



Influence des montages sur l'administration en monovoie : Données expérimentales

Pr P ODOU

**Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
(EA 4034, IFR 114, PRIM)**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Service Pharmacie - Stérilisation

Centre Hospitalier de Dunkerque

Perfusion

- « *Perfuseur : dispositif permettant d'administrer un liquide à vitesse lente déterminée* »
 - Dictionnaire des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Académie Nationale de Pharmacie
- Définition simple mais ...
 - Est-ce si simple ?
 - Est-on vraiment certain que la vitesse est celle que l'on suppose ?
 - Est-on vraiment certain que la quantité de principe actif théoriquement administré arrive dans l'organisme ?

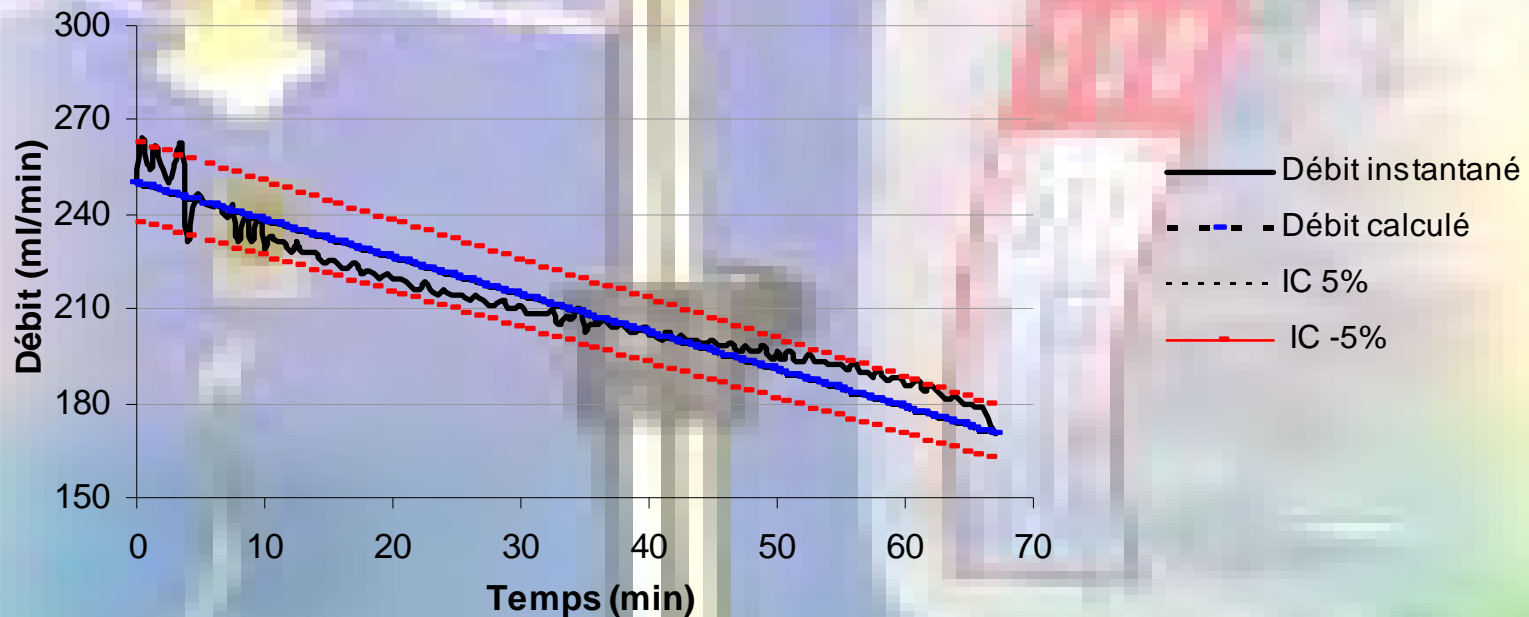


Perfusion et Débit (1)

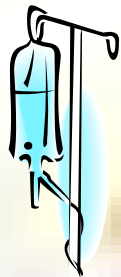
- **Le débit d'écoulement d'une perfusion par gravité est-elle constante ?**
- **Étude in vitro**
 - Poche de 250 ml de glucosé 5%
 - Durée de perfusion prévue 1 heure
 - Détermination du débit en sortie de perfuseur
- **Étude in vivo**
 - Poche de 250 ml de glucosé 5% contenant de l'amikacine (1gr) administrée par gravité vs pompe
 - Durée de perfusion prévue 1 heure
 - Inclusion de 20 patients (13 hommes et 7 femmes)
 - Détermination des concentrations



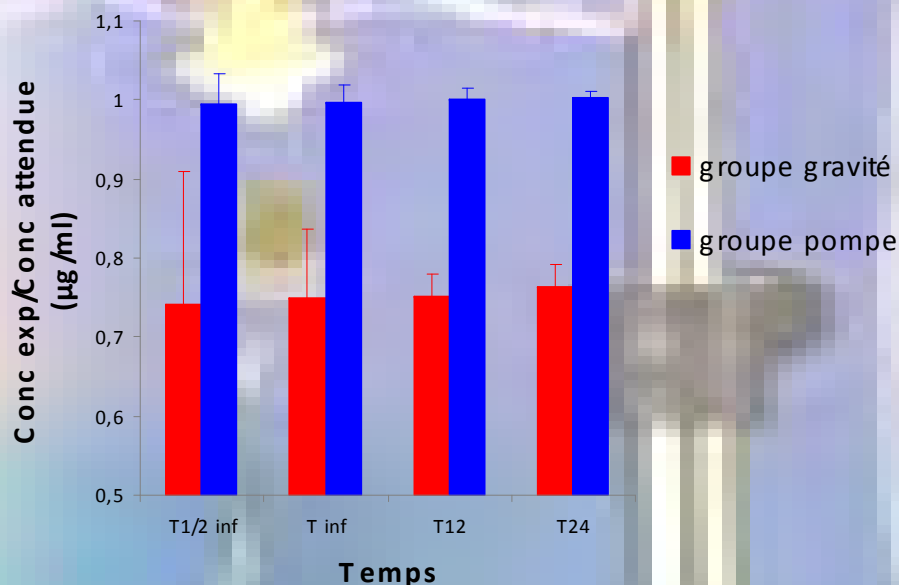
Perfusion et Débit (2)



- La vitesse d'écoulement d'une perfusion par gravité décroît selon la racine carré de la hauteur du liquide dans la poche
→ vitesse de perfusion diminue de 31,8 % en 1 heure



Perfusion et Débit (3)



Les concentrations sur 24 H d'amikacine restent inférieures de 24% avec la gravité

	Groupe gravité	Groupe pompe
< 35 mg/mL	70 %	50 %
> 35 mg/mL	30%	50%

$p < 0,004$



Perfusion et Résistance (1)

- Il est possible de relier résistance et débit :

$$P_{amont} - P_{aval} = R_e \cdot D$$

- Où
 - R_e = résistance à l'écoulement dans le système
 - D = Débit d'écoulement du système dans lequel s'écoule le liquide
- Appliquer à la perfusion cela donne les grandes règles suivantes :

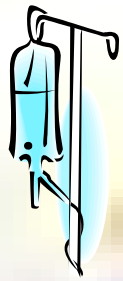


Perfusion et Résistance (2)

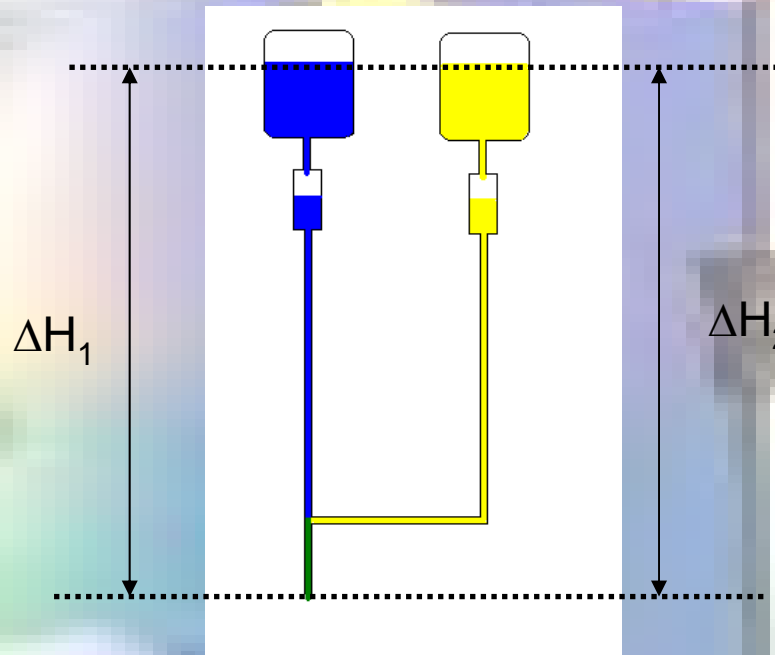
$$P_{amont} - P_{aval} = R_e \cdot D$$

P_{amont}	Différence de hauteur (ΔH) Pompe
P_{aval}	Pression veineuse (P_v)
Résistance	Paroi Molette du régulateur de débit Rayon de la tubulure Viscosité des fluides

- 1) ΔH est constant et P_v constant :
 - $R_e \nearrow$ alors $D \searrow$
 - $R_e \searrow$ alors $D \nearrow$
- 2) ΔH varie et P_v constant :
- 3) ΔH et P_v varient !!!!

