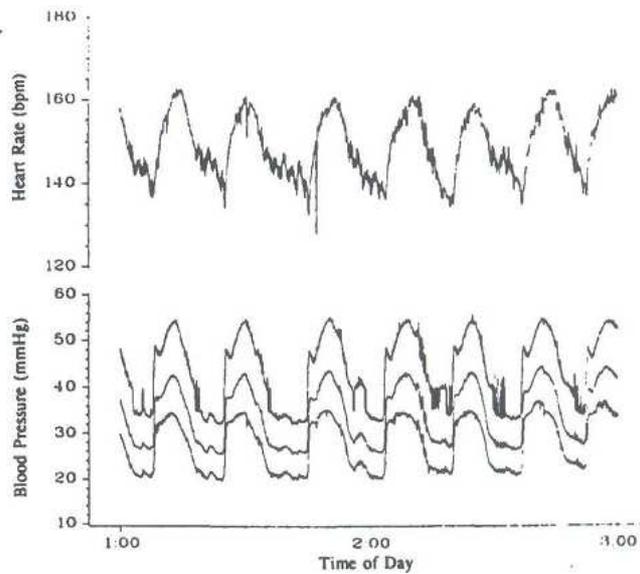


Figure 15 : Pression sanguine (courbe du bas) et rythme cardiaque (courbe du haut) d'un prématuré de 600 g recevant une perfusion de dopamine à 0,3 mL/h, avec une seringue TERUMO^o de fabrication japonaise, sur un pousse-seringue Atom 235. L'effet de la délivrance sous forme de bolus discrets est retrouvé (d'après Dunster and Colditz 1995).

Lors de l'utilisation d'un autre modèle de seringue, les fluctuations ont disparu.

Ces problèmes sont également parfois rencontrés en pratique hospitalière au décours d'incidents de matériovigilance consistant en un défaut de lubrification des seringues.

Les données cliniques ont été corrélées à des données *in vitro* fournies *a posteriori* ; le temps de démarrage et la continuité du débit (c'est-à-dire les intervalles de temps pendant lesquels le débit est nul) ont été mesurés par gravimétrie pour chaque combinaison parmi 2 pousse-seringues et 4 modèles de seringues (dont des modèles de seringues TERUMO provenant de 4 sites de production différents) et pour des débits théoriques de 0,1, 0,3, 0,5 et 1 mL/h. En parallèle la force requise pour le mouvement du piston de la seringue a été mesurée. Les seringues de chez Terumo ont été les plus à même de produire un débit non continu pour des débits théoriques de 50 mL, quels que soient le pousse-seringue et le volume employé de la seringue, pour des débits inférieurs à 1 mL/h. Les

situations de non continuité s'apparentent à l'injection de bolus discrets à intervalles réguliers, pouvant expliquer les fluctuations cycliques de pression sanguine (figure 16).

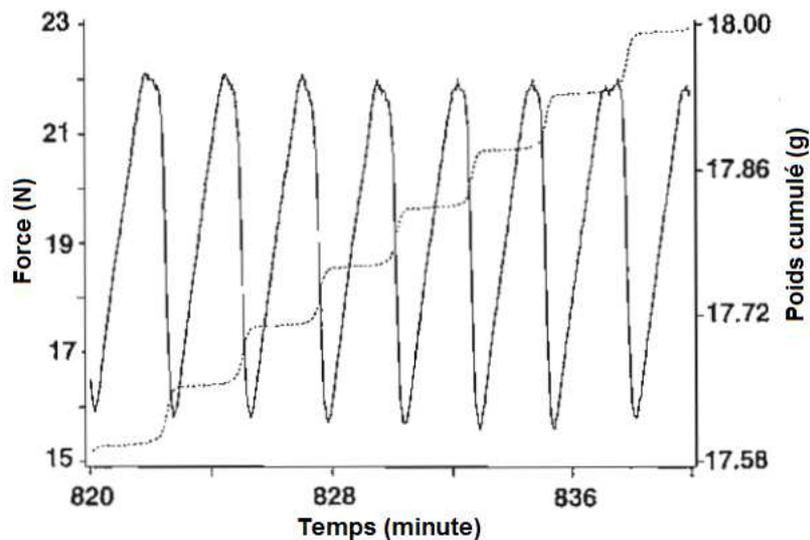


Figure 16 : Tracé simultané de la force à exercer (en trait plein) pour maintenir un mouvement du piston de la seringue TERUMO 30 mL (fabriquée au Japon) à 0,053 mm/min et le poids cumulé de fluide (en trait pointillé) relargué par la seringue. La force augmente jusqu'à ce qu'elle surpasse les forces de friction. Le piston bouge alors brutalement et libère un bolus (d'après Capes, Dunster et al. 1995). Les seringues qui nécessitent des forces faibles pour maintenir le mouvement semblent être celles pour lequel le risque de débit non continu est minimisé.

Connexion directe du pousse-seringue et positionnement

L'inclinaison du pousse-seringue a une incidence sur la perfusion d'une émulsion lipidique, quand elle est administrée conjointement à une solution nutritive périphérique à des débits proches de ceux utilisés en néonatalogie. Afin d'étudier l'impact de l'inclinaison, une étude *in vitro* qualitative a été réalisée (Morgan, Bergdale et al. 1985). Les deux produits sont administrés pendant 10 heures *in vitro* simultanément via un robinet dans une tubulure de volume résiduel de 0,18 mL, reliée au cathéter. Une solution de bleu de méthylène est administrée par pompe à un débit de 5 mL/heure.

Le pousse-seringue contenant la seringue de 10 mL de l'émulsion lipidique, connecté perpendiculairement à la solution et au prolongateur, fonctionne simultanément à un débit de 1 mL/heure. Le pousse-seringue est placé dans trois inclinaisons différentes : 1/ soit horizontal, 2/ soit avec l'extrémité de la seringue élevée d'un angle de 15° par rapport à l'horizontale et le robinet au-dessus de l'extrémité de la seringue, et 3/ soit avec le pousse-seringue, du côté du piston élevé d'un angle de 15° par rapport à l'horizontale et le robinet en-dessous de l'extrémité de la seringue (figure 17).

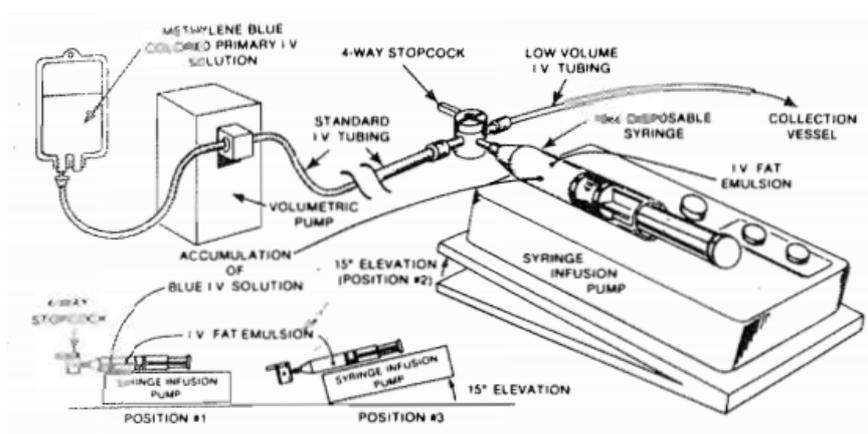


Figure 17 : Description des trois positions adoptées par le pousse-seringue (d'après Morgan, Bergdale et al. 1985).

Les angles ont été choisis pour simuler l'inclinaison du lit en néonatalogie.

Dans les deux premières positions, le bleu de méthylène entre dans la seringue du pousse-seringue dès le démarrage de l'expérience et se poursuit jusqu'à ce que la couche de liquide bleu au sein de la seringue atteigne le même niveau que le niveau le plus élevé du bleu contenu dans le robinet. Cela a pour effet d'augmenter de manière importante le débit d'administration de l'émulsion dans les deux premières positions durant les premières heures (jusque 3 fois le débit attendu) et de réduire de manière importante le débit réel de l'émulsion à la fin (de l'ordre de 0,3-0,4 ml/h au lieu de 1 mL/h), alors que le débit de liquide est de 1 mL/h (du fait d'une dilution de l'émulsion par la solution nutritive). La troisième position permet l'administration au débit souhaité, sans phénomène de

liquide entrant dans le pousse-seringue. Ainsi semblerait-il utile que l'extrémité de la seringue du pousse-seringue, en cas d'administration conjointe d'une solution à un niveau de débit de 5 mL/h soit au-dessus du robinet. Cependant ces résultats n'ont pas été vérifiés dans le cas où le bleu de méthylène est administré par gravité.

Ce travail a été complété par une autre étude *in vitro* sur la dilution du produit contenu dans la seringue lors de l'administration conjointe d'une solution d'hydratation et d'un médicament par pousse-seringue connectés via une rampe. Elle fait suite au fait que les auteurs avaient retrouvé dans une étude préliminaire une accélération du débit au démarrage lors de l'utilisation d'un pousse-seringue. L'influence du débit d'hydratation par pompe (maintenu à 5, 15 ou 25 mL/h), le débit réel du médicament administré par pousse-seringue maintenu horizontal (à 1, 5 ou 10 mL/h), et la taille de la seringue (5, 10 ou 20 mL) ont été évalués. Le contenu de la seringue a été évalué grâce à un marqueur isotopique (Leff, Holstad et al. 1986).

L'utilisation d'un débit inférieur à 5 mL/h produit une dilution du produit actif dans la seringue et une altération du débit par ailleurs. Ce phénomène provient de l'effet Venturi qui survient quand le mouvement du fluide le plus rapide traverse l'orifice où un débit plus lent arrive. Cependant ce phénomène est atténué par l'ajout d'un prolongateur de 0,15 mL de volume résiduel (plutôt de faible diamètre) entre la seringue et la rampe. Comme autre hypothèse, le mécanisme pulsatile de la pompe est envisagé. Le rapport critique entre les débits des deux voies n'est pas clairement défini.

Non-prise en compte du volume résiduel de la seringue

La non-prise en compte de l'espace mort peut engendrer des surdosages en néonatalogie (Reilly 1987; Treluyer 2005).

Ainsi, lors du prélèvement de 0,1 mL dans une seringue à tuberculine, la dose prélevée est en fait de 0,25 mL du fait de l'espace mort de la seringue et de l'aiguille. Des surdosages ont été ainsi décrits

avec la digoxine (Berman, Whitman et al. 1978) et la morphine (Zenk and Anderson 1982). De la même manière, lorsque le pousse-seringue est en fin de course et travaille en butée, un volume résiduel stagne dans le cône de la seringue et n'est pas administré (Treluyer 2005).

Par ailleurs, il a été montré *in vitro* que l'administration de 1mL en bolus avec des seringues de petit modèle permette d'obtenir une précision plus importante (Thobani and Steward 1992).

Compliance du pousse-seringue et de ses éléments

Le pousse-seringue est un exemple de dispositif de perfusion volumétrique, puisque la mise en œuvre mécanique du piston de la seringue déplace un volume de liquide (qui dépend du diamètre du piston de la seringue) jusqu'à l'abord vasculaire du patient. Si le système était complètement rigide, le fluide entrant au niveau de l'abord veineux du patient serait égal à celui déplacé par le piston. Mais l'ensemble du système présente une compliance, signifiant que la seringue et le prolongateur connecté au cathéter s'expansent ou se contractent selon une pression appliquée. Même si cette compliance est faible, elle peut être significative, lors de faibles débits. Ainsi typiquement, un pousse-seringue utilisé en soins intensifs doit présenter une expansion de volume de 0,5 mL pour une pression de positive appliquée de 500 mmHg (Murphy and Wilcox 2009). Ce paramètre explique l'utilisation du polyéthylène comme matériau des prolongateurs utilisés avec les pousse-seringues.

La compliance du système doit être prise en compte dans le calcul du débit réel. Le système de perfusion peut devenir pressurisé par modification de la hauteur de la pompe, par rapport à l'accès du patient, par exemple au cours du transport ou lors de changement dans la pression veineuse du patient.

L'influence de la compliance est prise en compte dans la norme EN 60601-2-24 : 1998, mais en prenant en compte les changements de hauteur du dispositif et l'erreur de débit qui en résulte.

En effet, le débit (notamment pour des valeurs inférieures à 5 mL/h) est influencé par tout changement dans la pression sanguine (contre-pression), survenant lorsque l'abord est déplacé verticalement, lorsque le patient change de position ou lors de changements physiologiques (Murphy and Wilcox 2009).

Murphy a ainsi proposé un modèle mathématique. Soit :

$$\text{Débit PSE} = \text{Débit sortie} + \text{Débit interne} \quad \text{Eq. 19}$$

Avec Débit PSE = le débit du liquide généré par le mouvement du piston ; Débit sortie = le débit au niveau du site d'accès du patient ; Débit interne = le débit de fluide au sein du circuit extracorporel dû à la compliance.

Or, Débit PSE = B, où B est la valeur constante.

$$\text{Débit interne} = \text{taux de variation du volume interne} = C \cdot \frac{dP_2}{dt} \quad \text{Eq. 20}$$

Où C est la compliance du système, une valeur constante et P_2 pression au sein de la seringue (Pa)

L'équation de Poiseuille peut être utilisée pour calculer une différence de pression nécessaire au niveau d'une restriction physique pour fournir un débit spécifique tel que :

$$P_2 - P_1 = \frac{8Q\eta L}{\pi R^4} \quad \text{Eq. 21}$$

Où R, rayon au niveau de la restriction (m) ; η : constante = $1,002 \times 10^{-3}$ (Pa s) pour l'eau à 20°C ; L, longueur de la restriction (m) ; P_1 pression au niveau de l'abord (Pa) ; P_2 pression au sein de la seringue (Pa) ; Q = débit du fluide ($\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$).

$$\text{Débit sortie} = \frac{\pi R^4 (P_2 - P_1)}{8\eta L} = A(P_2 - P_1) \quad \text{Eq. 22}$$

Où A est le coefficient de restriction.

Ainsi on obtient :

$$B = (P_2 - P_1) \cdot A + C \frac{dP_2}{dt}$$

$$dP_2 = \frac{1}{C} [B - A \cdot (P_2 - P_1)] dt \quad \text{Eq. 24}$$

La compliance peut être déterminée expérimentalement en créant une occlusion, et en générant une surpression à l'extrémité et en mesurant le bolus lorsque l'occlusion est levée. Elle correspond à un changement de volume de fluide par unité de changement de pression ($\Delta V/\Delta P$) et est linéaire pour des niveaux de pression de 0 à 500 mm Hg. Les volumes de bolus généralement fournis sont de l'ordre de 0,5 à 1,0 mL, pour des niveaux d'occlusion de 500 mm Hg.

La compliance est ainsi estimée à $0,8 \times 10^{-11} \text{ m}^3 \cdot \text{Pa}^{-1}$ pour un pousse-seringue délivrant un bolus de 0,5 mL après occlusion à une pression de 500 mm Hg.

Le volume a été mesuré lors d'une expérience *in vitro* avec un débit à 2mL/h, avec une pression initiale de 0mmHg, passage à une hauteur correspondant à 48 mmHg à 106 s, retour à une hauteur correspondant à 0 mmHg à 226 s, passage à une hauteur correspondante à - 26 mmHg, à 369 s et retour à 0 mmHg à 474 s. Les valeurs mesurées sont comparées aux valeurs calculées grâce au modèle, retrouvant une très bonne corrélation, aussi bien sur les valeurs de pente que sur les délais pour stabiliser la progression du volume.

Le modèle a été utilisé afin de simuler un débit de 1 mL/h. L'augmentation soudaine de 1 mmHg de la pression veineuse provoque une baisse du débit à 0,5 mL/h suivi d'un retour à 1 mL/h avec une constante de temps correspondant à $\tau = \frac{C}{A}$, soit 8 secondes.

La baisse à - 1 mm Hg cause une augmentation de débit à 1,5 mL/h suivi d'un retour à un débit initial selon une constante de 8 secondes.

Un changement de pression de ± 10 mm Hg retrouve des fluctuations entre -4 et + 6 mm Hg, avec un retour en 8 secondes.

Une variation de ± 5 mm Hg de la pression, avec changement toutes les 6 secondes, conduit à une erreur entre les pics de $\pm 2,38$ mL.h⁻¹ ; si le changement a lieu toutes les 60 secondes, la variation du débit est de l'ordre de $\pm 1,5$ mL/h approximativement (figure 18).

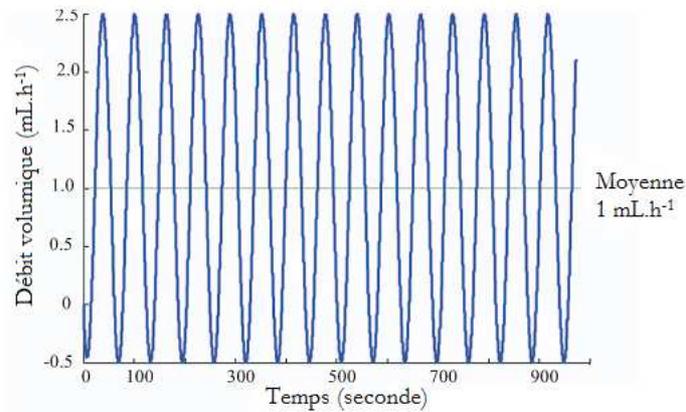


Figure 18 : Représentation de la variation du débit modélisé en fonction du temps, pour un débit nominal de 1 mL/h, causée par un changement sinusoïdal de pression veineuse de ± 5 mm Hg (d'après Murphy and Wilcox 2009).

Lorsque la période de changement augmente, l'erreur de pic à pic se réduit.

Les variations de débit induites par les changements de pression veineuse sont indépendantes du débit programmé, mais plus le débit sera faible, plus l'erreur en % sera significative. Il est possible de réduire la compliance en utilisant des systèmes plus rigides (prolongateur en polyéthylène) et des seringues de taille réduite. La compliance semble influencer *in vitro* la précision à de très faibles débits. Aussi, il est possible de réduire la résistance au débit en utilisant un cathéter de diamètre plus grand.

Ces variations de débit peuvent avoir de sérieuses conséquences cliniques, notamment pour certains produits, et pour certaines populations de patients, en particulier les nouveau-nés où des pics hypertensifs peuvent provoquer des hémorragies intra-ventriculaires et des dommages cérébraux, du fait du dysfonctionnement de la capacité d'auto-régulation (Cunningham, Deere et al. 1993).

Lors du transport du pousse-seringue

Le transport des patients est en soit une activité à risque. Les changements de débit des médicaments vasoactifs peuvent contribuer à l'état instable hémodynamique du patient lors du transport des patients de réanimation ou suite à une chirurgie, d'où l'importance de la maîtrise de la perfusion (Insel, Weissman et al. 1986; Evans and Winslow 1995). Dans une cohorte de patients, il est retrouvé que les incidents liés au transport surviennent dans la plupart des cas au cours de celui-là, et que la déconnexion de la ligne intraveineuse représente 14% des cas d'incidents (Smith, Fleming et al. 1990).

Suite à deux cas rapportés de siphonage du fait de la gravité et d'épisodes d'hypotension en l'absence de problème visuellement constaté, une évaluation *in vitro* a comparé plusieurs pousse-seringues à une pompe avec cassette, en termes de temps d'occlusion et de changement de hauteur du dispositif (Rooke and Bowdle 1994). Il semblerait que le pousse-seringue présente une compliance importante du fait du piston et de l'impossibilité d'avoir des déclenchements d'occlusion à des niveaux bas. Les niveaux de bolus délivrés après occlusion ont été retrouvés de l'ordre du mL. Des délais de délivrance de produit ont été constatés lors de l'abaissement du pousse-seringue par rapport à l'accès veineux. Ainsi en moyenne un délai de 83 s est décrit pour un débit de 3 mL/h, lors d'un abaissement de 50 cm. Lors de l'arrêt du pousse-seringue, un volume non souhaité de 0,05 mL est délivré en sortie de tubulure, probablement du fait d'une réexpansion du constituant du piston, avec un délai lors du redémarrage. Cela suggère de fermer le robinet lorsque le pousse-seringue est arrêté.

Le déplacement vertical du pousse-seringue est susceptible d'avoir des conséquences en termes de débit administré (Rooke and Bowdle 1994; Krauskopf, Rauscher et al. 1996; Lonnqvist and Lofqvist 1997; Lonnqvist 2000; Weiss, Fischer et al. 2000a; Weiss, Hug et al. 2000; Kern, Kuring et al. 2001; Neff, Fischer et al. 2001c).

Un cas rapporté a retrouvé lors de l'élévation d'un pousse-seringue perfusant de l'adrénaline, un surdosage lié à une modification du débit associée à une modification de la pression hydrostatique, situation évaluée a posteriori expérimentalement avec un volume de 15 µg d'adrénaline injecté, pour un débit de perfusion de 60 µg/h (Krauskopf, Rauscher et al. 1996).

Lonnqvist a été le premier à mettre en évidence que des déplacements de pousse-seringue pouvaient faire fluctuer les débits en sortie de cathéter (Lonnqvist and Lofqvist 1997). Il a comparé *in vitro* le comportement de cinq pousse-seringues employés en néonatalogie et contenant une seringue de 50 mL remplie d'eau et connectée à un prolongateur de 1,5 m et à un cathéter périphérique. Le débit mesuré en continu par gravimétrie était stabilisé à 1 mL/h avant de subir un déplacement vers le haut de 1 m, puis vers le bas avec retour au niveau normal. Le volume de bolus à l'élévation passait de 0,19 à 2,28 mL et l'intervalle de temps pendant lequel le débit était nul était compris entre 8 et 105 minutes. Il existait une relation entre le volume de bolus injecté et cet intervalle. Il a été retrouvé un lien entre les mauvaises performances des pousse-seringues et l'existence d'un jeu entre le bouton-poussoir du piston de la seringue et son emplacement sur le pousse-seringue, permettant une installation facile de la seringue (figure 19).

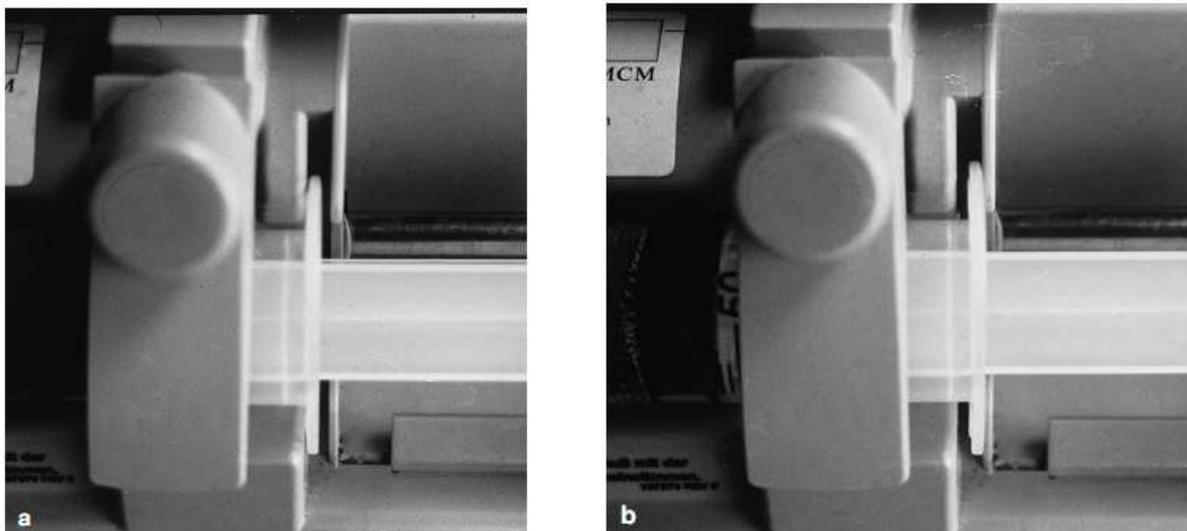


Figure 19 : Déplacement du piston de la seringue par le biais de la pression hydrostatique entre deux positions extrêmes (figures a et b) (d'après Lonnqvist and Lofqvist 1997).

Ce jeu ou liberté de mouvement interne correspond à un volume de 1 à 3 mL. Par ailleurs, lors de la redescende du pousse-seringue, un volume est aspiré, variable en fonction des dispositifs mais pouvant aspirer du sang et générer un caillot à l'extrémité du cathéter.

Une évaluation *in vitro* a comparé trois autres pousse-seringues disponibles, sans jeu au niveau du positionnement de la seringue, avec une méthodologie similaire mais des déplacements verticaux de 50 cm (Neff, Fischer et al. 2001c). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les pousse-seringues en termes de compliance, de délai sans débit (de 3 à 5 minutes), et de volume de bolus (44 à 77 μ L).

Une autre évaluation *in vitro* a comparé trois pousse-seringues, lors de l'abaissement à 80 ou 130 cm et remontée à la valeur initiale 1 heure plus tard, lors de la perfusion continue de 1 à 10 mL/h, avec une contre-pression de 8 mm Hg à l'extrémité (Neff, Fischer et al. 2001c). Par ailleurs, le volume était mesuré par remontée du liquide dans un capillaire. Le changement de hauteur provoque une période sans débit de 23 à 633 s, en fonction du débit stabilisé. Des valeurs similaires en termes de compliance sont retrouvées pour deux des trois pousse-seringues. Une valeur de compliance plus élevée est significativement corrélée à un intervalle de temps sans débit plus important. Sur la base de ces éléments, si un changement de hauteur est inévitable, il est indispensable de recourir à un débit d'au moins 5 mL/h, préférentiellement avec des dispositifs de faible compliance.

Une autre évaluation *in vitro* a comparé la compliance de 4 seringues lors d'un déplacement de 50 cm du haut vers le bas (Weiss, Fischer et al. 2000a). Avec une méthodologie proche de celle de Lonqvist (Lonqvist and Lofqvist 1997), il est retrouvé des délais avec débit nul compris entre 3,3 et 6,4 min. Un délai court est couplé à un volume de bolus faible et à une compliance faible et vice versa. Ces résultats ont été corrélés à l'étude de la conception du piston de la seringue. Il est retrouvé une faible compliance pour celle majoritairement en plastique rigide avec juste une fine bague de silicone (seringue S1) inférieure d'un tiers, comparativement aux autres avec un large

embout en caoutchouc (S2 à S4) (figure 20). Parmi ces trois dernières, celle ayant le diamètre le plus important a la compliance la plus élevée.

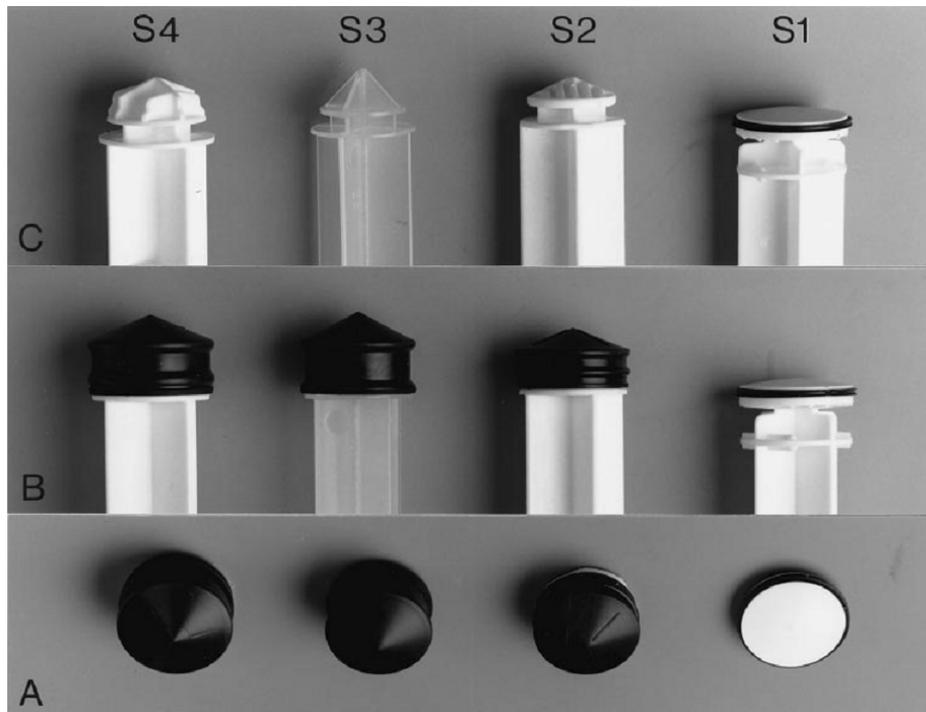


Figure 20 : Cliché des différents pistons de seringue (d'après Weiss, Fischer et al. 2000a).

Par ailleurs, il a été évalué *in vitro* l'influence de la compliance de la tubulure lorsque celle-ci fait une boucle et lors du déplacement vertical d'un pousse-seringue (Weiss, Banziger et al. 2000). Cinq prolongateurs ont été utilisés pour la mesure de la continuité du débit et de la compliance, lorsqu'ils constituaient une boucle de 70 cm vers le bas après stabilisation du débit. Ils étaient connectés à un cathéter central (plongé dans un volume d'eau équivalent à une contre-pression de 10 mm Hg), et à une seringue contenant de l'eau administrée avec un pousse-seringue à des débits de 0,5, 1 et 1,5 mL/h. Il est retrouvé une corrélation entre le délai sans débit et la compliance de la tubulure.

Il est retrouvé des délais pour restaurer le débit attendu compris entre 5,1 et 44 minutes à des débits de 0,5 mL/h, après constitution de la boucle. Un débit plus élevé réduit ce délai.

Dans un second temps, le pousse-seringue connecté à 2 tubulures, l'une à faible compliance, l'autre à forte compliance était abaissé à 50 cm en-dessous du niveau du cathéter central puis remonté. Lors de la remontée, il est retrouvé des bolus en volume variant entre 34 et 53 μL (pour la tubulure à faible compliance vs haute compliance). Il est donc essentiel de privilégier les tubulures de faible compliance pour la perfusion de produits vasoactifs concentrés à faible débit et d'éviter, lors du transport, de former des boucles, ce qui par ailleurs réduit le risque d'embolie gazeuse en cas de défaut de connexion (Thiriez, Choulet et al. 2008).

Erreurs de réglage du pousse-seringue

Les erreurs sur le réglage des vitesses d'administration représenteraient le tiers des erreurs d'administration dans un service de réanimation européen (Tissot, Cornette et al. 1999) et 40 % dans les services de réanimation nord-américains (Calabrese, Erstad et al. 2001). Ces études sont basées soit sur des observations par des personnes extérieures, soit par auto-déclaration.

L'utilisation de logiciel assurant le pilotage du pousse-seringue constitue une approche pour réduire ce risque d'erreur.

Le logiciel Gardrails^o est utilisable avec les systèmes de perfusion Alaris^o (CareFusion, USA). Il contient une base de médicaments et une pré-programmation des pousse-seringues. Il a été évalué de manière prospective et descriptive dans 3 services de réanimation français durant 18 mois (Cayot-Constantin, Constantin et al. 2010). Il est retrouvé un taux d'erreur de programmation de 26/100 000, principalement pour l'insuline (5 fois) qui était également le médicament le plus administré par pousse-seringue dans 2 des 3 services.

Les principaux facteurs influençant le débit massique lors de l'utilisation des pousse-seringues sont présentés dans le tableau VII.

Facteurs influençant le débit massique	Données d'évaluation/d'amélioration (mode d'évaluation)
Mécanisme du pousse-seringue	La présence de lacunes mécaniques entre le piston et la zone d'enclenchement explique un temps de démarrage plus important, la possible création d'un volume de bolus important et une compliance du système importante (notamment à débit faible ou lors d'un déplacement vertical) (<i>in vitro</i>) Intérêt de la purge préalable ou de la fonction Fast start pour réduire le temps de démarrage (<i>in vitro</i>)
Modèle	Différences entre modèles en termes de précision de débit et de temps de démarrage (<i>in vitro</i>)
Choix du volume de la seringue	Temps de démarrage réduit si le volume de la seringue est réduit ou si le débit est augmenté (<i>in vitro</i>) Volume résiduel réduit si le volume de la seringue est réduit (<i>in vivo</i> ; cas rapportés)
Modèle de seringue	Compliance et glisse variables susceptibles d'altérer la continuité du débit et d'entraîner une variation de la pression artérielle (<i>in vitro-in vivo</i>)
Présence d'air dans la seringue	Perturbation du débit et modification de la compliance (<i>in vitro</i>)
Inclinaison du pousse-seringue	Perturbation du débit dans certains montages, du fait d'une inclinaison du pousse-seringue (<i>in vitro</i>)
Modification de la pression sanguine	Variation du débit par fluctuation de la pression de sortie ; phénomène réduit si la compliance du système est réduite (<i>in vitro</i>)
Erreur de programmation du pousse-seringue	L'emploi d'un logiciel réduirait les taux d'erreurs de programmation (étude multicentrique prospective et descriptive)

Tableau VII : Données récapitulatives des principaux facteurs influençant le débit massique pour les pousse-seringues et les données d'évaluation/d'amélioration (avec le mode d'évaluation).

Comparaison entre plusieurs modes de perfusion

Une comparaison de la continuité du débit sur au moins 6 heures a été réalisée *in vitro* par gravimétrie à faible débit (de 0,1 à 5 mL/h) avec deux pousse-seringues, une pompe volumétrique et une péristaltique (utilisés en néonatalogie) et connectés à un prolongateur avec une aiguille de 22G à un niveau générant une contre-pression (de valeur inconnue) (Dunster and Colditz 1995). Le débit était défini comme continu s'il n'y avait pas de période sans débit supérieure à 60 secondes. Des

courbes en trompette ont été réalisées. Un seul dispositif de perfusion, le pousse-seringue (IVAC, Alaris, CareFusion), n'a connu aucune période sans débit, quelles que soient les conditions opératoires. Les délais, exceptés pour un des pousse-seringues, étaient au maximum de 8 minutes pour atteindre au moins 95% du débit souhaité. L'erreur sur le débit à la deuxième heure était toujours inférieure à 10%. Avec le dispositif IVAC, les seringues coulissent plus facilement. La pompe péristaltique testée présente les niveaux d'erreur les plus bas lors de la deuxième heure mais fournit les variations les plus élevées pour les débits inférieurs à 0,5 mL/h.

Pour des débits de 1 mL/h, trois pompes et trois pousse-seringues dédiés à une utilisation en néonatalogie ont été comparés *in vitro* avec la mesure du débit en continu grâce à un débitmètre (Wood, Huddleston et al. 1993). Les pousse-seringues ont présenté des performances supérieures aux pompes évaluées, en termes de précision et de variance.

Il n'a pas été retrouvé de différence entre les performances d'un diffuseur portable et une pompe volumétrique, utilisés pour la PCA (à un débit de 5 mL/h), dans un essai prospectif randomisé chez 30 patientes après chirurgie gynécologique majeure (Robinson, Rowbotham et al. 1992). Il n'est pas retrouvé de différence en termes d'amélioration de douleur entre les deux groupes (mesuré sur échelle EVA). Les besoins en médicament anti-émétique et les doses de morphine étaient similaires.

Aussi, l'administration de cytotoxiques par 4 pompes, 1 pousse-seringue et 1 diffuseur élastomérique a été comparée sur de nombreux critères, dont la précision du débit évaluée *in vitro* au bout de 3 et 24 heures par le pourcentage de délivrance attendue et le coefficient de variation (Hardy, Williamson et al. 1995). Le diffuseur portable apparaît le moins précis, avec des valeurs de volume attendu oscillant entre -5 et 13% en fonction de la durée de perfusion. La précision du volume délivré était moindre à 3 h, comparativement à 24h, notamment du fait du caractère pulsatile des pompes employées et de la minimisation du phénomène à long terme.

L'administration d'un médicament dans une solution iso-osmolaire par un pousse-seringue plutôt que dans une poche par gravité ne réduit pas le risque de phlébite post-perfusion, comme il a été retrouvé dans plusieurs essais cliniques comparatifs, qui ont inclus 93 patients bénéficiant d'un accès veineux périphérique (Rapp, Powers et al. 1986), ou 30 patients (Baptista, Driscoll et al. 1987) ou 155 patients (Garrelts, Ast et al. 1988).

Le perfuseur par gravité avec molette a été comparé cliniquement à une pompe de type comptage de gouttes (Bivins, Rapp et al. 1980), chez 448 patients se rendant au bloc chirurgical, dans un essai non randomisé, non aveugle en deux périodes de 6 semaines. Le site d'insertion du cathéter et le nombre de produits passés par ces voies intra-veineuses (IV) n'étaient pas différents significativement à l'inclusion. Le groupe avec molette et gravité nécessitait davantage de renouveler l'abord veineux que le groupe pompe, et les produits administrés complètement l'étaient plus rarement, notamment du fait d'extravasation en nombre plus important. Le temps de surveillance de la perfusion, tout comme les débits nuls étaient significativement plus grands avec les molettes avec gravité, du fait des ajustements de débits. En termes de coût et de temps infirmier pour gestion de la perfusion par patient, il est retrouvé un coût plus important dans le groupe pris en charge par gravité.

Deux modes de perfusion de chloramphénicol, par gravité et par pompe, ont été comparés à la fois *in vitro* (à des débits de 5, 15 et 29 mL/h, par trois sites d'injection, avec un volume résiduel de 18, de 8,75 ou de 4,5 mL) et *in vivo* en croisé prospectif (par deux sites d'injection alternativement, avec un volume résiduel de 18 ou de 4,5 mL), chez 15 enfants (Nahata, D et al. 1981) qui ont reçu toutes les 6 heures 25 mg/kg de succinate de chloramphénicol. En fonction du site d'injection, le pic sérique et le t_{max} sont significativement plus élevés, et la valeur au creux est significativement plus faible via le site d'injection proche du patient. Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les aires sous la courbe. Ainsi l'étude *in vitro* indique qu'avec un temps de perfusion du produit d'une heure à 30 mL/h puis à 5 mL/h, comme administré dans l'étude, le système ne permet l'administration que de

75% de la dose si le produit est administré au site d'injection distal. Ces conditions de débit avaient été choisies pour correspondre au mieux à la pratique clinique, où le produit était parfois administré à un débit important initialement puis réduit par la suite. Les changements réguliers de tubulures peuvent faire jeter des quantités importantes de produit. Par ailleurs, un pic plus bas et étalé rend plus difficile le suivi biologique et l'ajustement thérapeutique.

Une comparaison *in vitro/in vivo* a été réalisée concernant la cinétique de la tobramycine, administrée par plusieurs dispositifs.

In vitro trois dispositifs de perfusion, à savoir deux pompes (IVAC et IMED) et un pousse-seringue avec une tubulure de volume résiduel de 0,82 mL, soit par perfusion via un site en Y (avec un volume résiduel du point d'injection au cathéter de 8,4 mL pour l'IVAC, de 0,95 mL si le produit est administré au niveau proximal et de 3,5 mL si le produit est administré au niveau distal pour l'IMED), soit dans la poche en mode antérograde (avec un volume de 25,8 mL) ont été comparés lors de la perfusion de tobramycine à faibles débits (2 à 6 ml/h) avec un objectif de délivrance en 30 minutes (Nahata, Powell et al. 1984a). Cet objectif a été réalisé avec le produit administré par pousse-seringue ou avec la voie en Y proximal. Il est important de noter que 20% de la dose de tobramycine n'est pas retrouvée en sortie de tubulure, avec un débit de 2 mL/h pour la poche en mode antérograde, lors d'une période d'observation de 12 h.

L'impact pharmacocinétique et clinique a été évalué dans un essai en cross over et randomisé, mené chez 19 nouveau-nés recevant de la tobramycine à des débits entre 2 et 12 mL/h, comparant la perfusion par pousse-seringue, comparativement à l'administration par les deux sites en Y (proximal et distal) de la pompe IVAC ou le site en Y de la pompe IMED. Les concentrations sériques étaient plus élevées et la concentration à l'équilibre était atteinte plus rapidement après la perfusion par pousse-seringue, suivi par la perfusion par le site en Y des pompes ; le temps pour atteindre la concentration maximale est en moyenne de 0,4 h pour le pousse-seringue, et de 1 à 1,8 h pour les autres montages (Nahata, Powell et al. 1984b). Ces différences constatées s'expliquent

principalement par des volumes résiduels variables. Les aires sous la courbe (AUC) étaient similaires entre les groupes.

Différents modes de perfusion intermittente ont été comparés (Pleasant, Sawyer et al. 1988b) pour la détermination de paramètres pharmacocinétiques et de doses prédites relatifs à la tobramycine à une dose de 1,5 mg/kg, administrée à 11 volontaires sains adultes, par 4 méthodes de perfusion : perfusion par perfuseur par gravité ; perfusion en Y avec une hydratation fournie par pompe ; administration dans une chambre administrée par pompe ; pousse-seringue. La dose devait être administrée en 30 minutes. Les valeurs de β obtenues par modélisation sont comparées aux valeurs de k_e ; il n'est pas retrouvé de différence significative entre les différents modes de perfusion sur ces paramètres, cependant les aminosides ne sont pas connus pour présenter une élimination dose-dépendante. Une valeur significativement plus basse de volume de distribution avec les techniques de perfusion par voie secondaire pourrait être due à une quantité moindre perfusée (et restant dans la tubulure). Par ailleurs, en termes de concentration maximale (C_{max}), il est retrouvé une valeur significativement plus élevée pour le pousse-seringue et pour le produit administré dans une chambre poussée par pompe, comparativement aux autres techniques, sans que l'implication clinique soit connue.