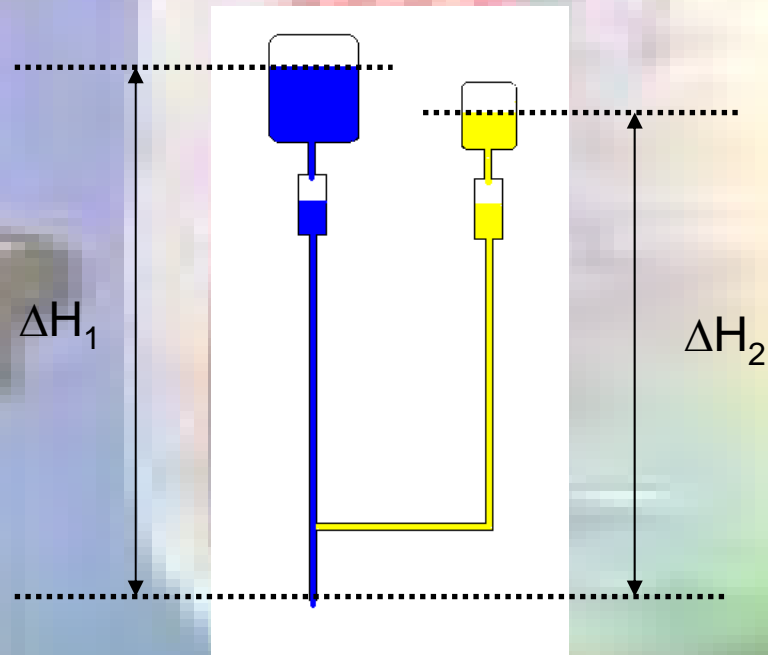


Perfusion et Résistance (3)



$$\Delta H_1 = \Delta H_2$$

Les 2 poches s'écoulent

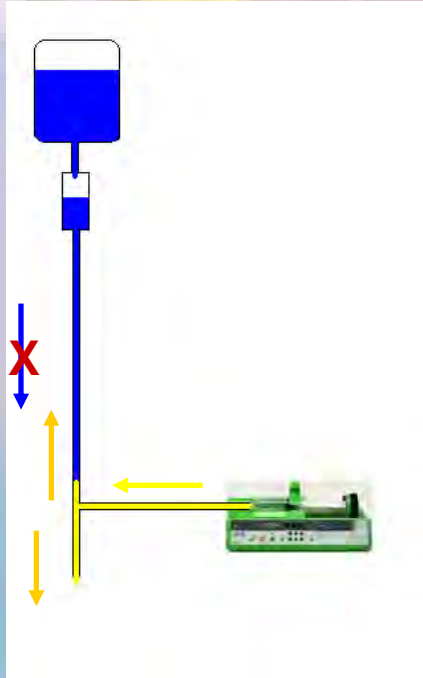


$$\Delta H_1 > \Delta H_2$$

La poche bleue s'écoule
avant la jaune



Perfusion et Résistance (4)



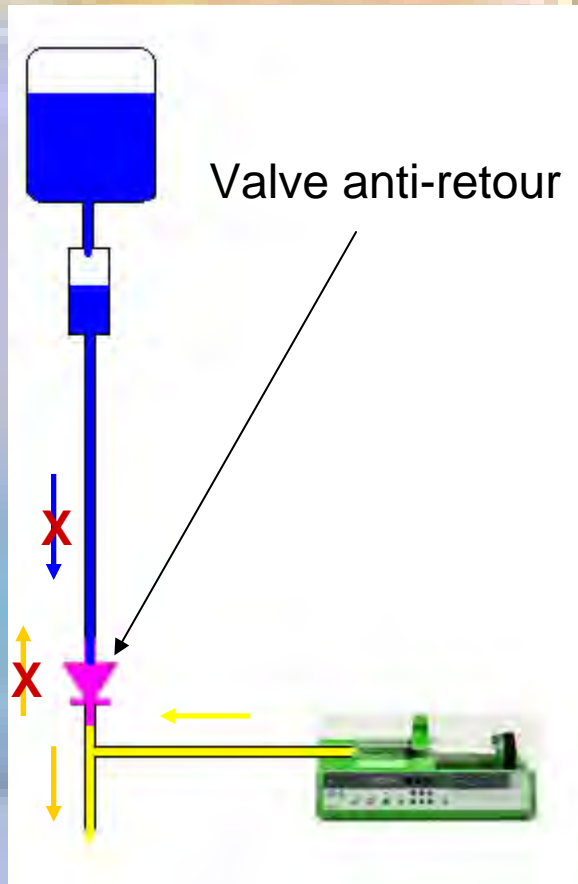
$$P_1 \ll P_2$$

- La poche bleue ne s'écoule pas
- Si Résistance en aval du système de perfusion, liquide jaune remonte dans la gravité :

 - Risque de ne pas traiter le patient
 - Risque de bolus



Perfusion et Résistance (5)



$$P_1 \ll P_2$$

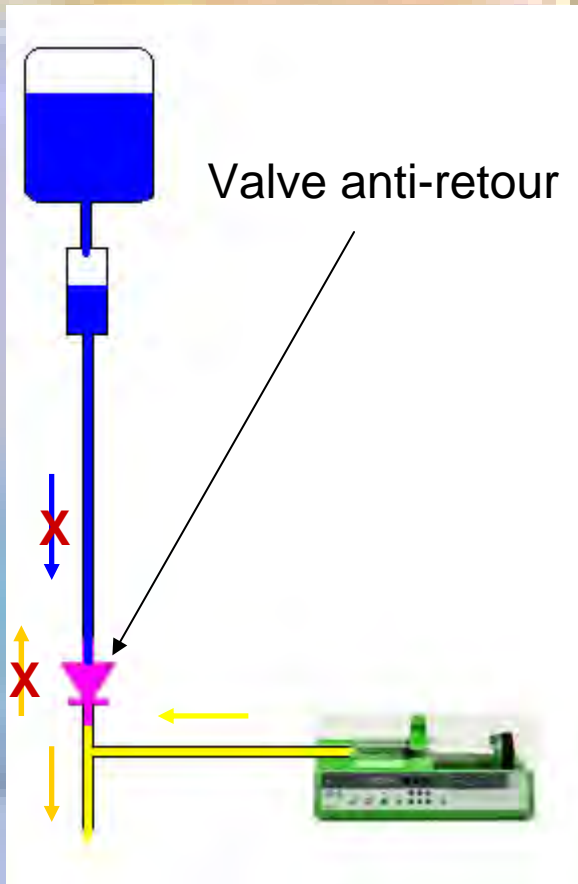
- La poche bleue ne s'écoule pas
- Mais il en'y a plus de remontée de liquide
- Si Résistance trop importante
-> Alarme du pousse seringue



Perfusion et Résistance (6)

- Règles :
 - **Au dessus de la valve anti-retour :**
 - Soluté de remplissage
 - Médicaments à large marge thérapeutique (β Lactamine...)
 - Bolus
 - **En dessous de la valve anti-retour :**
 - Médicaments à faible marge thérapeutique (Propofol, Rémifentanyl...)
 - Aminosides
 - Insuline
 - PCA de morphine

Perfusion et Résistance (5)

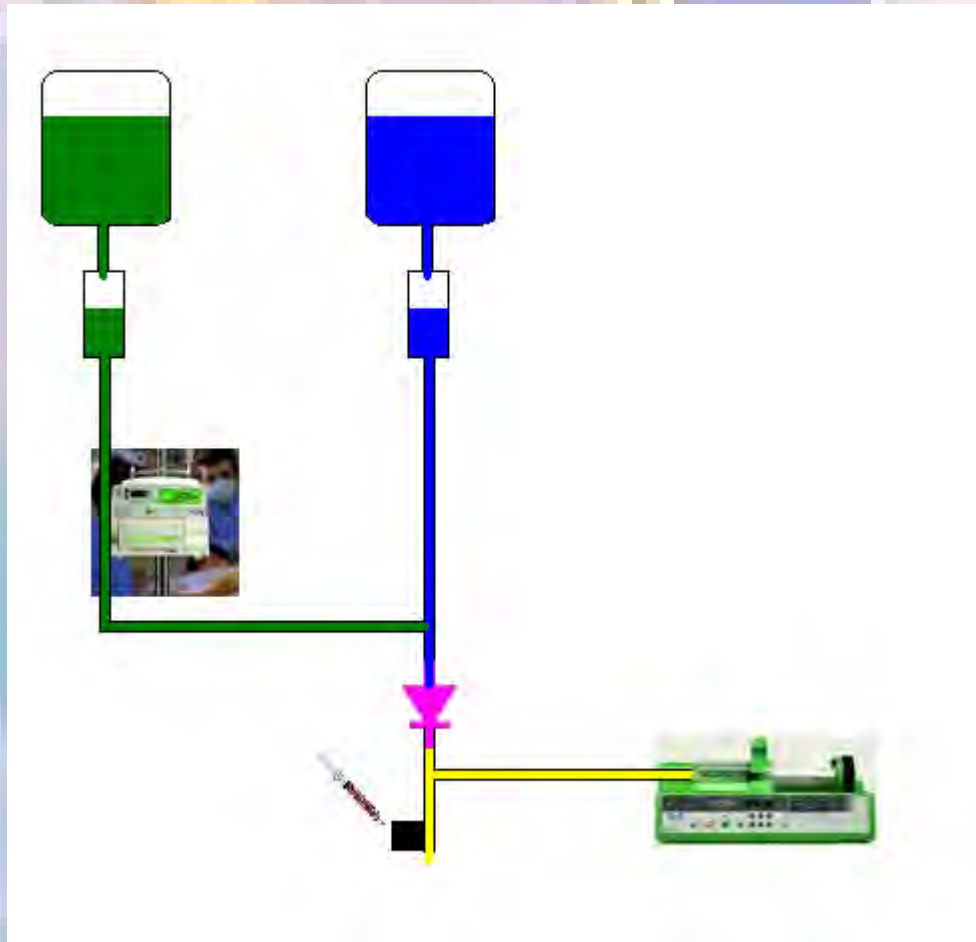


$$P_1 \ll P_2$$

- La poche bleue ne s'écoule pas
- Mais il n'y a plus de remontée de liquide
- Si Résistance trop importante
-> Alarme du pousse seringue



Perfusion et Résistance (5)



Réalité souvent avec des Montages très complexes

????

=> Étude sur des montages complexes



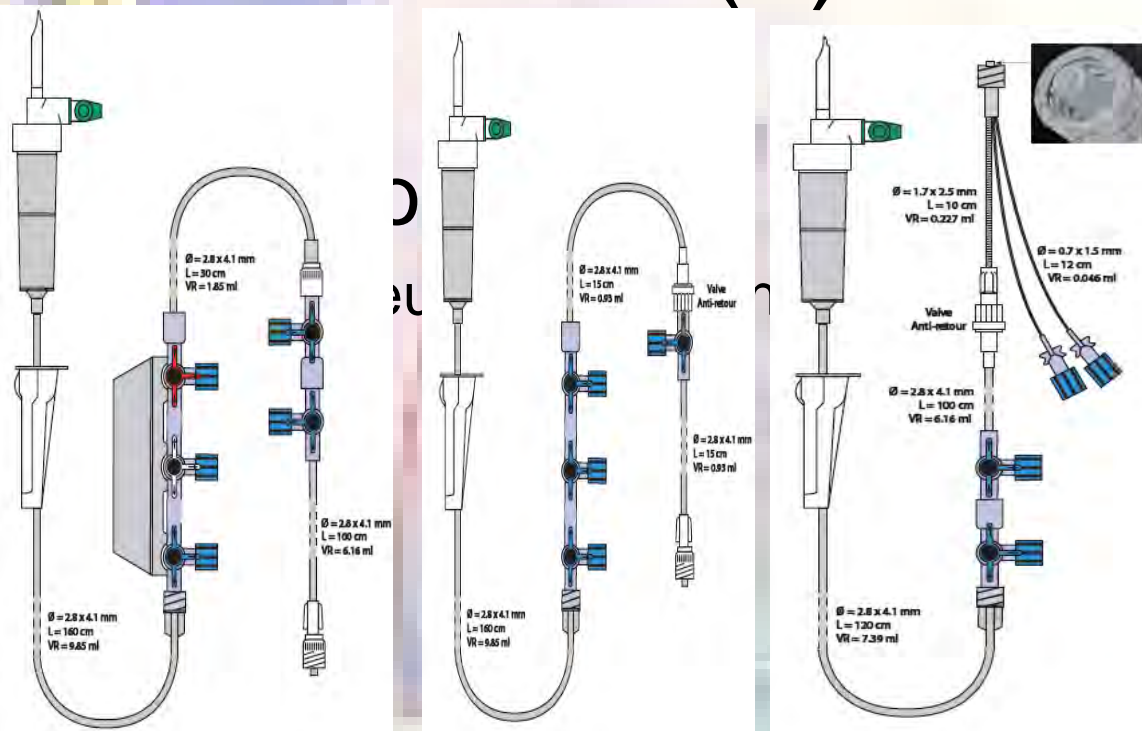
Étape 1

- **Objectif 1**
 - Observer l'évolution des concentrations de plusieurs produits perfusés en simultané à la sortie d'un système de perfusion
- **Objectif 2**
 - Comparer deux groupes de systèmes de montage différents :
 - 1 montage (M2) standard
 - 2 montages (M4 et M5) dits « optimisés »,



Matériel et Méthode (1)

- Description
Tous les montage
International™



	M2	M4	M5
Accès distal	100 cm (V R 6,16 ml)	15 cm +VAR (V R 0,93 ml)	12 cm + VAR (V R 0,046 ml)
Accès médian	130 cm	30 cm	110 cm
Accès proximal	130 cm	30 cm	110 cm



Matériel et Méthode (2)

- **3 types de principes d'actifs ont été utilisés**
 - Principe actif A (Pa)
 - Principe actif B (Pb)
 - Principe actif C (Pc)
- **Procédure d'administration**
 - Identique pour tous les systèmes d'administration

	Site d'administration	Débit (ml/h)	Durée (min)	Début (min)
Hydratation		90	Expérience	avant
Pc	Proximal	15 /10/7	10/5/ TR	0/10/15
Pb	Médian	7	TR	95
Pa	Distal	7	TR	155

- **Dosage en continu des 3 principes actifs**



Matériel et Méthode (3)

- **Paramètres étudiés**

- Profil d'évolution des concentrations
- Détermination de l'efficacité des changements de débit

$$\text{Eff} = \frac{\text{SSC}}{\text{Cpl} \times \text{Tpl}}$$

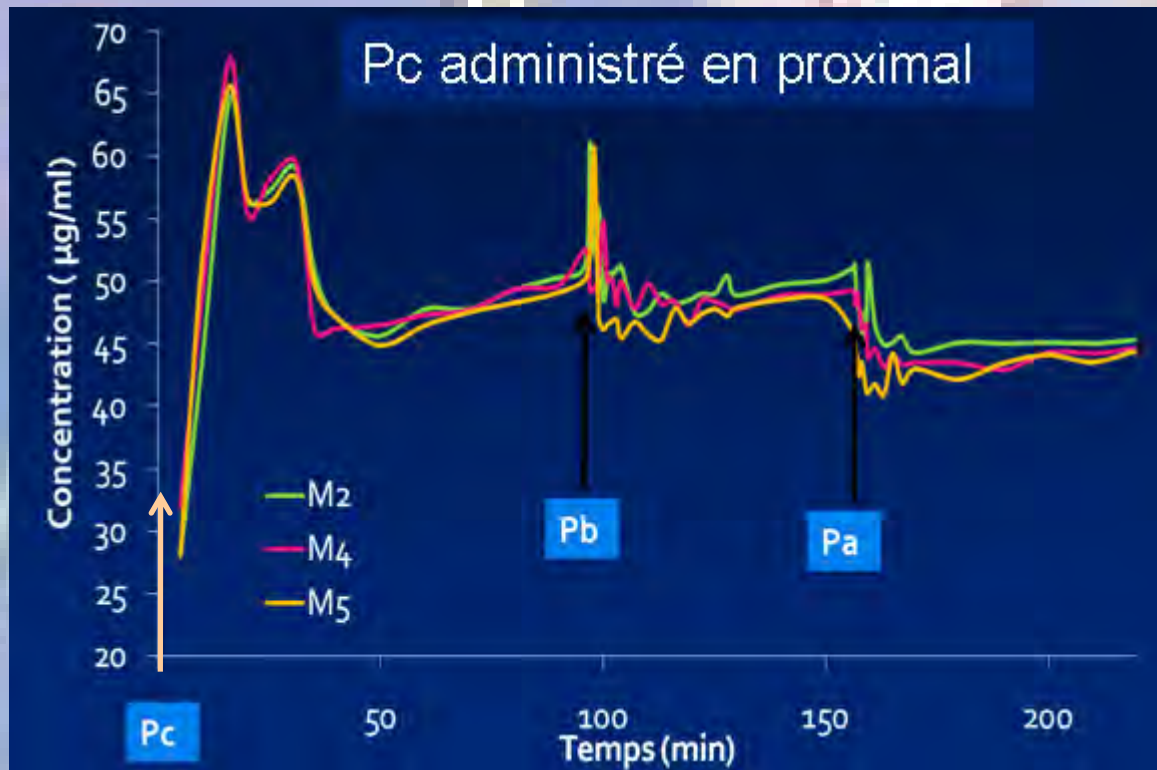
➤ **Efficacité = Quantité réellement administrée / Quantité théorique supposée administrée**