Deux modes de perfusion, par pompe ou par gravité, ont été comparés, lors de la perfusion d'amikacine dans un essai randomisé incluant 24 malades (Simon, Decaudin et al. 2010). La concentration maximale était significativement plus élevée dans le groupe ayant bénéficié de la pompe volumétrique, et le pourcentage de patients qui n'ont pas réussi à atteindre les concentrations au pic souhaitées était significativement moindre dans le groupe ayant bénéficié de la pompe volumétrique.

Deux modes de perfusion ont été comparés dans une étude prospective en cross-over lors de l'administration de gentamicine, à savoir par gravité ou par pousse-seringue, sur des paramètres pharmacocinétiques, chez 9 patients (Nahata and Crist 1990). Le dispositif permettant l'administration par gravité est constitué d'une chambre d'injection, séparée de la ligne de perfusion par un filtre de 0,2 μm qui joue le rôle de contrôle de passage de la perfusion, par électrodifusion.

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux dispositifs en ce qui concerne la concentration au pic et au creux, le volume de distribution, le temps de demi-vie. Seul le temps de perfusion était de 30 minutes pour le pousse-seringue comme prescrit, vs 0,5 à 1,5 h pour le dispositif par gravité, tout comme la dose administrée pour être efficace est plus faible avec le pousse-seringue (différence significative).

Les données récapitulatives correspondant à la comparaison des modes de perfusion sont présentées dans le tableau VIII.

Dispositifs médicaux comparés	Paramètres évalués (mode d'évaluation)	Résultats
2 modèles de pousse-seringues et 2 modèles de pompe	Précision et continuité du débit sur 6 heures, temps de démarrage et courbe en trompette (<i>in vitro</i>)	Disparité de précision de débit pour les dispositifs en fonction du débit testé. Seul un pousse-seringue a présenté une continuité permanente du débit
3 modèles de pousse-seringues et 3 modèles de pompe	Précision et variance du débit (<i>in vitro</i>)	Performances supérieures des pousse-seringues par rapport aux pompes sur ces paramètres pour un débit de 1 mL/h
Diffuseur portable (5 mL/h) et pompe volumétrique	Amélioration de la douleur sur échelle EVA (étude clinique prospective randomisée ; 30 patientes)	Pas de différence en termes d'amélioration de la douleur, de dose de médicament anti-émétique et morphine
4 pompes, 1 pousse-seringue et 1 diffuseur élastomérique	Précision du débit à 3 et 24h (<i>in vitro</i>)	Moindre précision du débit avec le diffuseur portable
Perfuseur par gravité et pompe à comptage de gouttes	Taux de renouvellement de l'abord, temps de surveillance, temps de débit nul (essai non randomisé, non aveugle ; 448 patients)	Paramètres significativement supérieurs dans le groupe perfusion par gravité
Volumes résiduels de 4,5 ; 8,75 ; 18 mL par perfuseur par gravité et pompe à comptage de gouttes	Paramètres pharmacocinétiques de chloramphénicol (<i>in vitro-in vivo</i> ; essai croisé prospectif chez 15 enfants)	Pic sérique, t_{max} plus élevé, concentration au creux plus faible avec le volume résiduel faible
Volumes résiduels de 0,95 ; 3,5 ; 8,4 ; 25,8 mL (par perfuseur par gravité, par pompe ou par pousse-seringue)	Paramètres pharmacocinétique et clinique lors de perfusion de tobramycine (essai randomisé et croisé ; 19 nouveau-nés)	Concentrations sériques plus élevées, concentrations d'équilibre et maximale atteintes plus rapidement avec le volume résiduel le plus réduit
Perfuseur par gravité, pompe, chambre à piston et pousse-seringue	Paramètres pharmacocinétiques d'élimination et C_{max} (essai comparatif <i>in vivo</i> ; 11 volontaires sains adultes)	Pas de différence significative entre les paramètres d'élimination ; C_{max} plus élevé pour le pousse-seringue et la chambre à piston
Perfuseur par gravité et pompe	Paramètres pharmacocinétique et clinique sous amikacine (<i>in vivo</i> ; essai randomisé ; 24 patients)	C_{max} plus élevée et % de patients n'atteignant pas la concentration au pic souhaitée moindre dans le groupe « pompe »
Perfuseur par gravité (avec chambre d'injection) et pousse-seringue	Paramètres pharmacocinétiques lors de perfusion de gentamicine, temps de perfusion et dose administrée pour être efficace (<i>in vivo</i> ; essai prospectif croisé ; 9 patients)	Pas de différence significative des paramètres pharmacocinétiques entre les deux modes de perfusion ; temps de perfusion et dose administrée pour être efficace plus faible pour le pousse-seringue

Tableau VIII : Tableau récapitulatif de comparaison des modes de perfusion, avec les paramètres évalués et les résultats mis en évidence.

Les contenants d'administration

Le changement de hauteur de la poche à perfusion, ou de la pression exercée sur la poche (principe employé par les surpoches pour accélérer les débits en réanimation) peuvent influencer le débit en sortie, comme montré *in vitro* (Turco and Davis 1973).

L'influence du type de contenant d'administration sur le débit a été évaluée *in vitro* (Demoruelle, Harrison et al. 1975; Furber, Scobie et al. 1977; Hambleton, Furber et al. 1978; Hook 1978; James 1979).

Ainsi, il n'est pas retrouvé de différence *in vitro* en termes de débit ou de volume administré, lors de l'administration continue sur 24 h de glucose à 5%, que le fluide soit contenu en flacon de verre ou en poche plastique (Demoruelle, Harrison et al. 1975).

In vitro les débits maximaux étaient plus importants lors de la perfusion de 500 mL de sérum physiologique à partir de poches souples, comparativement aux poches semi-rigides et aux flacons en verre (James 1979). La poche semi-rigide Polyfusor (Boots Co. Ltd, Royaume-Uni) se vide d'abord un peu plus rapidement que le flacon de verre, puis à une vitesse plus lente. Le même comportement avait déjà été retrouvé pour des poches semi-rigides en polyéthylène, où une différence de débit (pour un débit nominal de 200 ml/heure et la perfusion de 1000 mL) par rapport à des poches souples n'a été constatée qu'à partir de 4 heures, lorsqu'il restait 1/3 du volume dans le flacon (Hook 1978).

Les niveaux de dépression mesurés à l'intérieur étaient similaires au départ entre les flacons en verre et les poches semi-rigides (-15 mmHg), et inférieurs pour les poches souples (de l'ordre de -5 mmHg). Ces valeurs évoluent vers une dépression de plus en plus forte pour les flacons semi-rigides, atteignant des valeurs de -41,1 mmHg, alors que les valeurs finales sont de l'ordre de -8 mmHg.

En appliquant l'équation de Poiseuille au cathéter, élément limitant du débit, la différence de pression provient de la hauteur de colonne de fluide et la pression veineuse.

Or la pression de la hauteur de colonne est la résultante de la pression exercée par la masse de liquide et la dépression induite dans le flacon. Il est alors nécessaire voire indispensable de créer un appel d'air, afin de permettre l'écoulement de tout le liquide. La vidange totale de la poche ne paraît pas possible sans cet appel d'air, ce qui expliquerait un éventuel sur-remplissage à hauteur de 10% de ces poches.

Une étude observationnelle a été conduite afin de comparer les contenants flexibles vs semi-rigides, avec des volumes allant de 50 à 1000 ml. Ainsi le volume résiduel moyen après perfusion différait de 0,5 à 12% pour les contenants semi-rigides, alors qu'il différait de 0,3 à 1,5% pour les contenants flexibles. Le fait d'ouvrir ou de fermer l'arrivée d'air du perfuseur n'a pas d'impact sur le volume résiduel pour les contenants semi-rigides (Gabay and von Martius 2008). Les systèmes avec arrivée d'air fermée sont préférés, car associés à une incidence plus faible de bactériémie sur cathéters veineux centraux (Rosenthal and Maki 2004), et une incidence moindre de la mortalité (Rangel-Frausto, Higuera-Ramirez et al. 2010).

Hoefel HHK et al. (2006) (Hoefel and Lautert 2006) ont recherché les origines des erreurs d'administration d'antibiotiques et ont retrouvé que 11% des erreurs provenaient de quantités résiduelles dans les systèmes de perfusion, avec le risque d'être en-dessous de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Une étude menée dans un service de réanimation (Bapteste, Mohammedi et al. 2008) a rapporté que $17 \pm 7\%$ du volume des principes actifs étaient jetés et non perfusés aux patients, du fait du volume résiduel de l'ensemble du dispositif de perfusion (volume moyen de la poche de 74 ± 25 ml).

Aussi il est rapporté des temps de perfusion plus courts que prescrits, du fait de la non-prise en compte des volumes contenus dans les sets d'administration, qui ne sont pas administrés. Par ailleurs le fait d'utiliser des systèmes de perfusion inadaptés (perfuseurs avec prolongateurs au lieu de systèmes avec volume résiduel réduit) aboutit au fait que seulement 60% de la dose administrée arrive au patient (Reilly 1987) !

Enfin, 2 cas rapportés d'hyperkaliémie transitoire étaient liés à l'absence de mélange de la poche plastique et à une conformation de la poche inadaptée, après ajout par le point d'injection situé vers le bas d'une supplémentation potassique de haute densité dans cette poche suspendue (Williams 1973).

Les principaux facteurs influençant le débit massique en fonction du contenant sont présentés dans le tableau IX.

Interactions contenant/contenu

De nombreuses études ont rapporté des phénomènes de sorption de principe actif sur les contenants, réduisant les doses de principes actifs administrées (Moorhatch and Chiou 1974; D'Arcy 1983).

De nombreux produits seraient impliqués, comme la nitroglycérine et dérivés (Baaske, Amann et al. 1980), le diazépam, la warfarine, la vitamine A, le dactinomycine, l'insuline, ...

Il est nécessaire de distinguer les phénomènes d'adsorption et d'absorption.

L'adsorption concerne l'interaction d'une molécule de principe actif avec la surface du dispositif et a un impact potentiel pour les produits en faible concentration en solution. Un phénomène de saturation des sites de liaison à la surface du dispositif survient.

L'absorption consiste en la pénétration de la substance à l'intérieur du dispositif.

Ces phénomènes se distinguent des phénomènes de perméation qui impliquent des éléments gazeux (évaporation) et des phénomènes d'extraction, qui concernent le relargage de plastifiants et d'autres additifs. Ces phénomènes surviennent essentiellement au contact de tensio-actifs et de produits lipophiles (dont le cremophor) et sont dépendants de la concentration, de la longueur du tube, du débit et de la température de contact.

Sur le plan normatif, la norme ISO 10993 relative à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux (DM) dans sa partie 1 effectue une catégorisation des DM, avec une évaluation du risque biologique et du risque chimique. Les parties 12, 17 et 18 abordent le risque chimique et la détermination des molécules extractibles.

Aussi la norme NF S93-025, relative aux diffuseurs portables de médicaments, indique que « le fabricant du dispositif doit mener des études expérimentales lui permettant de déterminer la stabilité et la compatibilité de la solution médicamenteuse avec ledit dispositif, aux conditions normales d'utilisation ». Dans la norme NF ISO 28620 2010-4 relative aux diffuseurs portables de médicaments, non mus électriquement, il est mentionné que les documents d'accompagnement du dispositif doivent donner des informations au moins sur les médicaments que le fabricant/producteur du dispositif connaît pour leur incompatibilité avec le dispositif en question. Il est recommandé que les résultats des études de la compatibilité/stabilité médicamenteuse spécifiques du dispositif comportent au moins les éléments suivants :

- L'origine des données et le dispositif soumis à l'étude ;
- Les concentrations testées pour chaque médicament ;
- La nature des diluants utilisés ;
- Les conditions de température ;
- La durée de stabilité.

Concernant l'exemple de la nitroglycérine, il a été démontré *in vitro* que lors de la perfusion à un débit de 1 mL/min d'une solution de 100µg/ml de nitroglycérine via un perfuseur en polyvinyl chlorure (PVC), la concentration en sortie est de l'ordre de 50 à 70 % de la concentration nominale lors des 25 premières minutes. Elle était de 60 à 90% de la concentration nominale lors des 120 minutes suivantes. On observe une adsorption rapide et saturable puis une absorption (Baaske, Amann et al. 1980). L'impact du débit est important et significatif sur la concentration délivrée au patient. Lorsque le débit est porté à 0,5 mL/min, on retrouve une concentration de 20 à 30% de la concentration nominale ; à un débit de 2 mL/min, 60 à 70% de la concentration nominale est retrouvée.

Le même phénomène est retrouvé par Roberts *et al.* (Roberts, Cossum et al. 1980) avec la mise en évidence de l'impact de la surface de plastique en contact avec la solution (tubulures, etc) et de l'impact du débit de perfusion sur les concentrations de sortie. Lors des perfusions longues, on note alors une diminution de l'impact du phénomène de sorption.

Lorsque le matériau au contact de la solution est du polyéthylène, (Wagenknecht, Baaske et al. 1984) la solution à 100µg/ml de nitroglycérine administrée à des débits de 0,2 ; 0,6 et 1ml/min ne subit pas ou très peu de phénomène de sorption.

Par ailleurs, la préparation pour perfusion utilisée pour administrer la nitroglycérine diluée à 0,4 mg/mL a été évaluée *in vitro* (Loucas, Maager et al. 1990). La disponibilité du produit à la sortie du cathéter est inversement proportionnelle à la force ionique de la préparation pour perfusion employée.

Toutes ces données *in vitro* ne sont que peu prédictives d'un effet clinique.

L'impact du matériau constitutif de la tubulure a été évalué cliniquement chez 22 malades, chez qui la nitroglycérine était administrée à un débit de 60 à 80 µg/minute par des dispositifs de perfusion en PVC ou en polyéthylène (Young, Pratt et al. 1984). Il n'a pas été retrouvé de différence significative

en termes de bénéfice hémodynamique chez les patients, malgré des concentrations de sortie inférieures de 25 à 35% lors de l'utilisation du PVC.

L'influence du contenant en PVC comparée à du verre dans une étude prospective randomisée menée chez 20 patients n'a pas retrouvé de différence en termes de prise en charge hémodynamique et sur les chiffres tensionnels, mais conseillait cependant de ne pas changer de type de matériau au cours du traitement (McCollom, Lange et al. 1993).

Des phénomènes similaires d'adsorption sont retrouvés avec le diazépam (Yliruusi, Uotila et al. 1986a; Yliruusi, Uotila et al. 1986b) ou avec l'insuline (Peterson, Caldwell et al. 1976). Dans le cas de l'insuline, la fixation est fonction du type de matériau des systèmes de perfusion, du temps de perfusion, de la concentration d'insuline et de l'aire de contact disponible. Un prétraitement par insuline concentrée peut potentiellement saturer les sites de fixation (Furberg, Jensen et al. 1986).

Incompatibilités physico-chimiques

Les incompatibilités physico-chimiques font l'objet d'une attention particulière dans le cas de la voie parentérale. Les bases de données permettent de les rechercher mais doivent être recoupées du fait du manque d'exhaustivité (Trissel 2006). Le mécanisme de ces incompatibilités a été clairement détaillé dans une récente revue de la littérature (Newton 2009). Elles représenteraient jusque 20 % des erreurs médicamenteuses et seraient impliquées dans plus de 80% des erreurs d'administration (Taxis and Barber 2004). Elles peuvent faire intervenir les principes actifs, les excipients et même les matériaux des dispositifs servant à l'administration des produits.

Les méthodes utilisables afin de prévenir ces incompatibilités sont variées. Citons les méthodes de prévention par l'établissement d'une procédure standard de recherche systématique parmi les produits administrés qui a montré son intérêt dans un service de soins intensifs (Bertsche, Mayer et

al. 2008). Une méthode afin de prévenir ce phénomène consiste en l'administration par un système de perfusion intraveineuse rétrograde, qui permet de constituer une « barrière » de fluide entre les produits incompatibles (figure 21) (Johnson, Roesner et al. 1985).

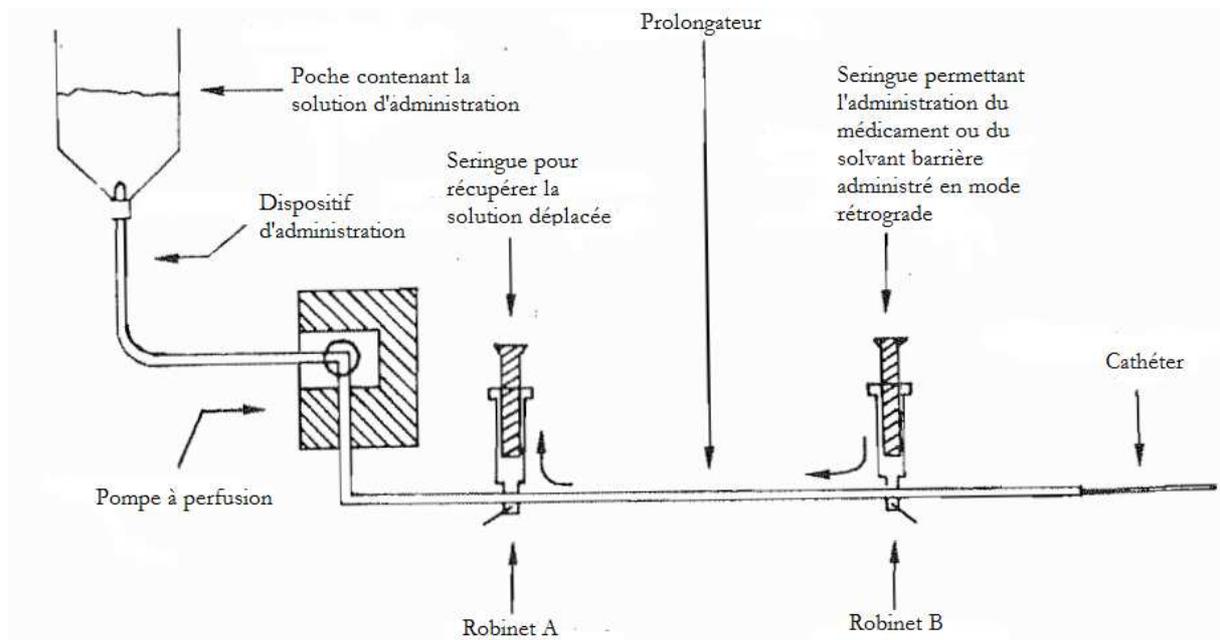


Figure 21 : Modèle de montage pour administration rétrograde (d'après Johnson, Roesner et al. 1985).

Successivement, 2 mL de 2 solutions incompatibles sont administrés par le point d'accès B, en prenant soin d'administrer entre deux une quantité de fluide qui joue le rôle de barrière, sachant que le prolongateur a un volume résiduel de 8 mL. Il n'est pas retrouvé de différence quel que soit le liquide injecté comme barrière (glucose à 5 ou 10%, sérum physiologique, eau pour préparation injectable). Le volume de liquide retrouvé expérimentalement permettant de jouer le rôle de barrière est de 2 à 2,1 mL.

Il a été montré que l'augmentation des débits peut favoriser le mélange des deux produits et ainsi rincer efficacement la tubulure.

Aussi, parmi les autres phénomènes physico-chimiques pouvant influencer la dose reçue par le patient, citons également l'action des rayonnements UV sur les principes actifs dans les contenants

ou la tubulure, qui nécessitent une protection par une surpoche ou l'emploi de tubulures opaques (Kerwin and Remmele 2007; Benizri, Bonan et al. 2009).

Les tubulures - les prolongateurs

Le volume résiduel

Il a été montré *in vitro* que la connaissance du diamètre et de la longueur réels de la tubulure, avec un débit défini, était nécessaire pour connaître précisément le temps de délivrance du principe actif. Toutefois connaître le volume résiduel n'est pas suffisant : avec des valeurs de volume similaires, les temps de délivrance peuvent être significativement différents, ceci du fait d'un écoulement turbulent ou laminaire en fonction du diamètre et de différences de vitesse (Kubajak, Leff et al. 1988).

L'ajout d'une tubulure adjoint un volume résiduel sur le montage. Les auteurs rapportent un retard inattendu de 6 minutes après ajout de prolongateur lors de la perfusion de néostigmine (Hutton and Thornberry 1986). De la même manière, l'ajout d'une tubulure, ou le ralentissement du débit (de la pompe ou en situation de débit faible de type *Keep Vein Open (KVO)*) augmente *in vitro* le temps d'administration d'un bolus lors d'une perfusion à l'aide d'une pompe PCA. La représentation graphique de la relation entre le temps d'administration d'un bolus et le débit d'hydratation est modélisé par une courbe hyperbolique ; ainsi, ce temps est d'autant plus important que le débit de la pompe est lent (Doyle and Nebbia 1995).

L'ajout d'une tubulure de 1250 mm (15 mL) a été évalué *in vitro* à l'aide d'un colorant (bleu de bromophénol) afin de visualiser la progression du fluide et de quantifier son impact sur la perfusion en sortie de cathéter par spectrophotométrie UV (Hutton and Thornberry 1986). Un ou trois mL de produit coloré était administré par un site d'injection après avoir clampé la tubulure, avec rinçage par 30 mL injecté à une vitesse de 2 mL/s. Le montage employé est représenté figure 22.

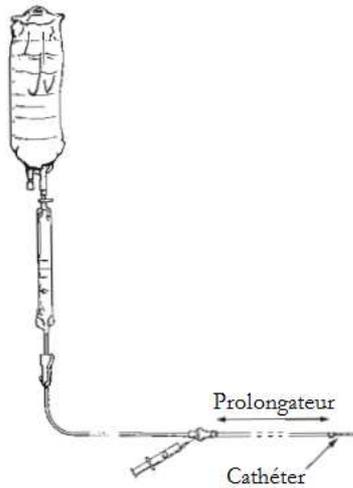


Figure 22 : Représentation du dispositif évalué. Le bleu de bromophénol est administré via le site d'injection (d'après Hutton and Thornberry 1986).

L'équation différentielle qui décrit l'évolution de la concentration (c) du colorant en fonction du temps (t), de la distance sur l'axe (x) et de la distance radiale selon les conditions de Poiseuille dans un tube de rayon r_0 est de type :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{\partial c}{r \partial r} + \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right] - 2\bar{u} \left[1 - \frac{r^2}{r_0^2} \right] \frac{\partial c}{\partial x} \quad \text{Eq. 25}$$

Où \bar{u} est la vitesse axiale moyenne du fluide principal et D le coefficient de diffusion du colorant.

Il est nécessaire, afin de construire un modèle théorique adéquat, de déterminer le régime du fluide dans la tubulure entre le dispositif d'administration et le patient. Le débit le plus élevé administrable avec le perfuseur par gravité est approximativement de 100 mL/min.

Au vu des dimensions de la tubulure dans cette étude, et en prenant une valeur de viscosité cinématique pour la solution saline de $1,2 \times 10^{-6} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, le nombre de Reynolds est de 450, indiquant que l'écoulement est laminaire (la valeur minimale pour un régime de turbulence étant d'à peu près 2300). Cependant, un nombre de Reynolds faible n'implique pas nécessairement que le profil de vitesse est parabolique. En effet, à l'entrée de n'importe quel tube (comme le bas de la chambre compte-gouttes), le profil de vitesse, même laminaire, est plus ou moins carré et ne prend un aspect

parabolique qu'après un certain temps. Cet aspect provient de forces de friction exercées sur les parois et entre les couches de fluide. La distance linéaire requise pour obtenir un profil de vitesse parabolique à partir du point d'entrée (X_e) est définie par la formule :

$$X_e = 0,13r_0Re \quad \text{Eq. 26}$$

Cette formule permet de déterminer à quelle distance après l'extrémité de la chambre compte-gouttes le profil est de type parabolique. Cet effet est montré sur la figure 23.

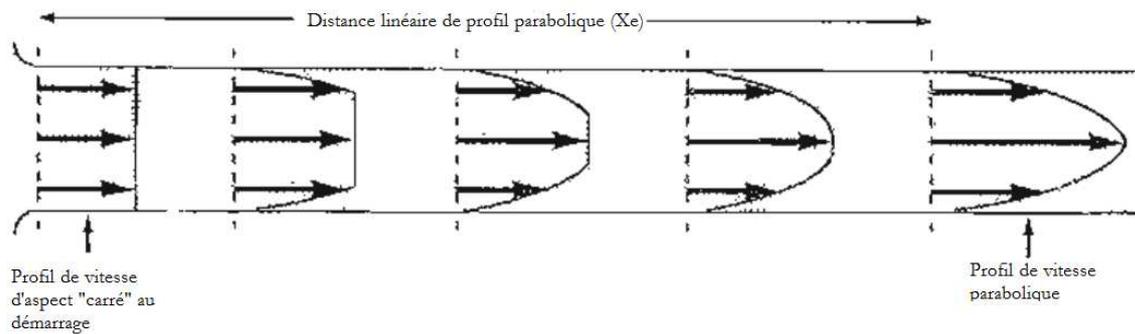


Figure 23 : Représentation de l'obtention dynamique du profil parabolique dans un cylindre (d'après Hutton and Thornberry 1986).

En l'absence de diffusion, selon le modèle de Poiseuille, lors de l'injection d'un volume de produit par le site d'injection dans une tubulure de longueur L , le volume d'injectat V_i occupe une distance S de cette tubulure. Après un temps t , lorsqu'un débit Q_t est démarré, le volume V_d entrant dans le patient est fourni selon les formules suivantes :

$$V_d = 0 \text{ jusqu'à } t = \frac{L-S}{2\bar{u}} \quad \text{Eq. 27}$$

$$V_d = \left[Q_t - \pi(L-S)r_0^2 + \frac{\frac{1}{4}\pi^2(L-S)^2r_0^4}{Q_t} \right] \text{ lorsque } \frac{L-S}{2\bar{u}} < t < \frac{L}{2\bar{u}} \quad \text{Eq. 28}$$

$$V_d = V_i - \left[\frac{1}{Q_t} \left(\frac{\pi r_0^2 L V_i}{2} - \frac{V_i^2}{4} \right) \right] \text{ lorsque } t > \frac{L}{2\bar{u}} \quad \text{Eq. 29}$$

Comme t apparaît au dénominateur, cela prend un temps théorique infini pour l'ensemble du produit injecté pour qu'il soit sorti du cathéter.

Dans des conditions *in vitro*, avec un cathéter de 16 G à l'extrémité, pour des débits d'injection allant de 3,2 à 22,3 mL.min⁻¹ d'un volume de 1 mL ou de 3 mL, ou sous l'influence d'une hydratation à un débit continu par gravité de 10 à 100 mL.min⁻¹, les résultats expérimentaux indiquent un profil similaire de dose à la sortie du cathéter, mais le temps retrouvé expérimentalement est plus court que la valeur théorique attendue. Il semble qu'il faut considérer cette valeur théorique comme le temps le plus faible possible de délivrance de principe actif. Tout élément ajoutant de la turbulence (angulations, courbures, tourbillons induits par des rétrécissements, diffusion moléculaire) pourrait accélérer la dose administrée au patient.

Par ailleurs, sur un modèle *in vitro* l'administration d'un produit à débit lent par un site d'injection aurait intérêt à se faire à distance du patient afin de développer une progression avec un front parabolique, réduisant l'envoi d'un bolus au patient. La méthode alternative de rincer à un débit rapide (2 mL/s) par le même site d'injection par une solution saline, permet de générer après administration un régime turbulent plus efficace en termes de temps et de volume nécessaire afin de délivrer la fraction de médicament attendue au patient. Il peut cependant être intéressant d'utiliser les tubulures avec des sites d'injection à volume réduit, afin de réduire la contingence et le volume de sérum physiologique nécessaire pour rincer (Leff 1987). Ce problème est particulièrement important en néonatalogie, où les sites d'injection en T ou en Y, de volume résiduel potentiellement important (0,05 à 2 mL) peuvent séquestrer des quantités importantes de produit sans rinçage par la suite (Weatherstone and Leff 1992). Le fait de remplacer et de jeter les tubulures pourrait entraîner la perte d'un tiers des médicaments qui stagnent dans la tubulure (Roberts 1981).

Il a été démontré (Lovich, Doles et al. 2005) que l'architecture du site d'injection impacte sur la dose délivrée, avec notamment une stase et un volume résiduel difficile à purger pour les systèmes clos comme certaines valves bidirectionnelles. Par ailleurs, il n'est pas retrouvé de différence significative

quand l'injection se déroule à un débit constant de 2 mL/h via un site d'injection placé vers le bas par rapport à une perfusion vers le haut (Arwood, Anderson et al. 1982).

Des densités différentes peuvent influencer la délivrance de produit, notamment à faible débit, comme rapporté *in vitro* (Eling and Brissie 1974). En effet des produits (comme de la gentamicine à 10 mg/mL ou l'aminophylline à 25 mg/mL) avec une densité plus faible que le fluide d'hydratation (glucose à 5%) employé peuvent s'accumuler en hauteur, le long de la paroi de la tubulure. Dans ce cas, avec des débits faibles et un écoulement laminaire, la délivrance du produit peut être impactée. La comparaison *in vitro* de la perfusion dans une tubulure maintenue horizontale ou verticale d'un échantillon de médicament de densité 1,012 via un site d'injection pendant la perfusion d'une solution d'hydratation (d'une densité de 1,026) à un débit de 5 mL/h au travers d'une tubulure de 6,7 mL de volume résiduel, conduit à observer des concentrations de principe actif à la sortie identique avec un délai de 30 minutes supplémentaire lors d'un maintien en position verticale (Rajchgot, Radde et al. 1981).

Les effets du débit et de l'injection du produit en fonction du site d'injection ont été évalués *in vitro* pour la perfusion de gentamicine et d'aminophylline, avec des retards de perfusion de produit non attendus, en particulier à débit faible, et lors de l'injection au niveau d'un accès distal (Gould and Roberts 1979). La réduction des volumes résiduels en utilisant des tubulures de faible diamètre augmente la prédictibilité du temps nécessaire pour la délivrance de produit à la sortie (Arwood, Cordero et al. 1984) et réduit l'accumulation de produit dans ces tubulures, ce qui améliore sa délivrance (Gauger and Cary 1986). La compliance du système peut être réduite, ce qui peut générer des élévations de pression et déclencher les alarmes de contre-pression, notamment pour de faibles débits (Leff 1987). Ainsi l'impact *in vitro* de la compliance de la tubulure sur les performances du pousse-seringue a été étudiée par mesure des temps de déclenchement d'alarme après occlusion et de volume libéré de bolus après libération de l'occlusion (Weiss, Neff et al. 2000). Cette compliance peut être déterminée par le volume de bolus libéré après levée d'occlusion divisé par la pression

relevée à l'occlusion. Elle a un impact profond sur le temps d'alarme/occlusion et sur le volume à la levée d'occlusion, en particulier lors de l'utilisation de pousse-seringue à faible compliance. L'administration de produits concentrés et/ou puissants devrait préférentiellement se faire par des tubulures non compliantes pour minimiser le risque.

Aussi les prolongateurs de pousse-seringue ont été évalués *in vitro* (Geater, Leff et al. 1985). Il a été recherché l'influence du débit de perfusion, la densité du produit, la position horizontale ou verticale de la tubulure et le volume d'un bolus de sérum glucosé sur le délai et la quantité de produit administrée. Le recours à un bolus de 0,2 mL (égal au volume résiduel de la tubulure) permet d'administrer 98% de la dose. Le maintien vertical de la tubulure ou la densité n'impactent pas significativement la quantité administrée. Un prolongateur à deux lumières a été évalué, qui doit être rincé après utilisation, afin de réduire la présence de produit dans le dispositif. Le rapport entre le volume de rinçage par rapport au volume résiduel de la tubulure pour délivrer 95% du produit à la sortie de la tubulure est compris entre 1,3 et 2.

Les principaux facteurs influençant le débit massique avec les tubulures et les prolongateurs sont présentés dans le tableau IX.

Les valves anti-retour

L'impact clinique des valves anti-retour sur le débit est peu documenté. En cas de levée d'occlusion, elles permettent de réduire considérablement le volume de stockage du médicament dans la tubulure, en empêchant une remontée du liquide en amont de l'occlusion.

Un cas rapporté a retrouvé la survenue de bolus injectés dans un cathéter central toutes les 5 à 10 minutes au lieu d'une perfusion continue de noradrénaline par pousse-seringue à 1,8 ml/h, du fait d'un éventuel collage de la valve créant une obstruction transitoire (Girish 2001). L'ajout de valves

anti-retour sur le circuit de perfusion a été évalué *in vitro* (Philip and Philip 1983; Kluger and Owen 1990; Philip and Philip 1990; Hall and Roberts 2005).

L'ajout d'une valve sur un circuit a réduit *in vitro* le débit de 23% lorsque la pression de conduite est de 300 mm Hg, et de 10% pour une pression de 50 mm Hg, indiquant que la résistance induite est importante pour des débits élevés (Philip and Philip 1983).

L'adjonction d'une valve avec une pompe de PCA peut générer un volume résiduel de stockage contenant le produit qui peut potentiellement être administré au patient. Il a été comparé *in vitro* 7 valves avec 3 pompes de PCA différentes en termes de volume retenu et de retard à l'administration de fluide (Kluger and Owen 1990). Ainsi les volumes libérés après occlusion étaient compris entre 1,03 et 2,06 mL. L'étude du débit retrouve un impact de la valve pour 5 d'entre elles, avec parfois une réduction de débit d'un tiers, quel que soit le niveau de pression testée (5, 10 ou 15 kPa). Il est retrouvé une relation inverse entre la capacité d'obtenir un volume résiduel important et un impact de décroissance sur le débit, ce qui est certainement lié à la conception du produit.

Ainsi, 3 valves de même conception ont été évaluées *in vitro* afin de savoir si leur présence réduirait le débit maximal (en réanimation), par perfusion de sérum physiologique, avec à l'extrémité un cathéter de 16 ou 20 G et par gravité ou sous pression de 300 mmHg (Hall and Roberts 2005). Le débit a été mesuré grâce à un uromètre. Seul l'emploi concomitant de la valve sur une voie avec un cathéter de 16G réduit le débit d'une valeur de l'ordre de 19 à 38%. Si la valve est utilisée avec un cathéter de 20G, aucune différence n'est retrouvée. Ces résultats sont en concordance avec des résultats *in vitro* plus anciens (Philip and Philip 1990).

Les principaux facteurs influençant le débit massique avec les valves anti-retour sont présentés dans le tableau IX.

Valves anti-siphon

Les siphonages avec des pousse-seringues peuvent survenir de deux manières, lorsque le pousse-seringue est placé à 80 cm ou plus au-dessus du patient et quand une fuite d'air existe dans une seringue ou dans un perfuseur (Jackson and Fong 1983; Hoskin, White et al. 1988). Les valves anti-siphon peuvent prévenir ces incidents potentiellement graves (Southern and Read 1994). La confusion entre un montage avec une valve anti-siphon au lieu d'une valve anti-retour a provoqué des surdosages en morphine chez deux utilisateurs de pompe PCA (Elannaz, Chaumeron et al. 2004).

Les valves anti-siphon peuvent perturber le démarrage du pousse-seringue pour de faibles débits, comme cela a été montré *in vitro* à 2 mL/h (McCarroll, McAtamney et al. 2000), et quel que soit le modèle évalué. Pour des débits plus élevés, à 10 et à 50 mL/h, la présence d'une valve ne perturbe pas significativement le démarrage, excepté pour un des quatre dispositifs évalués à 50 mL/h. A un débit de 2 mL/h, le temps de démarrage est de 12,3 à 18,4 minutes, pour les montages avec valve, significativement différent d'un montage simple sans valve où ce temps est de 3,5 minutes.

Il a également été montré *in vitro* que l'ajout de valve anti-siphon peut aggraver plutôt qu'améliorer les perturbations de débit lors d'une élévation verticale de 50 cm d'un pousse-seringue, avec deux seringues différentes, de compliance différente (Weiss, Fischer et al. 2000b). Deux valves avec des pressions d'ouverture de 75 et 155 mmHg ont été ajoutées ou non à un montage composé d'un pousse-seringue et d'un prolongateur de faible compliance de 2 m. Lorsqu'un débit à l'équilibre de 1 mL/h est obtenu, le pousse-seringue est abaissé de 50 cm, créant une aspiration rétrograde. Le délai qui correspond à une reprise d'un débit stable est le paramètre évalué. Sans valve, l'abaissement du pousse-seringue génère un délai de 2,4 à 4 minutes. L'ajout de la valve a augmenté les délais de 60 à 90%, et ce de manière d'autant plus importante que la pression d'ouverture est plus élevée. Cependant la valve a réduit le volume d'aspiration généré par l'abaissement du pousse-seringue.

Les principaux facteurs influençant le débit massique avec les valves anti-siphon sont présentés dans le tableau IX.

Valves bi-directionnelles

L'impact de la valve bidirectionnelle sur les débits a été étudié in vitro avec un ensemble de cathéters centraux et périphériques (Reddick, Ronald et al. 2010). L'adjonction de la valve bidirectionnelle Bionecteur° (Vygon, Ecoen, France) a réduit le débit de 4% avec des cathéters périphériques de 22G à 41% avec des cathéters de 14 G. Les spécifications du fabricant indiquent que le débit maximal est de 170 mL/min, or avec le cathéter de diamètre le plus important, le débit retrouvé est de 138 mL/min. Ainsi les auteurs recommandent par extrapolation de ne pas utiliser ces dispositifs dans des situations de réanimation.

Les principaux facteurs influençant le débit massique avec les valves bidirectionnelles sont présentés dans le tableau IX.

Les filtres

Même si l'intérêt des filtres est connu (réduction de l'administration de particules et de la contamination bactérienne), leur impact sur le débit et la résistance au débit est parfois cité (Philip and Philip 1983) mais non évalué (Turco and Davis 1973).

Aussi, les filtres de porosité égale à 5 µm placés sur les diffuseurs peuvent ne pas être adaptés aux produits et excipients administrés et se bouchent progressivement, générant une baisse progressive du débit, comme parfois avec les solutions colloïdales d'amphotéricine B (Kaye 1994).

L'impact sur une éventuelle réduction des effets attendus des médicaments perfusés au travers de filtres a été peu évalué (Wagman, Bailey et al. 1975; Rusmin and Deluca 1976; Rusmin, Welton et al. 1977; DeLuca 1979; Butler, Munson et al. 1980; Koren, Rajchgot et al. 1985; Richards, Gould et al. 1988; Satoh, Isohata et al. 1992).

Le format du filtre peut également réduire le débit du fait de la laminarité, notamment pour des valeurs faibles, comme cela a été montré dans le cas d'une technique rétrograde (Koren, Rajchgot et al. 1985).

Le volume résiduel de la chambre précédent le filtre ou le sens d'utilisation du filtre par rapport à la ligne de perfusion, peuvent également réduire la quantité de médicament administrée en sortie de filtre (Rajchgot, Radde et al. 1981), notamment lors de la perfusion de produits de densités différentes à des débits faibles comme montré *in vitro* (Rajchgot, Radde et al. 1981).

La fixation du principe actif sur le filtre ne semble intervenir que pour des produits à très faible concentration. Du fait des structures polymériques des filtres, les sites de fixation potentiels ne devraient pas représenter plus de 1 à 2% du poids de matériau du filtre, sachant que le poids moyen de matériau filtrant employé est de l'ordre de 50 à 60 mg (Butler, Munson et al. 1980). Lors du passage de 500 µg de dactinomycine contenue dans 1 litre de solution, approximativement 67 µg se fixent sur une membrane placée sur le montage, et ce lors du passage des 200 premiers mL de solution (Rusmin, Welton et al. 1977). Une fixation a également été décrite pour la digitoxine, la vincristine, l'insuline, la mithramycine (Butler, Munson et al. 1980), la cloxacilline ou la gentamicine (Koren, Rajchgot et al. 1985; Richards, Gould et al. 1988). De plus, les charges en solution peuvent réduire l'interaction de fixation entre le principe actif et le filtre. Ainsi a-t-il été montré que pour l'insuline et la mithramycine, la fixation dynamique se fait de manière aussi importante mais selon une cinétique différente, que l'insuline soit contenue dans une solution de glucose à 5% ou dans du sérum physiologique (Butler, Munson et al. 1980).

Les mécanismes d'interactions et de fixation sont généralement de 4 types, à savoir, a) une fixation ionique entre la cellulose et les groupements résiduels carboxyliques et hydroxyl acides par échange ionique, b) des interactions de type ion-dipôle des cations avec les groupements éthers ou hydroxyles de la cellulose, c) des interactions de type dipôle-dipôle entre les groupements polaires et les groupements hydroxyles de la cellulose et d) des interactions entre les parties hydrocarbonées de la substance active et les parties linéaires de la molécule de cellulose.

Ainsi est-il nécessaire de se préoccuper de cette problématique notamment pour tout médicament administré à une concentration inférieure à 5 µg/mL ou lorsque la dose administrée est inférieure à 5 mg/24 h.

Un pré-traitement du filtre avec des substances susceptibles de se fixer sur les sites de fixation ou le recours à d'autres matériaux de filtration pourraient permettre de réduire ce phénomène.

La position du filtre (horizontal ou vertical), le débit de perfusion (2, 10 et 50 mL/h) et le filtre (provenant de 3 fournisseurs) ont été évalués dans une étude *in vitro* avec la perfusion de gentamicine (Sato, Isohata et al. 1992). Des différences en fonction du type de filtre et du débit sont retrouvées. La quantité de gentamicine délivrée à la sortie du filtre dépend aussi de la méthode de purge du filtre, de la position et de l'ergonomie du filtre comme montré *in vitro* (Nazeravich and Otten 1983).

Les principaux facteurs influençant le débit massique avec les filtres pour la perfusion sont récapitulés dans le tableau IX.

Cathéter

Le cathéter constitue un des facteurs limitant du débit arrivant au patient. Pour préciser son impact, il est nécessaire de préciser son type (périphérique, central ou central avec insertion périphérique) et la situation expérimentale évaluée (débit maximal dans des situations de réanimation, ou situation courante de débit non maximal).

Le choix de la taille du cathéter veineux périphérique dépend de l'utilisation, de l'âge du patient, du site de ponction et des débits attendus chez le patient.

L'accès central utilise un cathéter long dont le diamètre varie en fonction de l'anatomie du patient et du site d'insertion, et qui présente un goulot d'étranglement, ce qui peut créer davantage de pression.

Situation de débit non maximal

Dans des conditions *in vitro*, pour un écoulement à débit habituel en médecine, les élévations de pression ont été mesurées dans le cathéter par des techniques manométriques, et les débits volumiques retrouvés sont proportionnels à la différence de pression entre l'entrée et la sortie du cathéter, comme attendu par la loi de Poiseuille. En modifiant la pression exercée en sortie, expérimentalement entre la pression atmosphérique, et une valeur de – 50 cm d'eau en-dessous de la pression atmosphérique, des résultats similaires ont été obtenus pour des débits dont les niveaux sont supérieurs à 400 mL/h (Flack and Whyte 1974).

Concernant la voie centrale, un cas rapporté indique qu'un mauvais choix de matériel (ligne centrale trop courte placée dans un introducteur) lors de l'administration concomitante d'inotropes et de liquides a généré des bolus intempestifs, du fait d'une contre-pression exercée sur le pousse-seringue lors de la perfusion à haut débit de liquide (Murray 2003).

Les cathéters centraux multi-voies permettent l'administration de plusieurs produits via un cathéter dans lequel le produit se retrouve dans la lumière en contact avec la solution d'hydratation. Ces cathéters centraux peuvent être caractérisés par leur résistance au débit et leur volume résiduel. La dose délivrée en sortie de cathéter selon ces paramètres a été évaluée *in vitro* (Lovich, Peterfreund et al. 2007; Bartels, Moss et al. 2009; Moss, Bartels et al. 2009).

Ainsi, l'évolution au cours du temps de la dose délivrée dans quatre cathéters centraux dont un introducteur, de volume résiduel de 0,35 ; 0,39 ; 0,97 et 3,26 mL a été comparée par la quantification d'un produit en sortie de cathéter. Il a été successivement évalué les situations où la perfusion du produit est démarrée à un débit à 3 mL/h puis interrompue, alors que l'hydratation est stabilisée à un débit de 10 ou 60 mL/h.

Le paramètre évalué est le temps pour atteindre 50% de l'état d'équilibre ($T_{1/2}$), au démarrage et à l'arrêt. Il n'est pas retrouvé de différence de comportement entre les systèmes de 16 et 18 G (respectivement de 0,39 et de 0,35 mL). Cependant les temps pour atteindre l'équilibre au démarrage sont extrêmement longs, de l'ordre de 25 minutes, tout comme les temps pour revenir à une valeur nulle qui peuvent atteindre 30 minutes. Les $T_{1/2}$ étaient proportionnels au volume résiduel de chaque cathéter. Le délai pour atteindre l'état d'équilibre est réduit si le débit d'hydratation est plus élevé, mais le patient est alors soumis à de gros apports de fluides potentiellement préjudiciables.

Une étude *in vitro* menée par la même équipe sur des cathéters centraux pédiatriques avec l'emploi de débits de l'ordre de 0,5 mL/h avec une solution d'hydratation concomitante de 2 ou 12 mL/h a retrouvé sensiblement les mêmes résultats et conclusions (Bartels, Moss et al. 2009). L'impact d'une purge préalable par le produit a permis de réduire le $T_{1/2}$ de 23,5 à 12,7 minutes pour un débit d'hydratation à 2 mL/h. L'augmentation de ce débit a permis de réduire significativement ce $T_{1/2}$.

Situation de débit maximal

L'impact global de l'ensemble du système de perfusion sur le débit maximal a été évalué expérimentalement d'abord par Philip et al. (Philip and Philip 1983), puis par Chen et al. (Chen, Huang et al. 2002). Philip a proposé une relation binomiale entre la pression (P) et le débit (Q) de type :

$$P = R_L \dot{Q} + R_T \dot{Q}^2 \quad \text{Eq. 30}$$

Cependant elle n'a été évaluée que lors de la perfusion de solution de Ringer.

Chen *et al.* ont étudié l'hydrodynamique du montage avec des cathéters à la fois centraux et périphériques de 16G, et avec des solutions cristalloïdes (Ringer lactate et NaCl 7,5%) et colloïdes (gelifusine et hydroxyéthyl amidon), par gravité ou pressurisé à 375 mmHg (Chen, Huang et al. 2002). La relation entre la pression et le débit n'est pas linéaire pour tous les fluides testés et pour tous les cathéters. Les résultats de la modélisation ont été comparés aux résultats réels ; une très bonne corrélation est retrouvée.

La caractérisation de l'écoulement et du phénomène physique au travers du cathéter dans des circonstances de débit maximal a fait l'objet de nombreux travaux *in vitro*.

Afin de fournir au clinicien des informations sur le débit maximal avec une taille de cathéter, le fabricant obtient cette information, en se référant initialement à la norme anglaise BS4843 24 devenue la norme internationale BS EN ISO 10555-5 : 1997, avec des conditions opératoires *in vitro*.

Ainsi, comme indiqué auparavant, la relation entre la pression (P) et le débit (Q) a été proposée mais cette fois au niveau du cathéter (Philip and Philip 1986) comme étant de type :

$$P = R_{Lcathéter} \dot{Q} + R_{Tcathéter} \dot{Q}^2 \quad \text{Eq. 31}$$

où $R_{Lcathéter}$ et $R_{Tcathéter}$ sont des paramètres qui définissent une relation non linéaire entre P et Q. Expérimentalement, les paramètres $R_{Lcathéter}$ et $R_{Tcathéter}$ ont été évalués avec différents cathéters de taille entre 10 et 20 G, ainsi qu'une aiguille de 26 G avec le fluide administré avec deux niveaux de pression (300 et 50 mmHg). Les conditions opératoires portent sur une large gamme de débit (nombre de Reynolds compris entre 81 et 5322). L'absence de relation linéaire entre P et Q indique que le fluide n'est pas laminaire ; l'absence de relation entre P et Q^2 indique que l'écoulement n'est pas purement turbulent. Le fluide se comporte d'une manière intermédiaire, et le nombre de Reynolds a un caractère peu informatif sur l'écoulement puisque, même pour des valeurs basses, les valeurs de $R_{Lcathéter}$ et de $R_{Tcathéter}$ n'étaient pas nulles.

L'écoulement est donc généralement à la fois laminaire et turbulent dans le cathéter, excepté dans l'aiguille de 26 G.

D'autres travaux portent sur le caractère laminaire ou turbulent lors de l'administration de différents produits (eau, solution de Hartmann ou gélofusine) avec des niveaux de pression variant entre 10 et 100 cm d'eau au sein d'un cathéter, dans des conditions *in vitro* similaires à des situations cliniques (McPherson, Adekanye et al. 2009). Les valeurs obtenues avec plusieurs cathéters de différentes dimensions ont été comparées aux valeurs obtenues selon la norme ISO 10555-5 :1997. Ainsi, il est retrouvé avec le modèle de veine une valeur de l'ordre de 90% de la valeur obtenue avec la norme, lors de l'utilisation de l'eau, lorsque la pression est de 100 cm d'eau. Le produit perfusé a un impact statistiquement significatif sur le débit obtenu. Quelle que soit la dimension de cathéter utilisée, la relation entre la pression et le débit est de type :

$$\dot{Q} = a \times P^b \quad \text{Eq. 32}$$

Avec Q la valeur de débit, et P la pression. Le b expérimental étant inférieur à 1 (variant entre 0,537 pour 14G à 0,616 pour 20G), la relation entre le débit et la pression étant non linéaire, le débit ne

peut pas être considéré comme laminaire. Cependant une valeur de b inférieure à 0,5 étant considérée comme un écoulement turbulent, l'écoulement dans le modèle développé est donc un mélange à la fois laminaire et turbulent. La relation entre la pression et le diamètre interne retrouvée expérimentalement est décrite selon l'équation suivante :

$$\dot{Q} = c \times D^d \quad \text{Eq. 33}$$

Où D est le diamètre interne, et où le d expérimental est de l'ordre de 2, et non de 4 comme décrit par la loi de Poiseuille.

Lors du calcul expérimental du nombre de Reynolds, une valeur souvent inférieure à 2000 est retrouvée, bien que l'écoulement soit plutôt turbulent. La création d'une turbulence, du fait de la présence de rugosité à l'intérieur du cathéter, est peu étudiée et dépend de la présence et de la hauteur des anfractuosités retrouvées.

Les autres moyens décrits afin d'augmenter le débit et validés *in vitro* sont :

- de générer une pression de perfusion plus importante (par des poches générant une surpression) (Mateer, Thompson et al. 1985; Landow and Shahnarian 1990; Stoneham 1995),
- de modifier le dispositif d'administration (Rothen, Lauber et al. 1992) ou de choisir un meilleur équipement d'administration (Barcelona, Vilich et al. 2003),
- d'augmenter le diamètre des tubulures et prolongateurs (Millikan, Cain et al. 1984; Iserson, Reeter et al. 1985; Mateer, Thompson et al. 1985; Nadeau and Tousignant 1985; Edge 1986; Iserson and Criss 1986; Landow and Shahnarian 1990),
- d'augmenter le diamètre ou réduire la longueur du cathéter ou de l'introducteur (Iserson and Criss 1986; Philip and Philip 1986; Rosen and Rosen 1986; Kestin 1987; Dutky, Stevens et al. 1989; Idris and Melker 1992; Jones and Scheller 1992; Stoneham 1995; Barcelona, Vilich et al. 2003; Jayanthi and Dabke 2006),

- d'augmenter la température (afin de réduire la viscosité) (Dutky, Stevens et al. 1989; Philip and Philip 1990; Stoneham 1995)
- d'utiliser des cathéters en polyuréthane capables de se dilater une fois positionnés dans la circulation sanguine (Jones and Scheller 1992).

La pressurisation du système se fait dans des délais cliniquement trop importants (une minute), par exemple pour la perfusion d'une poche de sang (Landow and Shahnarian 1990) et l'apport des autres techniques se doit d'être évalué. Le choix d'utiliser des solutions colloïdales au lieu de cristalloïdes, réduit le débit maximal *in vitro* à pression normale par gravité, mais la faible différence avec l'utilisation de systèmes pressurisés n'a pas d'impact clinique (Stoneham 1995). Il a été montré expérimentalement *in vitro* que la compression manuelle de la chambre compte-gouttes, malgré des pics de pression de l'ordre de 100 cm d'eau est inefficace pour accélérer le débit (Stoneham 1995).

Milikan *et al.* (Millikan, Cain et al. 1984) font état d'une augmentation *in vitro* du débit maximal avec un set à perfusion pour adulte qui a un diamètre intérieur de 5 mm comparé à un set à perfusion avec un diamètre intérieur de 3,2 mm, lors de l'administration de sang ou de solutions cristalloïdes, dans des situations de réanimation (débit de 1200 mL/minute).

Il a été comparé les performances en termes de débit maximal obtenu des cathéters périphériques de pédiatrie, provenant de dix fournisseurs différents, de diamètre compris entre 20 et 24G (et de longueur différente) et six cathéters centraux (de diamètre de 22 et 24G et de 3 à 6 Fr), couplés à différents types de perfuseurs (perfuseur enfant, adulte et transfuseur) et différentes pièces (Rosen and Rosen 1986). Il a été montré *in vitro* que pour un même diamètre de cathéter, le débit maximal varie d'environ 5%. Il a été catégorisé des cathéters permettant soit des débits plus rapides et d'autres plus lents. Chaque ajout de tubulure provoque une baisse significative du débit maximal. L'ajout d'un robinet réduit de 2% le débit maximal. Par ailleurs, l'emploi d'un transfuseur permet d'avoir un débit maximal significativement supérieur.

La présence de caillot à l'extrémité peut réduire le débit de la perfusion administrée (Gundersen 1972).

Lors de l'administration *in vitro* de sang ou de solutions de cristalloïdes, il n'est pas retrouvé de différence de débit maximal entre un cathéter de type Angiocath° (Becton-Dickinson, USA) de 10 G (2,59 cm) et un cathéter introducteur contenant un cathéter artériel pulmonaire de 8 F (2,7 cm) (Millikan, Cain et al. 1984).

Kestin (Kestin 1987) a retrouvé des valeurs plus basses pour les cathéters périphériques, comparativement à celles fournies par les fabricants, en utilisant un appareillage plus conforme à la réalité clinique que la norme.

Il a été mis en évidence des résultats différents de débit maximal (parfois de plus de 10%) entre les fournisseurs pour une même taille de gauge. Il a même été retrouvé des valeurs supérieures pour certains fournisseurs, avec des tailles de gauge plus petites.

Par rapport aux valeurs données par les fournisseurs, les valeurs mesurées sont globalement plus basses. Les valeurs de débit avec un cathéter périphérique de 10G sont proches de celles avec le transfuseur seul.

En augmentant de quatre fois le gradient de pression, l'augmentation effective du débit n'est que de l'ordre de deux fois supérieur.

La viscosité joue un rôle sur le débit. Ainsi, la transfusion à froid avec le même appareillage est-elle réalisée à un débit plus faible qu'une transfusion à chaud, du fait d'une viscosité plus importante du sang à froid (Knight 1968).

Les caractéristiques hydrodynamiques de plusieurs montages ont été évaluées *in vitro* de manière à connaître la résistance de chaque composant séparément, lors de l'emploi de perfusion par gravité (à 50 mm Hg) et pressurisée (à 300 mm Hg), avec un cathéter à l'extrémité de type 18 ou 14G (de

même longueur) (Elad, Zaretsky et al. 1994). Quatre montages, un premier classique avec perfuseur, un second similaire mais avec un filtre plus large avec une maille de 250 μm , un troisième avec une tubulure de diamètre plus large et un quatrième, optimisé avec une surface de filtration plus adaptée (filtre de 275 μm). Il en ressort que, dans le montage, le cathéter est l'élément limitant majoritaire du débit maximal apportant 70 à 80% de la résistance totale. La chambre dite optimisée a permis d'augmenter le débit en sortie de cathéter ; l'augmentation du diamètre des pores du filtre n'apporte que peu de bénéfice.

Les valeurs retrouvées *in vivo* sont soit similaires (Sadler, Waxman et al. 1984), soit significativement moindres que celles *in vitro* (Aeder, Crowe et al. 1985; Hodge, Delgado-Paredes et al. 1986; Fulton and Hauptman 1991), du fait de courbures et rétrécissement au niveau des veines, de l'ouverture ou de la fermeture des valves veineuses, de la présence de caillots (5 parmi 11 cas d'occlusion dans une étude observationnelle (Clarke, Jamison et al. 1979)) et de la contre-pression (Hodge, Delgado-Paredes et al. 1986).

Ainsi, des cathéters périphériques de 20G et de 5,08 cm de long, de 22G et 2,54 cm de long, et de 20G et 3,18 cm de long et un cathéter central de 20G et 7 cm de long ont été comparés lors de la perfusion par gravité ou pressurisé à 300 mm Hg *in vivo* chez des chiens hypovolémiques constituant un modèle pédiatrique (Hodge, Delgado-Paredes et al. 1986) à des valeurs *in vitro* (Hodge and Fleisher 1985). Quelle que soit la condition, il est retrouvé une baisse significative de l'ordre de 20 à 30 % entre les valeurs *in vitro* et *in vivo*. Avec un même cathéter placé au niveau central ou périphérique, les débits étaient inférieurs par voie périphérique comparativement à la voie centrale.

Aussi les études *in vitro* font la supposition que le débit au travers du cathéter est laminaire, alors qu'une situation de turbulence engendrerait une éventuelle augmentation de la résistance. De plus, ces études *in vitro* considèrent que la compliance de la veine entraîne une vasodilatation, réduisant

la résistance ; or, lors du dépassement de la valeur seuil IV, le système ne se dilate plus et devient non compliant.

Différents couples cathéter/veine ont été évalués *in vitro*, dans des conditions de résistance comme rencontré *in vivo* (Goodie and Philip 1994). La résistance est le rapport entre le changement de pression, lorsque le débit change, lorsqu'un débit passe d'une valeur à une autre. Ainsi la veine est souvent le principal obstacle au débit, pour un système de perfusion défini, la résistance totale étant la somme des résistances induites par les veines et par le cathéter (Philip 1989). Même avec un cathéter de diamètre important, il n'est pas toujours possible d'obtenir le débit attendu.

L'impact de la résistance veineuse sur la performance de perfuseurs par gravité (avec perfusion de 3L de NaCl 0,9% maintenu à 117 cm au-dessus du cathéter) a été comparé en utilisant plusieurs couples de cathéters simulant des veines de différents calibres (d'une voie centrale où la résistance est nulle à de très petites veines périphériques de 59 mmHg.L⁻¹.h⁻¹), et de cathéters périphériques de 14 à 22G, par un ou deux accès veineux simultanément. Ainsi la résistance totale pour les petits cathéters est toujours plus importante que lors de l'utilisation de gros cathéters, mais cette différence devient moins marquée au fur et à mesure que la résistance de la veine augmente. Ainsi, pour les valeurs de débits mesurés pour chaque taille de cathéter, représentés en fonction de la résistance moyenne, il est retrouvé que plus la résistance veineuse augmente, plus la différence de débit entre les différentes tailles s'amenuise (figure 24).

La perfusion par deux voies d'accès simultanément a un effet supérieur en termes de débit, parfois comparativement à un cathéter de gros diamètre situé dans une veine de résistance moyenne. Cependant cette étude ne prend pas en compte le fait que la veine se collapse en fonction des pressions générées.

Un modèle *in vitro* d'administration intraveineuse de liquide a été développé afin de simuler le caractère collapsable de la veine (Yaniv, Halpern et al. 2000).

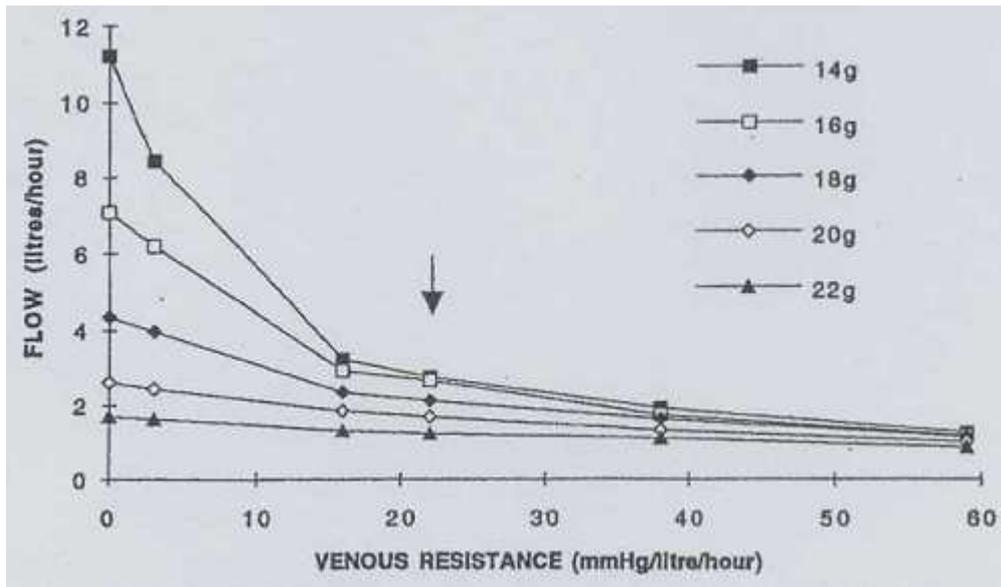


Figure 24 : Relation entre la résistance veineuse et le débit mesuré, avec différentes dimensions de cathéter. La flèche représente la résistance veineuse moyenne rencontrée dans la population générale au niveau d'une veine périphérique de l'avant-bras (d'après Goodie and Philip 1994).

Il a consisté en la comparaison de l'administration d'un produit en poche, avec ou sans pression, au travers d'un cathéter de taille 14, 16 ou 18 G positionné dans le modèle de veine céphalique (de compliance similaire durant la phase où elle se collapse), dans lequel circule un liquide de même viscosité que le sang, avec deux niveaux de pression de contrainte au niveau de la veine : à 20 mmHg (situation de débit normal) et 5 mm Hg (situation de choc hémorragique). Il est ainsi retrouvé que dans le cas de très fortes résistances par voie centrale, une augmentation importante du débit ne peut pas être réalisée par pressurisation de la poche à perfusion. En perfusion périphérique, lorsque l'abord se fait au niveau des veines de petit diamètre, le débit ne peut être augmenté qu'en ajoutant des voies d'abord supplémentaires. Dans des situations d'œdème (lors de chocs septiques ou anaphylactiques), les veines peuvent se collapser lorsque la pression extérieure est supérieure à la pression interne. Le débit du produit par gravité peut ne pas produire de perfusion suffisante au niveau des compartiments vasculaires.

Les principaux facteurs influençant le débit massique avec les cathéters sont présentés dans le tableau IX.

Dispositif ou accessoire évalué	Facteurs influençant le débit massique	Données d'évaluation / d'amélioration du facteur (mode d'évaluation)
Contenant d'administration	Choix du type de contenant	Pas de différence <i>in vitro</i> en termes de débit ou de volume administré entre le contenant en verre ou en poche plastique (<i>in vitro</i>) Débits maximaux plus importants avec des poches souples, comparativement à des flacons en verre (<i>in vitro</i>)
Tubulures et prolongateurs	Element ajoutant de la turbulence Site d'injection Densité du produit Diamètre de la tubulure	Accélération de la dose administrée au patient (<i>in vitro</i>) Purge parfois difficile et volume de stase plus important avec certaines architectures de site d'injection (systèmes clos) (<i>in vitro</i>) A faible débit, en cas de différence importante de densité entre le produit et le fluide, réduction de l'administration du produit par « séquestration » (<i>in vitro</i>) Position verticale de la tubulure plutôt qu'horizontale retarde ou non l'administration du produit (<i>in vitro</i>) Augmentation du débit maximal résultant (<i>in vitro</i>)
Valve anti-retour	Ajout sur le circuit de perfusion	Réduction du débit classique et maximal (<i>in vitro</i>)
Valves anti-siphon	Ajout sur le circuit du pousse-seringue Modèle	Perturbation du temps de démarrage du pousse-seringue pour un débit de 2 mL/h (<i>in vitro</i>) Perturbation du temps de démarrage du pousse-seringue pour des débits plus élevés (<i>in vitro</i>)
Valve bi-directionnelle	Ajout sur le circuit de perfusion	Réduction du débit maximal pour un modèle (<i>in vitro</i>)
Filtre de perfusion	Ajout sur le circuit de perfusion	Réduction de la concentration de certains produits en fonction de leur concentration initiale, du modèle de filtre, d'une purge préalable, d'un pré-traitement ou de sa position (<i>in vitro</i>)
Cathéter	Dimensions Modèle de cathéter	Réduction du débit maximal si le diamètre est réduit (<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>) ou la longueur est augmentée (<i>in vitro</i>) Variation du débit maximal entre plusieurs fournisseurs pour une même dimension (<i>in vitro</i>)

Tableau IX : Données récapitulatives des principaux facteurs influençant le débit massique pour les accessoires et dispositifs médicaux sur le circuit de perfusion et les données d'évaluation/d'amélioration (avec le mode d'évaluation).

Cas particulier du caisson hyperbare

L'instabilité hémodynamique chez les patients en réanimation, placés en caisson hyperbare est un phénomène reconnu, notamment au cours des phases de compression et décompression. Les causes possibles d'instabilité sont une réponse physiologique à la pression hyperbare (Berry, Doursout et al. 1998) et le dysfonctionnement des dispositifs de perfusion (Buck and Alexander 1987). Les patients instables peuvent nécessiter la perfusion, à taux constant, de sédatifs, d'agents vasoactifs ou d'insuline.

Diverses études et cas rapportés ont mis en évidence des problèmes associés à des dispositifs médicaux spécifiques, délivrant des débits de perfusion inconstants (Buck and Alexander 1987; Story, Houston et al. 1998; Ray, Weaver et al. 2000; Dohgomori, Arikawa et al. 2002a; Dohgomori, Arikawa et al. 2002b; Lavon, Shupak et al. 2002). Plus spécifiquement, le comportement de l'air contenu dans le piston d'une seringue de 60 mL, dans un pousse-seringue, en chambre hyperbare a été évalué *in vitro* (Hopson and Greenstein 2007), en particulier à des niveaux de 2,4 et de 2,8 atmosphères (ATM). Il a été observé une compression de cet air, avec, en regard, des stases et des débits rétrogrades, affectant potentiellement l'administration des substances actives. Une pompe à perfusion de type PCA a déclenché une alarme intempestive et a présenté des variations de débit lors de l'utilisation en chambre hyperbare à 2 ATM (Sanchez-Guijo, Benavente et al. 1999).

Seul un diffuseur portable a eu ses performances étudiées dans des conditions hyperbares (Radcliffe and Spencer 1994). A des niveaux de 1 et de 2,3 ATM, il est retrouvé une augmentation de débit de l'ordre de 4% avec une solution de glucose 5% et de 2% avec une émulsion de propofol.

Le montage assemblé

La perfusion conjointe d'un médicament avec une voie d'hydratation a été étudiée *in vitro* en comparant la perfusion de tobramycine dans une poche de 50 ou 100 mL à un débit de 50 ou 100 mL/h respectivement, associée à l'administration d'une poche de soluté d'hydratation à 15 mL/h, dans un montage par gravité (voie de 4,3 mL) ou par pompe à comptage de gouttes (voie de 4,6 mL), après que la poche contenant la tobramycine est vide (Nahata, Durrell et al. 1986). La description de la connexion entre les deux voies n'est pas précisée mais d'après les données techniques disponibles, il doit être autour de 10 mL pour le montage par gravité, et de 4,5 mL pour le montage par pompe. Il est retrouvé un temps pour perfuser 95% de la dose de tobramycine plus faible pour le système avec la pompe à comptage de gouttes. Le débit est réduit par gravité de 26% après 5 minutes de perfusion, par rapport au réglage initial et de 45 % après 95 minutes, alors qu'il était dans les limites de 5% pour la pompe. Ce délai est d'autant plus important que le débit de perfusion du médicament est bas. Il a été montré préalablement qu'un retard dans la délivrance d'un médicament peut être responsable de pics plasmatiques plus bas, pour la tobramycine (Nahata, Powell et al. 1984b) et le chloramphénicol (Nahata, D et al. 1981). En effet, après avoir effectué des prélèvements sanguins répétés après le démarrage de la perfusion, il a été montré qu'un délai peut minimiser la valeur de pic retrouvée, comme cela a été montré pour la perfusion de gentamicine administrée par gravité (Armtistead and Nahata 1983).

La situation la plus simple à évaluer consiste en l'administration par une voie d'accès d'un principe actif injectable, à une concentration C_d et à un débit Q_d , et en l'administration concomitante d'un soluté d'hydratation à un débit Q_c , dans un montage appelé « piggyback » (figure 25).

L'étude des facteurs influençant la délivrance de substances perfusées à faible débit par pousse-seringue a été évaluée *in vitro* sans analyse statistique (Rakza, Richard et al. 2005). Un cas rapporté

indique des délais d'une heure avant l'obtention d'une efficacité thérapeutique de substances vasoactives, à des débits de 0,6 mL/heure, lors de l'arrêt d'un produit administré conjointement. Le délai de mise en route était altéré du fait de la perfusion conjointe d'un produit administré par pousse-seringue à 0,3 mL/h et de sérum physiologique à 3 mL/h via une tubulure avec filtre de volume résiduel commun de 2,2 mL.

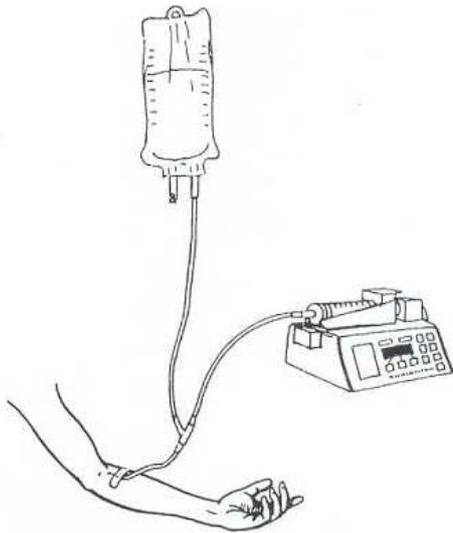


Figure 25 : Représentation d'un montage complexe de type « piggyback », avec administration du principe actif par pousse-seringue (d'après Reilly 1987).

Un montage expérimental *in vitro* a été mis en place afin de vérifier cette hypothèse. Le produit perfusé comme marqueur était le glucose dosé en bout de tubulure. Le délai a été comparé en fonction de la seringue (de 10, 20 ou 50 mL), et avec la seringue correctement ajustée ou non dans le pousse-seringue. Par la suite, l'impact d'une augmentation concomitante des débits de perfusion (à 6 mL/h pour la solution d'hydratation et 0,6 mL/h pour le principe actif) puis d'une diminution à des

niveaux initiaux a été évalué toutes les 10 minutes par prélèvement. Il est retrouvé un délai entre le démarrage du pousse-seringue et la perfusion effective qui diffère en fonction de la seringue utilisée (le délai étant réduit avec une seringue de 20 mL comparativement à une seringue de 50 mL, du fait d'une compliance réduite) et de son positionnement dans le pousse-seringue. Sans ajustement, et avec des seringues de 50 mL, un délai de l'ordre de 5 h était retrouvé. Lors de l'augmentation du débit, il est retrouvé un pic de produit en sortie de tubulure et un creux après diminution ; le temps de stabilisation est de l'ordre de 10-20 minutes.

Le volume résiduel est considéré comme le volume total, et comprend le cathéter, la tubulure IV, connecteurs et robinets jusqu'au point de rencontre entre les deux tubulures.

Deux modèles extrêmes ont été proposés (Lovich, Doles et al. 2005) : le modèle dit en écoulement de piston (« plug-flow »), dans lequel la solution de principe actif et la solution d'hydratation se mélangent instantanément et parfaitement au point de rencontre. Après ce point de rencontre le fluide se propage tel un piston à concentration constante tout le long du volume résiduel V . Après un changement, une modification brutale dans la concentration de principe actif à la sortie du volume résiduel est éventuellement observée. Le temps ($T_{\text{rinçage}}$) pour rincer complètement le volume résiduel est une constante de temps :

$$T_{\text{rinçage}} = \frac{V}{Q_d + Q_c} \quad \text{Eq. 34}$$

Dans le modèle dit « bien mélangé » (« well-mixed »), la concentration en principe actif tout au long du volume résiduel est toujours uniforme. Les changements dans le médicament ou dans le soluté sont instantanément retrouvés dans la concentration de sortie mais prennent un certain temps pour atteindre l'équilibre. La vitesse de changement d'un principe actif dans le volume résiduel est décrite selon une équation de type :

$$V \frac{\partial c}{\partial t} = cdQd - c(Qd + Qc) \quad \text{Eq. 35}$$

Où c est la concentration de principe actif à la sortie du volume résiduel, cd est la concentration du principe actif dans l'élément de stockage (seringue, poche, ...), Qd est le débit volumique de la solution de principe actif et Qc est le débit volumique de la solution d'hydratation.

Lovich a évalué successivement ces deux modèles dans différentes situations *in vitro* en administrant le principe actif par un pousse-seringue et l'hydratation via une pompe volumétrique avec la supposition qu'il n'y ait pas de fluctuation :

- Au démarrage et à l'arrêt de la perfusion du principe actif (Lovich, Doles et al. 2005), pour un débit de 3 ml/h pour le principe actif, et de 10 mL/h pour la solution d'hydratation. Le modèle de type « piston » explique le délai initial d'apparition du principe actif ; la valeur de plateau de la concentration du principe actif est atteinte selon une évolution décrite par le modèle « bien mélangé ». A l'arrêt, ce même phénomène est retrouvé, mais semble survenir plus lentement.
- A l'arrêt transitoire de la perfusion de l'hydratation (Lovich, Doles et al. 2005): deux systèmes avec des volumes résiduels de 1 mL et de 3,9 mL ont été évalués avec un débit respectif de $Qc=10$ et $Qd = 3$ mL/h. Après 15 minutes d'arrêt, à la reprise au même débit ($Qc = 10$ mL/h), il est retrouvé un bolus moins important que celui prédit par le modèle piston, mais plus important que dans le modèle « bien mélangé ». Le modèle piston génère un bolus d'autant plus retardé que le volume résiduel est important. Une autre publication (Lovich, Kinnealley et al. 2006) rapporte un cas d'interruption de l'hydratation au cours d'une perfusion conjointe de phényléphrine. A la reprise de l'hydratation, un bolus de phényléphrine provoque une bradycardie et une hypertension artérielle, spontanément résolutive.
- Au démarrage de la solution du principe actif (Lovich, Doles et al. 2005) : le délai d'obtention du débit massique souhaité augmente avec le volume résiduel, et se réduit avec un débit de la solution d'hydratation plus élevé (100 ml/h).

- Changement par paliers du débit de l'hydratation (à des valeurs de 10 à 40, 10 à 160 et 10 à 640 mL/h), sans changement du débit du principe actif (Lovich, Doles et al. 2005) : plus le débit de la solution d'hydratation est réduit, plus le temps de retour à un état d'équilibre est réduit.
- Architecture des connecteurs (Lovich, Doles et al. 2005) : comparaison d'une aiguille et d'une connexion par un système sans aiguille (purgé ou non), pour administrer le produit. Il est nécessaire de purger préalablement la connexion sans aiguille pour une réponse et un état d'équilibre plus rapides.
- Influence du volume résiduel et du débit de la solution d'hydratation (Lovich, Kinnealley et al. 2006) : la concentration de principe actif diminue si le débit d'hydratation augmente ; à l'équilibre, il est possible de déterminer la masse présente de principe actif dans la tubulure (M_v) à savoir,

$$M_v = \frac{V.I}{\frac{I}{c_d} + Q_c} \quad \text{Eq. 36}$$

où I est le débit de perfusion du produit ; cette masse peut potentiellement être administrée en bolus si le débit reprend brutalement, ou si un bolus de produit est administré de manière concomitante. Ainsi cette masse augmente si le produit est peu dilué, si le débit du produit est augmenté ou si le volume résiduel augmente.

- A l'arrêt du débit de l'hydratation (Lovich, Kinnealley et al. 2006), plus l'écart entre les deux débits Q_d et Q_c est important, plus l'arrêt de l'hydratation réduira de manière importante la dose administrée au patient immédiatement après l'arrêt, et ceci indépendamment du volume résiduel. Si l'arrêt d'hydratation perdure, alors les deux modèles définissent la concentration à l'équilibre mais avec des cinétiques différentes. Le délai de retour à la valeur normale dépend du débit Q_d , de C_d et de V dans le modèle de piston et il est de 3 fois cette valeur pour le modèle « bien mélangé ». La valeur réelle est comprise entre ces deux valeurs.

In vitro, la même équipe a évalué l'influence de la conception du dispositif et le choix de l'accès sur une rampe de robinets, permettant la rencontre entre le produit et le fluide d'hydratation, quand il est administré au travers d'un cathéter central (Moss, Bartels et al. 2009). Un robinet classique et un système réduisant les volumes résiduels ont servi simultanément à recevoir le produit et un fluide d'hydratation. Les volumes résiduels étaient compris entre 0,61 et 1,46 mL. L'expérience consistait à quantifier le $T_{1/2}$ au démarrage et à l'arrêt d'un débit de 3 mL/h de principe actif, alors qu'une hydratation coule à un débit constant de 10 mL/h. Les délais d'équilibre expérimentaux après démarrage sont plus proches de ceux définis par le modèle dit « bien mélangé ». Aussi, il n'est pas retrouvé de relation stricte entre le volume résiduel et le $T_{1/2}$, indiquant potentiellement un autre paramètre à prendre en compte, comme un éventuel reflux au point de convergence ou une influence des angles de connexion (le volume résiduel étant évalué expérimentalement).

En pratique, des messages forts tels que minimiser les volumes résiduels, assurer un débit constant pour les produits d'hydratation, utiliser des pompes avec des fluctuations minimales, pourraient réduire potentiellement l'incidence des événements indésirables liés à la perfusion.

Aussi le modèle mathématique développé par Murphy *et al.* (Murphy and Wilcox 2010) a été appliqué à la perfusion concomitante de deux produits contenus dans des seringues de 50 mL, à des débits variables et différents, par deux pousse-seringues connectés au même abord veineux qui se retrouve en occlusion. Les volumes de perfusion retrouvés expérimentalement sont corrélés aux valeurs issues du modèle. La compliance de l'ensemble est plus élevée si les seringues employées sont de 50 mL, comparativement à des seringues de 10 mL, et les volumes d'accumulation de bolus sont donc plus importants. Il a été rapporté des valeurs de l'ordre de 0,5 mL délivrées lors de levées d'occlusion (Runciman, Ilsley et al. 1987). Les bolus de libération totaux et les temps

d'alarme/occlusion plus importants proviennent du pousse-seringue fournissant le débit le plus élevé et d'une compliance plus importante.

Expérimentalement, 20 % de la compliance du système provient des prolongateurs, signifiant que la majorité de la compliance est le fait de la seringue et du système d'activation du pousse-seringue (Murphy and Wilcox 2010). Il a été simulé différentes circonstances où la compliance déterminée expérimentalement est de $1,102 \times 10^{-11} \text{ m}^3 \cdot \text{Pa}^{-1}$ et un coefficient de restriction de $3,17 \times 10^{-11} \text{ Pa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Un autre mode de perfusion : la perfusion rétrograde

La technique antérograde a montré que les taux plasmatiques de chloramphénicol ou de tobramycine étaient affectés par de nombreuses variables liées à cette technique, à savoir le débit, le site d'injection, le volume de fluide dans le tube (Nahata, D et al. 1981; Nahata, Powell et al. 1984b).

La technique rétrograde consiste à injecter à proximité du patient, via un robinet fermé en direction du patient et avec un robinet ouvert sur une seringue vide en amont, le fluide en trop (afin d'éviter d'avoir une surpression dans la tubulure et un bolus lors de la réouverture du robinet (Reilly 1987)). Cette technique a été décrite initialement en néonatalogie (Benzing and Loggie 1973). Elle est potentiellement intéressante chez des nouveau-nés avec un seul abord, afin de réduire les apports volumiques, de limiter les débits des médicaments, et surtout de réduire les délais de délivrance de produit. Le débit de perfusion continue n'a pas à être modifié. Elle est aussi parfois utilisée en l'absence de disponibilité de dispositifs de perfusion actifs (Reilly 1987).

Il a été montré dans une étude *in vitro* que, quel que soit le médicament à injecter, le volume à perfuser doit être au maximum égal à la moitié du volume résiduel de la tubulure où le produit est injecté (Leff and Roberts 1981).

La dynamique de fluide a été évaluée *in vitro* (Gauger, Gibboney et al. 1984). Ainsi, 3 mL de marqueur ont été injectés dans une tubulure de 16,5 mL, avec un débit compris entre 2 et 16 mL/h. Le rinçage de la tubulure est de 1,7 mL pour retirer 95% d'une dose de bleu de méthylène. Le choix du débit de 2 à 16 mL/h n'influence pas le volume nécessaire pour rincer la tubulure. Ainsi 1 mL de principe actif dilué dans 2 mL de solvant sera administré en 30 minutes à un débit de 6 mL/h. Du fait de l'effet de dilution, il est important que la tubulure entre les 2 robinets ait un volume d'au moins 2 mL au-dessus du volume injecté (Gauger, Gibboney et al. 1984).