- **Évaluation statistique** ⇔ test de Mann & Whitney



Résultats : Accès proximal (1)

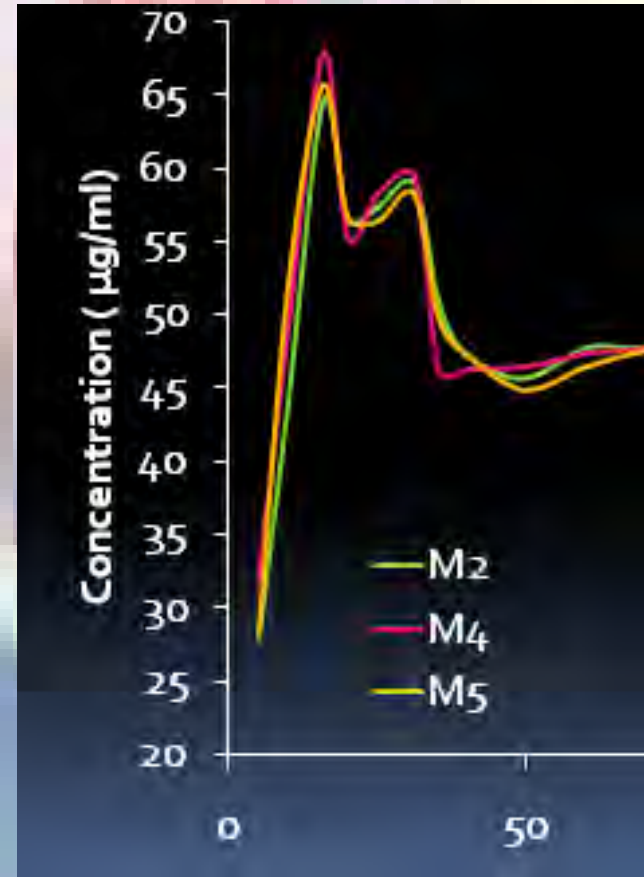
- PA administré par l'accès proximal
 - Profil d'évolution des concentrations





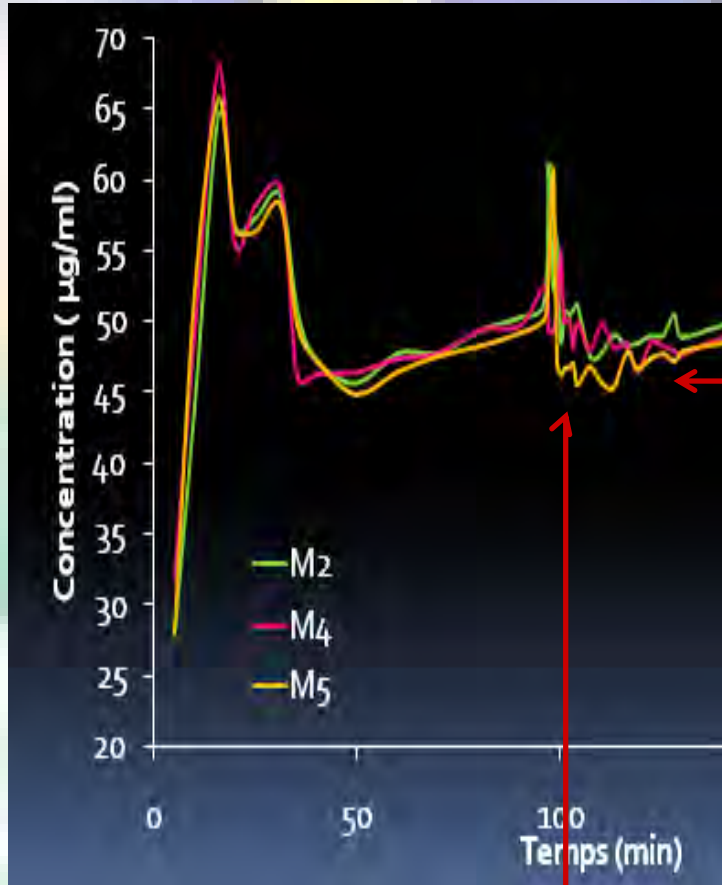
Résultats : Accès proximal (2)

- PA administré par l'accès proximal
 - Interprétation de la courbe → M4
 - Réponse + rapide aux variations de débit
 - Obtention + rapide de la concentration cible
- Effet de la VAR et du plus faible volume résiduel ???





Résultats : Accès proximal (3)

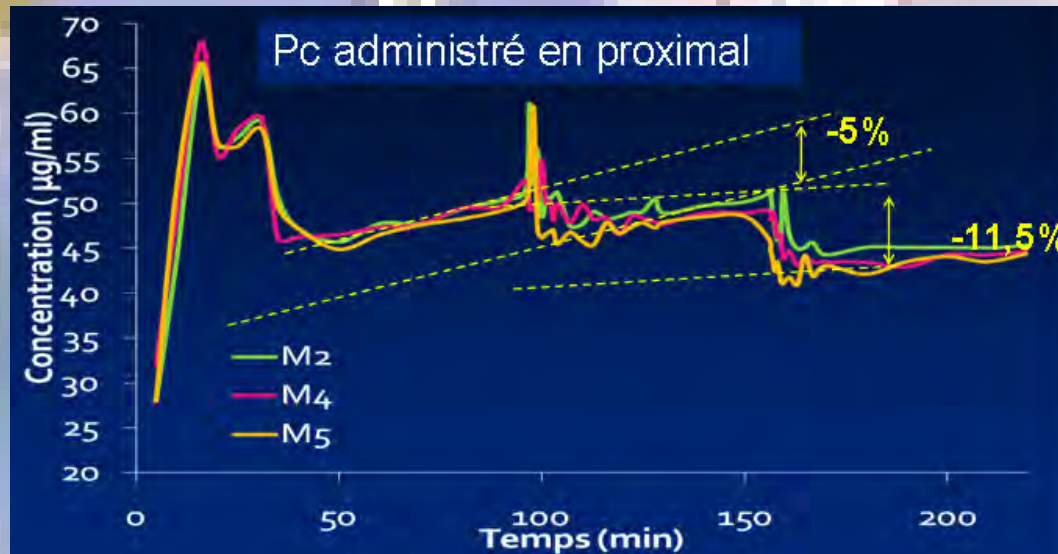


- PA administré par l'accès proximal
 - L'ajout d'un produit en accès médian provoque
 - Une perturbation de l'écoulement
 - Un effet bolus : **+ 24 %**
 - Effet « pousoir » de l'introduction de Pb en accès médian



Résultats : Accès proximal (4)

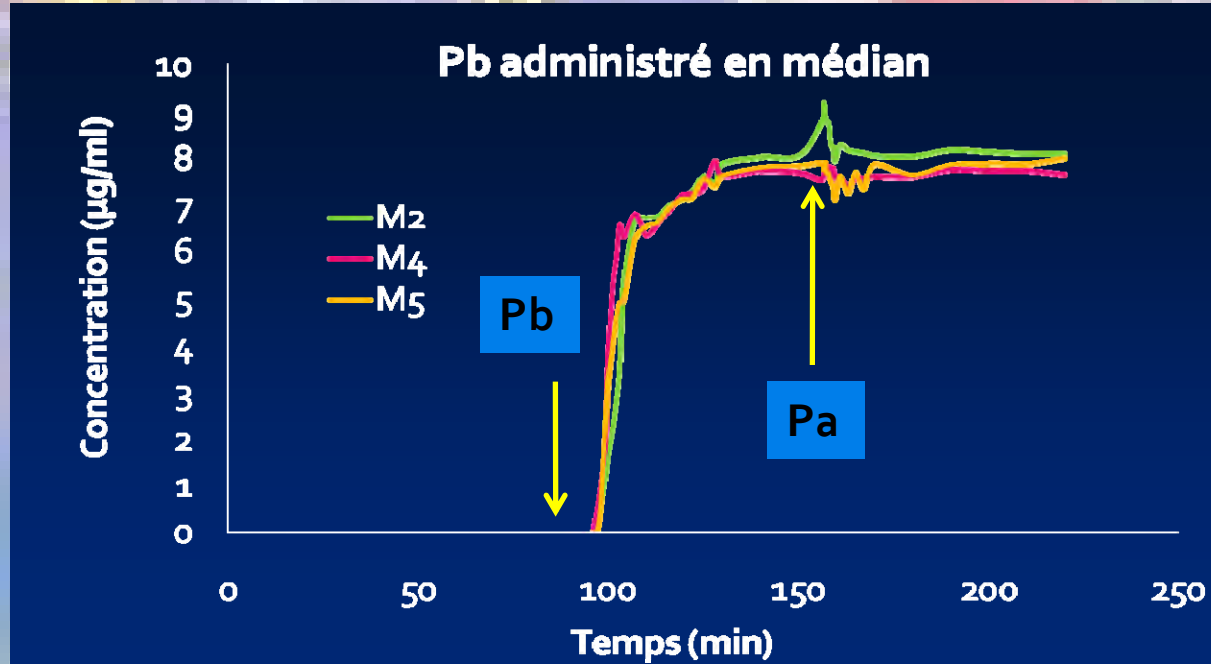
- PA administré par l'accès proximal
 - Effet de dilution des concentrations dû à la perfusion d'un nouveau produit quand celui-ci est réalisé en proximal