Les modalités d'utilisation de cette technique (volume injecté, influence du diamètre du prolongateur employé, du débit de l'hydratation de 2 à 30 mL/h) et sa capacité à délivrer l'intégralité de la dose à la sortie du cathéter en un temps imparti ont été évaluées *in vitro* (Nahata 1986). Le temps permettant l'injection de 95% de la dose de 4 antibiotiques à la sortie du cathéter a été évalué. Il est retrouvé des délais supplémentaires dans les temps de perfusion, comparativement au temps de perfusion recommandé, avec potentiellement un risque de concentration sérique abaissé.

Un dispositif proche qui contient une chambre piston avec site d'injection, décrit précédemment (Koren, Rajchgot et al. 1985; Leff, Johnson et al. 1985), auquel un filtre est adjoit, est d'une certaine façon une technique de perfusion rétrograde où le produit en solution, au lieu d'être injecté dans la tubulure en amont, est injecté au niveau d'un site d'injection connecté à une chambre avec piston (figure 26) ; les phénomènes de couches qui peuvent s'accumuler sur les bords pour des débits faibles et laminaires sont ainsi réduits.

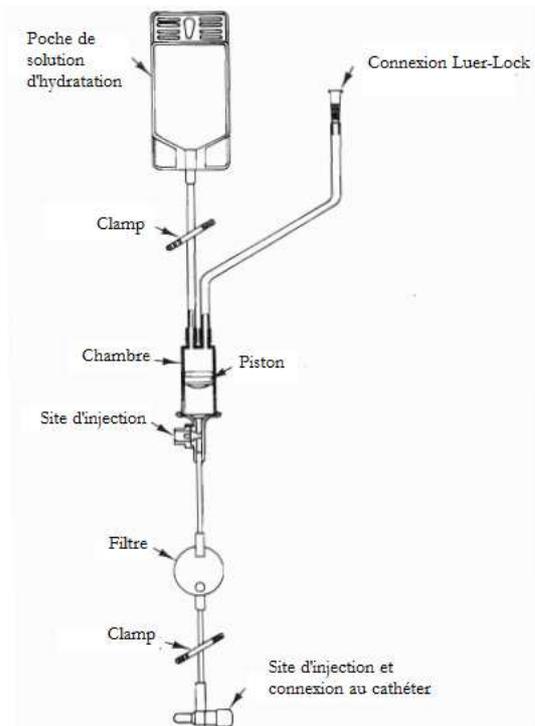


Figure 26 : Représentation d'un dispositif utilisant la perfusion rétrograde (d'après Leff, Johnson et al. 1985).

La perfusion d'un produit de manière intermittente via un prolongateur par voie rétrograde a été comparée *in vitro* et *in vivo* (étude clinique randomisée en cross-over chez 12 nourrissons) à un pousse-seringue en mode antérograde (perfusion d'un antibiotique pendant 30 minutes) et à une perfusion en bolus en mode antérograde (moins de 30 secondes) (Leff, Johnson et al. 1985). Le produit devait passer via une tubulure de moins de 0,3 mL. Plusieurs produits de densité élevée ou basse ont été comparés *in vitro*, sans mettre en évidence de différence significative. Le temps nécessaire pour délivrer 80% d'1 mL de produit est de 30 minutes si le débit de la solution d'hydratation par la suite est de 10 mL/heure, et de 60 minutes si le débit est de 3 mL/heure.

L'étude clinique a porté sur la mesure de la gentamicine dans le sang et n'a pas retrouvé de différence significative entre les trois dispositifs, quel que soit le prélèvement (0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 et 8 heures) ; l'injection en bolus permet une administration plus rapide du produit et l'obtention d'un pic de concentration plus élevé.

Par ailleurs, la technique rétrograde a également été comparée à l'injection par un dispositif avec filtre (Koren, Rajchgot et al. 1985). Une étude clinique en cross-over, non randomisée a été menée chez 71 nourrissons recevant un aminoside (gentamicine pour 50 et amikacine pour 21), couplée à une étude *in vitro* réalisée dans les mêmes conditions, pour lequel le débit de perfusion était également de 10 mL/h. L'étude comparait deux dispositifs d'administration de manière intermittente, l'un sans filtre sur la ligne de perfusion, où le produit était injecté de manière rétrograde et l'autre disposant d'un filtre pour lequel la perfusion rétrograde du produit est limitée dans les tubulures où la substance pourrait être séquestrée à cause du très faible débit laminaire (Leff, Johnson et al. 1985). Il est retrouvé significativement des concentrations au pic et au creux supérieures en gentamicine pendant la phase où les enfants recevaient la gentamicine par le dispositif avec filtre. Cependant, parmi 3 cas où le dispositif sans filtre a permis d'obtenir des concentrations plus élevées, le filtre a été évalué : dans deux cas, des doses inférieures à 5% ont été retrouvées dans le dispositif et un cas a retrouvé 82% de la dose séquestrée dans le dispositif contenant le filtre. Concernant les patients ayant reçu l'amikacine, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les paramètres évalués, quel que soit le dispositif employé. L'étude *in vitro* n'a pas retrouvé de différence entre les deux dispositifs, indiquant que l'étape d'injection en rétrograde n'influence pas l'étape suivante d'administration.

Discussion - conclusion

Il a été noté une multitude et une grande disparité des normes et des monographies relatives à l'étude du débit selon les dispositifs. On peut noter que l'évaluation envisagée est purement technique, se réalise dans des conditions opératoires définies, sans contexte clinique ou sans but de mimer des situations cliniques critiques.

On note une disparité de la définition et du mode d'évaluation du débit dans les normes, en fonction du dispositif à évaluer. Cela est en relation avec la criticité de bénéficier d'un débit constant et défini avec tel ou tel dispositif. Ainsi pour les perfuseurs, l'absence d'exigence en termes de débit dans la norme ne permet pas de recommander de l'employer en pratique clinique pour permettre un contrôle efficient du débit.

Les courbes en trompettes prévues dans la norme ISO 7886-2 peuvent constituer un bon moyen pour évaluer la qualité d'un débit constant, mais ne permettent pas d'appréhender le temps de démarrage d'un dispositif.

Malgré la multitude de normes en vigueur et le manque de standardisation internationale, les publications retrouvées dans la revue systématique sont, dans leur très grande majorité, des évaluations ou des comparaisons techniques qui ne s'appuient pas sur ces normes pour définir les conditions opératoires ou les paramètres étudiés. Ainsi les courbes en trompette sont rarement retrouvées dans la littérature sur le sujet. Par ailleurs on peut noter que les publications portant sur les perfuseurs, des dispositifs d'utilisation hospitalière très courante, sont généralement anciennes. Les recommandations de bon usage de ces dispositifs s'appuient alors généralement sur des travaux de faible niveau de preuve.

Il serait intéressant de connaître la pertinence clinique des paramètres *in vitro* définis dans les normes ou la portée clinique de certains travaux purement techniques ; peu d'étude ont tenté de faire le lien et souvent les résultats étaient discordants. Les données cliniques disponibles sont généralement anciennes et de méthodologie limitée (faible effectifs, absence de randomisation, évaluation du débit ou paramètre corrélié rarement l'objectif primaire). L'impact sur les paramètres pharmacocinétiques pour certains médicaments est bien corrélié au volume résiduel des dispositifs médicaux, suite à des travaux relativement anciens.

Deux cas sont intéressants et mettent en évidence l'intérêt d'une évaluation clinique par ailleurs : la perfusion par gravité et l'absorption de la nitroglycérine sur le PVC.

Pour le premier cas, l'existence et la caractérisation d'un phénomène physique, le fluage pour décrire la cinétique du débit *in vitro* a finalement un impact clinique incertain qu'il conviendrait d'évaluer selon une méthodologie rigoureuse.

Dans le deuxième cas, il a été vu que malgré une fixation reconnue de la nitroglycérine sur certains matériaux, du fait du monitoring hémodynamique modulant le débit d'administration, l'impact clinique en termes de prise en charge pour le patient pourrait se réduire à une recommandation de ne pas changer de contenant en cours de traitement.

En fait, lorsque des incidents liés au déplacement de pousse-seringue susceptibles d'induire des fluctuations de débit sont décrits dans la littérature, l'éditorialiste demande qu'il soit envisagé de rajouter dans la norme une évaluation technique *in vitro* pour chaque pousse-seringue (Lonnqvist 2000), alors que seule une évaluation clinique précise permettrait de mesurer l'impact de ces fluctuations. Il semblerait admis, dans le domaine de la perfusion intraveineuse, une predictibilité clinique à partir des données techniques, alors que nous avons vu le manque de preuve à ce sujet.

La Directive 2007/47/CE devrait permettre d'envisager davantage d'évaluations cliniques pour les dispositifs médicaux, dans le processus d'obtention du marquage CE. Il serait souhaitable que cela soit l'occasion de renforcer les données sur les dispositifs les plus simples, dont les matériaux constitutifs évoluent dans le temps, et d'évaluer les fonctionnalités supplémentaires de certains dispositifs actifs.

La connaissance des DM, notamment leur imbrication en cas de perfusion multiple, est encore limitée, tout comme la prise en compte et l'optimisation de ceux-là pour permettre une meilleure prise en charge des patients.

Des recommandations simples peuvent cependant être édictées, au vu de la revue systématique : employer des systèmes actifs de perfusion pour chaque situation où le débit doit être constant, réduire les volumes résiduels (afin de réduire le stockage de principe actif et le temps nécessaire à une mise à disposition), favoriser le rinçage injecter dans des sites d'injection au plus près du patient, éviter d'utiliser des débits trop faibles (inférieurs à 1 mL/h) et éviter d'utiliser des décimales en termes de programmation, excepté en néonatalogie, où l'option de diluer davantage les produits doit être posée au regard du risque de surcharge volémique.

Partie expérimentale

Selon le postulat actuel, les dispositifs de perfusion véhiculent les médicaments généralement à débit constant, sans incidence notable dans le modèle pharmacocinétique, considérant que le produit est délivré au bon débit, immédiatement, et à la bonne concentration. Or, nous avons vu préalablement que de nombreux paramètres liés à la conception et à l'emploi de ces dispositifs médicaux peuvent influencer le débit massique des principes actifs en sortie.

Avec les techniques habituelles, obtenir instantanément une concentration souhaitée, donc un effet immédiat est impossible du fait de la cinétique complexe, souvent multicompartimentale, des médicaments administrés par voie intraveineuse. Pour pallier l'effet oscillant, lié aux bolus itératifs, l'entretien de l'anesthésie fait souvent appel à la perfusion continue. Même si le débit de perfusion est constant, comme le transfert dépend de la différence de concentration entre le sang et la périphérie, la concentration sanguine résultante augmente progressivement.

L'AIVOC est un mode d'administration des agents intraveineux dans lequel le clinicien choisit la concentration qu'il souhaite obtenir dans le sang ou dans le compartiment cible du patient (concentration-cible), à charge pour le « dispositif de perfusion » d'assurer un régime de débit nécessaire et suffisant pour atteindre et entretenir cette concentration en appliquant un modèle pharmacocinétique à partir des données du patient. Le « dispositif de perfusion » s'entend comme étant l'association d'un module de calcul, d'un modèle pharmacocinétique de population, d'un module de communication et d'un pousse-seringue. L'AIVOC permet en pratique des modifications reproductibles de la concentration dans le sang ou dans le système nerveux central. En ciblant une concentration, l'anesthésiste recherche en fait un effet et les réponses obtenues lors de l'induction de l'anesthésie permettent pour chaque patient de définir la zone thérapeutique efficace. Après que la concentration de fin d'effet (ouverture des yeux, ventilation spontanée,...) a été choisie, le calcul du temps de décroissance aide à programmer le réveil (Servin 1998). Les concentrations calculées par le système reflètent les concentrations supposées obtenues, à la variabilité du modèle près. Avec les modèles habituellement retenus, une exactitude correcte est obtenue ; toutefois la précision

estimée par la médiane des valeurs absolues des résidus (MDAPE) n'est que de 20 % (Mertens, Engbers et al. 2003). Cependant, l'évaluation uniquement sur le plan clinique des systèmes AIVOC est plus difficile à appréhender que ces données de précision.

La multi-perfusion, définie comme l'administration simultanée de plusieurs médicaments injectables, peut se faire par une voie veineuse unique. On parle alors de montages complexes de perfusion.

Généralement, les systèmes AIVOC emploient des montages complexes pour gérer l'administration de plusieurs produits mais ne tiennent pas compte de leurs implications respectives. Afin d'étudier ces systèmes, il est apparu nécessaire de mettre au point une technique de dosage sensible, rapide et simple pour comparer le débit massique des médicaments à la sortie du perfuseur. Cette technique doit permettre de doser plusieurs principes actifs simultanément afin d'analyser l'impact d'une multi-perfusion. Il nous a donc semblé intéressant de développer une méthode spectrophotométrique dans l'Ultra-Violet (UV) qui emploie la régression linéaire partielle (couramment appelée par le terme anglo-saxon Partial Least Square (PLS)). Pour réaliser ce travail, nous avons sélectionné trois principes actifs fréquemment employés en thérapeutique : le dinitrate d'isosorbide, le midazolam et la noradrénaline. Le choix de ces trois produits a été guidé par leurs structures physico-chimiques totalement différentes (figure 27), une absence d'interaction physico-chimique entre eux, ainsi que des modes d'administration différents.

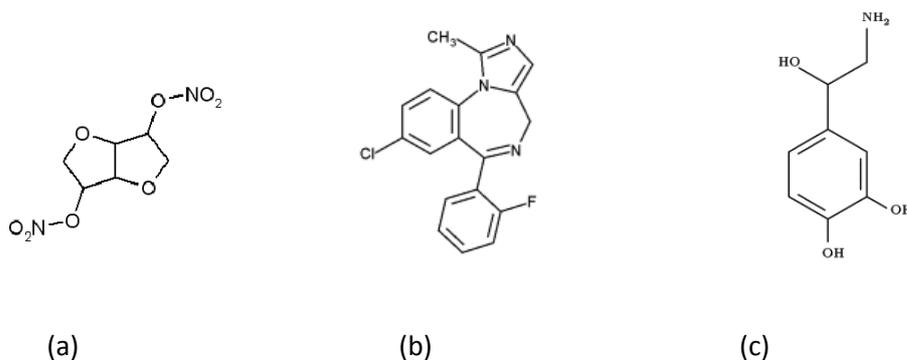


Figure 27 : Structures semi-développées des principes actifs analysés (dinitrate d'isosorbide (a), midazolam (b) et noradrénaline (c)).

Partie I – Mise au point de la méthode de dosage

Présentation de la PLS

Il existe différentes méthodes analytiques qui permettent l'analyse et le dosage concomitants de plusieurs composés au sein d'un même échantillon, à savoir les méthodes chromatographiques, électrophorétiques (séparatives) et spectroscopiques. En ce qui concerne les méthodes chromatographiques, aucune référence n'a été retrouvée dans la littérature de technique permettant de doser conjointement des produits de structures aussi différentes. Nous nous sommes intéressés à la spectrophotométrie UV associée à la PLS. Cette technique permet d'analyser l'échantillon sans séparation, et ne nécessite qu'un spectrophotomètre UV relié à un logiciel de modélisation de la régression.

La régression PLS développée dès 1983 est une méthode simple et puissante multidimensionnelle, fondée sur l'analyse factorielle. Cette régression utilise l'ensemble du spectre d'absorbance, et constitue une méthode plus puissante que la méthode spectrophotométrique directe qui recourt uniquement à une longueur d'onde déterminée. En effet, l'inclusion simultanée de nombreuses intensités spectrales peut grandement améliorer la précision et l'applicabilité de l'analyse spectrale quantitative de mélanges. Une phase complémentaire nécessite de déterminer les longueurs d'ondes les plus prédictives pour la constitution du modèle.

Théorie de la PLS

La régression PLS est employée pour construire des modèles de régression fondés sur la décomposition de variables en rapport avec deux blocs, matrices X et Y qui contiennent respectivement les variables explicatives, x et les variables dépendantes, y (Thomas and Haaland

1990) ; appliquée à la spectrophotométrie UV, les variables x correspondent aux données issues des spectres et y aux données issues de l'évaluation des concentrations.

L'équation du modèle de la régression PLS est donnée par :

$$Y = T_h C_h' + E_h \quad \text{Eq. 37}$$

$$Y = X W_h^* C_h' + E_h \quad \text{Eq. 38}$$

$$Y = X W_h (P_h' W_h)^{-1} C_h' + E_h \quad \text{Eq. 39}$$

où Y est la matrice des variables dépendantes, X celle des variables explicatives, et où T_h , C_h , W_h^* , W_h et P_h , sont des matrices générées par l'algorithme PLS, et où E_h est la matrice des résidus.

La matrice B des coefficients de régression de Y sur X en utilisant h composantes générées par l'algorithme de régression PLS est donc définie par :

$$B = W_h (P_h' W_h)^{-1} C_h' \quad \text{Eq. 40}$$

Spécificités de la régression PLS

Les régressions PCR (Principal Components Regression) et PLS permettent de générer des modèles mettant en jeu des combinaisons linéaires de variables explicatives. Les différences proviennent de la manière dont les structures de corrélation sont traitées.

L'idée de la régression PLS est de créer à partir d'un tableau de n observations décrites par p variables, un ensemble de h composantes avec $h < p$. La méthode de construction des composantes diffère de celle de l'analyse en composantes principales (ACP), et présente l'avantage de pouvoir s'appliquer même en l'absence de certaines données. La détermination du nombre de composantes à retenir est en général fondée sur un critère mettant en jeu une validation croisée, et peut être réalisée directement par l'utilisateur.

La régression PLS est rapide et efficace pour un critère de minimisation des covariances bien maîtrisé. Lorsque la régression est réalisée pour chaque variable individuellement, la méthode est appelée PLS1. Lorsque toutes les variables indépendantes sont prédites de manière simultanée (Y est la matrice des variables dépendantes y, avec le même nombre de colonnes que d'analytes), la méthode est appelée PLS2.

La régression PLS est similaire à la régression PCR en ce point qu'une décomposition du spectre est effectuée. La décomposition PCR est influencée de manière significative par les variations, ce qui n'a pas de conséquence sur les concentrations d'analyte, alors qu'en PLS la décomposition spectrale est pondérée à la concentration (Abbaspour and Mirzajani 2005). En effet, en régression PLS, les composantes sont créées de telle sorte qu'elles expliquent au mieux Y, alors qu'en PCR, elles sont au départ créées uniquement en fonction de X.

Cette méthode a été appliquée de manière satisfaisante pour l'analyse de multicomposants de mélanges complexes (Duran Merás, Espinosa Mansilla et al. 2002; Sena, Chaudhry et al. 2004; Sena and Poppi 2004; Abbaspour and Mirzajani 2005).

Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas eu de mention préalable d'une détermination spectrophotométrique simultanée des composés en solution que nous avons sélectionnés. Le recours à la régression PLS a déjà été employé séparément pour le midazolam (Ekins, Bravi et al. 1999) et pour les catécholamines (Hansson, Waters et al. 1995), sans quantification. Le recours à une méthode chimiométrique (fluorométrie couplée à une régression PLS) n'a pas permis la séparation de la noradrénaline et de l'adrénaline dans les urines (Nikolajsen, Hansen et al. 2001). Dans notre cas, il n'est pas possible de retrouver d'adrénaline dans le milieu.

Le but de ce travail est de développer une méthode multivariée sur le spectre UV de la solution d'étude afin de déterminer les trois principes actifs, et ainsi réaliser un dosage dynamique à la sortie des dispositifs de perfusion.

Matériels et méthodes

Produits chimiques et réactifs

Les principes actifs qui ont été dilués provenaient de spécialités commercialisées : dinitrate d'isosorbide (Risordan[®], Aventis, France), midazolam (Midazolam[®], Dakota Pharm, France) et noradrénaline (Noradrénaline[®], Merck, France). Les principes actifs n'étaient pas préalablement purifiés. Pour le midazolam et la noradrénaline, les solutions ne contenaient comme excipient que de l'eau, de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique. Pour le dinitrate d'isosorbide, les excipients étaient la glycine, l'acide acétique et le mannitol. Une solution saline isotonique (NaCl 0,9%, Maco Pharma, France) a été utilisée afin de préparer les dilutions des échantillons, en accord avec les protocoles classiques de « reconstitution », propres à chaque spécialité. Cette solution saline (NaCl 0,9%) a également servi de blanc lors de l'étalonnage.

Appareillage et logiciel

Un spectrophotomètre UV-visible (Lamba-25, Perkin Elmer, France) équipé d'une cuve en quartz de trajet optique de 10 mm a été employé pour réaliser les mesures d'absorbance. Le spectre UV des mélanges a été enregistré entre des longueurs d'onde de 200 à 400 nm et l'absorbance a été mesurée à toutes les longueurs d'onde avec un intervalle de 0,5 nm. La largeur de bande spectrale est de 1 nm, la vitesse de défilement du scan est de 480 nm.min⁻¹ et le $\Delta\lambda$ est de 5 nm pour la dérivation.

Toutes les informations recueillies par le spectrophotomètre ont été collectées avec le logiciel UVWinLab software (Perkin Elmer, France). La régression PLS a été réalisée à l'aide du module PLS du logiciel Xlstat version 2007.5 (Addinsoft, USA).

Solutions de stockage et solutions standards

Les solutions de stockage de dinitrate d'isosorbide ($100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), du midazolam ($25 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) et la noradrénaline ($80 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) ont été préparées par dissolution de la quantité adéquate de ces composés dans une solution saline isotonique. Les solutions de stockage étaient préparées tous les jours à partir d'un nouveau flacon de la spécialité considérée et les solutions de travail ont été préparées par dilution des solutions de stockage. Dix solutions standards de chaque principe actif ont été préparées afin de déterminer l'intervalle d'absorbance optimal avec une linéarité acceptable entre l'absorbance et la concentration.

Préparation des échantillons

Le contenu de chaque flacon a été transféré directement dans une fiole jaugée de 100 mL et complété par la solution de NaCl 0,9% en quantité suffisante. Les mélanges binaires ont été préparés par dilution de 950 μL de chaque solution de principe actif avec l'échantillon approprié. Les mélanges ternaires ont été préparés par dilution de 500 μL de chaque solution de principe actif avec l'échantillon approprié.

Analyse PLS

Un modèle de prédiction simultanée par PLS des mélanges de solution binaire et ternaire de dinitrate d'isosorbide, midazolam et noradrénaline a été établi à partir des solutions.

Paramètres d'ajustement

Le nombre optimal de facteurs utilisés dans l'élaboration de l'algorithme de PLS2 est un paramètre important en vue d'obtenir les meilleures performances de prédiction. Cela revient à modéliser le

système avec une quantité optimale d'informations, en évitant tout lissage et sans sur- ou sous-estimer les données. La concentration prédite est comparée à la valeur réelle pour chacune des valeurs parmi les échantillons d'étalonnage et la somme des carrés des erreurs prédites (Predicted Error Sum of Squares, PRESS) a été calculée selon la formule suivante :

$$PRESS = \sum_{j=1}^n (C_{pj} - C_j)^2 \quad \text{Eq. 41}$$

pour laquelle n est le nombre total d'échantillons de l'étalonnage ; C_j , la concentration de référence pour la valeur $j=i$ et C_{pj} représente la concentration estimée de C_{ji} .

Le paramètre statistique habituel, qui indique la qualité de la prédiction pour toutes les données est la Racine carrée de la Moyenne du Carré des Erreurs (RMCE). Les valeurs de RMCE constituent une estimation de l'erreur de prédiction absolue pour chaque composant dans le modèle d'étalonnage multidimensionnel. Il est défini par la formule suivante :

$$RMCE = \sqrt{\frac{\sum w_i (y_r - \hat{y}_p)^2}{W-p}} \quad \text{Eq. 42}$$

où y_r est la valeur standard et \hat{y}_p est la valeur prédite par le modèle, w_i et W sont des matrices générées par l'algorithme de régression PLS.

Cependant, dans ce travail, un second paramètre a été utilisé pour évaluer la qualité de la prédiction : l'index Q^2_{cum} .

L'index Q^2_{cum} mesure l'apport global de l'ensemble des h premières composantes PLS dans la qualité prédictive du modèle (et des sous-modèles s'il y a plusieurs variables dépendantes). Cet indice est défini par :

$$Q^2_{cum} = 1 - \prod \frac{\sum PRESS}{\sum SCE} \quad \text{Eq. 43}$$

L'index Q^2_{cum} maximal correspond au modèle le plus stable. Aussi, une réponse y_k est considérée comme bien modélisée par h composantes t_1, \dots, t_h si $Q^2_{cum} \geq 0,5$, même si le résultat optimal doit s'approcher de 1. Cette limite arbitraire de 0,5 correspond à un ordre de grandeur issu de l'expérience de S. Wold (Wold 1995).

Paramètres d'aberration

Une donnée aberrante peut être définie comme une valeur du spectre ou une concentration incohérente comparée à celles des autres échantillons dans la gamme test. Une méthode simple utilisée pour détecter les échantillons aberrants consiste à déterminer le pouvoir explicatif d'une variable x_j sur l'ensemble des Y (VIP = Variable Importance in the Projection) de Wold (Wold 1995).

$$VIP_{hj} = \sqrt{\frac{p}{\sum_{l=1}^h Rd(Y; t_l)} Rd(Y; t_l) w_{lj}^2} \quad \text{Eq. 44}$$

Le VIP permet de classer les variables x_j en fonction de leur pouvoir explicatif de la matrice Y et récapitule la contribution de chaque variable vis-à-vis du modèle. Les variables ayant un fort VIP ($>0,8$) sont les plus importantes dans la construction de la matrice Y (Wold 1995). Nous avons considéré les descripteurs avec des VIP_j supérieurs à 0,8 comme pertinents pour expliquer la variabilité de la réponse.

Il peut être noté qu'en spectrographie, les écarts-types des variables mesurent en quelque sorte l'informativité (Tenenhaus 1998) dans le modèle.

Il est décrit d'autres éléments qui peuvent aider à l'interprétation comme le DModX (Distance au Modèle des observations dans l'espace des X) qui donne la qualité de représentation des données « actives » (c'est-à-dire utilisées pour la construction du modèle) à l'aide des composantes PLS_t . Les DModX permettent la détection des valeurs extrêmes et l'identification des valeurs anormales parmi

les variables explicatives, par comparaison à une valeur critique DCrit calculée en utilisant les valeurs seuils. La valeur de DModX est « optimale » si elle s'approche de zéro.

Résultats et discussion

Optimisation des conditions

La figure 28 représente le spectre de l'absorption UV des 3 principes actifs et de leur mélange.

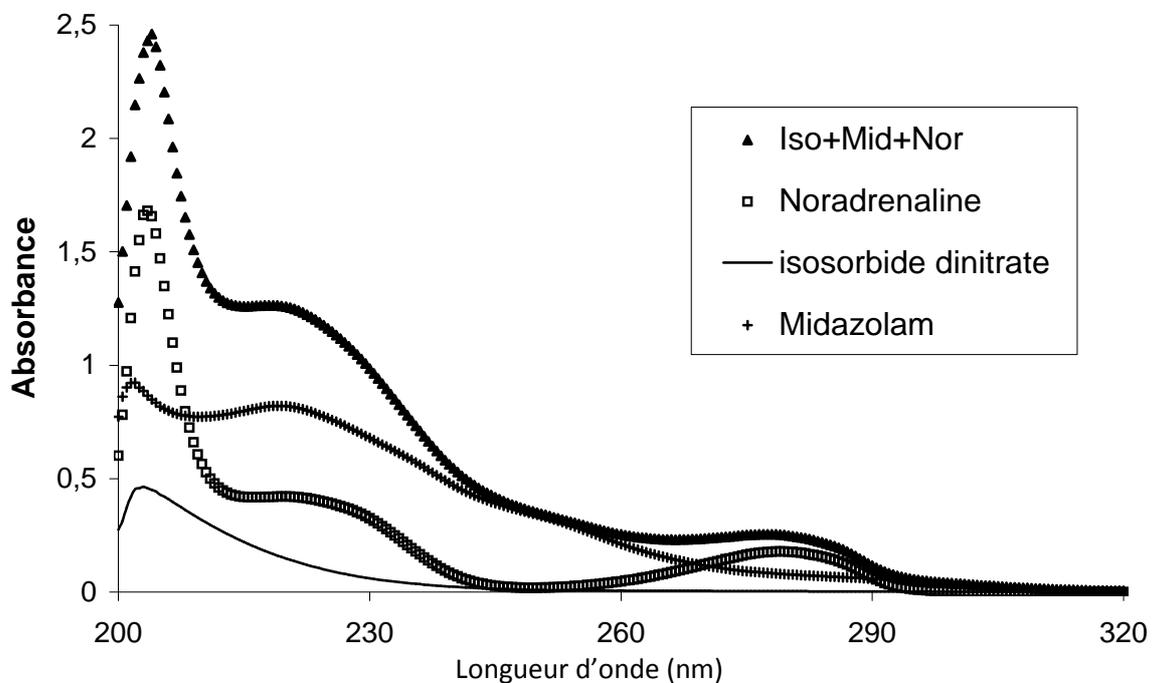


Figure 28 : Spectres d'absorption UV du dinitrate d'isosorbide ($10 \mu\text{g.ml}^{-1}$), du midazolam ($7,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$), de la noradrénaline ($20 \mu\text{g.ml}^{-1}$) et du mélange en solution NaCl 0,9%.

Comme le montre la figure 28, il y a un net chevauchement, notamment des valeurs d'absorbance maximales (ou overlap). Le chevauchement spectral de ces molécules empêche la résolution des mélanges par des mesures spectrophotométriques directes. Ainsi, une analyse univariée n'est pas

capable de résoudre la composition de mélanges, d'où l'utilisation de la technique PLS. Les conditions optimales de la PLS pour une estimation quantitative des composés ont été déterminées via un certain nombre d'expériences préliminaires.

Influence du pH

L'influence du pH du milieu sur le spectre pour chaque composé à une concentration constante (dinitrate d'isosorbide ($10 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), midazolam ($7,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) et noradrénaline ($20 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) en solution dans le NaCl 0,9 %) a été étudiée séparément. Cette étude a été réalisée sur une échelle de pH allant de 2 à 10.

Bien que des changements significatifs aient été observés sur le spectre du mélange (figure 29), la méthode analytique a été développée avec comme but l'évaluation des dispositifs médicaux en condition clinique. Dans ce contexte, l'expérimentation a été menée à un pH=4, le pH du mélange obtenu après reconstitution selon les recommandations cliniques.

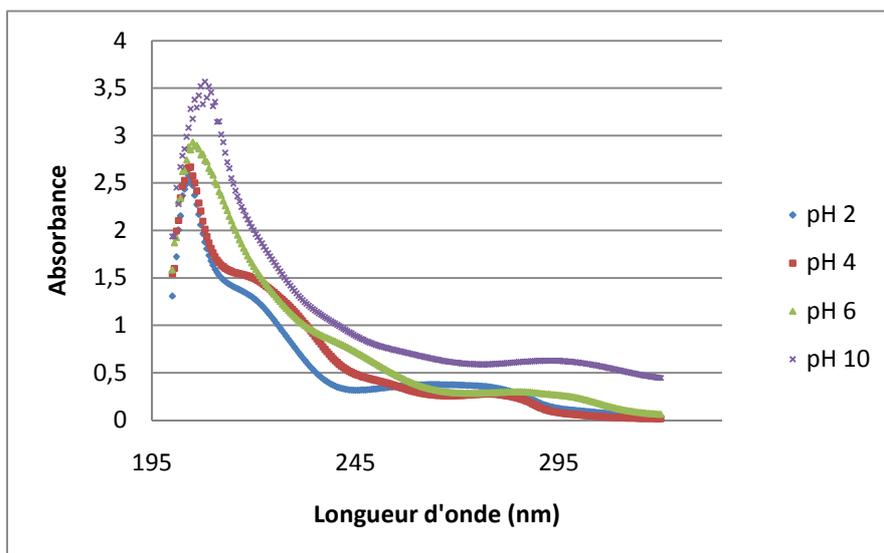


Figure 29 : Spectre d'absorption UV du dinitrate d'isosorbide ($10 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), midazolam ($7,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) et noradrénaline ($20 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) en solution de NaCl 0,9% dans un milieu de pH allant de 2 à 10.

Choix de la zone spectrale optimale

Par principe, l'utilisation de la région spectrale entière est possible au cours de l'analyse d'étalonnage multidimensionnel. Cependant, des régions indésirables qui ne contiennent pas d'information sur les analytes d'intérêt seraient alors incluses, ce qui introduirait un bruit de fond au modèle.

Plusieurs régions spectrales ont été testées (spectre complet entre 200 et 320 nm ; régions entre 220 et 320 nm, entre 200 et 300 nm et entre 220 et 300 nm) ; leur index Q^2_{cum} (qui doit être le plus élevé) a été comparé, pour permettre de sélectionner la région spectrale optimale, pour l'étalonnage.

La zone spectrale qui balaie de 220-300 nm est le modèle présentant l'index Q^2_{cum} le plus élevé (tableau X) est celle qui a été retenue.

Intérêt de la dérivation des spectres

L'intervalle de longueur d'onde ($\Delta\lambda$) utilisé pour dériver les spectres a été optimisé pour chacun des composés. Ainsi, $\Delta\lambda = 5$ nm a été considéré comme optimal car fournissant le meilleur rapport signal/bruit de fond pour l'ensemble des composés. La représentation graphique indique des données difficilement exploitables au-delà de 280 nm (figure 30).

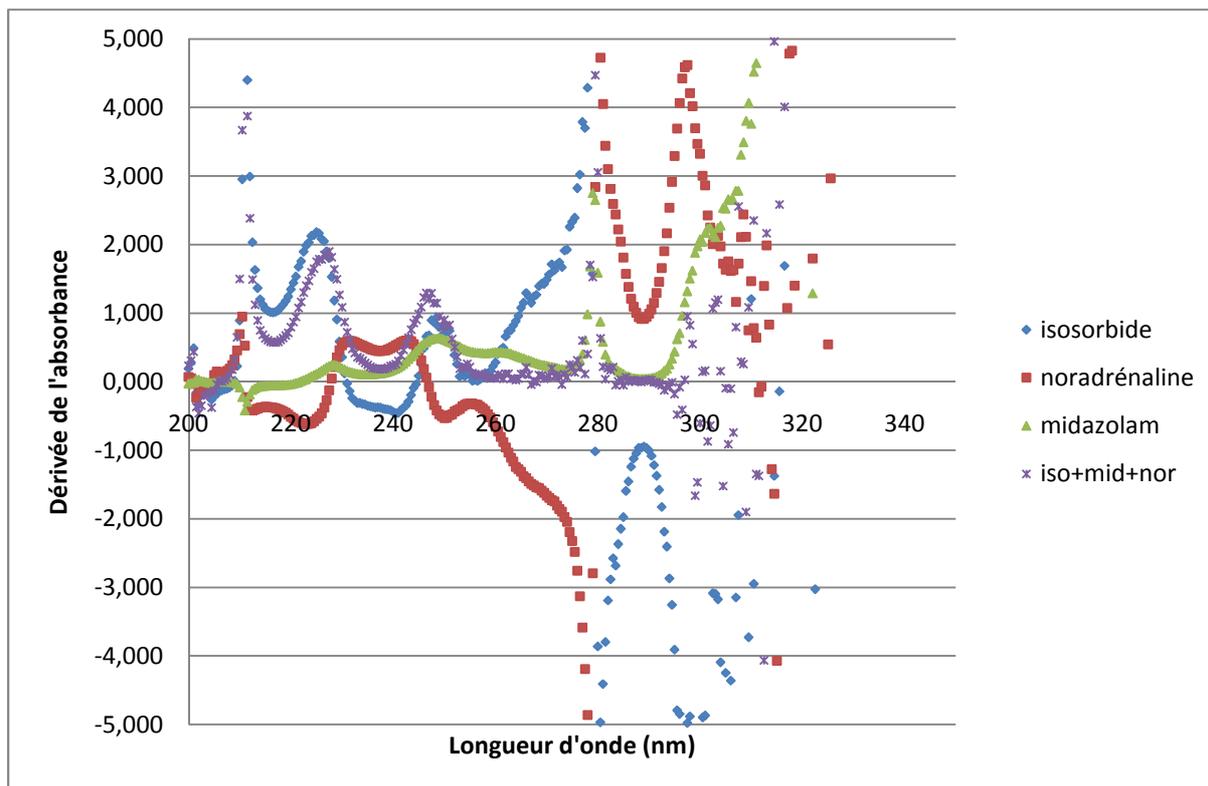


Figure 30 : Représentation de la dérivation (de premier ordre) du spectre de l'absorption UV du dinitrate d'isosorbide ($1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), midazolam ($1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) et noradrénaline ($1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) en solution NaCl 0,9%.

Aussi, la dérivation de premier ordre du spectre ne constitue pas un avantage pour le dosage des composés comparé au spectre UV classique, les résultats d'index Q^2_{cum} étant généralement plus faibles sur les régions spectrales (tableau X).

Longueur d'onde (nm)	Sans dérivation		Avec dérivation d'ordre 1	
	Nombre de composantes	Q^2_{cum}	Nombre de composantes	Q^2_{cum}
200- 320	7	0,9920	5	0,9879
200- 300	16	0,9971	11	0,9982
220- 320	11	0,9976	5	0,9760
220- 300	11	0,9989	6	0,9974

Tableau X : Index Q^2_{cum} obtenus avec les 4 échelles de longueurs d'onde.

Elimination des données aberrantes

Par rapport à l'écart-type pondéré par les concentrations, on note que l'aspect de la courbe se rapproche de l'aspect des VIP de chaque composante qui intervient dans la définition du modèle, notamment au niveau des deux pics à 210 et 280 nm (figure 31).

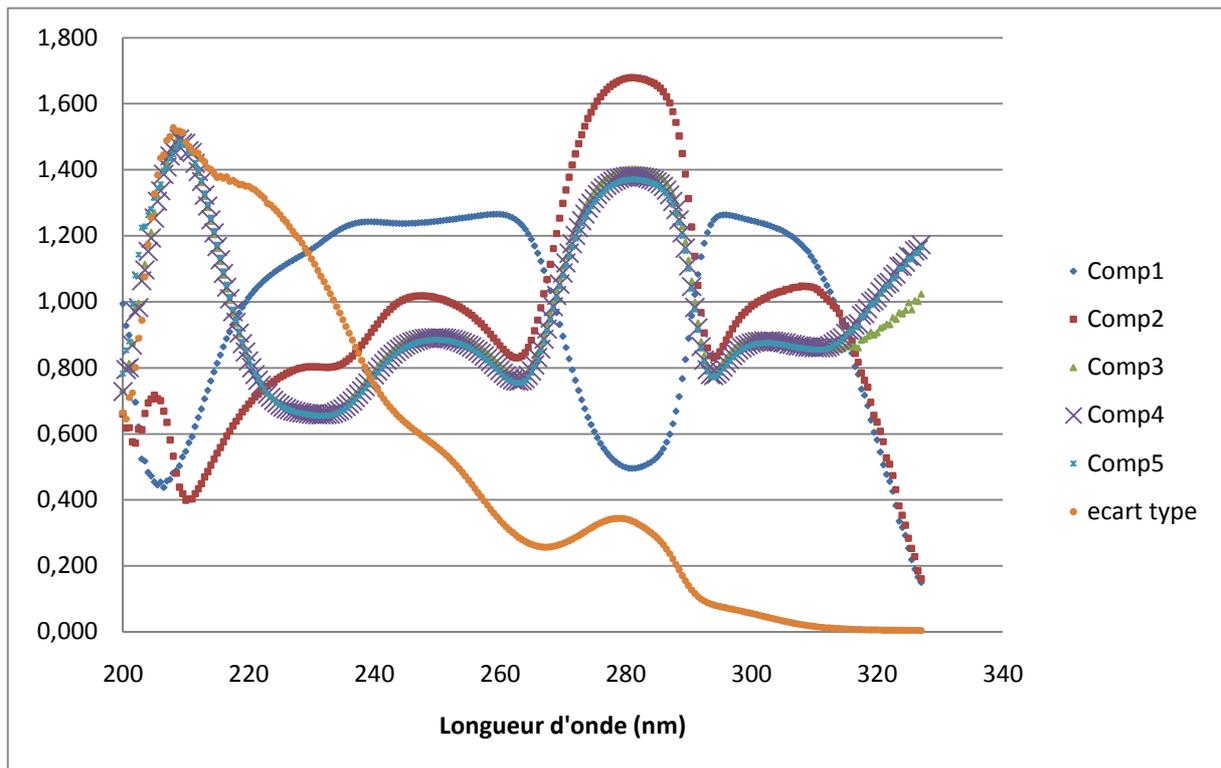


Figure 31 : Représentation de l'écart-type et des valeurs de l'importance de la variable dans la projection (ou en anglais « Variable Importance in the Projection » (VIP)) pour chaque composante, en fonction de la longueur d'onde.

Dans l'échelle de 220 à 300 nm, 119 VIP sont supérieurs à 0,8. La régression PLS a été établie uniquement avec ces données. Les résultats obtenus sont meilleurs avec ces données comparativement à l'inclusion de toutes les valeurs du spectre entre 220 et 300 nm (tableau XI).

Zone spectrale	Produit	R ²	RMCE
220-300 nm			
Toutes les λ	Dinitrate d'isosorbide	0,9998	0,2495
	Midazolam	0,9996	0,5231
	Noradrénaline	0,9999	0,0655
λ avec VIP > 0,8	Dinitrate d'isosorbide	0,9999	0,2170
	Midazolam	0,9997	0,4566
	Noradrénaline	0,9999	0,0631

Tableau XI : R² obtenus avec les données issues de l'ensemble du spectre et avec celles sélectionnées (dont le VIP pour la longueur d'onde spécifique est supérieur à 0,8)

Les données dans le domaine de longueur d'onde de 220 à 300 nm sont considérées optimales avec un index Q²cum similaire (0,998) mais avec un meilleur R² et RMCE pour chaque composé (tableau XI précédent).

Validation de la méthode multivariée

Résolution de mélanges ternaires par application de la PLS

La régression PLS est l'outil privilégié de l'étalonnage multidimensionnel puisque cette méthode permet de prendre en compte un très grand nombre de variables observées (longueurs d'onde) corrélées entre elles, sur un échantillon de petite taille. La première étape dans la détermination dans les mélanges de la quantité du dinitrate d'isosorbide, du midazolam et de la noradrénaline, implique de construire une matrice d'étalonnage. L'étalonnage multidimensionnel requiert la définition d'un plan d'expérience afin de fournir les meilleures prédictions.

Le protocole d'étalonnage comprenait initialement des solutions de chacun des composés pour s'assurer de retrouver le spectre spécifique de chaque composé, puis dans un second temps comprenait 48 solutions standards pour les déterminations des mélanges binaires (tableau XIIa) et 7

solutions pour les déterminations des mélanges ternaires, avec la concentration de chacun des composés en solution comprise entre 6,67 et 33,33 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour le dinitrate d'isosorbide, 0,83 et 7,50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour le midazolam et entre 3,33 et 23,33 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour la noradrénaline (tableau XIIb). Ces 55 mélanges servent à définir le modèle.

Mélange	Dinitrate d'isosorbide ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	Midazolam ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	Noradrénaline ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)
1	60	80	
2	30	80	
3	20	80	
4	5	80	
5	60	50	
6	30	50	
7	20	50	
8	5	50	
9	60	30	
10	30	30	
11	20	30	
12	5	30	
13	60	10	
14	30	10	
15	20	10	
16	5	10	
17	60		20
18	30		20
19	20		20
20	5		20
21	60		12,5
22	30		12,5
23	20		12,5
24	5		12,5
25	60		7,5
26	30		7,5
27	20		7,5
28	5		7,5
29	60		2,5
30	30		2,5
31	20		2,5
32	5		2,5
33		80	20
34		80	12,5
35		80	7,5
36		80	2,5
37		50	20
38		50	12,5
39		50	7,5
40		50	2,5
41		30	20
42		30	12,5
43		30	7,5
44		30	2,5
45		10	20
46		10	12,5
47		10	7,5
48		10	2,5

Tableau XIIa : Composition des échantillons préparés dans des mélanges binaires utilisés lors de l'étalonnage.

Mélange	Dinitrate d'isosorbide ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Midazolam ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Noradrénaline ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)
49	6,67	4,17	23,33
50	10	7,50	20
51	26,67	4,17	13,33
52	16,67	0,83	13,33
53	20	3,33	11,67
54	30	1,67	3,33
55	33,33	6,67	1,67

Tableau XIIIb : Composition des échantillons préparés dans des mélanges ternaires utilisés lors de l'étalonnage.

Dans le modèle ainsi constitué, on note que les DModX pour les variables explicatives sont inférieurs à la limite définie, excepté pour deux valeurs (figure 32) ; les concentrations ont donc été correctement choisies pour la définition du modèle.

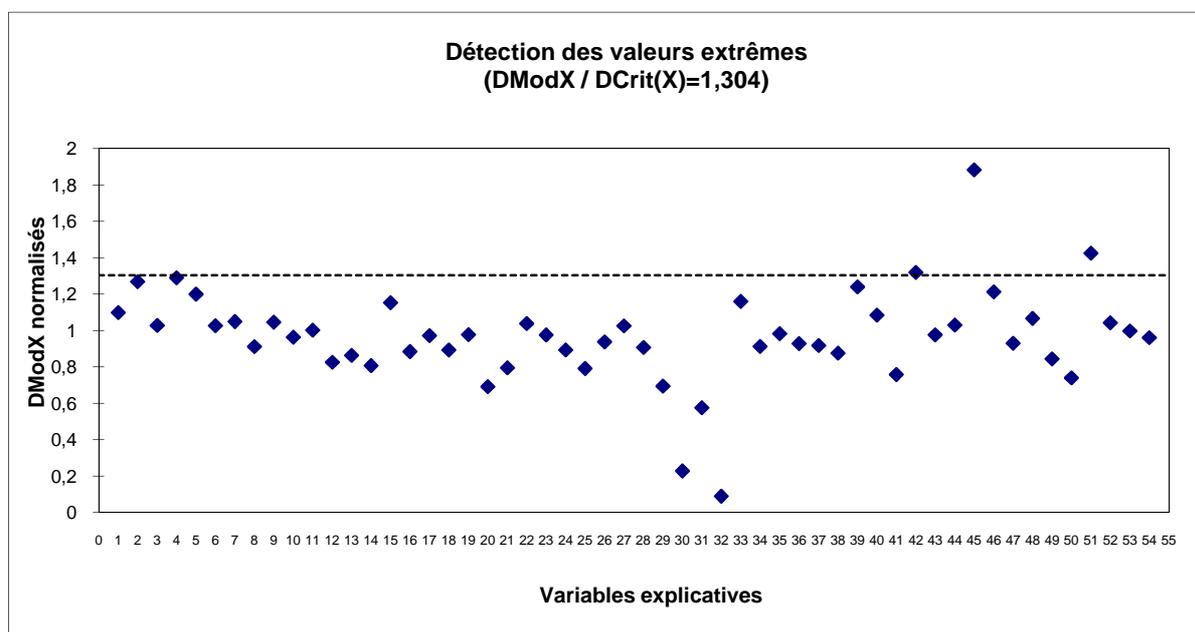


Figure 32 : Représentation du DModX pour chaque numéro d'échantillon (variable explicative), dans le modèle défini à partir de ces échantillons.

Etude de recouvrement – validation croisée

Cette étude a été réalisée sur des préparations qui contiennent 8 mélanges ternaires de dinitrate d'isosorbide, de midazolam et de noradrénaline. Les concentrations prédites obtenues pour chaque composé en appliquant la méthode PLS à ces 8 mélanges ternaires sont données dans le tableau XIII.

Mélange	Concentration réelle			Concentration prédite		
	Isosorbide ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Midazolam ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Noradrénaline ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Isosorbide ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Midazolam ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Noradrénaline ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)
1	23,33	5,83	23,33	22,66	4,17	23,50
2	3,33	5,83	26,66	3,11	5,83	27,00
3	20	8,33	11,66	21,26	8,54	11,53
4	23,33	3,33	10	23,49	3,29	9,81
5	26,66	5,00	6,66	26,15	4,97	6,59
6	16,66	4,16	11,66	16,96	4,13	11,76
7	30	8,33	13,33	30,14	8,46	13,23
8	16,66	3,33	26,66	17,19	3,27	27,06

Tableau XIII : Composition d'échantillons préparés de mélanges ternaires et concentrations prédites obtenues par application de la méthode PLS.

Le pourcentage de recouvrement a aussi été calculé pour chaque composé en appliquant la régression PLS aux mélanges ternaires. L'erreur prédictive d'un seul composé dans le mélange est

calculée sous forme de RMCE. Les résultats obtenus à partir du modèle construit pour la détermination simultanée des composés dans le mélange ternaire sont représentés dans la figure 33 suivante.

Il peut être remarqué une très bonne concordance entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites pour les trois analytes, avec un pourcentage de recouvrement compris entre 99,5 et 101 %.

Les concentrations connues de tous les échantillons testés dans la procédure de prédiction ont été comparées avec les concentrations prédites dans les modèles construits. Les équations et r^2 ont été définis avec les concentrations prédites *versus* réelles. Le bon recouvrement est validé avec une pente de l'équation de 1,004, et un coefficient de corrélation r^2 de 0,996 au plus bas.

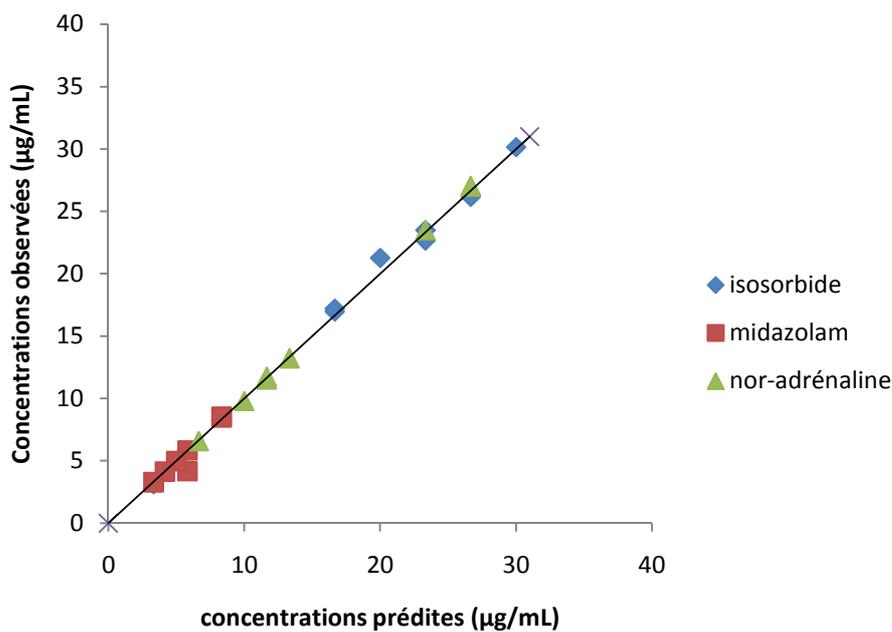


Figure 33 : Représentation des concentrations prédites versus les concentrations observées.

Limites de détection et de quantification

Il a été déterminé les principales caractéristiques de la méthode de quantification. La méthode choisie se réfère au calcul du signal de l'analyte par réseau, développé par ailleurs (Lorber, Faber et al. 1997).

La sensibilité est définie par :

$$SEN = 1/\|b\| = \|NAS\| \quad \text{Eq. 45}$$

Où $\|b\|$ est la norme du vecteur de régression par rapport au vecteur-réponse.

La selectivité est définie telle que :

$$SEL = \|NAS\|/\|x\| \quad \text{Eq. 46}$$

où $\|x\|$ est le spectre contenant l'analyte d'intérêt.

La sensibilité analytique γ peut être définie en analogie à une méthode de calibration univariée :

$$\gamma = SEN/\|\varepsilon\| \quad \text{Eq. 47}$$

où $\|\varepsilon\|$ est la norme de l'erreur instrumentale estimée à partir de l'écart type des résidus de spectre.

La limite de détection (LDD) et la limite de quantification (LDQ) des différents composés ont été calculées à partir de l'écart-type à l'intersection et la pente de la régression linéaire des points de la concentration réelle versus concentration prédite, en utilisant les formules suivantes (ICH Guideline Q2B, 2005) :

$$LDD = 3,3 \times \text{écart-type/pente} \quad \text{Eq. 48}$$

$$LDQ = 10 \times \text{écart-type/pente.} \quad \text{Eq. 49}$$

Les résultats sont présentés dans le tableau récapitulatif XIV.

	R ²	PRESS	Moyenne de recouvrement (%)	Sensibilité	Sélectivité	γ (μg.ml ⁻¹)	LDD (μg.ml ⁻¹)	LDQ (μg.ml ⁻¹)	RMCE
Isosorbide dinitrate	0,9998	2,7611	99,67 ± 1,23	1,930	0,075	6,073	0,494	1,11	0,2170
Midazolam	0,9996	2,8236	100,73 ± 4,60	1,278	0,189	59,121	0,051	0,153	0,4566
Noradrénaline	0,9999	0,3824	100,57 ± 1,54	0,302	0,018	4,023	0,746	2,46	0,0631

Tableau XIV : Récapitulatif des statistiques de corrélation entre les valeurs prédites, *versus* les valeurs réelles et des données de validation de la méthode spectrophotométrique UV PLS ; PRESS : PRredicted Error Sum of Squares (somme des carrés des erreurs prédites) ; γ : sensibilité analytique ; LDD : limite de détection ; LDQ : limite de quantification ; RMCE : Racine carrée de la Moyenne du Carré des Erreurs.

Les concentrations rencontrées dans le cadre de l'application sont largement plus élevées que la LDQ et permettent donc d'envisager l'utilisation de cette méthode.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale (Secq, Lannoy et al. 2009) :

Secq, A., D. Lannoy, S. Dewulf, C. Barthélémy, B. Décaudin and P. Odou (2009). "Simultaneous determination of isosorbide dinitrate, midazolam and noradrenaline in isotonic saline solution by UV spectrophotometry and partial least square regression analysis." EJHP Science 15(2): 36-43.

Partie II- Application aux dispositifs médicaux de perfusion

I- Application aux montages complexes de perfusion : expérimentation

in vitro

La multi-perfusion, définie comme l'administration simultanée de plusieurs médicaments injectables, peut se faire par une voie veineuse unique. On parle alors de montages complexes de perfusion.

Objectifs

Le but de cette étude était de comprendre l'influence des caractéristiques de montages complexes de perfusion, en l'occurrence le volume résiduel et la présence d'une valve anti-retour, sur la cinétique de délivrance de chacun des produits en sortie de tubulure, lors de perfusion multiple. L'objectif principal était d'étudier la capacité d'un dispositif de multi-perfusion à prévenir les imprécisions en termes de principe actif délivré (délai, débit anormalement rétrograde et bolus).

Matériels et méthodes

Produits

Dans ce travail, 3 médicaments ont été perfusés simultanément: la noradrénaline (A) (noradrénaline[®], Merck Générique, Lyon, France), le midazolam (B) (Hypnovel[®], Roche, Neuilly-sur-Seine, France), et le dinitrate d'isosorbide (C) (Risordan[®], Sanofi-Aventis, Paris, France). Tous les médicaments ont été utilisés directement sous forme de préparation commerciale. Une solution saline isotonique (NaCl 0,9%, Maco Pharma, France) a été utilisée pour préparer les dilutions. Les solutions finales de médicaments ont été préparées dans des seringues de 50 ml (Pentaferte, Villeparisis, France) à des concentrations pour A de 276 µg/ml, pour B de 125 µg/ml et pour C de

1000 µg/ml. Il n'y avait pas interactions physico-chimiques décrites entre ces trois médicaments et avec les matériaux des dispositifs. Ces médicaments ont été choisis en raison de la capacité d'analyse des concentrations du principe actif dans la multi-perfusion. Ils sont utilisés comme marqueur de l'administration de médicaments, et pourraient être remplacés par d'autres produits. La solution saline utilisée comme fluide d'hydratation est le NaCl 0,9% (1 litre, Maco Pharma, Tourcoing, France).

Dispositifs testés

Les trois médicaments ont été perfusés au moyen de pousse-seringues (Pilote A2, Fresenius Vial, France; précision du débit de $\pm 1\%$ sur le mécanisme d'entraînement et de $\pm 2\%$ avec les seringues) connectés à un montage complexe de perfusion comprenant un fluide d'hydratation administré par gravité. Cette évaluation porte sur l'influence de deux dispositifs de perfusion par gravité (pour le fluide d'hydratation) différents : un standard (M2) et un optimisé (M5) (tous deux provenant de Doran International, Toussieu, France). Ces deux dispositifs de perfusion présentent un diamètre interne similaire (2,8 mm) et sont composés des mêmes matériaux. M2 et M5 diffèrent par la longueur, la présence et la position de la valve anti-reflux (VAR) et le volume résiduel (V). Le volume résiduel est défini comme le volume interne de la tubulure d'administration du site de connexion des médicaments jusqu'à l'extrémité du tube. Les composants du M2 ont été : un perforateur avec prise d'air refermable, une chambre compte-gouttes, une rampe avec 3 robinets à 130 cm de l'extrémité distale (côté du patient) ($V = 8,01$ ml) et deux robinets à 3 voies à 100 cm de l'extrémité distale ($V = 6,16$ ml) (Figure 34). Les composants du M5 ont été : un perforateur avec prise d'air incorporée, une chambre compte-gouttes, deux robinets à 3 voies à 110 cm de l'extrémité distale ($V = 6,39$ ml), une VAR et deux connecteurs flexibles de faible volume résiduel (CFFVR) à l'extrémité distale ($V = 0,046$ ml) (Figure 34). Les caractéristiques importantes de ces dispositifs sont présentées dans le tableau XV.

M2

M5

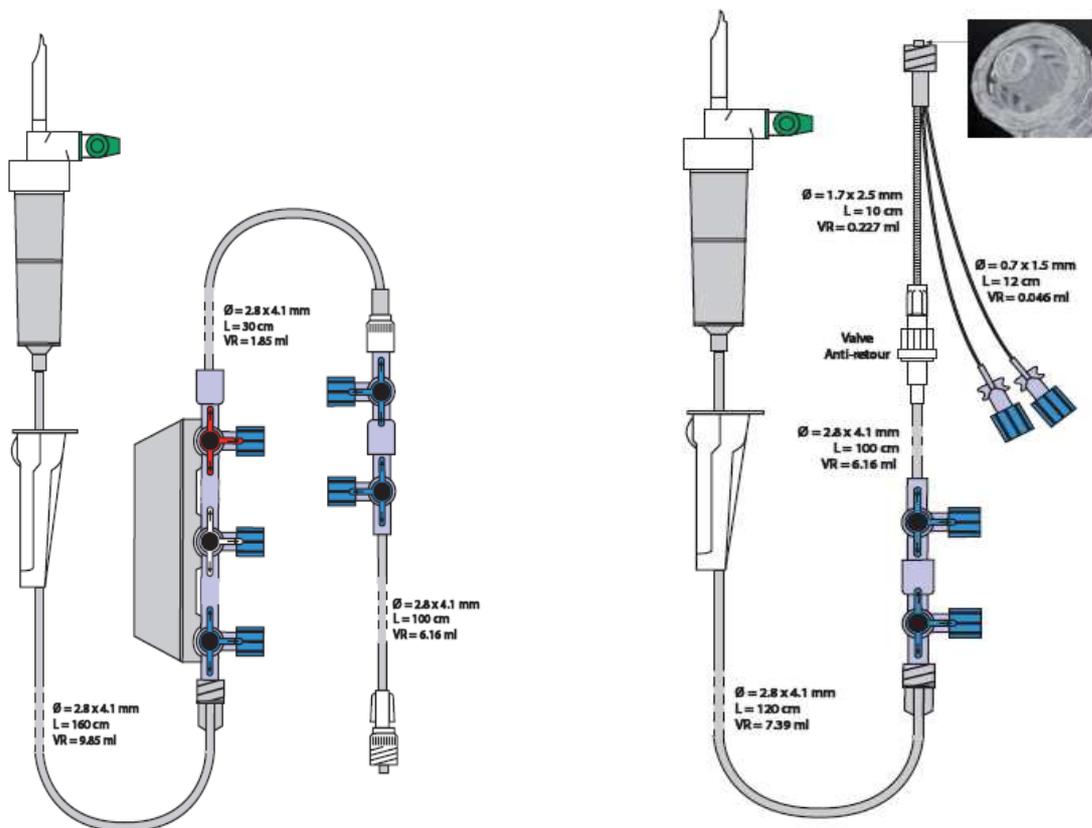


Figure 34 : Schéma des montages employés dans le cadre de l'étude, avec leurs principales caractéristiques techniques. VR : volume résiduel.

	Accès distal			Accès médian			Accès proximal		
	Type d'accès	Distance de l'extrémité distale (cm)	Volume résiduel jusqu'à l'extrémité distale (mL)	Type d'accès	Distance de l'extrémité distale (cm)	Volume résiduel jusqu'à l'extrémité distale (mL)	Type d'accès	Distance de l'extrémité distale (cm)	Volume résiduel jusqu'à l'extrémité distale (mL)
M2	Robinet 3 voies	100	6,16	Robinet 3 voies	130	8,01	Rampe de 3 robinets	130	8,01
M5	CFFVR+VAR	12	0,046	Robinet 3 voies	110	6,39	Robinet 3 voies	110	6,39

Tableau XV : Présentation des dispositifs employés. CFFVR : connecteurs flexibles de faible volume résiduel ; VAR : valve anti-retour.

Pour chaque expérience, une nouvelle poche souple de 1 litre de NaCl 0,9% a été utilisée, suspendue à une hauteur de 80 cm au-dessus du cathéter. Il a été vérifié l'absence d'obstruction indésirable de la ligne de perfusion. Un cathéter de polyuréthane de diamètre externe de 18G (Sendal, Saint-Genis-Laval, France) a été ajouté à l'extrémité distale de chaque appareil.

Paramètres d'interprétation

Pour comparer les différents systèmes, quatre paramètres ont été évalués.

La cinétique de délivrance de médicament, ou débit massique pour chaque médicament (exprimé en $\mu\text{g}/\text{min}$) est défini comme la quantité de médicament délivrée au patient, en sortie de cathéter, par unité de temps. La figure 35 montre le débit massique de médicaments après le démarrage du pousse-seringue. Ce paramètre est déterminé à partir de la concentration du médicament mesurée dans les échantillons collectés à la sortie du cathéter.

La valeur au plateau du débit massique de chaque médicament (exprimé en $\mu\text{g}/\text{min}$) est définie comme la quantité moyenne de médicament administré au patient par unité de temps à l'état d'équilibre. Par exemple, pour une concentration de 10 mg/mL et un débit de 5 mL/min, la valeur au plateau du débit massique est égale à $10 \times 5 = 50 \text{ mg}/\text{min}$ à l'état d'équilibre.

Afin d'évaluer l'évolution de la quantité de médicament administrée au patient après le début ou le changement de débit, l'efficacité de changement de débit (FCE – *flow change efficiency*, en %), a été utilisée pour comparer les résultats des différents montages. Le FCE est obtenu en divisant l'aire sous la courbe du débit massique expérimental en fonction du temps par l'aire sous la courbe du débit massique attendu en fonction du temps. Ce paramètre est calculé pour chaque intervalle de 5 minutes après le début de la perfusion. (Figure 35). Le FCE a été calculé toutes les cinq minutes après le début de la perfusion de médicaments. Ainsi la figure 36 montre FCE (5-10min).

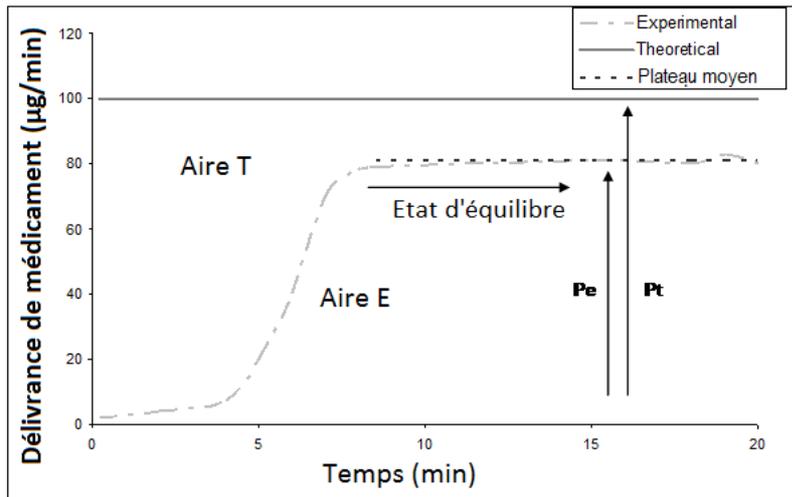


Figure 35 : Définition des paramètres évalués. Le FCE (en %) est calculé à partir du rapport entre l'aire sous la courbe expérimentale du débit massique (Aire E) et l'aire sous la courbe théorique (Aire T). $R_{Pe/Pt}$ est le rapport entre la valeur au plateau de débit massique expérimental sur la valeur au plateau de débit massique théorique.

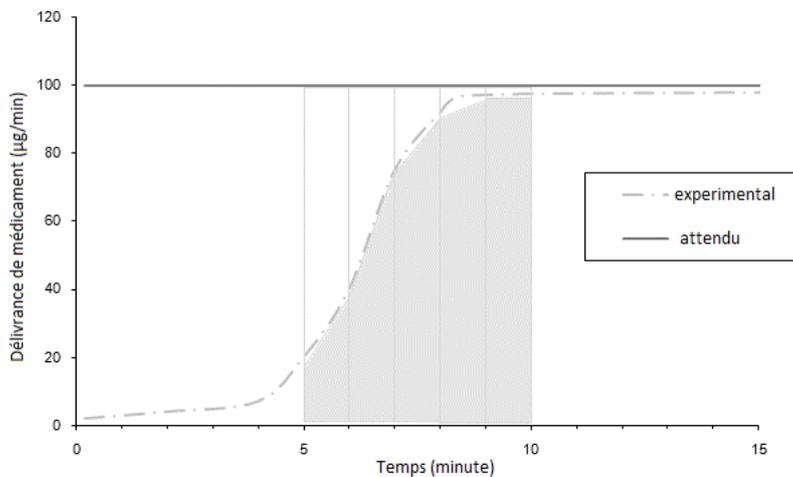


Figure 36 : Définition et représentation du FCE. Le FCE est calculé comme étant le rapport entre aire sous la courbe du débit massique expérimental (en gris clair) divisé par l'aire sous la courbe du débit massique instantané théorique (en gris clair + en blanc). Les valeurs de FCE sont fournies en moyenne \pm écart type sur une période de 5 minutes à différents intervalles de temps après le démarrage de la perfusion de noradrénaline (le FCE(5-10 min) est indiqué sur la figure).

Le FCE illustre la capacité du dispositif de perfusion à fournir la quantité prévue de médicament au patient.

Pour évaluer l'impact des dispositifs de perfusion sur la valeur au plateau du débit massique, le rapport de cette valeur sur celle théorique ($R_{Pe/Pt}$, en %) a été calculé (Figure 35). $R_{Pe/Pt}$ illustre la capacité avec laquelle le dispositif de perfusion est capable d'atteindre la valeur théorique au plateau du débit massique. Une valeur inférieure à 100% signifie qu'à l'équilibre, la quantité de médicament administrée au patient est inférieure à celle attendue, probablement du fait d'un reflux à travers le dispositif de perfusion. Par conséquent, un $R_{Pe/Pt}$ de 100% signifie que le dispositif de perfusion empêche le reflux du médicament dans la tubulure.

Protocole d'essai

Le protocole expérimental a été conçu afin d'évaluer l'impact des montages complexes de perfusion sur le débit massique au cours de la perfusion simultanée de plusieurs produits. L'essai a été effectué en deux étapes, la première pour quantifier d'éventuelles différences pour le débit massique entre les dispositifs M2 et M5 et la seconde pour observer si ces différences restaient les mêmes lorsque les débits variaient dans le temps.

Première étape: Evolution de la délivrance de produit au cours de l'utilisation de montages complexes de perfusion

Cette expérience a évalué l'efficacité des caractéristiques de M2 et M5 sur le débit massique des médicaments et sur le FCE (figure 37). La multi-perfusion des trois médicaments en même temps qu'une solution saline isotonique (fluide d'hydratation) a été réalisée avec M2 et M5. Le débit du fluide d'hydratation était fixé à 90 mL/h tout au long de l'expérience, et vérifié toutes les 15 minutes au niveau de la chambre compte-gouttes. À T_0 , le premier médicament (C) (1000 µg/ml) a été perfusé à un débit de 15 ml/h pendant 15 minutes, puis à 10 ml/h pendant 10 minutes et à 7 ml/h jusqu'à la

fin. A $T_{0+95 \text{ minutes}}$, la perfusion du deuxième médicament (B) (125 $\mu\text{g/ml}$) a été démarrée à un débit de 7 mL/h jusqu'à la fin. A $T_{0+155 \text{ minutes}}$, la perfusion du troisième médicament (A) (276 $\mu\text{g/ml}$) a été démarrée à une vitesse de perfusion de 7 mL/h jusqu'à la fin. C a été perfusé via l'accès proximal, B via l'accès médian et A via l'accès distal (côté du patient). Les échantillons ont été recueillis à la sortie du cathéter toutes les 30 secondes pendant les 10 premières minutes après le début de chaque perfusion puis toutes les 2 minutes. Le temps total de l'expérience était de 220 minutes. Cinq essais ont été réalisés pour chaque dispositif de perfusion, M2 et M5.

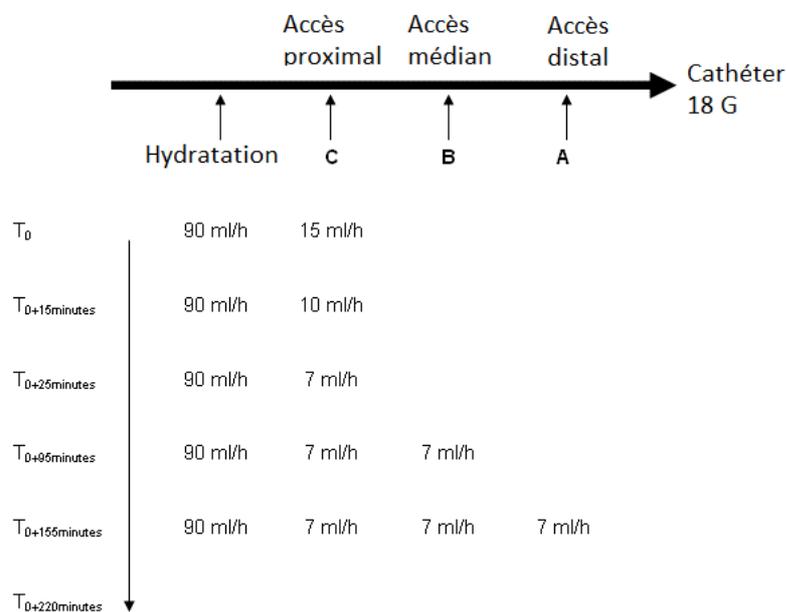


Figure 37 : Protocole expérimental mis en œuvre lors de la première étape, indiquant les débits, les accès et la chronologie employés.

Deuxième étape : Etude de l'influence des propriétés des dispositifs de multi-perfusion sur la délivrance de principe actif lors de changement de débit

Il a été comparé les débits massiques et les FCE obtenus avec M2, par rapport à M5 lors du changement de débit du médicament A alors que les débits des autres produits restent constants (figure 38). La perfusion de médicament A commence à T_0 , 30 minutes après le début de

l'hydratation (90 mL/h), alors que les produits C et B sont tous deux à un débit de 7 ml / h. À T_0 , le médicament A (276 $\mu\text{g}/\text{ml}$) est perfusé à un débit de 7 ml/h ; à $T_{0+10 \text{ minutes}}$, le débit de A passe à 11 mL/h et à $T_{0+20 \text{ minutes}}$, à 14 ml / h. A $T_{0+30 \text{ minutes}}$, le débit du médicament A diminue à 11 ml/h et à $T_{0+40 \text{ minutes}}$, à 7 ml / h. Les échantillons ont été recueillis à la sortie du cathéter toutes les 30 secondes. Cinq essais ont été réalisés pour chaque dispositif de perfusion, M2 et M5.

Pour les deux étapes, les échantillons ont été immédiatement analysés en utilisant la méthode d'analyse UV par PLS décrite précédemment.

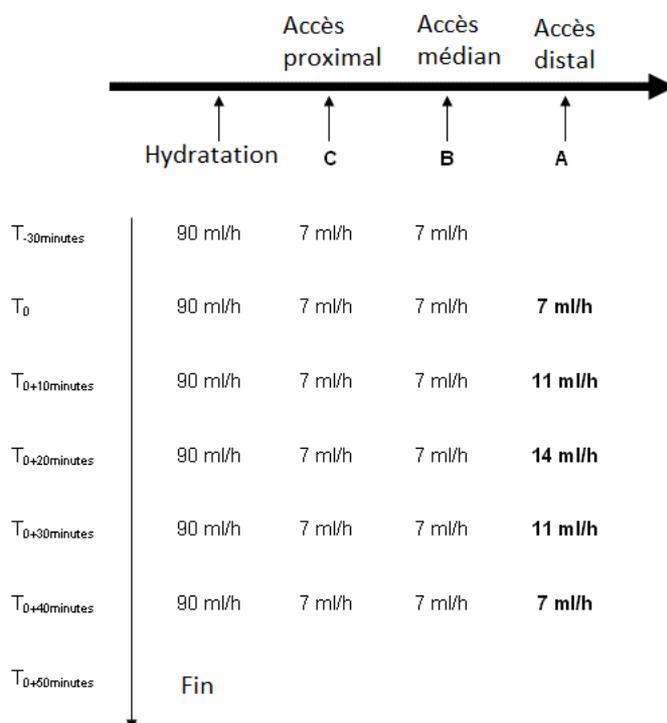


Figure 38 : Expérience lors de la deuxième étape, indiquant les débits, les accès et la chronologie employés.

Analyse statistique

Une analyse des quantités de médicament délivrées, des valeurs de $R_{\text{Pexp/Pt}}$ et du FCE est réalisée par des tests statistiques non paramétriques appropriés (Mann-Whitney), réalisés à l'aide du logiciel

XLSTAT version 2007.5 (Addinsoft, USA). Le seuil de significativité est défini pour un risque de première espèce de 5%. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type.

Résultats et discussion

Première étape

Il n'est pas retrouvé de différence significative de débit massique pour les médicaments C et B entre les dispositifs de perfusion (Figures 39 et 40).

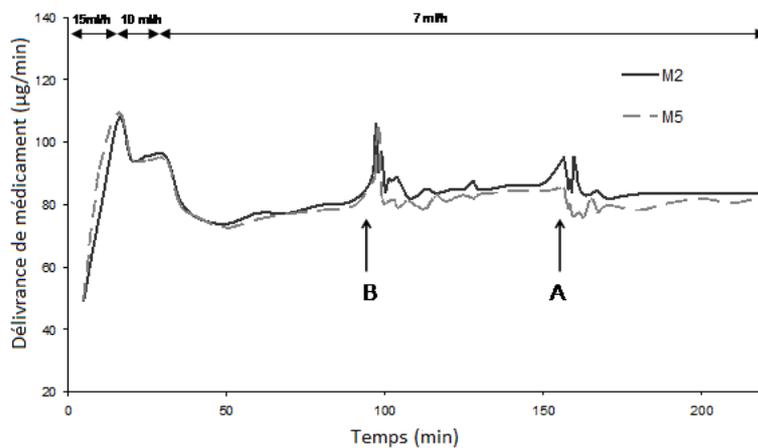


Figure 39 : Evolution de la cinétique de délivrance du produit C au cours de la première étape.

Le même comportement est retrouvé pour les deux dispositifs, à savoir un retard de démarrage de quelques minutes et lors du changement de débit. Il n'est pas retrouvé de différence significative de comportement quel que soit le dispositif concernant le débit massique. Une perturbation transitoire du débit massique de C est retrouvée au démarrage de la substance B et A, avec notamment des bolus non désirés pour le dispositif M2.

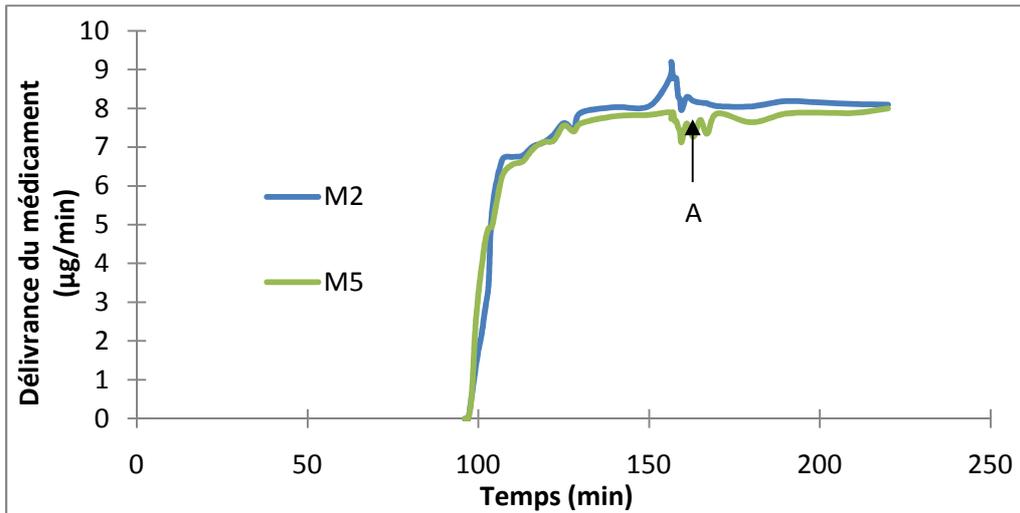


Figure 40 : Evolution de la cinétique de délivrance de la substance B au cours de la première étape.

Le démarrage des perfusions de B et A provoque des perturbations transitoires de la délivrance du principe actif C qui sont perceptibles avec les deux dispositifs M2 et M5 (Figure 40).

Le démarrage du principe actif A induit un bolus non désiré des substances B et C avec le dispositif M2, mais pas avec M5.

L'analyse du débit massique de la substance A montre de larges différences de comportement entre les deux dispositifs, au cours des 6 premières minutes (Figure 41).

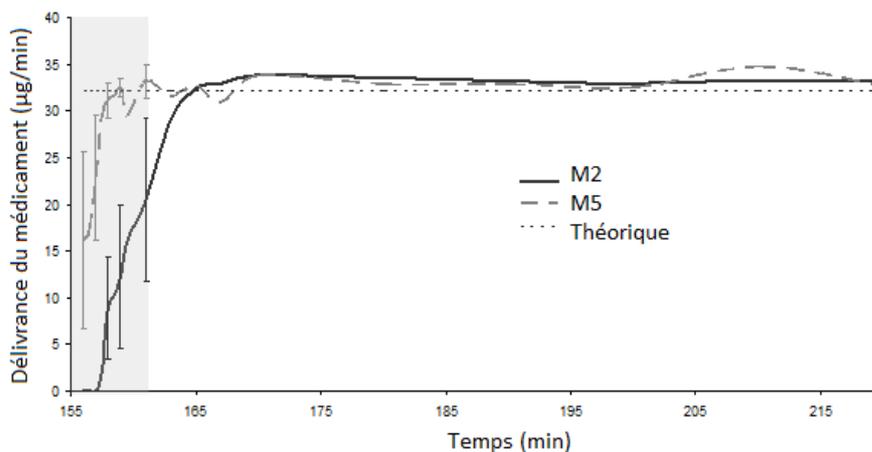


Figure 41 : Evolution du débit massique de la substance A au cours de l'expérience de multi-perfusion. La zone grisée est la période durant laquelle la délivrance de la substance A est

significativement différente entre les deux dispositifs ($p < 0,05$). Le temps pour atteindre la valeur à l'équilibre est supérieur lorsqu'on utilise le dispositif M2, comparativement à M5.

Le temps pour atteindre la valeur de plateau de débit massique a été plus long avec le dispositif M2 par rapport au M5. L'analyse du FCE de la substance A retrouve des différences significatives entre les dispositifs M2 et M5 pendant les dix premières minutes après le début de la perfusion (Figure 42).

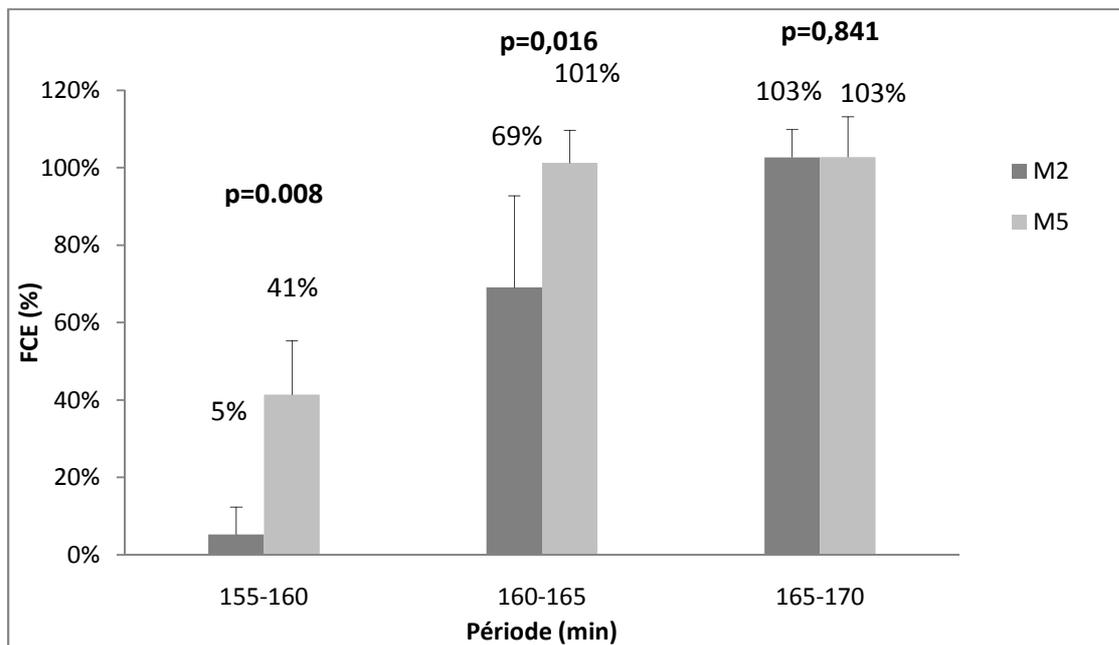


Figure 42 : FCE de la substance A en fonction du dispositif de perfusion (première étape). Le FCE illustre la capacité du dispositif à délivrer au patient la quantité attendue.