- **Mais augmentation du débit liée à la perfusion d'un nouveau produit** → Faible variation de la quantité administrée



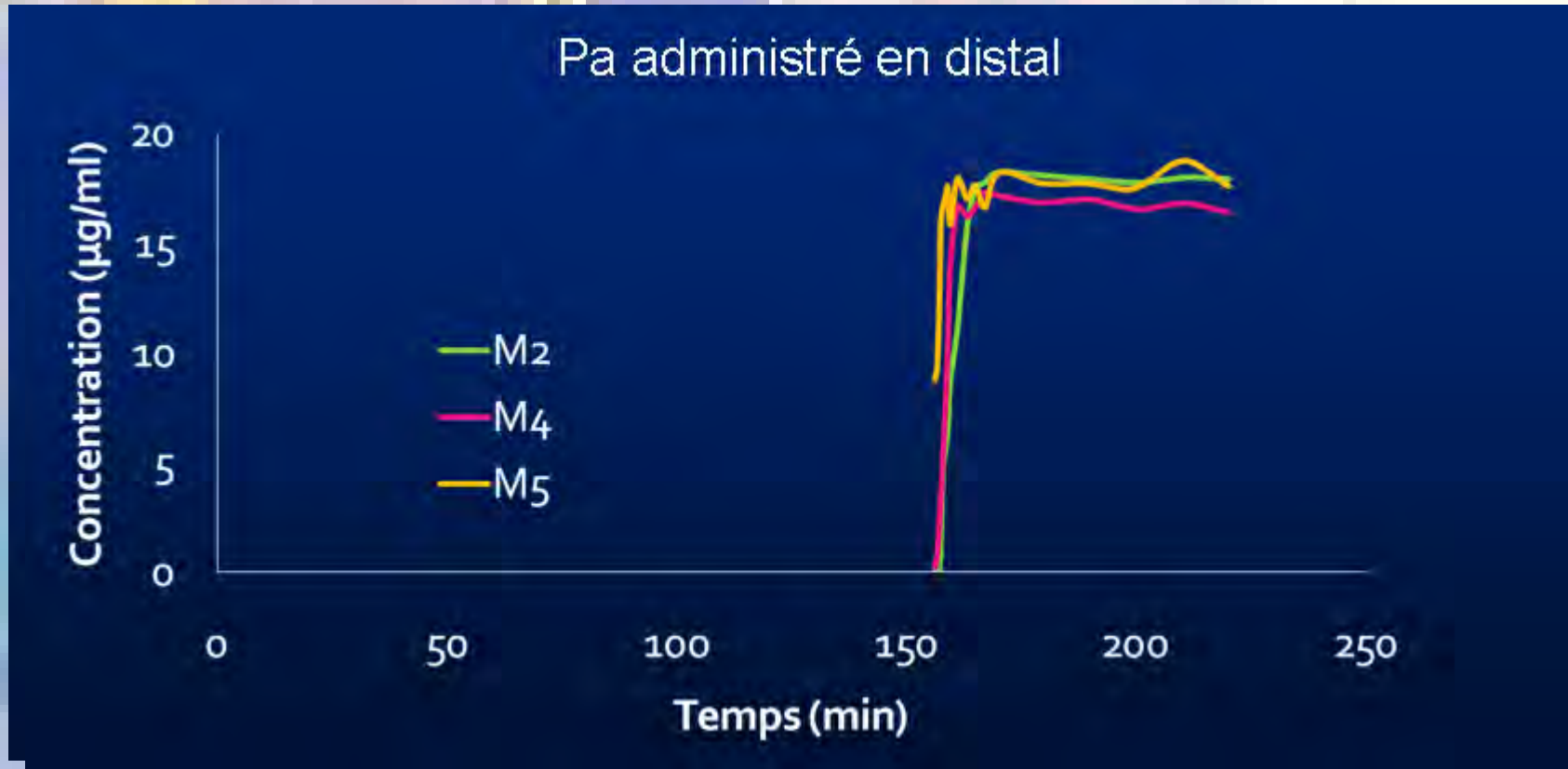
Résultats : Accès médian



Sur le produit injecté en médian : aucune différence significative n' a été mise en évidence entre les différents systèmes testés.



Résultats : Accès distal (1)

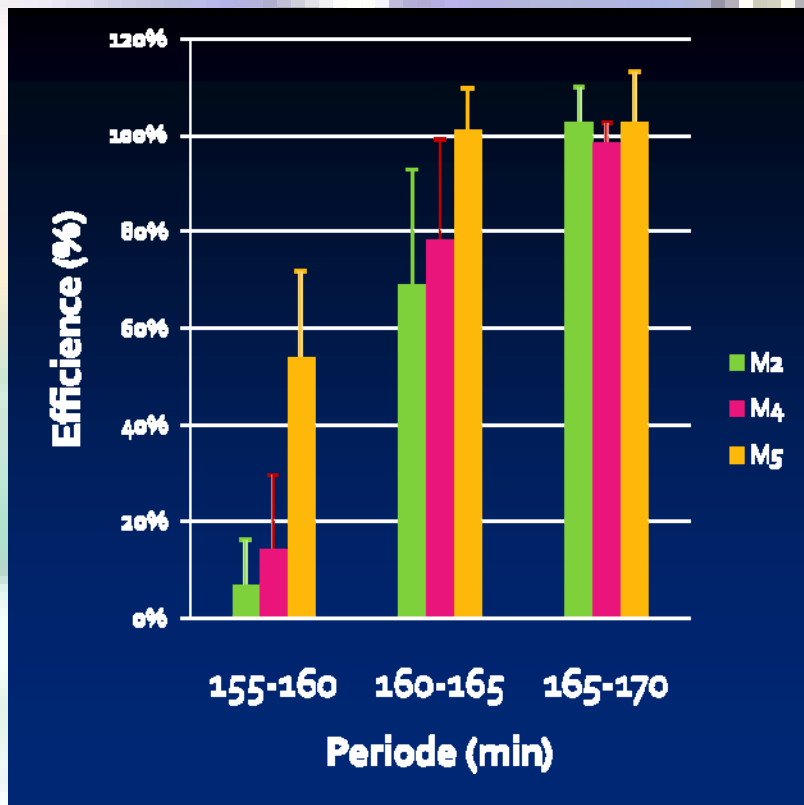


→ Apparition de différences entre les dispositifs testés



Résultats : Accès distal (2)

- PA administré par l'accès distal
 - Données d'efficacité



P 155-160	M2	M4	M5
M2	1		
M4	2,1 (p=0,381)	1	
M5	7,9 (p=0,008)	3,8 (p=0,008)	1

P 160-165	M2	M4	M5
M2	1		
M4	1,13 (p=0,841)	1	
M5	1,47 (p=0,016)	1,29 (p=0,032)	1

P 165-170	M2	M4	M5
M2	1		
M4	0,96 (p= 0,548)	1	
M5	1,00 (p=0,841)	1,04 (p=0,421)	1



Étape 2

- Nous avons montré une différence entre les différents dispositifs, mais...
 - Les différences sont elles conservées au cours du temps ?
 - Avons-nous le même comportement quand le débit est adapté à la hausse ou à la baisse ?
 - Les différences sont elles dues aux VAR ou la longueur des tubulures ?