M5 a donné une plus grande FCE que M2 : 7,9 fois après 5 minutes ($p = 0,008$), 1,47 fois après 10 minutes ($p = 0,016$) ; cette différence n'était plus significative après 15 minutes de perfusion ($p = 0,841$). Ces résultats ont montré que le faible volume résiduel des connecteurs de M5 a permis d'atteindre un plateau de débit massique plus rapidement après le début de la perfusion de médicaments par rapport au dispositif de perfusion ayant le plus grand volume résiduel.

Deuxième étape

Les variations de débit massique de A ont été plus rapides avec M5 qu'avec M2. En utilisant M5, le médicament A atteint une valeur de plateau du débit massique plus rapidement et la valeur de ce plateau a été supérieure à celle obtenue avec M2. À chaque changement de débit, l'analyse de la cinétique de délivrance pour la substance A montre des différences significatives entre les M2 et M5 pendant environ les cinq premières minutes. Les résultats ont été similaires quand le débit était augmenté ou diminué (Figure 43).

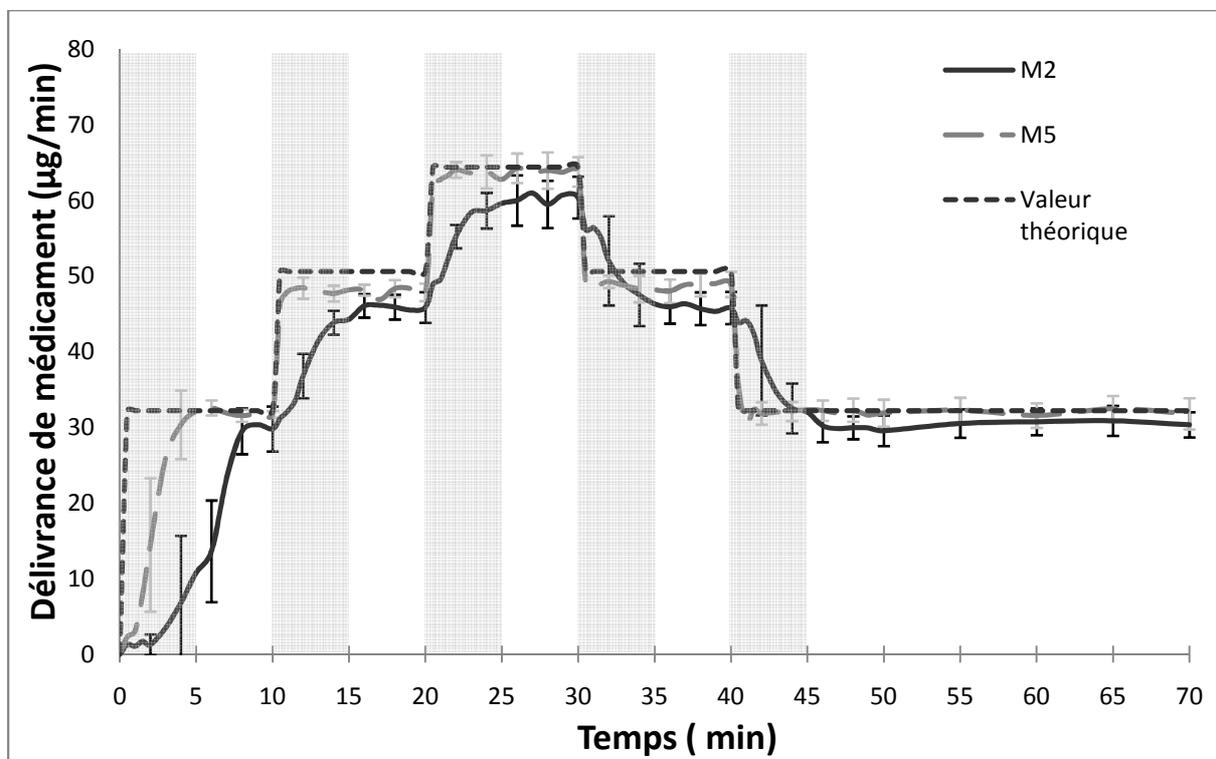


Figure 43 : Évolution au cours du temps des concentrations de noradrénaline administrée au niveau de l'accès proximal, avec variation de débit pour les 2 systèmes testés.

Les valeurs moyennes de $R_{pe/Pt}$ obtenues à partir des données recueillies au cours des dix premières minutes après le changement de débit ont été significativement plus élevées avec M5 comparativement à M2 (99,6% vs 92,4%, $p < 0,0001$) (Figure 44).

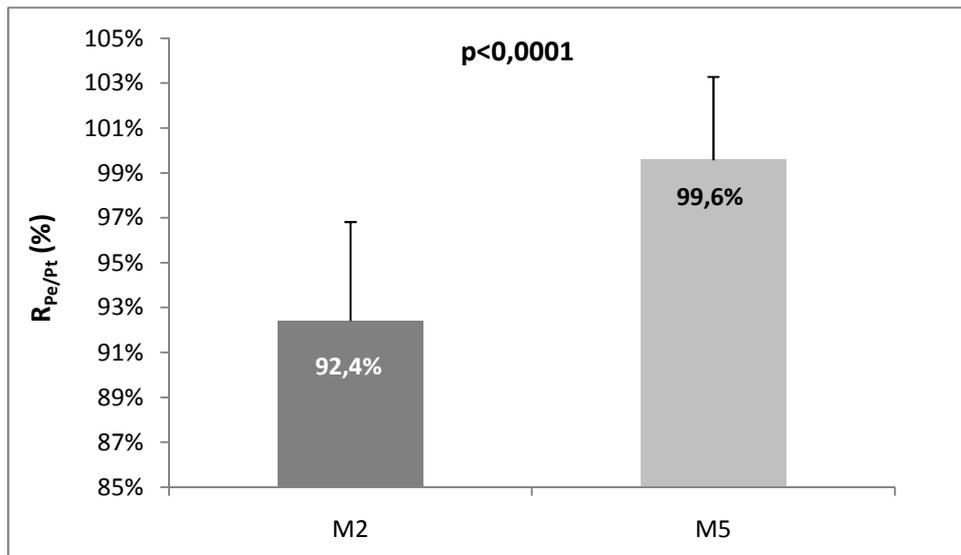


Figure 44 : $R_{pe/Pt}$ de la substance A, en fonction du dispositif de perfusion, au cours des 10 premières minutes après un changement de débit. Dans nos conditions, la présence d'une valve anti-retour au niveau du robinet génère une valeur de débit massique au plateau supérieure de 8% comparativement à une situation où il n'y en a pas.

Discussion – Conclusion

À notre connaissance, cette étude *in vitro* est la première visant à quantifier l'impact de l'utilisation des montages complexes de perfusion sur le débit massique des médicaments perfusés. Nous avons constaté que le débit massique de médicaments n'est pas stable à la sortie de la tubulure lors de l'utilisation des montages complexes de perfusion.

Nous avons vu précédemment que de nombreuses études ont retrouvé de larges variations de débit par gravité, et que les fluctuations *in vivo* étaient plus importantes que celles *in vitro*, et n'étaient pas corrélés (Flack and Whyte 1974; Ziser, Feezor et al. 1979; Crass and Vance 1985). Ainsi Crass (Crass and Vance 1985) a retrouvé une différence moyenne de 33,6% entre le volume de fluide désiré et celui qui a été mesuré à un débit fixé de 150 mL/h sur une période considérée. L'originalité de notre travail a consisté à essayer d'élucider des variations de délivrance de principe actif, même avec des

pousse-seringues (à des débits considérés comme constants) lorsqu'ils sont utilisés simultanément dans des montages complexes de perfusion avec différents volumes résiduels.

Conformément à nos conditions expérimentales, un intervalle d'échantillonnage de 30 secondes semble être adéquat pour détecter des changements rapides.

La solution d'hydratation a été administrée par gravité dans cette étude *in vitro*. Le démarrage d'un des produits via un robinet ou un autre site d'injection peut induire une altération transitoire de la vitesse de perfusion de l'hydratation. Néanmoins, le protocole expérimental basé sur la vérification du débit toutes les 15 minutes ne permet pas de conclure à des changements transitoires de débit induits par la solution d'hydratation. Nous avons observé un effet bolus et des perturbations de débit massique lors du démarrage d'une perfusion d'un autre médicament. Lors de l'ajout d'une perfusion de principes actifs sur la ligne de perfusion, une occlusion distale peut conduire à un reflux du principe actif dans la ligne principale et l'administration subséquente d'une dose bolus potentiellement dangereuse ou de générer une interaction avec un autre médicament administré. L'absence de bolus indésirable après le démarrage de la perfusion de médicaments à l'accès distal avec le dispositif M5 peut être liée à la présence de la valve anti-retour sur cet accès, empêchant l'effet de reflux. Cet élément appuie l'intérêt de la valve anti-retour.

Le deuxième point à considérer est que le volume résiduel a des conséquences considérables sur l'évolution du débit massique de médicament. L'analyse du FCE indique des différences significatives entre les dispositifs de perfusion. Ceux optimisés avec des connecteurs flexibles de faible volume résiduel ont permis d'obtenir des valeurs de FCE après 5 minutes quasiment 8 fois supérieures à ceux non-optimisés (avec un volume résiduel élevé). Ce résultat pourrait avoir des conséquences cliniques. Lorsque l'anesthésie est maintenue avec une valeur-cible plasmatique ou au site d'action du système cible, un éloignement par rapport à la valeur-cible nécessite des changements de quantité délivrée qui doivent être les plus rapides possible. Nos résultats mettent en évidence que les dispositifs avec un faible volume résiduel permettent des variations plus rapides de quantités de

médicament délivrées comparativement aux dispositifs avec un volume résiduel élevé. En effet, l'avantage de définir le meilleur modèle possible pour l'AIVOC peut être annulé si la qualité du dispositif de perfusion n'est pas satisfaisante et induit des délais pour ajuster la délivrance des médicaments. Les dispositifs de perfusion optimisés permettent de réduire le temps pour atteindre le plateau du débit massique d'environ 5 minutes enregistrées par rapport à ceux non optimisés. Ces résultats sont conformes aux données préalables de la littérature (Hutton and Thornberry 1986; Lovich, Doles et al. 2005; Lovich, Kinnealley et al. 2006). Lovich avait proposé deux modèles extrêmes qui prédisent tous deux un temps de latence en réponse à des changements de débit du médicament ou de l'hydratation, qui est proportionnel au volume résiduel et inversement proportionnel au débit total. Ces résultats confirment l'hypothèse d'un lien entre le changement de valeur de débit et le volume résiduel. La modélisation de cette relation, lorsque l'efficacité est inférieure ou égale à 100%, peut contribuer à prédire l'efficacité en fonction du volume résiduel et du temps. Le modèle d'un système pharmacocinétique qui pose l'hypothèse d'un système de perfusion idéal peut être faussé par le temps de latence en réponse aux changements de débit du médicament. L'application de la théorie des contrôles sur les effets observés pourrait permettre d'établir la sensibilité des paramètres pharmacocinétiques en relation avec les délais induits par les dispositifs, les reflux et indirectement le volume résiduel du système de perfusion.

Toutefois, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à d'autres conditions de perfusion. D'autres débits d'hydratation et d'autres protocoles de montage complexe doivent être testés pour préciser nos résultats et notre conclusion.

Le troisième point à considérer est l'impact des valves anti-retour (VAR) sur le débit massique des médicaments. La VAR empêche le reflux du médicament dans la tubulure du dispositif de perfusion par gravité lorsqu'une occlusion de la tubulure survient en aval. Après la levée de l'occlusion, en l'absence de VAR, un grand volume de solution médicamenteuse stocké dans la tubulure pourrait être administré au patient. Dans notre travail, la valeur du plateau du débit massique moyen était

significativement plus élevée avec une valve anti-retour. Dans nos conditions d'hydratation (90 ml/h) et de débit de médicament (7 ml/h), la présence de la VAR directement en amont du robinet a conduit à une augmentation transitoire de 8% de la valeur de plateau de débit massique moyen. Cet élément pourrait avoir une incidence clinique. Les dispositifs optimisés peuvent empêcher le reflux des médicaments, ce qui influe sur la dose délivrée en sortie de cathéter. Le décalage entre la concentration attendue et celle obtenue pourrait être augmenté lorsque des résistances surviennent dans la partie distale de la ligne de perfusion dans certaines situations telles que l'obstruction du cathéter veineux ou lorsque la poche de perfusion est quasiment vide. Dans ces situations, une augmentation du reflux peut se produire et peut être efficacement réduite par la présence d'une VAR, ce qui devient obligatoire lorsque les médicaments sont perfusés avec une pompe.

En conclusion, la conception des montages complexes peut avoir un impact significatif sur la délivrance de médicaments lors de la perfusion simultanée de plusieurs produits. De faibles volumes résiduels et la présence d'une valve anti-retour réduisent les fluctuations sur les produits délivrés. Les résultats attendus à partir des dispositifs optimisés sont la réduction du reflux, une réponse plus courte dans la délivrance de médicaments à l'accès distal après un changement de débit, et l'absence de bolus non attendus perfusés au niveau de l'accès proximal, après démarrage d'une perfusion au niveau de l'accès distal. Les professionnels de santé devraient prendre en considération le volume résiduel et la présence d'une VAR lors du choix des dispositifs de perfusion.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale (Décaudin, Dewulf et al. 2009) :

Decaudin, B., S. Dewulf, D. Lannoy, N. Simon, A. Secq, C. Barthelemy, B. Debaene and P. Odou (2009).

"Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy."

Anesth Analg **109**(4): 1147-55.

II- Amélioration du volume résiduel des dispositifs de perfusion et impact de la valve anti-retour : étude expérimentale

Introduction

Au cours de l'administration de médicaments par voie intraveineuse, il est important que le patient reçoive la dose de médicament précisément prescrite dans les délais impartis. Pour être techniquement efficaces, les dispositifs de perfusion doivent être conçus afin de minimiser les temps de latence entre le moment où une modification de débit d'un médicament est programmée sur la pompe à perfusion et le moment où le médicament parvient au patient avec son nouveau débit massique. La concentration du médicament délivré peut être considérablement réduite car le produit se dilue avec la solution d'hydratation à partir de la zone de connexion, dans le dispositif de perfusion. Nous avons déjà démontré que l'administration simultanée de plusieurs produits par perfusion dans le cadre des montages complexes provoque des dosages incorrects en sortie de tubulure et un retard pouvant être considérable lors de l'administration du produit. Les erreurs peuvent être évitées en utilisant des dispositifs de perfusion avec de faibles volumes résiduels et des valves anti-retour.

Lovich et al. utilisent des dispositifs avec une échelle de volumes résiduels entre 0,5 mL et 10 mL et ont constaté que la capacité du système de perfusion à délivrer la quantité prévue de médicament au patient est beaucoup plus grande avec un volume résiduel réduit. Il n'a pas été étudié de système de perfusion avec des volumes résiduels inférieurs à 0,5 mL. Il serait intéressant de confirmer la relation qui peut exister entre le volume résiduel et la cinétique de délivrance des médicaments sur une plus large gamme de volumes résiduels.

L'objectif de cette étude était de quantifier l'impact des dispositifs de perfusion avec un volume résiduel très faible et des valves anti-retour sur la délivrance de médicaments.

Matériels et méthodes

Nous avons rempli des seringues de 50 mL (Pentaferte, Villeparisis, France) avec une solution de tartrate de noradrénaline (noradrénaline[®], Merck Générique, Lyon, France) à une concentration de 276 µg/mL diluée dans une solution saline isotonique (NaCl 0,9%, Maco Pharma, Tourcoing, France). Ce médicament a été choisi car il n'est pas fixé sur les matériaux en perfusion. La concentration analysée a été choisie pour être dans la plage d'absorbance du détecteur UV.

La noradrénaline a été perfusée à l'aide d'un pousse-seringue (Pilote A2, Fresenius Vial, Brézins, France), avec une précision de $\pm 2\%$ du débit réglé, à un débit de 7 mL/h au travers de huit dispositifs de perfusion différents (tableau XVI) :

1. un dispositif standard précédemment décrit (Doran International, Toussieu, France) (Figure 34),
2. un dispositif standard équipé d'une valve anti-retour,
3. un dispositif standard avec la solution d'hydratation administrée par pompe volumétrique (Optima MS, Fresenius Vial, Brézins, France),
4. un dispositif standard avec une valve anti-retour et avec la solution d'hydratation administrée par pompe volumétrique,
5. un dispositif standard avec une valve anti-retour et un volume résiduel à partir du robinet 3 voies jusqu'à l'extrémité distale de 3,70 mL,
6. un dispositif standard avec une valve anti-retour et un volume résiduel de 1,85 mL,
7. un dispositif standard avec une valve anti-retour et un volume résiduel de 0,93 mL,
8. un dispositif avec un très faible volume résiduel ($V=0,046$ mL) (Doran International, Toussieu, France) (Figure 34).

Système de perfusion	Type d'accès	Mécanisme de perfusion de la solution d'hydratation	Distance de l'extrémité distale (cm)	Volume résiduel à l'extrémité distale (ml)
1	Robinet 3 voies	Gravité	100	6,16
2	Robinet 3 voies + VAR	Gravité	100	6,16
3	Robinet 3 voies	Pompe volumétrique	100	6,16
4	Robinet 3 voies + VAR	Pompe volumétrique	100	6,16
5	Robinet 3 voies + VAR	Gravité	60	3,70
6	Robinet 3 voies + VAR	Gravité	30	1,85
7	Robinet 3 voies + VAR	Gravité	15	0,93
8	CFFVR + VAR	Gravité	12	0,046

Tableau XVI : Caractéristiques des dispositifs de perfusion testés. VAR: valve anti-retour ; CFFVR : connecteurs flexibles de faible volume résiduel. Les valeurs fournies de volume résiduel proviennent du fabricant et sont fondées sur des considérations géométriques.

Pour chaque expérience, une nouvelle seringue de noradrénaline a été préparée et une poche d'un litre de NaCl 0,9% était suspendue à 80 cm au-dessus du niveau du spectrophotomètre. Un cathéter de polyuréthane de 18 G (Sendal, Saint-Genis-Laval, France) était systématiquement ajouté à l'extrémité distale de chaque dispositif de perfusion. Le cathéter a été relié à la cuve en quartz (Suprasil, Hellma, Allemagne) d'un spectrophotomètre UV (λ 25, Perkin-Elmer, France) pour mesurer la concentration de noradrénaline à une longueur d'onde à 279 nm. La méthode de dosage

avec le spectrophotomètre a été calibrée au moyen de six solutions de concentrations comprises entre 12,5 et 250 µg/mL, préparées à quatre reprises par la même personne. Le coefficient de variation moyen obtenu à partir des quatre séries d'étalonnage a été de 3,7%. Au cas où les valeurs d'absorbance dépassaient la limite de lecture du spectrophotomètre, les échantillons ont été dilués dans une solution de NaCl 0,9%. Trois débits de perfusion d'hydratation ont été testés : 35 mL/h, 70 mL/h et 115 mL/h. Le débit total (débit d'hydratation et débit du pousse-seringue associés) a été vérifié à l'aide d'une balance Mettler Toledo XP 504/M (Mettler Toledo AG, Greifensee, Suisse). Le débit massique de médicament a été calculé comme étant le produit de la concentration du médicament par le débit total. Cinq essais ont été effectués pour chaque perfuseur. La température ambiante est maintenue entre 18 et 22 °C.

Les performances de cinq dispositifs de perfusion ont été comparées à partir de l'efficacité de changement de débit (FCE, en pourcentage).

Pour chaque intervalle de 5 minutes, le FCE a été comparé entre les différents dispositifs en utilisant l'analyse de variance (ANOVA) réalisée en rang, comme décrit par Conover et Iman (Conover and Iman 1982). L'hypothèse nulle H_0 était « le FCE n'est pas différent quel que soit le dispositif ». Lorsque cette analyse fournissait une valeur de p rejetant l'hypothèse H_0 , la valeur contrastée a été fournie par le test de Tukey-Kramer sur rangs, pour détecter des différences entre chaque couple de dispositif. Cinq essais ont été réalisés pour chaque dispositif. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Les résultats sont exprimés en valeur moyenne \pm écart-type. Afin de rechercher une relation entre le FCE et le volume résiduel après 5 minutes et 10 minutes, une régression non-linéaire a été utilisée.

Résultats

Lorsque le débit d'hydratation était faible (35 mL/h et 70 mL/h), il a fallu 15 minutes avant que le produit ne soit délivré au débit massique désiré. Quand la solution d'hydratation est délivrée par gravité et qu'une valve anti-retour n'est pas utilisée, le produit n'est toujours pas fourni au débit

massique de médicament désiré, après 15 minutes (figure 45, a et b). Quand le débit d'hydratation est élevé (115 mL/h), l'addition d'une valve anti-retour ne modifie pas la précision de la délivrance de produit, que l'hydratation soit perfusée par gravité ou par pompe volumétrique (figure 45 c).

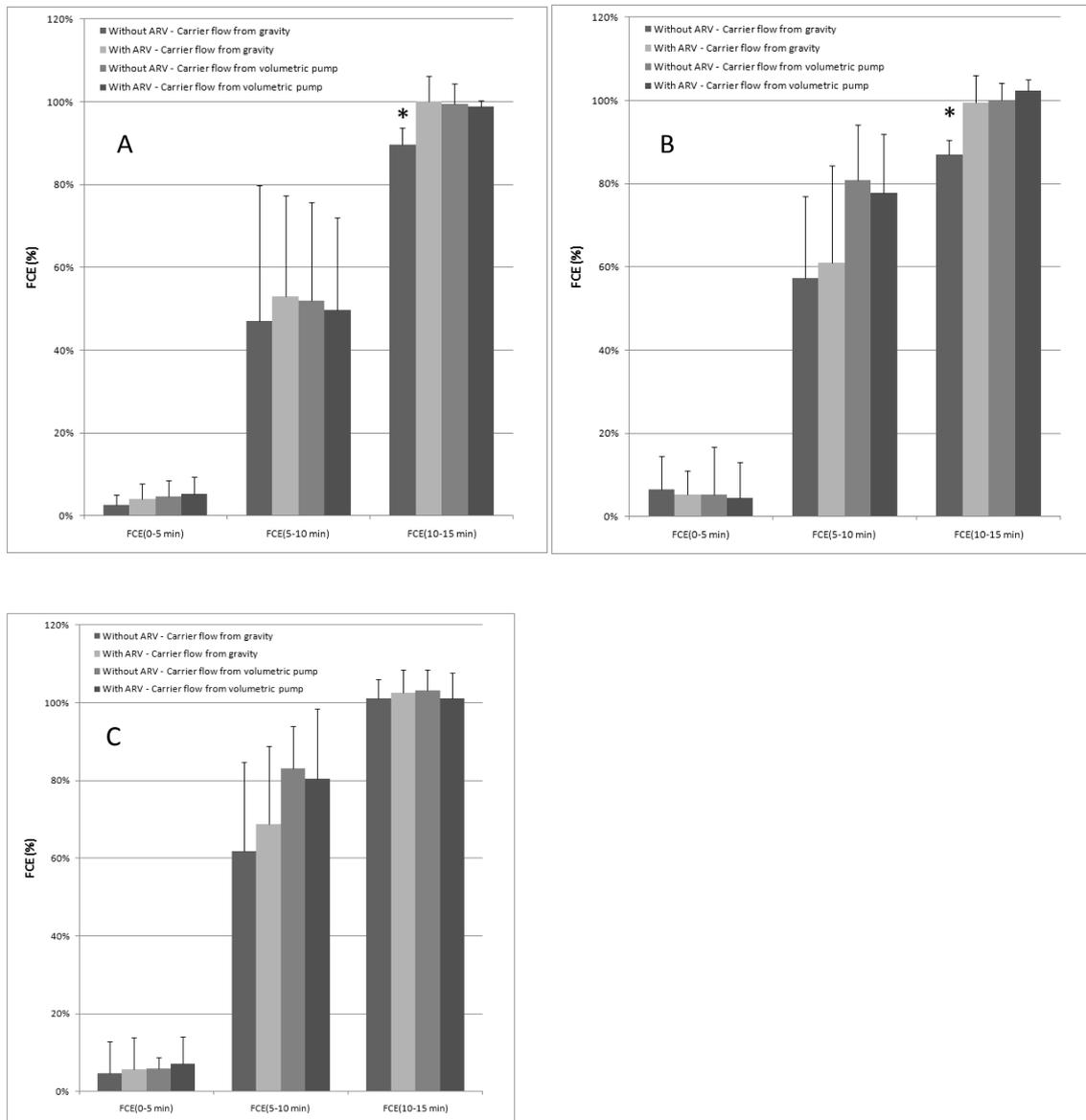


Figure 45 : Valeurs de FCE en fonction du dispositif évalué, avec un débit d'hydratation de 35 (a), 70 (b) et 115 mL/h (c). Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : significativement différent des autres dispositifs employés.

Le temps nécessaire entre le moment où le débit est modifié et le moment où le médicament est administré au patient avec le nouveau débit massique de médicaments a été plus court avec les dispositifs de très faible volume résiduel (tableau XVII).

Volume résiduel (ml)	6,16	3,70	1,85	0,93	0,046	P
FCE(0-5 min) (%)	5,6 ± 8,2*	8,5 ± 13,4*	15,6 ± 14,6*	17,7 ± 12,7*	53,0 ± 15,4	P<0,01 Test de Fisher
FCE(5-10 min) (%)	68,7 ± 20,1†	67,5 ± 16,6†	74,0 ± 21,7†	84,8 ± 14,9	103,7 ± 6,2	P<0,01 Test de Fisher
FCE(10-15 min) (%)	102,5 ± 6,0	102,7 ± 6,2	100,0 ± 4,2	97,6 ± 3,2	104,5 ± 7,6	P>0,05

Tableau XVII : Efficience de changement de débit (FCE) de noradrénaline en fonction du volume résiduel. Les valeurs de FCE sont fournies en moyenne ± écart-type.

* FCE (0-5 min): significativement différent vs. dispositif à très faible volume résiduel (0.046 ml) (P<0.01).

† FCE (5-10 min): significativement différent vs. dispositif à très faible volume résiduel (0.046 ml) (P<0.01).

Dans cette expérience, tous les dispositifs de perfusion étaient équipés d'une valve anti-retour. Les valeurs au delà de 100% sont dues à des erreurs expérimentales. Pour les intervalles « 0-5 minutes » et « 5-10 minutes », des différences significatives sont observées entre les 5 dispositifs.

La figure 46 montre la non-linéarité de la relation entre le volume résiduel et le temps nécessaire pour atteindre le nouveau débit massique.

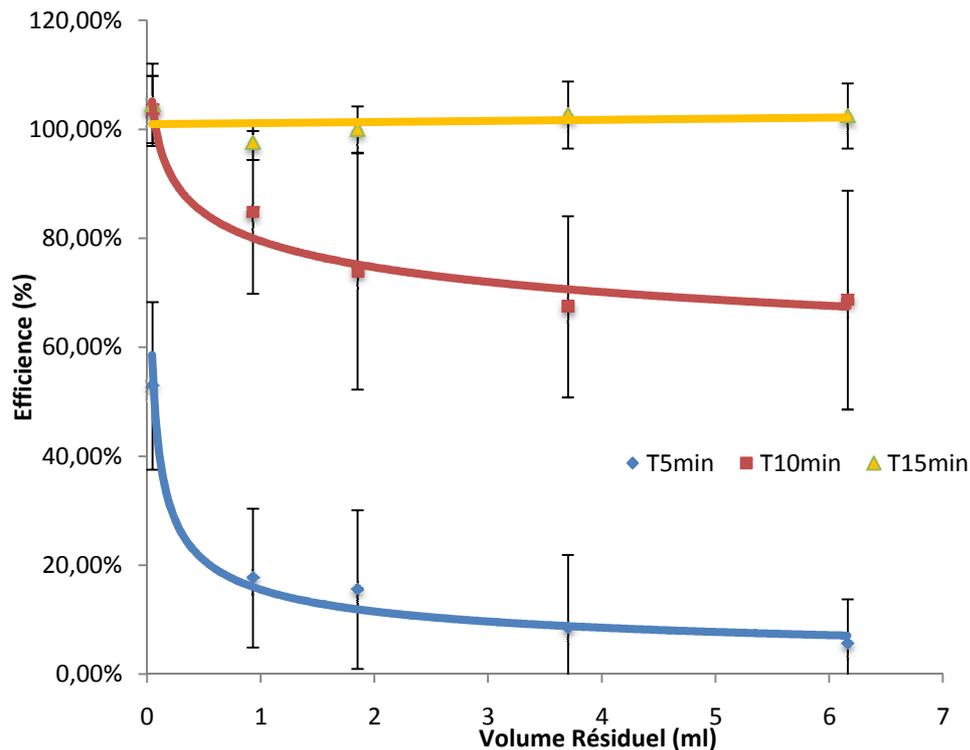


Figure 46 : Représentation de l'efficacité (FCE) en fonction du volume résiduel, à différents temps.

Discussion - conclusion

Pendant le traitement par médicament injectable, l'utilisation de dispositifs avec un volume résiduel très faible a réduit de 5 min le temps de latence entre le moment où le changement de débit a été opéré et le moment où le médicament provient au patient avec le nouveau débit massique de principe actif. Ce retard de 5 minutes peut avoir des conséquences cliniques, en particulier en réanimation et en anesthésie, lors de la perfusion de médicament à action rapide. Dans le cas de la ressuscitation, un retard de 5 min pour atteindre la dose prescrite pourrait augmenter la morbidité et la mortalité.

Il a déjà été montré que le délai pour atteindre la valeur cible de délivrance de médicament à l'équilibre est directement lié au volume résiduel et au débit de l'hydratation. Ces volumes résiduels

peuvent affecter la sécurité des patients bénéficiant de la PCA, avec des besoins occasionnels de « sauvetage par naloxone » (Doyle and Nebbia 1995). Nos résultats montrent que cette relation n'est pas linéaire. Moss *et al.* (Moss, Bartels et al. 2009) ont également constaté que le temps pour atteindre 50% de la dose délivrée à l'équilibre après le changement de débit de perfusion n'est pas linéaire et est fonction du diamètre de la tubulure.

L'avantage de l'emploi de la valve anti-retour est mis en évidence. Lors du recours à des débits d'hydratation élevés, la valve anti-retour n'a pas modifié la précision de la délivrance du médicament, que la perfusion de la solution d'hydratation soit générée par gravité ou par une pompe volumétrique. Lors du recours d'une hydratation à faible débit par gravité, la valve anti-retour permet d'élever la quantité délivrée de médicament d'environ 10% après 10 minutes. La valve anti-retour n'a pas d'impact lorsque l'hydratation est fournie par une pompe volumétrique. Ces résultats sont conformes à nos travaux précédents qui ont démontré que l'absence de valve anti-retour directement en amont du robinet d'arrêt conduisait à une baisse de 7% en valeur de plateau du débit massique moyen.

En conclusion, l'utilisation d'un très faible volume résiduel de perfusion améliore la précision de la délivrance de médicaments lors du démarrage de la perfusion. L'impact de la valve anti-retour sur le débit massique du médicament n'est retrouvé en ce qui concerne l'hydratation, que lors de l'écoulement par gravité et pour de faibles débits. Les professionnels de soins impliqués doivent donc prendre en considération le volume résiduel et la présence d'une valve anti-reflux au moment de choisir le meilleur montage de perfusion.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale (Lannoy, Décaudin et al. 2010) :

Lannoy, D., B. Decaudin, S. Dewulf, N. Simon, A. Secq, C. Barthelemy, B. Debaene and P. Odou (2010).

"Infusion set characteristics such as antireflux valve and dead-space volume affect drug delivery: an experimental study designed to enhance infusion sets." *Anesth Analg* **111**(6): 1427-31.

III- Impact de l'interruption et de la reprise du débit de l'hydratation sur le débit massique de médicament : étude *in vitro* utilisant un système de perfusion de très faible volume résiduel

Introduction

Le montage complexe de perfusion, défini comme permettant l'administration simultanée de plusieurs produits par voie intraveineuse, peut n'employer qu'un cathéter unique à l'extrémité. Dans le précédent travail, nous avons montré les perturbations induites par le recours à plusieurs voies de perfusion raccordées sur la même ligne principale, sur lequel un fluide d'hydratation était perfusé. Ces perturbations consistent en des pics soudains et persistants et des variations du débit massique de médicaments. Ces fluctuations varient en fonction des caractéristiques du dispositif de perfusion, tels que la présence ou l'absence de valve anti-retour et le volume résiduel (V). L'arrêt et la reprise des débits d'hydratation peuvent également conduire à des perturbations potentiellement persistantes du débit massique de médicaments. Ce type de situation se produit fréquemment au cours de l'utilisation d'une hydratation continue lorsque la poche de perfusion est vide et doit être remplacée, ou pendant le transfert du patient. Ces événements se produisent plus fréquemment lorsque le fluide s'écoule par gravité plutôt que par pompe électronique (Crass and Vance 1985; Décaudin, Dewulf et al. 2009).

Nous avons vu que Lovich et al. ont élucidé la dynamique de la délivrance de médicament lors de l'utilisation de deux voies concomitantes et ont modélisé l'écoulement d'un médicament dans deux conditions extrêmes, avec des modèles dits « par piston » ou « bien mélangé » (Lovich, Doles et al. 2005). Des changements dans le débit du produit ou de l'hydratation modifient immédiatement la

quantité en sortie ; un certain temps est alors nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. Cette étude avait été réalisée en utilisant une ligne de perfusion sans valve anti-retour et avec un volume résiduel de 1 et de 3,9 mL (Lovich, Doles et al. 2005). Cette approche doit être complétée par des données obtenues lors de l'utilisation de dispositifs avec des connecteurs flexibles à faible volume résiduel.

Cela permettra de savoir comment les perturbations massives induites par l'arrêt et la reprise du débit de l'hydratation pourraient être évitées par l'emploi des dispositifs de perfusion avec de faibles volumes résiduels.

Le but de ce travail était de quantifier l'impact de ces dispositifs de perfusion.

Matériel et méthodes

Des seringues de 50 mL (Pentaferte, Villeparisis, France) ont été remplies avec une solution de tartrate de noradrénaline (Noradrénaline, Merck Générique, Lyon, France) à 250 µg/mL dilué dans du sérum physiologique (NaCl 0,9%, Maco Pharma, Tourcoing, France). La concentration a été choisie afin d'être dans la plage d'absorbance UV.

La noradrénaline a été perfusée à un débit Qd à l'aide d'un pousse-seringue (Pilote A2, Fresenius Vial, Brézins, France, précision de $\pm 2\%$ du débit réglé) préalablement purgé, avec les deux montages de perfusion préalablement décrits (Edelvaiss, Doran International, Toussieu, France), possédant tous deux une valve anti-retour (placée selon les recommandations du fabricant) : un standard de volume résiduel V de 6,16 ml et un avec volume résiduel très faible ($V = 0,046$ ml).

Pour chaque expérience, une nouvelle seringue de noradrénaline a été préparée et une poche d'hydratation d'un litre de NaCl 0,9% a été suspendue à 80 cm au-dessus du spectrophotomètre UV (UV-2400, Shimadzu, Champs-sur-Marne, France). Le liquide d'hydratation a été perfusé à un débit

Qc avec une pompe volumétrique (Optima MS, Fresenius Vial, Brézins, France). Un cathéter de polyuréthane de calibre 18 G (Sendal, Saint-Genis-Laval, France) a été ajouté systématiquement à l'extrémité distale de chaque système de perfusion.

Deux protocoles expérimentaux ont été réalisés : l'un avec de faibles débits (débit d'hydratation $Q_c = 90$ ml/h et du médicament $Q_d = 7$ ml/h) et un autre avec des débits élevés ($Q_c = 350$ ml/h et $Q_d = 65$ ml/h). Dans les deux protocoles, la perfusion de la solution d'hydratation a commencé au début de l'expérience et est arrêtée au bout de 22 minutes, et reprise 30 minutes après l'arrêt. Le médicament a été perfusé en continu à partir de 2 minutes après le début de la perfusion de la solution d'hydratation (figure 47).

L'extrémité du cathéter était reliée à une cuve en quartz de 10 mm (Suprasil, Hellma, Allemagne) placée dans un spectrophotomètre UV pour mesurer en continu la concentration de noradrénaline. La méthode d'analyse par spectrophotométrie UV a été validée en utilisant six solutions d'étalonnage de concentrations comprises entre 12,5 et 250 $\mu\text{g} / \text{ml}$, préparées par la même personne et l'essai étant répété quatre fois. Le débit total (flux de support plus débit de la pompe seringue) a été mesuré en continu par une balance Mettler Toledo XP 504 / M (Mettler Toledo AG, Greifensee, Suisse). Le débit massique de médicament a été calculé toutes les 6 secondes comme le produit de la concentration du médicament en sortie et du débit total. Cinq essais ont été effectués pour chaque dispositif de perfusion. La température ambiante était maintenue entre 18 et 22 ° C.

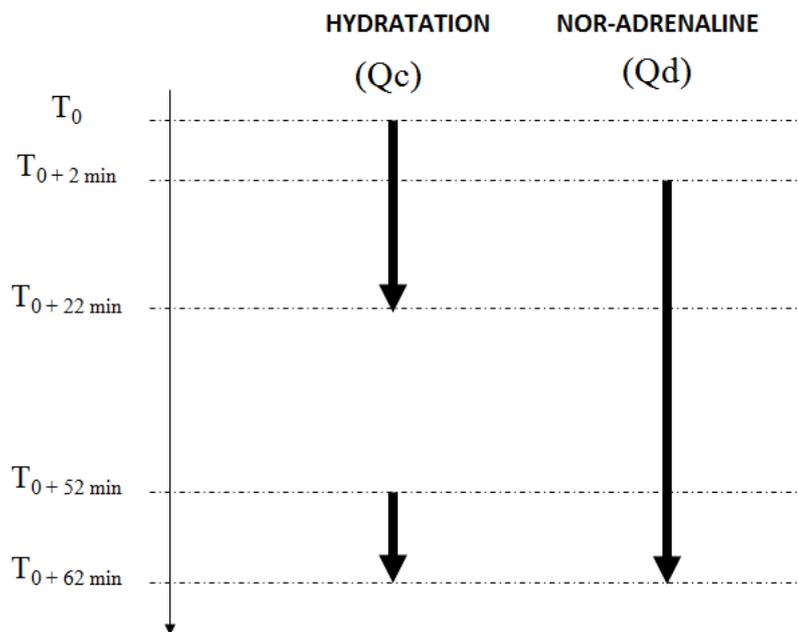


Figure 47 : Chronologie du protocole ; deux couples de débit ont été employés : l'un faible (débit d'hydratation $Q_c = 90 \text{ ml/h}$ et du médicament $Q_d = 7 \text{ ml/h}$) et l'autre à débit élevé ($Q_c = 350 \text{ ml/h}$ et $Q_d = 65 \text{ ml/h}$).

Les performances des deux dispositifs de perfusion ont été comparés par mesure de deux paramètres : la cinétique de délivrance de médicament (ou débit massique de médicament) et l'efficacité de changement de débit (FCE, en pourcentage), préalablement définies.

La vitesse de délivrance de médicament ou le débit massique de médicament est défini comme la quantité de médicament administrée au patient par unité de temps (minute). Le FCE a été calculé sur un intervalle de 5 minutes après le démarrage de la perfusion de noradrénaline, sur un intervalle de 10 minutes après l'arrêt du fluide d'hydratation et sur un intervalle de 10 minutes après le redémarrage du débit d'hydratation.

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les FCE. Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes \pm écart-type. Le niveau de significativité a été établi à 0,05.

Résultats

Dans les deux conditions de débit, le FCE était significativement différent entre les systèmes de perfusion pour les deux intervalles de 10 minutes après le démarrage et l'arrêt de l'hydratation (tableaux XVIII et XIX). Pour le protocole à débit faible, le FCE était également significativement différent en fonction du système de perfusion employé lors du démarrage de la perfusion de noradrénaline (tableau XIX).