Matériel et Méthode

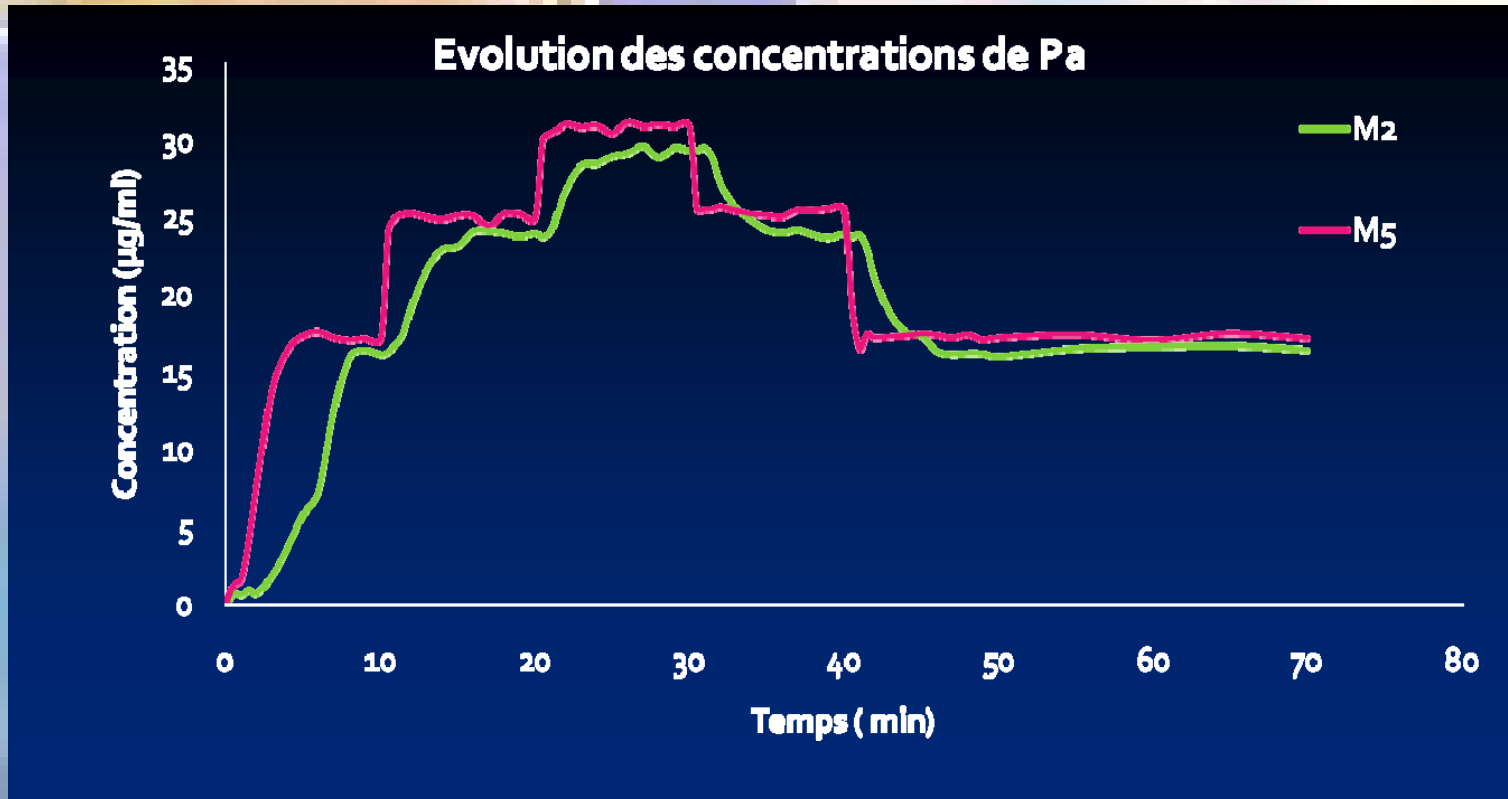
- 2 dispositifs comparés : M2 et M5
- Les mêmes principes actifs utilisés
- Les mêmes débits pour Pc, Pb que lors de l'étape 1.
- Pa, toujours administré en distal mais les débits ont été les suivants

	Temps (min)	Débit (ml/h)
Stabilisation Pc et Pa		
Début de l'injection Pa	T = 0	7
	T = 10	11
	T = 20	14
	T = 30	11
	T = 40	7

- Mêmes paramètres étudiés



Résultats



- Réponse plus lente de M2 /M5
- Obtention de la concentration cible plus rapide avec M5

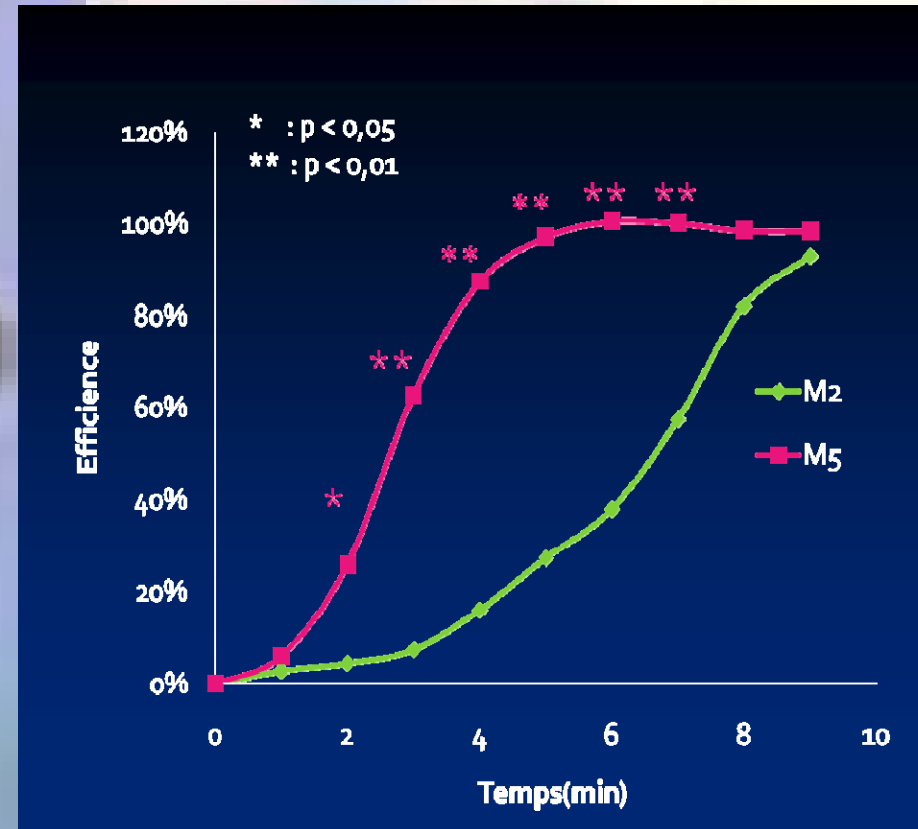


Résultats

L'efficacité de 100% est obtenue en 5 minutes avec M5 alors que l'efficacité est encore de 27 % avec M2