	Dispositif standard (V=6,16 mL)	Dispositif de très faible volume résiduel (V=0,046 mL)	
FCE au cours de la période de 5 minutes après le démarrage de la perfusion de noradrénaline	10,2 % (3,4 %)	62,4 % (5,1 %) *	P < 0,05
FCE au cours de la période de 10 minutes après arrêt de l'hydratation	6,7 % (0,5 %)	63,5 % (0,8 %) *	P < 0,05
FCE au cours de la période de 10 minutes après redémarrage de l'hydratation	257,8 % (25,0 %)	119,9 % (0,6 %) *	P < 0,05

*: Différence significative entre le dispositif standard et le dispositif de très faible volume résiduel (test de Mann Whitney ; P < 0,05)

Tableau XVIII : Efficience de changement de débit (FCE) du médicament en fonction du dispositif de perfusion au cours du protocole avec des faibles débits. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne (écart-type).

	Dispositif standard (V=6,16 mL)	Dispositif de très faible volume résiduel (V=0,046 mL)	
FCE au cours de la période de 5 minutes après le démarrage de la perfusion de noradrénaline	81,0 % (3,3 %)	87,3 % (7,3 %)	P > 0,05
FCE au cours de la période de 10 minutes après arrêt de l'hydratation	56,2 % (1,8 %)	94,7 % (4,4 %) *	P < 0,05
FCE au cours de la période de 10 minutes après redémarrage de l'hydratation	146,0 % (6,9 %)	102,2 % (3,7 %) *	P < 0,05

*: Différence significative entre le dispositif standard et le dispositif de très faible volume résiduel (test de Mann Whitney ; P < 0,05)

Tableau XIX : Efficacité de changement de débit (FCE) du médicament en fonction du dispositif de perfusion au cours du protocole avec des débits élevés. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne (écart-type).

La précision de la délivrance du médicament était plus variable avec le perfuseur standard, comparativement au dispositif de très faible volume résiduel dans les deux protocoles de débit évalués (tableaux XVIII et XIX). Cette différence de comportement s'accroît avec les faibles débits. Lors de l'arrêt du débit d'hydratation, le recours au dispositif de très faible volume résiduel au lieu de celui standard réduit considérablement la chute non désirée de débit massique. Lorsque l'hydratation reprend, l'utilisation du dispositif de très faible volume résiduel à la place du standard réduit l'importance des bolus non désirés de médicaments de 30% et de 53% pour des conditions de débits élevés et faibles respectivement.

La cinétique de délivrance de médicaments ($\mu\text{g}/\text{min}$) a été affectée par l'arrêt et la reprise du débit d'hydratation quelle que soient les conditions de débit utilisées (figures 48 et 49). Deux phénomènes majeurs ont été observés : une chute de débit massique après l'arrêt de l'hydratation et un bolus de débit massique à la reprise de l'hydratation. Ces deux phénomènes ont été réduits en amplitude et en durée par l'utilisation de très faible volume résiduel. À des débits élevés, l'impact de l'arrêt et de la reprise des débits d'hydratation sur le débit massique de médicament a été moins importante (Figure 48) par rapport à celle observée avec de faibles débits (Figure 48).

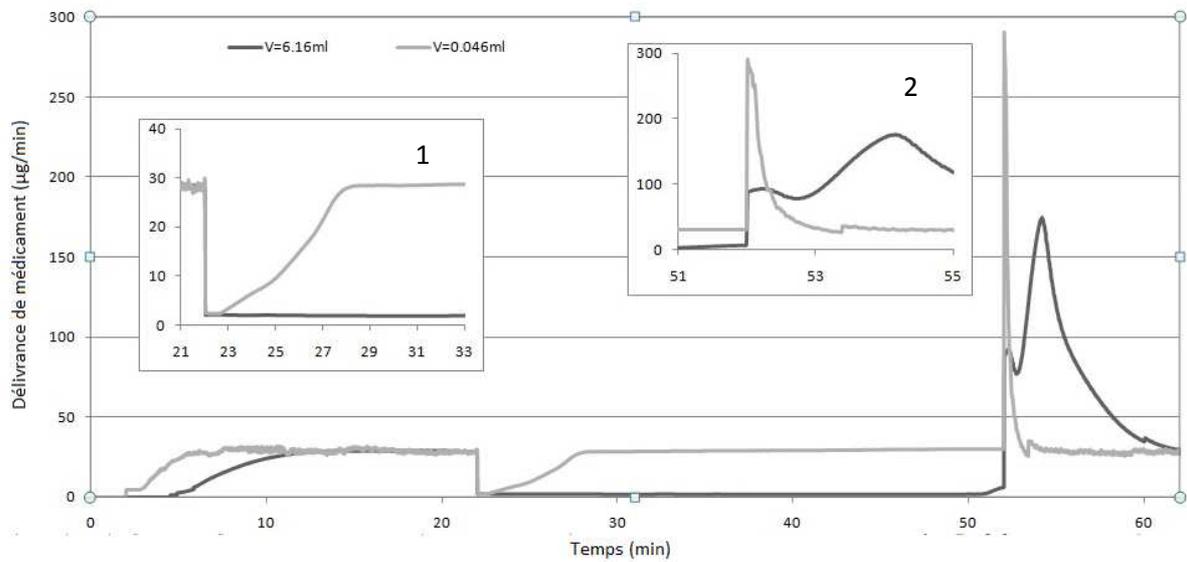


Figure 48 : Influence du dispositif de perfusion sur le débit massique de médicament au cours du protocole à débit faible ($Q_c=90$ ml/h, $Q_d=7$ ml/h).

Fenêtre 1 : Quand l'hydratation est arrêtée la délivrance de médicament chute instantanément et retourne à sa valeur d'équilibre dans un délai dépendant du volume résiduel. L'utilisation du dispositif à très faible volume résiduel réduit considérablement la chute de médicament.

Fenêtre 2 : Après le redémarrage du débit d'hydratation, un bolus de médicament stocké dans le volume résiduel est libéré avec le montage standard. L'utilisation d'un dispositif à très faible volume résiduel réduit considérablement le bolus non désiré.

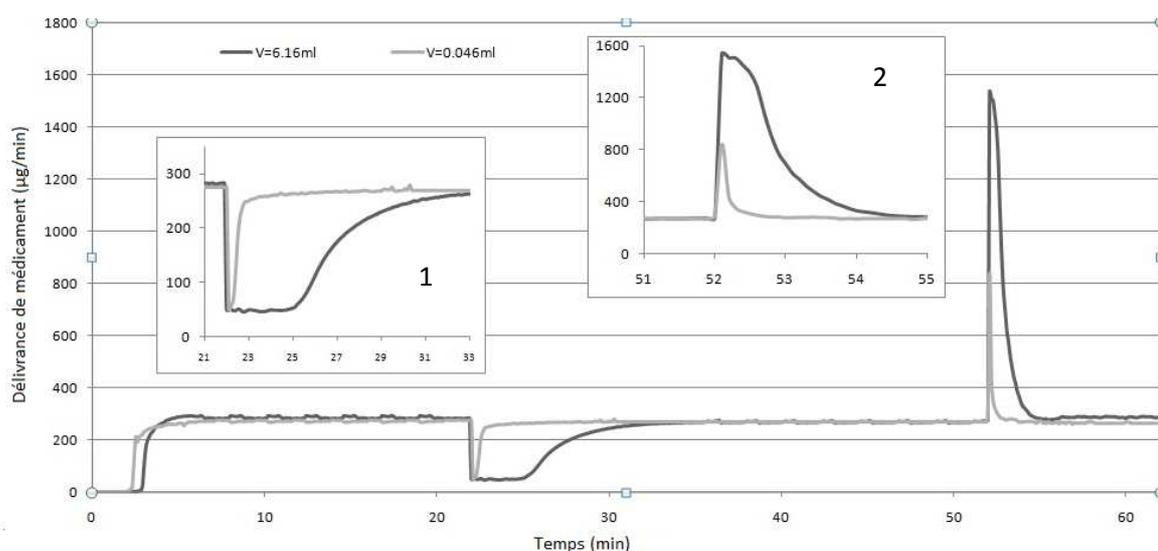


Figure 49 : Influence du dispositif de perfusion sur le débit massique de médicament au cours du protocole à débit élevé ($Q_c=350$ ml/h, $Q_d=65$ ml/h).

Fenêtre 1 : A haut débit, quand le débit d'hydratation est arrêté, la délivrance de médicament chute instantanément et retourne à la valeur d'équilibre dans un délai dépendant du volume résiduel. Les délais varient entre 1 minute avec le dispositif à volume résiduel réduit à plus de 10 minutes avec le volume résiduel du dispositif standard.

Fenêtre 2 : Après le redémarrage du débit d'hydratation, un bolus assez étalé de médicament stocké dans le volume résiduel est libéré avec le montage standard. L'utilisation d'un dispositif à très faible volume résiduel réduit considérablement ce bolus.

Discussion

Cette étude est la première à évaluer l'impact de l'utilisation de dispositifs à très faible volume résiduel pour empêcher les perturbations induites par l'arrêt et la reprise du débit d'hydratation. Lovich et al. ont proposé deux modèles pour expliquer les troubles survenant à l'arrêt et la reprise de l'hydratation (Lovich, Doles et al. 2005). Leurs modèles prédisent des sur- et sous-dosages

transitoires résultant de manipulation sur la ligne de perfusion : lorsque l'hydratation est interrompue, une chute abrupte dans la délivrance de médicament survient brutalement et le volume résiduel se remplit avec la substance concentrée. Le temps de restauration de la cinétique de délivrance de médicament à un état stationnaire peut être estimé selon les deux modèles de piston et dit « bien mélangé », mais la valeur réelle dans notre expérience se trouve à une valeur plus proche du modèle « bien mélangé », comme Lovich l'avait également retrouvé (Lovich, Kinnealley et al. 2006). La reprise de l'hydratation génère un bolus, apparemment retardé et réduit pour un dispositif de perfusion standard lors de l'utilisation de faibles débits. Lovich et al. ont montré qu'un bolus retardé peut se produire avec la reprise de l'hydratation, notamment avec de grands volumes résiduels de l'espace mort ou lors de ralentissement du débit d'hydratation (Lovich, Doles et al. 2005). L'aire sous la courbe de bolus, représentant la dose administrée au patient, semble être plus élevée avec un volume résiduel plus élevé, quel que soit le niveau de débit.

Nos résultats complètent les résultats de Lovich et al. en évaluant un dispositif de très faible volume résiduel et confirment leurs conclusions sur l'impact du volume résiduel et le débit. Il est clair qu'un très faible volume résiduel peut considérablement réduire les perturbations décrites précédemment. Avec ce type de dispositif de perfusion, lorsque l'hydratation cesse, les perturbations de débit massique du médicament ont été limitées dans les deux conditions de débit. Pour les faibles débits, plus de 30 minutes sont nécessaires pour obtenir le débit massique de médicament attendu.

En situation clinique, le débit d'hydratation peut s'arrêter temporairement. Plusieurs situations courantes peuvent être décrites : le remplacement d'une poche de solvant d'hydratation (Chaput de Saintonge, Dixon et al. 1974), le déclenchement de l'alarme de la pompe, interrompant alors le débit, l'arrêt et la reprise de la perfusion de liquide (Murray 2003) et le transfert des patients lorsque la poche de soluté est placée sur le brancard. Les incidents liés à la perfusion intraveineuse lors des transferts de malades en phase critique sont mal documentés. Ainsi, il a été précédemment montré que le transport de patients gravement malades est susceptible d'aggraver les fonctions cardio-

vasculaires, ce qui nécessite d'avoir un apport intraveineux fonctionnel (Insel, Weissman et al. 1986; Evans and Winslow 1995). Il a été retrouvé que les accidents liés au transport se produisent dans 29% à destination avant la procédure. La ligne intraveineuse débranchée ou la perfusion de médicaments vasoactifs déconnectée se produit dans 14% des cas d'accident (Smith, Fleming et al. 1990). En outre, lorsque le patient marche, le débit est réduit lors du recours à la gravité, en raison des mouvements des patients (Ziser, Feezor et al. 1979). Les autres paramètres à prendre en compte sont la compliance de la ligne de perfusion et la hauteur de la pompe seringue. Aussi, un siphonage hydrostatique lors de la formation de boucles dans la tubulure peut perturber la délivrance de médicament lors du transfert et les soins aux patients et doit être évitée (Weiss, Banziger et al. 2000). Ainsi, des sur- ou sous-dosages transitoires peuvent avoir des conséquences cliniques, en particulier en soins intensifs ou lors de l'emploi de médicaments vitaux.

En conclusion, l'utilisation de dispositifs de très faible volume résiduel devrait réduire les perturbations induites par l'arrêt et la reprise de l'hydratation. Ces données *in vitro* doivent être étayées et vérifiées cliniquement.

Ce travail a été soumis pour publication.

CONCLUSION

Nous avons vu dans une première partie les prescriptions des normes relatives aux dispositifs médicaux et l'implication en termes de débit.

Concernant les données de la littérature, il est finalement retrouvé peu d'études cliniques récentes où des paramètres relatifs au débit étaient évalués comme paramètre principal ; en néonatalogie, où les volumes résiduels et les temps de démarrage peuvent être des éléments cruciaux vis-à-vis d'une bonne efficacité thérapeutique de certains principes actifs injectables, les données proviennent généralement d'expérimentations *in vitro*.

L'application de la Directive 2007/47/CE devrait permettre davantage d'évaluation clinique des dispositifs médicaux, afin d'obtenir le marquage CE. Cependant cela nécessitera du temps et des compétences sont encore à développer, notamment de la part des industriels impliqués dans l'évaluation de leurs dispositifs et de la part des organismes notifiés, qui n'ont pas à l'heure actuelle cette expertise sur le sujet.

Les études évaluant le débit massique de produit en sortie de tubulure sont très rares et effectuées dans des conditions opératoires définies. Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'évaluation dynamique en sortie de tubulure, de plusieurs produits, administrés de manière concomitante par plusieurs voies d'abord.

Le premier travail expérimental réalisé *in vitro* concerne la perfusion simultanée de trois médicaments au moyen d'un dispositif unique de perfusion présentant plusieurs points d'accès. Les trois médicaments étaient perfusés par pousse-seringues et une solution d'hydratation par gravité. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact des caractéristiques (volume résiduel et valve anti-retour) de deux dispositifs de perfusion, un premier présentant un très faible volume résiduel (0,046 ml) et une valve anti-retour et le second présentant un volume résiduel élevé (6,16 ml) et sans valve anti-retour) sur le débit massique de trois principes actifs.

La quantification simultanée de trois principes actifs en solution (dinitrate d'isosorbide, midazolam et noradrénaline) a nécessité la mise au point d'une méthode multivariée sur spectre UV (régression partial least square (PLS)).

Les systèmes de perfusion avec un volume résiduel réduit offrent de façon significative un meilleur FCE ($53,0 \pm 15,4\%$ avec un volume résiduel très faible après 5 minutes de perfusion comparativement à $5,6 \pm 8,2\%$ avec un système de perfusion avec un volume résiduel élevé), quelles que soient les conditions de changements de débit. Une relation non-linéaire a été établie entre le volume résiduel, le temps depuis le début de la perfusion et le FCE. L'évaluation d'un troisième dispositif doté d'un volume résiduel élevé et d'une valve anti-retour montre que, quel que soit le volume résiduel, la présence d'une valve anti-retour augmente de façon significative le débit massique au plateau (de 99,3% à 92,4% du plateau théorique avec et sans la valve anti-reflux, respectivement).

Nous avons ensuite étudié isolément l'impact du volume résiduel et de la valve anti-retour sur l'effusion du produit en sortie de cathéter.

Dans cette étude *in vitro*, un seul principe actif, la noradrénaline, était perfusé par pousse-seringue avec en parallèle une solution d'hydratation par pompe ou par gravité. La concentration du médicament a été mesurée en sortie de tubulure par spectrophotométrie UV. Le FCE était le principal paramètre employé pour comparer les dispositifs évalués.

Les FCE à l'équilibre sont significativement différents selon les conditions de perfusion. Des valeurs de FCE diminuées de plus de 10% ont été observées lors d'une perfusion de noradrénaline à un débit de 7 mL/h et de solution d'hydratation à 35 mL/h à 70 mL/h perfusée par gravité en l'absence de valve anti-retour. Pour des débits d'hydratation supérieurs, aucune différence n'était mise en évidence. Ainsi, en dehors du contexte de l'occlusion, l'intérêt de la valve anti-retour se vérifie-t-il

essentiellement lorsque l'hydratation est perfusée par gravité et pour des débits d'hydratation relativement faibles par rapport à celui de la solution médicamenteuse.

Cette étude explorait également les variations du débit de la solution d'hydratation. Celles-ci impactent considérablement le débit massique du médicament perfusé. Nos travaux ont permis de quantifier cet impact pour différents volumes internes de dispositif de perfusion (0,046 mL et 6,16 mL) et différentes conditions de débit.

Les conséquences attendues pour le patient (sous couvert d'une évaluation clinique adéquate) peuvent être très importantes dans la mesure où, en cas d'utilisation d'un dispositif ayant un volume interne de 6,16 mL, dans les 10 minutes suivant l'arrêt de l'hydratation, le patient reçoit moins de 7% de la dose attendue et dans les 10 minutes suivant la reprise de l'hydratation, le patient reçoit plus de 2,5 fois la dose attendue. L'utilisation de dispositif disposant de très faible volume résiduel permettrait de limiter considérablement ces effets.

L'arrêt de l'hydratation est rencontré en clinique lors d'un changement de poche ou lors d'un transfert de patient lorsque la poche est posée sur le brancard. Elle se traduit par une chute importante du débit massique du médicament. La remise en route de l'hydratation se traduit par la perfusion d'un bolus médicamenteux non désiré.

Lors de l'utilisation de dispositifs de perfusion présentant des volumes résiduels importants, les effets observés sur le débit massique sont très sensibles. L'utilisation de dispositifs de très faibles volumes résiduels en minimise les conséquences.

Une étape de validation *in vivo* de ces résultats est en cours de mise en œuvre, afin de déterminer les éventuelles répercussions du choix d'un dispositif médical (en fonction du volume résiduel et de la présence ou non d'une valve anti-retour). Il est nécessaire préalablement de définir le paramètre clinique pertinent suffisamment sensible pour définir un protocole d'évaluation.

En pratique clinique, sur la base de ces données, le choix des dispositifs de perfusion doit prendre en compte le volume résiduel et la présence de valve anti-retour.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbaspour A. and Mirzajani R. (2005). "Simultaneous determination of phenytoin, barbital and caffeine in pharmaceuticals by absorption (zero-order) UV spectra and first-order derivative spectra--multivariate calibration methods." J Pharm Biomed Anal **38**(3): 420-7.
- Adachi W. and Lodolce A. E. (2005). "Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of i.v. drug administration." Am J Health Syst Pharm **62**(9): 917-20.
- Aeder M. I., Crowe J. P., Rhodes R. S., Shuck J. M. and Wolf W. M. (1985). "Technical limitations in the rapid infusion of intravenous fluids." Annals of Emergency Medicine **14**(4): 307-310.
- Alvis J. M., Reves J. G., Govier A. V., Menkhaus P. G., Henling C. E., Spain J. A. and Bradley E. (1985). "Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method." Anesthesiology **63**(1): 41-9.
- Armtistead J. A. and Nahata M. C. (1983). "Effect of variables associated with intermittent gentamicin infusions on pharmacokinetic predictions." Clin Pharm **2**(2): 153-6.
- Arwood L., Anderson C. and Cordero L. (1982). "The effect of intravenous tubing internal radius and injection port position on drug delivery." Clin Res **30**: 790A.
- Arwood L. L., Cordero L., Jr. and Visconti J. A. (1984). "Effect of intravenous tubing lumen diameter on drug delivery." Dev Pharmacol Ther **7**(4): 259-62.
- Auty B. (1988). "Equipment for intravenous infusion: some aspects of performance." Agressologie **29**(12 Spec No): 824-8.
- Baaske D. M., Amann A. H., Wagenknecht D. M., Mooers M., Carter J. E., Hoyt H. J. and Stoll R. G. (1980). "Nitroglycerin compatibility with intravenous fluid filters, containers, and administration sets." Am J Hosp Pharm **37**(2): 201-5.
- Baptiste L., Mohammedi I. and Allaouchiche B. (2008). "Près d'un cinquième des produits actifs ne sont pas perfusés au patient." Ann Fr Anesth Reanim **27**(6): 514.
- Baptista R. J., Driscoll D. F., Gallagher J. A., O'Keefe E., Dumas G. J., Hammer S. M. and Pacella P. P. (1987). "Infusion phlebitis associated with a programmable syringe-pump system versus gravity-feed minibottles." Clin Pharm **6**(4): 314-8.
- Barcelona S. L., Vilich F. and Cote C. J. (2003). "A comparison of flow rates and warming capabilities of the Level 1 and Rapid Infusion System with various-size intravenous catheters." Anesth Analg **97**(2): 358-63.
- Bartels K., Moss D. R. and Peterfreund R. A. (2009). "An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses." Anesth Analg **109**(4): 1156-61.
- Bazaral M. G. and Ciarkowski A. (1995). "Food and drug administration regulations and computer-controlled infusion pumps." Int Anesthesiol Clin **33**(3): 45-63.
- Benzri F., Bonan B., Ferrio A. L., Brandely M. L., Castagne V., Theou-Anton N., Verlinde-Carvalho M. and Havard L. (2009). "Stability of antineoplastic agents in use for home-based intravenous chemotherapy." Pharm World Sci **31**(1): 1-13.

- Benzing G., 3rd and Loggie J. (1973). "A new retrograde method for administering drugs intravenously." Pediatrics **52**(3): 420-5.
- Berman W., Jr., Whitman V., Marks K. H., Friedman Z., Maisels M. J. and Musselman J. (1978). "Inadvertent overadministration of digoxin to low-birth-weight infants." J Pediatr **92**(6): 1024-5.
- Berry J. M., Doursout M. F. and Butler B. D. (1998). "Effects of hyperbaric hyperoxia on cardiac and regional hemodynamics in conscious dogs." Aviat Space Environ Med **69**(8): 761-5.
- Bertsche T., Mayer Y., Stahl R., Hoppe-Tichy T., Encke J. and Haefeli W. E. (2008). "Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit." Am J Health Syst Pharm **65**(19): 1834-40.
- Beydon L., Conreux F., Le Gall R., Safran D. and Cazalaa J. B. (2001). "Analysis of the French health ministry's national register of incidents involving medical devices in anaesthesia and intensive care." Br J Anaesth **86**(3): 382-7.
- Bivins B. A., Rapp R. P., Powers P., Butler J. L. and Haack D. (1980). "Electronic flow control and roller clamp control in intravenous therapy: a clinical comparison." Arch Surg **115**(1): 70-2.
- Bonnabry P., Pinget Y., Ing H. and Rudaz S. (2007). "Évaluation et comparaison de la performance de 12 sets pour perfusion intraveineuse." Le Pharmacien Hospitalier **42**(168): 11-17.
- Bonvin A., Vantard N., Charpiat B., Pral N., Leboucher G., Philip-Girard F. and Viale J. P. (2009). "[Accidental intravenous injection of potassium chloride: analysis of contributing factors and barriers to risk reduction]." Ann Fr Anesth Reanim **28**(5): 436-41.
- Bowles C. and McKinnon B. T. (1993). "Selecting infusion devices." Am J Hosp Pharm **50**(6): 1228-30.
- Brun H., Caruba T., Rossignol E., Lada-Jung G., Prognon P. and Pineau J. (2007a). "Implication du pharmacien dans le bon usage des dispositifs médicaux de perfusion : 1) Évaluation des pratiques cliniques, programme d'amélioration." Journal de Pharmacie Clinique **26**(4): 229-40.
- Brun H., Caruba T., Rossignol E., Lada-Jung G., Prognon P. and Pineau J. (2007b). "Implication du pharmacien dans le bon usage des dispositifs médicaux de perfusion : 2) Élaboration et mise en place de recommandations de bonnes pratiques." Journal de Pharmacie Clinique **26**(4): 241-52.
- Buck J. and Alexander J. (1987). "Safety and accuracy of volumetric infusion pumps in a hyperbaric chamber." Journal of Hyperbaric Medicine **2**(2): 93-95.
- Butler D. L., Munson J. M. and DeLuca P. P. (1980). "Effect of inline filtration on the potency of low-dose drugs." Am J Hosp Pharm **37**(7): 935-41.
- Cabelguenne D., Cote C., Martin R., Auray J. P. and Brandon M. T. (2004). "Nécessaire implication du pharmacien dans l'information des utilisateurs de dispositifs médicaux stériles pour un bon usage : exemple du perfuseur." Journal de Pharmacie Clinique **23**(4): 241-248.

- Calabrese A. D., Erstad B. L., Brandl K., Barletta J. F., Kane S. L. and Sherman D. S. (2001). "Medication administration errors in adult patients in the ICU." Intensive Care Med **27**(10): 1592-8.
- Capes D., Martin K. and Underwood R. (1997). "Performance of a restrictive flow device and an electronic syringe driver for continuous subcutaneous infusion." Journal of Pain and Symptom Management **14**(4): 210-217.
- Capes D. F. and Asiimwe D. (1998). "Performance of selected flow-restricting infusion devices." Am J Health Syst Pharm **55**(4): 351-9.
- Capes D. F., Dunster K. R., Sunderland V. B., McMillan D., Colditz P. B. and McDonald C. (1995). "Fluctuations in syringe-pump infusions: association with blood pressure variations in infants." Am J Health Syst Pharm **52**(15): 1646-53.
- Carl J. L., Erstad B. L., Murphy J. E. and Slack M. K. (1995). "Fluid delivery from infusion-pump syringes." Am J Health Syst Pharm **52**(13): 1428-32.
- Carleton B. C., Cipolle R. J., Larson S. D. and Canafax D. M. (1991). "Method for evaluating drip-rate accuracy of intravenous flow-regulating devices." Am J Hosp Pharm **48**(11): 2422-6.
- Caro C. G., Foley T. H., Sudlow M. F. and Ur A. (1968). "Effect of venous pressure on forearm blood flow." J Physiol **198**(2): 96passim-97p.
- Caruba T., Havard L., Gillaizeau F., Guérot E., Prognon P. and Pineau J. (2009). "Évaluation des régulateurs de débit passifs utilisés pour la perfusion intraveineuse." Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation **28**(11): 936-942.
- Cayot-Constantin S., Constantin J. M., Perez J. P., Chevallier P., Clapson P. and Bazin J. E. (2010). "Description de la prévention et estimation de la fréquence des erreurs de programmation de vitesse d'administration en continu des médicaments en réanimation par une application informatique." Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation **In Press, Corrected Proof**.
- Cazalaa J. B., Fougere S. and Barrier G. (1994a). "[Electric infusion devices: criteria of choice and comparative analysis of 45 models available in France]." Ann Fr Anesth Reanim **13**(3): 336-49.
- Cazalaa J. B., Fougere S. and Barrier G. (1994b). "[Electric infusion devices]." Ann Fr Anesth Reanim **13**(3): 350-9.
- Chaput de Saintonge D. M., Dixon J. and Newman M. S. (1974). "Letter: Variation in intravenous infusion rates." Br Med J **4**(5943): 532-3.
- Chen I. Y., Huang Y. C. and Lin W. H. (2002). "Flow-rate measurements and models for colloid and crystalloid flows in central and peripheral venous line infusion systems." IEEE Trans Biomed Eng **49**(12 Pt 2): 1632-8.
- Chung I. S., Cho H. S., Kim J. A. and Lee K. H. (2001). "The flow rate of the elastomeric balloon infusor is influenced by the internal pressure of the infusor." J Korean Med Sci **16**(6): 702-6.
- Clarke E. W., Jamison J. P. and Quartey-Papafio J. B. (1979). "Impairment of flow in routine gravity-fed intravenous infusions to surgical patients." Clin Sci **57**(6): 515-20.

- Clarkson D. M. (2002). "Accuracy estimations of testing of infusion devices using weighing balances." Medical Engineering & Physics **24**(3): 229-235.
- Coley S. C., Shaw P. K. and Leff R. D. (1997). "The performance of three portable infusion-pump devices set to deliver 2 mL/hr." Am J Health Syst Pharm **54**(11): 1277-80.
- Connor S. B., Quill T. J. and Jacobs J. R. (1992). "Accuracy of drug infusion pumps under computer control." IEEE Trans Biomed Eng **39**(9): 980-2.
- Conover W. J. and Iman R. L. (1982). "Analysis of covariance using the rank transformation." Biometrics **38**(3): 715-24.
- Conreux F., Guilleux A. M., Beydon L., Cazalaa J. B. and Fougere S. (2000). "[Perfusion instruments: analysis of product surveillance in 1998 and its on-the-job training.]" Ann Fr Anesth Reanim **19**(7): 523-9.
- Cook R. I., Woods D. D., Howie M. B., Horrow J. C. and Gaba D. M. (1992). "Case 2-1992. Unintentional delivery of vasoactive drugs with an electromechanical infusion device." J Cardiothorac Vasc Anesth **6**(2): 238-44.
- Cornelius A., Frey B., Neff T. A., Gerber A. C. and Weiss M. (2003). "Warming of infusion syringes caused by electronic syringe pumps." Acta Anaesthesiol Scand **47**(5): 549-53.
- Crass R. E. (1986). "Operation of infusion devices in magnetic fields." West J Med **144**(2): 229-30.
- Crass R. E. and Vance J. R. (1985). "In vivo accuracy of gravity-flow i.v. infusion systems." Am J Hosp Pharm **42**(2): 328-31.
- Cunningham S., Deere S. and McIntosh N. (1993). "Cyclical variation of blood pressure and heart rate in neonates." Arch Dis Child **69**(1 Spec No): 64-7.
- D'Arcy P. F. (1983). "Drug interactions with medical plastics." Drug Intell Clin Pharm **17**(10): 726-31.
- Davey C. and Stather-Dunn T. (2005). "Very small air bubbles (10 - 70 microl) cause clinically significant variability in syringe pump fluid delivery." J Med Eng Technol **29**(3): 130-6.
- Décaudin B., Dewulf S., Lannoy D., Simon N., Secq A., Barthélémy C., Debaene B. and Odou P. (2009). "Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy." Anesth Analg **109**(4): 1147-55.
- DeLuca P. P. (1979). "Binding of drugs to inline filters." Am J Hosp Pharm **36**(2): 151, 154.
- Demoruelle J. L., Harrison W. L. and Flora R. E. (1975). "Flow rate maintenance and output of intravenous fluid administration sets." Am J Hosp Pharm **32**(2): 177-85.
- Djian C., Nicolas C., Janoly-Dumenil A. and Plauchu M. M. (2008). "Régulateur de débit : mise en évidence du mésusage par une enquête de pratiques et propositions d'actions correctives." Journal de Pharmacie Clinique **27**(2): 65-72.
- Dohgomori H., Arikawa K., Gushiken T. and Kanmura Y. (2002a). "Accuracy of portable infusers under hyperbaric oxygenation conditions." Anaesth Intensive Care **30**(1): 25-8.

- Dohgomori H., Arikawa K. and Kanmura Y. (2002b). "Accuracy of a peristaltic finger-type infusion pump during hyperbaric oxygen therapy." J Anesth **16**(4): 294-7.
- Doyle D. J. and Nebbia S. P. (1995). "Intravenous dead space and patient safety in patient-controlled analgesia." Can J Anaesth **42**(7): 658.
- Dunster K. R. and Colditz P. B. (1995). "Flow continuity of infusion systems at low flow rates." Anaesth Intensive Care **23**(5): 605-9.
- Duran Merás I., Espinosa Mansilla A., Salinas López F. and Rodríguez Gómez M. J. (2002). "Determination of triamterene and leucovorin in biological fluids by UV derivative-spectrophotometry and partial least-squares (PLS-1) calibration." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **27**(1-2): 81-90.
- Dutky P. A., Stevens S. L. and Maul K. I. (1989). "Factors affecting rapid fluid resuscitation with large-bore introducer catheters." J Trauma **29**(6): 856-60.
- Edge K. R. (1986). "The effect of large-bore infusion tubing on rates of flow through different cannulas." S Afr J Surg **24**(3): 112-3.
- Ekins S., Bravi G., Binkley S., Gillespie J. S., Ring B. J., Wikel J. H. and Wrighton S. A. (1999). "Three- and four-dimensional quantitative structure activity relationship analyses of cytochrome P-450 3A4 inhibitors." J Pharmacol Exp Ther **290**(1): 429-38.
- Elad D., Zaretsky U. and Heller O. (1994). "Hydrodynamic evaluation of intravenous infusion systems." Ann Emerg Med **23**(3): 457-63.
- Elannaz A., Chaumeron A., Viel E. and Ripart J. (2004). "Surdosage en morphine par cumul d'erreurs provoquant un dysfonctionnement d'une pompe d'analgésie." Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation **23**(11): 1073-1075.
- Eling R. F. and Brissie E. O. (1974). "Intravenous infusion of drugs by a retrograde technique." Am J Hosp Pharm **31**(8): 740-2.
- Engler M. B. and Engler M. M. (1985). "The effects of magnetic resonance imaging on intravenous infusion devices." West J Med **143**(3): 329-32.
- Evans A. and Winslow E. H. (1995). "Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intrahospital transport." Am J Crit Care **4**(2): 106-111.
- Farrington E. A., Stull J. C. and Leff R. D. (1988). "Flow rate variability from selected syringe and mobile infusion pumps." Drug Intell Clin Pharm **22**(9): 687-90.
- Ferenchak P., Collins J. J., Jr. and Morgan A. (1971). "Drop size and rate in parenteral infusion." Surgery **70**(5): 674-7.
- Flack F. C. and Whyte T. D. (1974). "Behaviour of standard gravity-fed administration sets used for intravenous infusion." Br Med J **3**(5928): 439-43.

- Flack F. C. and Whyte T. D. (1975). "Variations of drop size in disposable administration sets used for intravenous infusion." J Clin Pathol **28**(6): 510-2.
- Fleur F., Faure P., Monnier C. and Denizet E. (1988). "[Non-reusable regulators of perfusion]." Agressologie **29**(12 Spec No): 841-7.
- Floyd R. A. (1984). "Effect of infusion pump fill-stroke flow interruptions on simulated serum concentrations of short half-life drugs." Am J Hosp Pharm **41**(11): 2399-400.
- Fulton R. B., Jr. and Hauptman J. G. (1991). "In vitro and in vivo rates of fluid flow through catheters in peripheral veins of dogs." J Am Vet Med Assoc **198**(9): 1622-4.
- Furber T. H., Scobie S. D. and Hambleton R. (1977). "How much intravenous fluid does the patient get?" Lancet **2**(8049): 1173-4.
- Furberg H., Jensen A. K. and Salbu B. (1986). "Effect of pretreatment with 0.9% sodium chloride or insulin solutions on the delivery of insulin from an infusion system." Am J Hosp Pharm **43**(9): 2209-13.
- Gabay M. and von Martius K. (2008). "Comparative evaluation of collapsible versus semi-rigid intravenous containers." Technol Health Care **16**(6): 429-35.
- Garrelts J. C., Ast D., LaRocca J., Smith D. F., Jr. and Peterie J. D. (1988). "Postinfusion phlebitis after intravenous push versus intravenous piggyback administration of antimicrobial agents." Clin Pharm **7**(10): 760-5.
- Gauger L. J. and Cary J. D. (1986). "The theory and practice of retrograde infusion: influence of tube diameter on drug delivery." Drug Intell Clin Pharm **20**(7-8): 616-22.
- Gauger L. J., Gibboney E. R. and Nordin B. J. (1984). "Flow dynamics of a retrograde i.v. drug infusion system." Am J Hosp Pharm **41**(3): 492-6.
- Geater R. E., Leff R. D. and Roberts R. J. (1985). "Factors affecting drug delivery from a syringe-pump infusion set." Am J Hosp Pharm **42**(11): 2510-3.
- Gibson J. S., Leff R. D. and Roberts R. J. (1984). "Effects of intravenous delivery systems on infused red blood cells." Am J Hosp Pharm **41**(3): 468-72.
- Girish G. (2001). "Hemodynamic Instability Due To Malfunction Of An 'Octopus' Connector." The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine. **5**(1).
- Goodie D. B. and Philip J. H. (1994). "An analysis of the effect of venous resistance on the performance of gravity-fed intravenous infusion systems." J Clin Monit **10**(4): 222-8.
- Gould T. and Roberts R. J. (1979). "Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration." J Pediatr **95**(3): 465-71.
- Gundersen J. (1972). "Pitfalls in drip-infusion technique. A new device for automatic control of infusion rate." Acta Anaesthesiol Scand **16**(2): 117-22.

- Hall J. M. and Roberts F. L. (2005). "An investigation into the reduction in flow rate of intravenous fluid by antireflux valves." Anaesthesia **60**(8): 797-800.
- Hambleton R., Furber T. H. and Scobie S. D. (1978). "Technique for determining the delivery pattern of intravenous fluids from various types of container [proceedings]." J Pharm Pharmacol **30** **Suppl**: 87P.
- Hansson L. O., Waters N., Holm S. and Sonesson C. (1995). "On the quantitative structure-activity relationships of meta-substituted (S)-phenylpiperidines, a class of preferential dopamine D2 autoreceptor ligands: modeling of dopamine synthesis and release in vivo by means of partial least squares regression." J Med Chem **38**(16): 3121-31.
- Hardy E. M., Williamson C. and Sewell G. J. (1995). "An evaluation of six infusion devices for the continuous infusion of cytotoxic drugs in ambulatory patients." Journal of Oncology Pharmacy Practice **1**(1): 15-22.
- Hillman M. R. (1989). "The prediction of drop size from intravenous infusion controllers." J Med Eng Technol **13**(3): 166-76.
- Hilmas E., Sowan A., Gaffoor M. and Vaidya V. (2010). "Implementation and evaluation of a comprehensive system to deliver pediatric continuous infusion medications with standardized concentrations." Am J Health Syst Pharm **67**(1): 58-69.
- Hodge D., 3rd, Delgado-Paredes C. and Fleisher G. (1986). "Central and peripheral catheter flow rates in "pediatric" dogs." Ann Emerg Med **15**(10): 1151-4.
- Hodge D. and Fleisher G. (1985). "Pediatric catheter flow rates." The American Journal of Emergency Medicine **3**(5): 403-407.
- Hoefel H. H. and Lautert L. (2006). "Errors committed by nursing technicians and assistants in administering antibiotics." Am J Infect Control **34**(7): 437-42.
- Hook I. I. (1978). "Administration sets for intravenous fluids used in the Republic of Ireland." International Journal of Pharmaceutics **1**(2): 105-120.
- Hopson A. S. and Greenstein A. (2007). "Intravenous infusions in hyperbaric chambers: effect of compression on syringe function." Anaesthesia **62**(6): 602-4.
- Horrow J. C., Jaffe J. R. and Rosenberg H. (1987). "A laboratory evaluation of resistive intravenous flow regulators." Anesth Analg **66**(7): 660-5.
- Hoskin P. J., White I. G. and Hanks G. W. (1988). "Syringe drivers." Anaesthesia **43**(8): 708.
- Hurlbut J. C., Thompson S., Reed M. D., Blumer J. L., Erenberg A. and Leff R. D. (1991). "Influence of infusion pumps on the pharmacologic response to nitroprusside." Crit Care Med **19**(1): 98-101.
- Hutton P. and Thornberry E. A. (1986). "Factors affecting delivery of drug through extension tubing." Br J Anaesth **58**(10): 1141-8.

- Idris A. H. and Melker R. J. (1992). "High-flow sheaths for pediatric fluid resuscitation: a comparison of flow rates with standard pediatric catheters." Pediatr Emerg Care **8**(3): 119-22.
- Insel J., Weissman C., Kemper M., Askanazi J. and Hyman A. I. (1986). "Cardiovascular changes during transport of critically ill and postoperative patients." Crit Care Med **14**(6): 539-42.
- institute. E. c. r. (1989). "General purpose infusion pumps." Health Devices **18**: 91-133.
- Iserson K. V. and Criss E. (1986). "Combined effect of catheter and tubing size on fluid flow." The American Journal of Emergency Medicine **4**(3): 238-240.
- Iserson K. V., Reeter A. K. and Criss E. (1985). "Comparison of flow rates for standard and large-bore blood tubing." West J Med **143**(2): 183-5.
- Jackson C. and Fong M. (1983). "Siphoning from a syringe pump: a cause of sudden overdose." Anaesth Intensive Care **11**(3): 244-5.
- James R. H. (1979). "Infusion rates from different containers. A study of the influence of different types of container on intravenous infusion." Anaesthesia **34**(2): 193-7.
- Jayanthi N. V. G. and Dabke H. V. (2006). "The effect of IV cannula length on the rate of infusion." Injury **37**(1): 41-45.
- Johnson C. E., Roesner M. P., Berman J. R. and Burch K. J. (1985). "Administering incompatible drugs by a retrograde intravenous infusion system." Am J Hosp Pharm **42**(1): 109-11.
- Jones B. R. and Scheller M. S. (1992). "Flow increases with an enlarging intravenous catheter." J Clin Anesth **4**(2): 120-2.
- Kaye T. (1994). "Prolonged infusion times with disposable elastomeric infusion devices." Am J Hosp Pharm **51**(4): 533-4.
- Kern H., Kuring A., Redlich U., Dopfmer U. R., Sims N. M., Spies C. D. and Kox W. J. (2001). "Downward movement of syringe pumps reduces syringe output." Br J Anaesth **86**(6): 828-31.
- Kerwin B. A. and Remmele R. L., Jr. (2007). "Protect from light: photodegradation and protein biologics." J Pharm Sci **96**(6): 1468-79.
- Kestin I. G. (1987). "Flow through intravenous cannulae." Anaesthesia **42**(1): 67-70.
- Kim D. W. and Steward D. J. (1999). "The effect of syringe size on the performance of an infusion pump." Paediatr Anaesth **9**(4): 335-7.
- Kitrenos J. G., Jones M. and McLeod D. C. (1978). "Comparison of selected intravenous infusion pumps and rate regulators." Am J Hosp Pharm **35**(3): 304-10.
- Klem S. A., Farrington J. M. and Leff R. D. (1993). "Influence of infusion pump operation and flow rate on hemodynamic stability during epinephrine infusion." Crit Care Med **21**(8): 1213-7.