La différence est statistiquement significative entre 2 et 8 min

Ce résultat confirme le résultat de l'expérience précédente

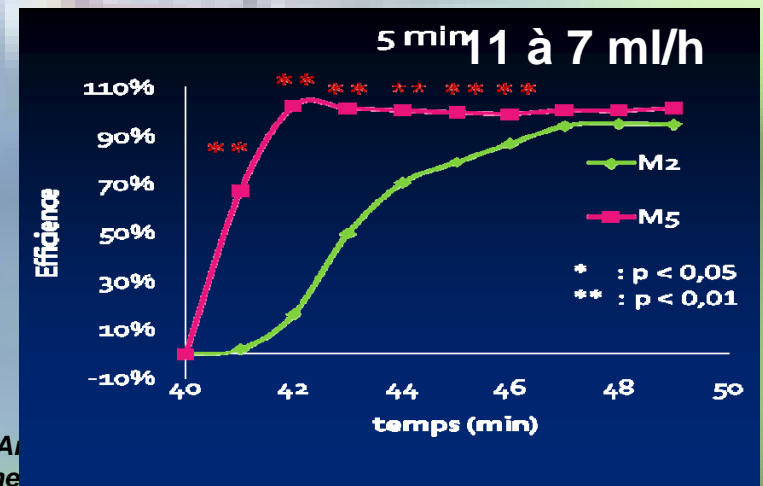
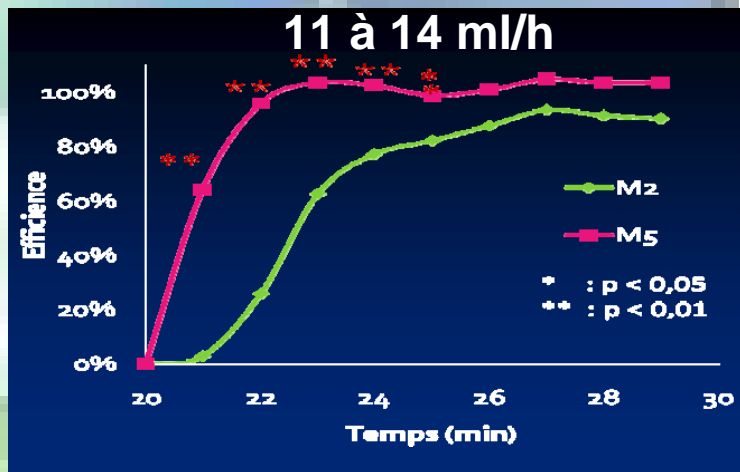
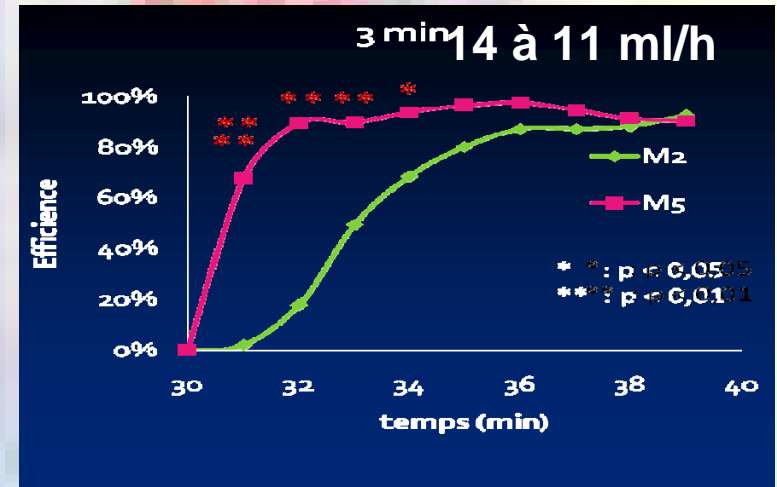
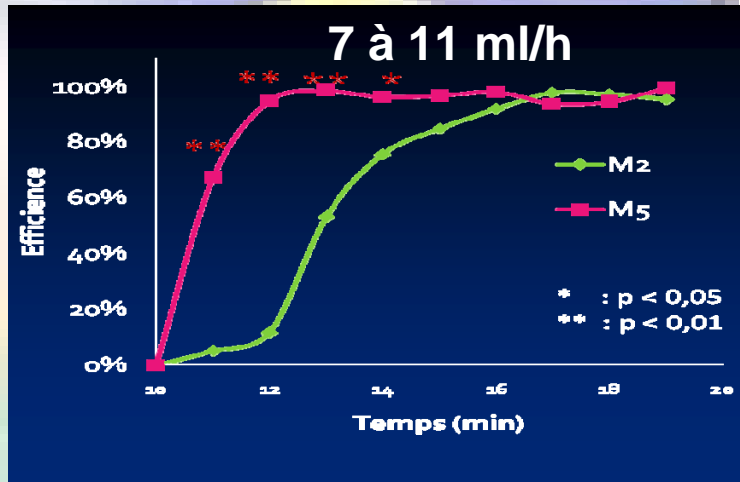




Résultats

Augmentation du débit de :

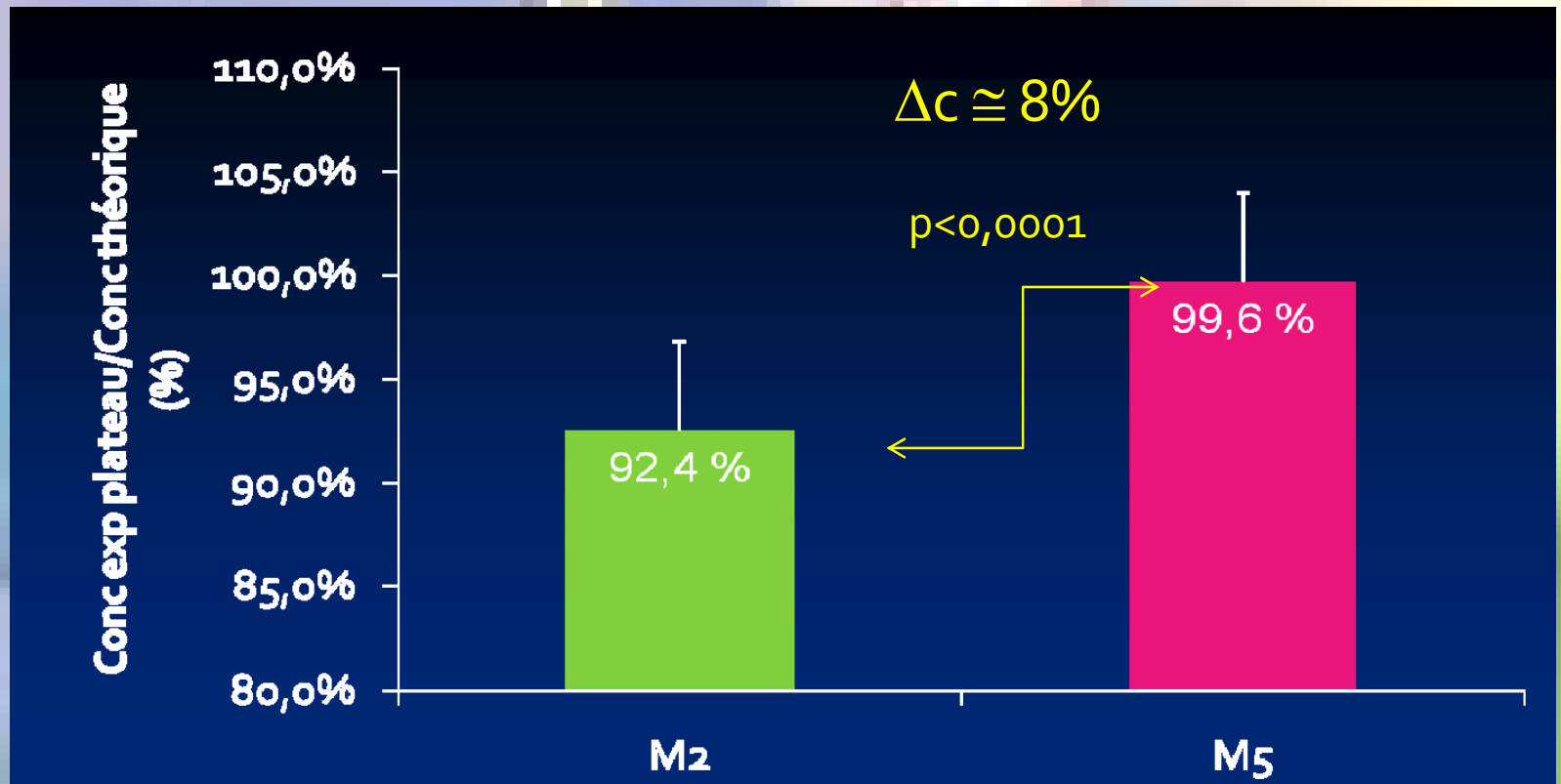
Réduction du débit de:





Résultats

L'analyse des concentrations au plateau montre une différence statistique entre M2 et M5