- Kluger M. T. and Owen H. (1990). "Antireflux valves in patient-controlled analgesia." Anaesthesia **45**(12): 1057-61.
- Knight R. J. (1968). "Flow-rates through disposable intravenous cannulae." Lancet **2**(7569): 665-7.
- Koren G., Rajchgot P., Harding E., Perlman M. and MacLeod S. M. (1985). "Evaluating a filter device used for intermittent intravenous drug delivery to newborn infants." Am J Hosp Pharm **42**(1): 106-8.
- Krauskopf K. H., Rauscher J. and Brandt L. (1996). "[Disturbance of continuous, pump administration of cardiovascular drugs by hydrostatic pressure]." Anaesthesist **45**(5): 449-52.
- Kubajak C. A., Leff R. D. and Roberts R. J. (1988). "Influence of physical characteristics of intravenous systems on drug delivery." Dev Pharmacol Ther **11**(4): 189-95.
- La Cour D. (1965). "Drop size in disposable sets for intravenous infusion." Acta Anaesthesiol Scand **9**(3): 145-54.
- La Cour D. (1966). "Drop size in intravenous infusion." Acta Anaesthesiol Scand Suppl **24**: 35-41.
- Lambert J. B. and Buchanan N. (1982). "Accuracy and reproducibility of Dial-A-Flo infusion meters." Med J Aust **1**(3): 106.
- Landow L. and Shahnarian A. (1990). "Efficacy of large-bore intravenous fluid administration sets designed for rapid volume resuscitation." Crit Care Med **18**(5): 540-3.
- Lannoy D., Décaudin B., De Broucker M., Odou M. F., Barthélémy C., Poret E., Dubreuil L. and Odou P. (2008). The lower concentrations of amikacin after gravity infusion by comparison with pump infusion : Toricelli's law explanation. EUROSIVA Congress. Copenhagen.
- Lannoy D., Décaudin B., Dewulf S., Simon N., Secq A., Barthelemy C., Debaene B. and Odou P. (2010). "Infusion set characteristics such as antireflux valve and dead-space volume affect drug delivery: an experimental study designed to enhance infusion sets." Anesth Analg **111**(6): 1427-31.
- Larsen G. Y., Parker H. B., Cash J., O'Connell M. and Grant M. C. (2005). "Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients." Pediatrics **116**(1): e21-5.
- Lavon H., Shupak A., Tal D., Ziser A., Abramovich A., Yanir Y., Shoshani O., Gil A., Leiba R. and Nachum Z. (2002). "Performance of infusion pumps during hyperbaric conditions." Anesthesiology **96**(4): 849-54.
- Leeper H. M., Buckles R. G., Guittard G. V. and Loberbaum M. A. (1977). "Role of the elasticity of rubber in the controlled administration of drugs " Rubber Chem Technol **50**(5): 969-80.
- Leff R. D. (1987). "Features of i.v. devices and equipment that affect i.v. drug delivery." Am J Hosp Pharm **44**(11): 2530-3.
- Leff R. D., Holstad S. G., Kubajak C. A. and Roberts R. J. (1986). "Altered drug infusion rates during syringe-pump infusion." Am J Hosp Pharm **43**(9): 2241-2.

- Leff R. D., Johnson G. F., Erenberg A. and Roberts R. J. (1985). "Evaluation of an extension set for intermittent intravenous drug delivery to infants." Am J Hosp Pharm **42**(6): 1358-62.
- Leff R. D. and Roberts R. J. (1981). "Methods of intravenous drug administration in the pediatric patient." J Pediatr **98**(4): 631-5.
- Leff R. D. and Roberts R. J. (1987). "Problems in drug therapy for pediatric patients." Am J Hosp Pharm **44**(4): 865-70.
- Leff R. D. and Stull J. C. (1988). "Accuracy, continuity, and pattern of flow from five macrorate infusion pumps." Am J Hosp Pharm **45**(2): 361-5.
- Leff R. D., True W. R. and Roberts R. J. (1987). "A gravimetric technique for evaluating flow continuity from two infusion devices." Am J Hosp Pharm **44**(6): 1388-91.
- Lonnqvist P. A. (2000). "How continuous are continuous drug infusions?" Intensive Care Med **26**(6): 660-1.
- Lonnqvist P. A. and Lofqvist B. (1997). "Design flaw can convert commercially available continuous syringe pumps to intermittent bolus injectors." Intensive Care Med **23**(9): 998-1001.
- Lorber A., Faber K. and Kowalski B. R. (1997). "Net Analyte Signal Calculation in Multivariate Calibration." Analytical Chemistry **69**(8): 1620-1626.
- Loucas S. P., Maager P., Mehl B. and Loucas E. R. (1990). "Effect of vehicle ionic strength on sorption of nitroglycerin to a polyvinyl chloride administration set." Am J Hosp Pharm **47**(7): 1559-62.
- Lovich M. A., Doles J. and Peterfreund R. A. (2005). "The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery." Anesth Analg **100**(4): 1048-55.
- Lovich M. A., Kinnealley M. E., Sims N. M. and Peterfreund R. A. (2006). "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 **102**(4): 1147-53.
- Lovich M. A., Peterfreund G. L., Sims N. M. and Peterfreund R. A. (2007). "Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume." Crit Care Med **35**(12): 2792-8.
- Lurton Y. (2007). "Définition et analyse critique des dispositifs médicaux utilisés - deux exemples : valves et régulateurs de débit." Revue de l'ADPHSO **32**(2): 13.
- Mann H. J., Fuhs D. W. and Cerra F. B. (1988). "Effect of infusion pump fill-stroke flow interruption on response to sodium nitroprusside in surgical patients." Clin Pharm **7**(3): 214-9.
- Mateer J. R., Thompson B. M., Tucker J., Aprahamian C. and Darin J. C. (1985). "Effects of high infusion pressure and large-bore tubing on intravenous flow rates." The American Journal of Emergency Medicine **3**(3): 187-189.
- McCarroll C., McAtamney D. and Taylor R. (2000). "Alteration in flow delivery with antisiphon devices." Anaesthesia **55**(4): 355-7.

- McCollom R. A., Lange B., Bryson S. M., Levine M., Ewing K. and Rabkin S. W. (1993). "Polyvinylchloride containers do not influence the hemodynamic response to intravenous nitroglycerin." Can J Hosp Pharm **46**(4): 165-70.
- McPherson D., Adekanye O., Wilkes A. R. and Hall J. E. (2009). "Fluid flow through intravenous cannulae in a clinical model." Anesth Analg **108**(4): 1198-202.
- Merrick I. M. and Merrick T. E. (1980). "Comparison of drop sizes of intravenous administration sets." Am J Hosp Pharm **37**(10): 1346-50.
- Mertens M. J., Engbers F. H., Burm A. G. and Vuyk J. (2003). "Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanyl during propofol/remifentanyl anaesthesia." Br J Anaesth **90**(2): 132-41.
- Miller D. R. (1994). "Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices." Can J Anaesth **41**(7): 639-51; quiz 651-2.
- Millikan J. S., Cain T. L. and Hansbrough J. (1984). "Rapid Volume Replacement for Hypovolemic Shock: A Comparison of Techniques and Equipment." The Journal of Trauma **24**(5): 428-431.
- Mizuuchi M., Yamakage M., Iwasaki S., Kimura A. and Namiki A. (2003). "The infusion rate of most disposable, non-electric infusion pumps decreases under hypobaric conditions." Can J Anaesth **50**(7): 657-62.
- Moorhatch P. and Chiou W. L. (1974). "Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. I. Sorption studies on 17 drugs." Am J Hosp Pharm **31**(1): 72-8.
- Morgan D. E., Bergdale S. and Ziegler E. E. (1985). "Effect of syringe-pump position on infusion of fat emulsion with a primary solution." Am J Hosp Pharm **42**(5): 1110-1.
- Moss D. R., Bartels K., Peterfreund G. L., Lovich M. A., Sims N. M. and Peterfreund R. A. (2009). "An in vitro analysis of central venous drug delivery by continuous infusion: the effect of manifold design and port selection." Anesth Analg **109**(5): 1524-9.
- Murphy R. S. and Wilcox S. J. (2009). "High risk infusions--accuracy compromised by changes in patient venous pressure." J Med Eng Technol **33**(6): 470-4.
- Murphy R. S. and Wilcox S. J. (2010). "The link between intravenous multiple pump flow errors and infusion system mechanical compliance." Anesth Analg **110**(5): 1297-302.
- Murray D. (2003). "Another central line complication: failure of inotrope delivery due to equipment incompatibility." Anaesthesia **58**(7): 715-6.
- Nadeau S. and Tousignant M. (1985). "Use of a urologic set for improved fluid administration rates." Can Anaesth Soc J **32**(3 Pt 1): 283-6.
- Nahata M. C. (1986). "Delayed delivery of antibiotics by retrograde intravenous infusion." Am J Hosp Pharm **43**(9): 2237-9.

- Nahata M. C. and Crist K. D. (1990). "Comparison of two infusion methods for pharmacokinetic monitoring of gentamicin." Ther Drug Monit **12**(2): 150-3.
- Nahata M. C., D P., Powell D. A., Glazer J. P. and Hilty M. D. (1981). "Effect of intravenous flow rate and injection site on in vitro delivery of chloramphenicol succinate and in vivo kinetics." The Journal of Pediatrics **99**(3): 463-466.
- Nahata M. C., Durrell D. E. and Miller M. A. (1986). "Accuracy of tobramycin piggyback delivery using gravity flow versus a controller." Am J Hosp Pharm **43**(4): 947-9.
- Nahata M. C., Powell D. A., Durrell D. and Glazer J. P. (1984a). "Delivery of tobramycin by three infusion systems." Chemotherapy **30**(2): 84-7.
- Nahata M. C., Powell D. A., Durrell D. E., Miller M. A. and Glazer J. P. (1984b). "Effect of infusion methods on tobramycin serum concentrations in newborn infants." J Pediatr **104**(1): 136-8.
- Nazeravich D. R. and Otten N. H. (1983). "Effect of inline filtration on delivery of gentamicin at a slow infusion rate." Am J Hosp Pharm **40**(11): 1961-4.
- Neal D. and Lin J. A. (2009). "The effect of syringe size on reliability and safety of low-flow infusions." Pediatr Crit Care Med **10**(5): 592-6.
- Neff S. B., Neff T. A., Gerber S. and Weiss M. M. (2007). "Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps." Eur J Anaesthesiol **24**(7): 602-8.
- Neff T., Fischer J., Fehr S., Baenziger O. and Weiss M. (2001a). "Evaluation of the FASTSTART mode for reducing start-up delay in syringe pump infusion systems." Swiss Med Wkly **131**(15-16): 219-22.
- Neff T., Fischer J., Fehr S., Baenziger O. and Weiss M. (2001b). "Start-up delays of infusion syringe pumps." Paediatr Anaesth **11**(5): 561-5.
- Neff T. A., Fischer J. E., Schulz G., Baenziger O. and Weiss M. (2001c). "Infusion pump performance with vertical displacement: effect of syringe pump and assembly type." Intensive Care Med **27**(1): 287-91.
- Newton D. W. (2009). "Drug incompatibility chemistry." Am J Health Syst Pharm **66**(4): 348-57.
- Nikolajsen R. P., Hansen A. M. and Bro R. (2001). "Attempt to separate the fluorescence spectra of adrenaline and noradrenaline using chemometrics." Luminescence **16**(2): 91-101.
- O'Kelly S. W. and Edwards J. C. (1992). "A comparison of the performance of two types of infusion device." Anaesthesia **47**(12): 1070-2.
- Peterson L., Caldwell J. and Hoffman J. (1976). "Insulin adsorbance to polyvinylchloride surfaces with implications for constant-infusion therapy." Diabetes **25**(1): 72-4.
- Petit A., Pommier M. and Savatovski A. (1998). "Les testeurs de dispositifs médicaux Application aux contrôles des pousse-seringues." RBM-News **20**(6): 21-21.

- Philip B. K. and Philip J. H. (1983). "Characterization of flow in intravenous infusion systems." IEEE Trans Biomed Eng **30**(11): 702-7.
- Philip B. K. and Philip J. H. (1986). "Characterization of flow in intravenous catheters." IEEE Trans Biomed Eng **33**(5): 529-31.
- Philip B. K. and Philip J. H. (1987). "Pressure-flow relationships in intravenous infusion systems." Anaesthesia **42**(7): 775-6.
- Philip B. K. and Philip J. H. (1990). "Prediction of flow capability in intravenous infusion systems: implications for fluid resuscitation." J Clin Monit **6**(2): 113-7.
- Philip J. H. (1987). "Resistance to Fluid Flow Can Detect Venous Catheter Infiltration." Anesthesiology **67**(3): A194.
- Philip J. H. (1989). "Model for the physics and physiology of fluid administration." J Clin Monit **5**(2): 123-34.
- Pleasants R. A., Sawyer W. T., Williams D. M., McKenna W. R., Brown J. M. and Powell J. R. (1988a). "Accuracy of tobramycin delivery by four i.v. infusion methods." Clin Pharm **7**(5): 367-73.
- Pleasants R. A., Sawyer W. T., Williams D. M., McKenna W. R. and Powell J. R. (1988b). "Effect of four intravenous infusion methods on tobramycin pharmacokinetics." Clin Pharm **7**(5): 374-9.
- Polaschegg H. D. (1988). "The development and the general point of view on the use of infusion pumps in the Federal Republic of Germany." Agressologie **29**(11 Spec No): 723-6.
- Poulain-Vandamme A. M., Basle B. and Guesnier L. R. (1991). "Perfusion : régulateurs de débit et sécurité thérapeutique." J Pharm Clin **10**: 159-66.
- Powell M. L. and Carnevale F. A. (2004). "A comparison between single and double-pump syringe changes of intravenous inotropic medications in children." Dynamics **15**(4): 10-4.
- Radcliffe J. J. and Spencer I. (1994). "Performance of the Baxter disposable patient-controlled analgesia infusor under hyperbaric conditions." Anaesthesia **49**(9): 796-7.
- Rajchgot P., Radde I. C. and MacLeod S. M. (1981). "Influence of specific gravity on intravenous drug delivery." J Pediatr **99**(4): 658-61.
- Rakza T., Richard A., Lelieur A. C., Villaume I., Huyghe A., Nempont C. and Storme L. (2005). "Facteurs influençant la délivrance de substances perfusées à faible débit par seringue autopulsée : conséquences sur la perfusion de médicaments vasoactifs chez l'enfant prématuré." Archives de Pédiatrie **12**(5): 548-554.
- Rangel-Frausto M., Higuera-Ramirez F., Martinez-Soto J. and Rosenthal V. (2010). "Should we use closed or open infusion containers for prevention of bloodstream infections?" Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials **9**(1): 6.
- Rapp R. P., Powers P., Tolbert V., Piccoro J. J., Jr. and Record K. E. (1986). "Postinfusion phlebitis associated with a syringe system versus minibags." Clin Pharm **5**(5): 408-11.

- Rapp R. P., Rapp D. A., Bivins B. A. and Haack D. (1984). "Comparative accuracy of five intravenous-fluid controllers." Am J Hosp Pharm **41**(12): 2634-41.
- Ray D., Weaver L. K., Churchill S. and Haberstock D. (2000). "Performance of the Baxter Flo-Gard 6201 volumetric infusion pump for monoplace chamber applications." Undersea Hyperb Med **27**(2): 107-12.
- Reddick A. D., Ronald J. and Morrison W. G. (2010). "Intravenous fluid resuscitation: was Poiseuille right?" Emerg Med J.
- Reilly K. M. (1987). "Problems in administration techniques and dose measurement that influence accuracy of i.v. drug delivery." Am J Hosp Pharm **44**(11): 2545-50.
- Rich D. S. (1992). "Evaluation of a disposable, elastomeric infusion device in the home environment." Am J Hosp Pharm **49**(7): 1712-6.
- Richards J., Gould K., Bain H. H. and Gardiner C. A. (1988). "FAILURE OF GENTAMICIN WHEN INJECTED THROUGH 0.2 µm FILTER." The Lancet **332**(8623): 1309-1310.
- Rithalia S. V., Healey R. and Tinker J. (1980). "Inaccuracies of intravenous infusion by gravity-fed device." Lancet **1**(8165): 423.
- Rithalia S. V. and Rozkovec A. (1979). "Evaluation of a simple device for regulating intravenous infusions." Intensive Care Med **5**(1): 41-3.
- Roberts M. S., Cossum P. A., Galbraith A. J. and Boyd G. W. (1980). "The availability of nitroglycerin from parenteral solutions." J Pharm Pharmacol **32**(4): 237-44.
- Roberts R. J. (1981). "Intravenous administration of medication in pediatric patients: problems and solutions." Pediatr Clin North Am **28**(1): 23-34.
- Robinson S. L., Rowbotham D. J. and Mushambi M. (1992). "Electronic and disposable patient-controlled analgesia systems. A comparison of the Graseby and Baxter systems after major gynaecological surgery." Anaesthesia **47**(2): 161-3.
- Rooke G. A. and Bowdle T. A. (1994). "Syringe pumps for infusion of vasoactive drugs: mechanical idiosyncrasies and recommended operating procedures." Anesth Analg **78**(1): 150-6.
- Rosen K. R. and Rosen D. A. (1986). "Comparative flow rates for small bore peripheral intravenous catheters." Pediatr Emerg Care **2**(3): 153-6.
- Rosenthal V. D. and Maki D. G. (2004). "Prospective study of the impact of open and closed infusion systems on rates of central venous catheter-associated bacteremia." Am J Infect Control **32**(3): 135-41.
- Rothen H. U., Lauber R. and Mosimann M. (1992). "An evaluation of the Rapid Infusion System." Anaesthesia **47**(7): 597-600.
- Rothschild J. M., Keohane C. A., Cook E. F., Orav E. J., Burdick E., Thompson S., Hayes J. and Bates D. W. (2005). "A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients." Crit Care Med **33**(3): 533-40.

- Runciman W. B., Ilsley A. H., Rutten A. J., Baker D. and Fronsco R. R. (1987). "An evaluation of intravenous infusion pumps and controllers." Anaesth Intensive Care **15**(2): 217-28.
- Rusmin S. and Deluca P. P. (1976). "Effect of in-line intravenous filtration on the potency of potassium penicillin G." Bull Parenter Drug Assoc **30**(2): 64-71.
- Rusmin S., Welton S., DeLuca P. and DeLuca P. P. (1977). "Effect of inline filtration on the potency of drugs administered intravenously." Am J Hosp Pharm **34**(10): 1071-4.
- Russell D. (1998). "Intravenous anaesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems." Anaesthesia **53 Suppl 1**: 42-5.
- Rwabihama J. P., Aubourg R., Oliary J., Mouly S., Champion K., Leverge R. and Bergmann J. F. (2006). "Usage et mesusage de la voie intraveineuse pour l'administration de médicaments en médecine interne." Presse Med **35**(10 Pt 1): 1453-60.
- Sadler R., Waxman K., Eisner M. E. and Mason G. R. (1984). "Comparative flow rates of intravenous catheters." Mil Med **149**(7): 415-6.
- Sanchez-Guijo J. J., Benavente M. A. and Crespo A. (1999). "Failure of a patient-controlled analgesia pump in a hyperbaric environment." Anesthesiology **91**(5): 1540-2.
- Satoh Y., Isohata E., Iwata S., Akita H., Oikawa T., Sunakawa K., Kurita Y., Machida H. and Takizawa K. (1992). "Effects of inline filtration on delivery of gentamicin at various flow rates." Keio J Med **41**(1): 16-20.
- Schad R. F. and Jennings R. H. (1982). "Overinfusions of streptokinase." Am J Hosp Pharm **39**(11): 1850.
- Schmidt N., Saez C., Seri I. and Maturana A. (2010). "Impact of syringe size on the performance of infusion pumps at low flow rates." Pediatr Crit Care Med **11**(2): 282-6.
- Schulz G., Fischer J., Neff T., Banziger O. and Weiss M. (2000). "[The effect of air within the infusion syringe on drug delivery of syringe pump infusion systems]." Anaesthesist **49**(12): 1018-23.
- Schulze K. F., Graff M., Schimmel M. S., Schenkman A. and Rohan P. (1983). "Physiologic oscillations produced by an infusion pump." J Pediatr **103**(5): 796-8.
- Scott D. A., Fox J. A., Cnaan A., Philip B. K., Lind L. J., Palleiko M. A., Stelling J. M. and Philip J. H. (1996). "Resistance to fluid flow in veins." J Clin Monit **12**(4): 331-7.
- Scott S., Erenberg A. and Klem S. A. (1991). "A comparison of infusion pump performance characteristics." Int Pharm J **5**: 162-4.
- Secq A., Lannoy D., Dewulf S., Barthélémy C., Décaudin B. and Odou P. (2009). "Simultaneous determination of isosorbide dinitrate, midazolam and noradrenaline in isotonic saline solution by UV spectrophotometry and partial least square regression analysis." EJHP Science **15**(2): 36-43.

- Sena M. M., Chaudhry Z. F., Collins C. H. and Poppi R. J. (2004). "Direct determination of diclofenac in pharmaceutical formulations containing B vitamins by using UV spectrophotometry and partial least squares regression." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **36**(4): 743-749.
- Sena M. M. and Poppi R. J. (2004). "N-way PLS applied to simultaneous spectrophotometric determination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **34**(1): 27-34.
- Servin F. (1998). "[The concept of AIVOC]." Ann Fr Anesth Reanim **17**(1): Fi6-8.
- Sherry E. and Auty B. (1992). "Controlled infusion devices: applications in anaesthetic practice." Eur J Anaesthesiol **9**(4): 273-85.
- Shibata H., Aibiki M., Shirakawa Y. and Ogli K. (1993). "Dopamine infused continuously at high concentration with a low flow rate affects arterial blood pressure fluctuation waves." Crit Care Med **21**(5): 801-4.
- Simon N., Decaudin B., Lannoy D., Odou M. F., De Broucker M., Barthelemy C., Poret E., Dubreuil L. and Odou P. (2010). "Impact of infusion method on amikacin serum levels in humans." Pulm Pharmacol Ther **23**(4): 324-6.
- Skryabina E. A. and Dunn T. S. (2006). "Disposable infusion pumps." Am J Health Syst Pharm **63**(13): 1260-8.
- Smith I., Fleming S. and Cernaianu A. (1990). "Mishaps during transport from the intensive care unit." Crit Care Med **18**(3): 278-81.
- Southern D. A. and Read M. S. (1994). "Overdosage of opiate from patient controlled analgesia devices." Bmj **309**(6960): 1002.
- Steel J. (1983). "Equipment feature. Too fast or too slow--the erratic IV." Am J Nurs **83**(6): 898-901.
- Stoneham M. D. (1995). "An evaluation of methods of increasing the flow rate of i.v. fluid administration." Br J Anaesth **75**(3): 361-5.
- Story D. A., Houston J. J. and Millar I. L. (1998). "Performance of the Atom 235 syringe infusion pump under hyperbaric conditions." Anaesth Intensive Care **26**(2): 193-5.
- Stull J. C., Erenberg A. and Leff R. D. (1988). "Flow rate variability from electronic infusion devices." Crit Care Med **16**(9): 888-91.
- Stull J. C., Schneider P. J., Erenberg A. and Leff R. D. (1989). "Decreased flow accuracy from volumetric infusion pumps." Crit Care Med **17**(9): 926-8.
- Taxis K. and Barber N. (2003). "Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors." Bmj **326**(7391): 684.
- Taxis K. and Barber N. (2004). "Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital." Eur J Clin Pharmacol **59**(11): 815-7.

- Tenenhaus M. (1998). La régression PLS, théorie et pratique. Paris, Technip.
- Thiriez G., Choulet M. H., Felix S., Afroukh N., Nobili F., Chamouine A. and Menget A. (2008). "Embolie gazeuse sur cathéter central chez un nouveau-né prématuré, méfiez-vous de votre montage de perfusion !" Archives de Pédiatrie **15**(12): 1772-1774.
- Thobani S. U. and Steward D. J. (1992). "The accuracy and variability of bolus injections with different sized syringes." Can J Anaesth **39**(2): 198-201.
- Thomas E. V. and Haaland D. M. (1990). "Comparison of multivariate calibration methods for quantitative spectral analysis." Analytical Chemistry **62**(10): 1091-1099.
- Tissot E., Cornette C., Demoly P., Jacquet M., Barale F. and Capellier G. (1999). "Medication errors at the administration stage in an intensive care unit." Intensive Care Med **25**(4): 353-9.
- Treluyer J. M. (2005). "[Errors of drug administration by intravenous route in children]." Arch Pediatr **12**(6): 924-6.
- Trim J. C. and Roe J. (2004). "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 **20**(3): 153-60.
- Trissel L. A. (2006). Handbook on Injectable Drugs.
- Turco S. J. and Davis N. M. (1973). "Comparison of final filtration devices." Bull Parenter Drug Assoc **27**(5): 207-27.
- Veal D. F., Altman C. E., McKinnon B. T. and Fillingim O. (1995). "Evaluation of flow rates for six disposable infusion devices." Am J Health Syst Pharm **52**(5): 500-4.
- Veerman M. W., Leff R. D. and Roberts R. J. (1985). "Influence of two piston-type infusion pumps on hemolysis of infused red blood cells." Am J Hosp Pharm **42**(3): 626-8.
- Wagenknecht D. M., Baaske D. M., Alam A. S., Carter J. E. and Shah J. (1984). "Stability of nitroglycerin solutions in polyolefin and glass containers." Am J Hosp Pharm **41**(9): 1807-11.
- Wagman G. H., Bailey J. V. and Weinstein M. J. (1975). "Binding of aminoglycoside antibiotics to filtration materials." Antimicrob Agents Chemother **7**(3): 316-9.
- Wallace P. G. (1996). "Infusion systems." Anaesthesia **51**(7): 613-4.
- Weatherstone K. B. and Leff R. D. (1992). "Intravenous drug delivery considerations for newborn infants." Semin Perinatol **16**(1): 41-6.
- Weiss M., Banziger O., Neff T. and Fanconi S. (2000). "Influence of infusion line compliance on drug delivery rate during acute line loop formation." Intensive Care Med **26**(6): 776-9.
- Weiss M., Fischer J., Neff T. and Baenziger O. (2000a). "The effects of syringe plunger design on drug delivery during vertical displacement of syringe pumps." Anaesthesia **55**(11): 1094-8.

- Weiss M., Fischer J., Neff T., Schulz G. and Banziger O. (2000b). "Do antisiphon valves reduce flow irregularities during vertical displacement of infusion pump systems?" Anaesth Intensive Care **28**(6): 680-3.
- Weiss M., Hug M. I., Neff T. and Fischer J. (2000). "Syringe size and flow rate affect drug delivery from syringe pumps." Can J Anaesth **47**(10): 1031-5.
- Weiss M., Neff T., Gerber A. and Fischer J. (2000). "Impact of infusion line compliance on syringe pump performance." Paediatr Anaesth **10**(6): 595-9.
- Williams R. H. (1973). "Potassium overdose: a potential hazard of non-rigid parenteral fluid containers." Br Med J **1**(5855): 714-5.
- Wold S. (1995). PLS for Multivariate Linear Modelling. QSAR: Chemometric Methods in Molecular Design. Wiley-VCH. Weinheim, Germany. **2**.
- Wood B. R., Huddleston K. and Kolm P. (1993). "A comparison of infusion devices at 1 ml/hr." Neonatal Intensive Care **6**(3): 20-2.
- Wright B. M. (1975). "Variation of intravenous infusion rates." Br Med J **2**(5962): 69.
- Yaniv S., Halpern P., Aladgem D., Zaretsky U. and Elad D. (2000). "In vitro model of intravenous fluid administration: analysis of vein resistance to rapid fluid delivery." Medical Engineering & Physics **22**(6): 395-404.
- Yliruusi J. K., Uotila J. A. and Kristoffersson E. R. (1986a). "Effect of flow rate and type of i.v. container on adsorption of diazepam to i.v. administration systems." Am J Hosp Pharm **43**(11): 2795-9.
- Yliruusi J. K., Uotila J. A. and Kristoffersson E. R. (1986b). "Effect of tubing length on adsorption of diazepam to polyvinyl chloride administration sets." Am J Hosp Pharm **43**(11): 2789-94.
- Young J. B., Pratt C. M., Farmer J. A., Luck J. C., Fennell W. H. and Roberts R. (1984). "Specialized delivery systems for intravenous nitroglycerin. Are they necessary?" Am J Med **76**(6A): 27-37.
- Zenk K. E. and Anderson S. (1982). "Improving the accuracy of mini volume injection." Infusion: 7.
- Ziser M., Feezor M. and Skolaut M. W. (1979). "Regulating intravenous fluid flow: controller versus clamps." Am J Hosp Pharm **36**(8): 1090-4.

Docteurant : Damien LANNOY

Titre de la Thèse : Optimisation de la qualité et de l'efficacité des dispositifs médicaux de perfusion simple et complexe

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Hugues ROBERT

La perfusion intraveineuse, continue ou intermittente, est un acte courant dans les services de soins bien que non dénué de risque. Différents dispositifs médicaux peuvent être employés pour permettre l'administration parfois simultanée de plusieurs substances actives. Ces dispositifs peuvent, de par leurs caractéristiques propres, générer des fluctuations plus ou moins importantes du débit massique de principe actif, c'est-à-dire la quantité de médicament administrée au patient par unité de temps.

Le premier axe de travail concernant ces dispositifs médicaux est l'étude des prescriptions des normes, en particulier les définitions, les méthodes d'essai et les seuils de conformité attendus. Les principaux éléments de physiologie et de mécanique des fluides sont abordés afin d'appréhender la problématique.

Cette étude est complétée par l'analyse des données de la littérature concernant l'impact des dispositifs médicaux sur le débit massique des principes actifs délivrés par voie intraveineuse. Une revue systématique de la littérature a été effectuée. Elle porte sur les travaux *in vitro* ou *in vivo* se rapportant au sujet et concernant tout élément susceptible de modifier le débit ou la concentration du médicament perfusé.

Le premier travail expérimental réalisé *in vitro* concerne la perfusion simultanée de trois médicaments au moyen d'un dispositif unique de perfusion présentant plusieurs points d'accès. Les trois médicaments étaient perfusés par pousse-seringues et une solution d'hydratation par gravité. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact des caractéristiques (volume résiduel et valve anti-retour) de deux dispositifs de perfusion, un premier présentant un très faible volume résiduel (0,046 ml) et une valve anti-retour et le second présentant un volume résiduel élevé (6,16 ml) et sans valve anti-retour sur le débit massique de trois principes actifs.

La quantification simultanée de trois principes actifs en solution (dinitrate d'isosorbide, midazolam et noradrénaline) a nécessité la mise au point d'une méthode multivariée sur spectre UV (régression partial least square (PLS)). Cette technique a permis de doser en continu (1 dosage par seconde) les trois principes actifs à la sortie de la ligne de perfusion. La méthode a été validée dans les échelles de concentrations respectives de 5-60, 10-80 et 2,5-20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour le dinitrate d'isosorbide, le midazolam et la noradrénaline, dans des mélanges binaires et 6,67 à 30, 0,83 à 7,5 et 1,67 à 23,33 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour ces mêmes produits, dans des mélanges ternaires. La mise au point du modèle a permis de retenir la zone du spectre située entre 220 et 300 nm associée à un index Q^2 cum optimal. L'étude de recouvrement, employant le modèle pour prédire les compositions de 8 mélanges ternaires, retrouvait des valeurs de concentrations situées dans un intervalle de 99,5 à 101 % des valeurs théoriques.

Les principaux paramètres dans cette étude étaient 1) l'évolution du débit massique des trois médicaments, 2) la valeur du plateau du débit massique à l'équilibre, et 3) l'efficacité de perfusion (flow change efficiency (FCE)). Le FCE est obtenu en divisant l'aire sous la courbe du débit massique expérimental en fonction du temps par l'aire sous la courbe du débit massique attendu en fonction du temps. Ce paramètre est calculé pour chaque intervalle de 5 minutes après le début de la perfusion.

Les systèmes de perfusion avec un volume résiduel réduit offrent de façon significative un meilleur FCE ($53,0 \pm 15,4\%$ avec un volume résiduel très faible après 5 minutes de perfusion comparativement à $5,6 \pm 8,2\%$ avec un système de perfusion avec un volume résiduel élevé), quel que soient les conditions de changements de débit. Une relation non-linéaire a été établie entre le volume résiduel, le temps depuis le début de la perfusion et le FCE. L'évaluation d'un troisième dispositif doté d'un volume résiduel élevé et d'une valve anti-retour montre que, quelque soit le volume résiduel, la présence d'une valve anti-reflux augmente de façon significative le débit massique au plateau (de 99,3% à 92,4% du plateau théorique avec et sans la valve anti-reflux, respectivement).

Nous avons ensuite étudié isolément l'impact du volume résiduel et de la valve anti-retour sur l'effusion du produit en sortie de cathéter. Dans cette étude *in vitro*, un seul principe actif, la noradrénaline, était perfusé par pousse-seringue avec en parallèle une solution d'hydratation par pompe ou par gravité. La concentration du médicament a été mesurée en sortie de tubulure par spectrophotométrie UV. Le FCE était le principal paramètre employé pour comparer les dispositifs évalués.

Les FCE à l'équilibre sont significativement différentes selon les conditions de perfusion. Des valeurs de FCE diminuées de plus de 10% ont été observées lors d'une perfusion de noradrénaline à un débit de 7 mL/h et de solution d'hydratation à 35 mL/h à 70 mL/h perfusée par gravité en l'absence de valve anti-retour. Pour des débits d'hydratation supérieurs, aucune différence n'était mise en évidence. Ainsi, en dehors du contexte de l'occlusion, l'intérêt de la valve anti-retour se vérifie-t-il essentiellement lorsque l'hydratation est perfusée par gravité et pour des débits d'hydratation relativement faibles par rapport à celui de la solution médicamenteuse.

Cette étude explorait également les variations du débit de la solution d'hydratation. Celles-ci impactent considérablement le débit massique du médicament perfusé. Nos travaux ont permis de quantifier cet impact pour différents volumes internes de dispositif de perfusion (0,046 mL et 6,16 mL) et différentes conditions de débit.

Les conséquences attendues pour le patient peuvent être très importantes dans la mesure où, en cas d'utilisation d'un dispositif ayant un volume interne de 6,16 mL, dans les 10 minutes suivant l'arrêt de l'hydratation, le patient reçoit moins de 7% de la dose attendue et dans les 10 minutes suivant la reprise de l'hydratation, le patient reçoit plus de 2,5 fois la dose attendue. L'utilisation de dispositif disposant de très faible volume résiduel permet de limiter considérablement ces effets.

L'arrêt de l'hydratation est rencontré en clinique lors d'un changement de poche ou lors d'un transfert de patient lorsque la poche est posée sur le brancard. Elle se traduit par une chute importante du débit massique du médicament. La remise en route de l'hydratation se traduit par la perfusion d'un bolus médicamenteux non désiré.

Lors de l'utilisation de dispositifs de perfusion présentant des volumes résiduels importants, les effets observés sur le débit massique sont très sensibles. L'utilisation de dispositifs de très faibles volumes résiduels en minimise les conséquences.

En pratique clinique, sur la base de ces données, le choix des dispositifs de perfusion doit prendre en compte le volume résiduel et la présence de valve anti-retour.

Student : Damien LANNOY

Title : Optimizing the quality and effectiveness of simple and complex medical devices for infusion

Director : Professor Hugues ROBERT

Intravenous infusion, whatever used as continuous or as intermittent, is a common feature in care, although not without risk. Various medical devices can be used to allow infusion, sometimes simultaneously, of potent drugs. These devices, by their own features, may generate more or less significant variations of drug mass flow rate, which is the amount of drug delivered per unit of time delivered to the patient.

The first part of this work on these medical devices is the study of standard requirements and norms, especially definitions, methods to be employed for testing and expected thresholds. The main elements of physiology and fluid mechanics are also discussed.

This study is complemented by the analysis of literature data according to the impact of medical devices on the drug mass flow rate when delivered intravenously. A systematic review of the literature was performed. It covers *in vitro* or *in vivo* studies related to the topic, including every infusion devices that could alter the flow or concentration of the infused drug.

The first experimental *in vitro* work studies a simultaneous infusion of three drugs using a single infusion device with several access points. The three drugs were infused by syringe pump and a hydration solution by gravity. The purpose of this study was to evaluate the impact of the characteristics (residual volume and check valve) in two infusion devices (initially with a very low residual volume and a check valve and the second with a residual volume high and not with a check valve) on the mass flow of three active ingredients.

Simultaneous quantification of three active ingredients in solution (isosorbide dinitrate, midazolam and norepinephrine) has necessitated the development of a multivariate method on UV spectrum (partial least square regression (PLS)). This technique allowed continuous dosing (1 per second) for the three drugs at the catheter egress. The method was validated for concentrations scales of 5-60, 10-80 and from 2.5 to 20 µg/ml for isosorbide dinitrate, midazolam and noradrenaline in binary mixtures and 6.67 to 30, 0.83 to 7.5 and 1.67 to 23.33 µg/ml for the same products, in ternary mixtures.

When performing the model, the spectral region between 220 and 300 nm appeared to be higher with an index Q2cum optimal. The recovery study, performed on prediction sets containing eight different ternary mixtures of isosorbide dinitrate, midazolam and noradrenalin, showed recovery percentages in the 99.5-101% range.

The main parameters assessed in this study were 1) the evolution of the mass flow rate for the three drugs, 2) the value of the plateau mass flow rate, and 3) the flow exchange efficiency (FCE). The FCE is obtained by dividing the area under the curve of the experimental mass flow versus time by the area under the curve of mass flow rate expected over time. This parameter is calculated for each interval of 5 minutes after the start of the infusion.

Infusion systems with a reduced residual volume provides significantly better FCE ($53.0 \pm 15.4\%$ with a very low residual volume after 5 minutes of infusion compared to $5.6 \pm 8.2\%$ with a system perfusion with a high residual volume), regardless of any changes in flow conditions. A nonlinear relationship was established between the residual volume, time since the start of the infusion and the FCE. The evaluation of a third device with a high residual volume and a check valve shows that, whatever the residual volume, the presence of a check valve significantly increases the mass flow plateau (99.3% to 92.4% of theoretical plate with and without check valve, respectively). We then studied separately the impact of residual volume and the check valve on the effusion of the drug at the catheter egress.

In this *in vitro* study, only one drug, norepinephrine, was infused by syringe pump in parallel with a hydration solution by pump or gravity. The drug concentration was measured at the outlet manifold by UV spectrophotometry. The FCE was the main parameter used to compare the assessed devices.

FCE at steady state are significantly different and depend on infusion conditions. FCE values decreased by more than 10% were observed during infusion of norepinephrine at a rate of 7 mL/h and hydration solution to 35 mL/h to 70 mL/h infused by gravity without any check valve. For higher flow rates of hydration, no difference was detected. Thus, outside the context of the occlusion, the interest of the check valve is shown essentially when hydration is infused by gravity flow and hydration relatively low compared to that of drug solution.

This study also explored the changes in hydration flow rate. This impacts considerably the drug mass flow rate. Our work has allowed to quantify this impact for different residual volumes (0.046 mL and 6.16 mL) and different flow conditions.

The expected consequences for the patient may be very important in that, when used with a device having a residual volume of 6.16 mL within 10 minutes after the cessation of hydration, the patient receives less than 7% of the expected dose and within 10 minutes after the resumption of hydration, the patient receives more than 2.5 times the expected dose. The use of a device with very low residual volume can significantly reduce these effects.

Stopping hydration is encountered in the clinic during a change of fluid container or during a patient transfer when the bag is placed on the stretcher. It results in a significant drop in mass flow of the drug. The resumption of hydration results in a bolus infusion of unwanted medication.

When using infusion devices with significant residual volumes, the observed effects on mass flow rate are very sensitive. The use of devices with very low residual volumes minimizes the consequences.

In clinical practice, on the basis of these data, the choice of infusion devices must take into account the residual volume and the presence of check valve.