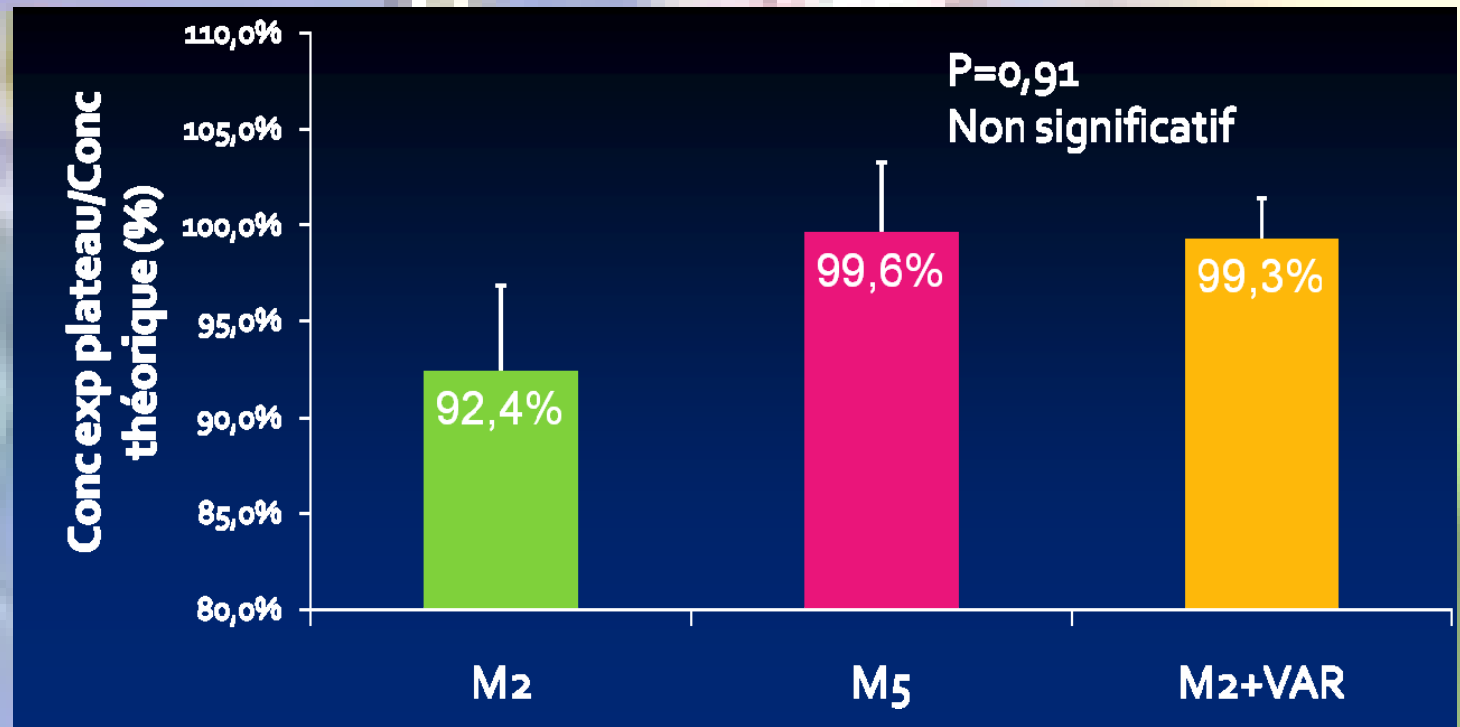




Résultats

Différence entre M2 et M5 \Leftrightarrow Absence de VAR pour M2.

→ Introduction d'une VAR dans M2





Étape 3

- Existe –t'il une relation entre l'efficacité et le Volume résiduel ?
- En d'autres termes, est-il possible pour un médecin d'optimiser sa thérapeutique en choisissant le meilleur système ?



Matériel et Méthode

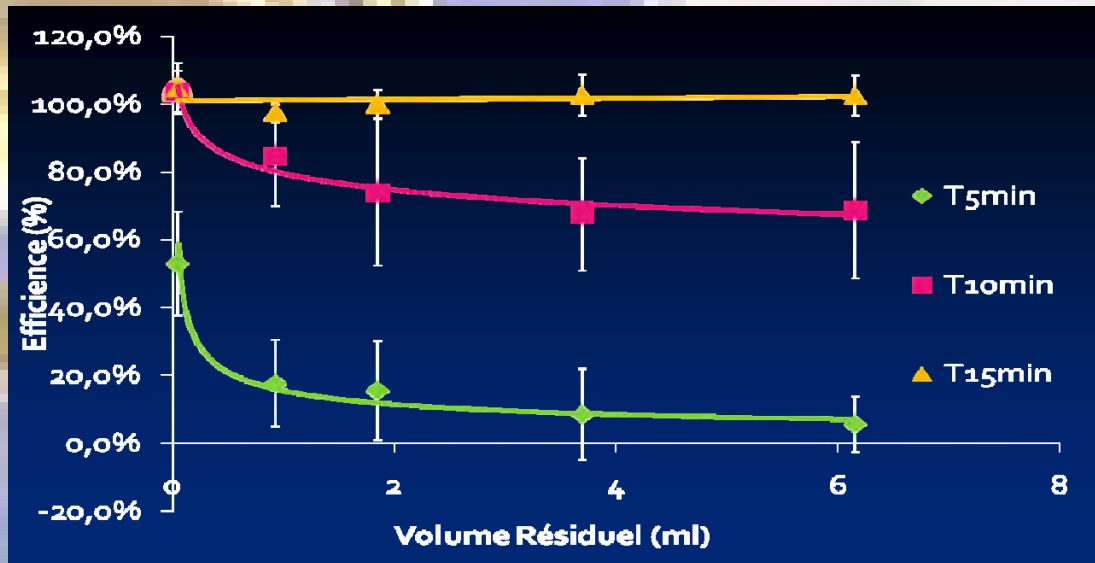
- Les mêmes principes actifs utilisés
- Les mêmes débits pour Pc, Pb que lors de l'étape 1.
- Les données interprétées ont été déterminées à 5, 10, 15 minutes, après le début de l'administration.
- 5 dispositifs ont été testés avec des volumes résiduels différents

	Volume résiduel	commercialisé
M2	6,16 ml	Oui
D4	3,7 ml	non
D2	1,85 ml	non
M4	0,93 ml	Oui
M5	0,046 ml	Oui

- Mêmes paramètres étudiés et recherche de corrélation



Résultats (1)



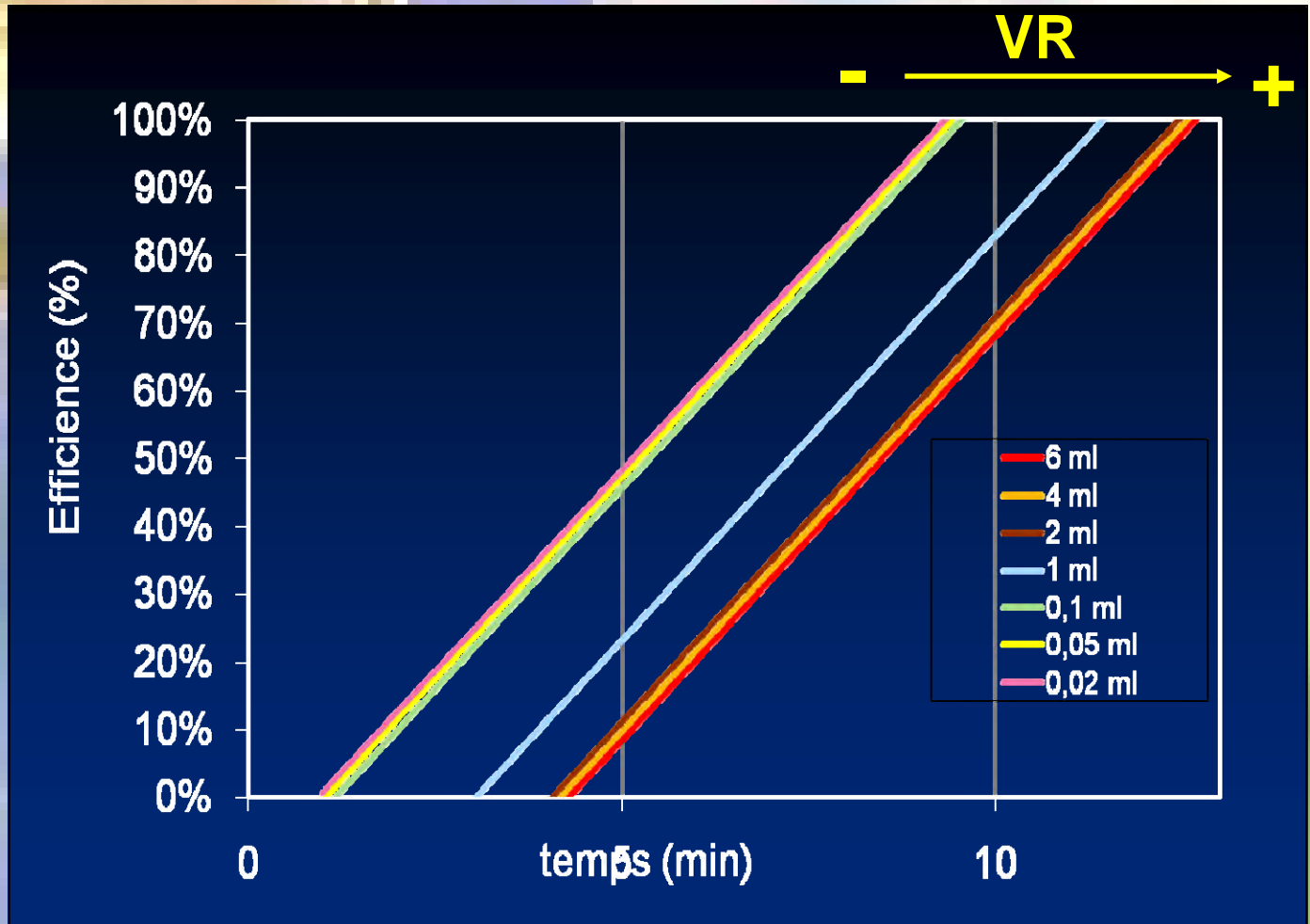
- Relation reliant l'efficacité (Eff), le volume résiduel (VR) et le temps.

$$\text{Eff} = -0,106 - 0,342 * \text{VR} + 0,119 * \text{Temps} + 9,18\text{E-}02 * \text{VR}^2 - 7,57\text{E-}03 * \text{VR}^3 \quad (r^2 = 0,990).$$

- **Temps** ⇔ **dimension 1**
- → abaque d'efficacité en fonction du temps représentée par des droites



Résultats (3)





Conclusion

- **Tous les systèmes de Perfusion complexe ne sont pas équivalents**
- **Volume résiduel est lié à la vitesse d'obtention de la concentration au plateau**
- **VAR est liée à la valeur de la concentration au plateau**