

# RELATION LINEAIRE ENTRE LE VOLUME MORT DES PERFUSEURS ET LES PERTURBATIONS DU DEBIT MASSIQUE D'UN PRINCIPE ACTIF ADMINISTRE PAR VOIE INTRA VEINEUSE, LORS DE MODIFICATIONS DU DEBIT D'HYDRATATION



J-N Visbecq<sup>1</sup>, D. Lannoy<sup>1,2</sup>, C. Velasquez Phacs<sup>1</sup>, N. Simon<sup>1</sup>, C. Barthélémy<sup>1</sup>, B. Decaudin<sup>1,2</sup>, P. Odou<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Pharmacie Hospitalière (EA 4034 – IFR114), Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille 2, France.

<sup>2</sup>Pharmacie Centrale, Centre Hospitalier de Dunkerque, France.

## Introduction

Des perturbations inattendues du débit massique d'un principe actif administré par pousse-seringue électrique apparaissent lors de modifications du débit d'hydratation par gravité (Lovich *et al*, 2005). Ce travail vise à établir le lien existant entre le débit massique en principe actif (PA) réellement reçu par le patient et le volume mort d'une ligne de perfusion, en cas de modification du débit d'hydratation (i.e. changement de poche).

## Matériels & Méthodes

Le volume mort étudié (V) est défini comme le volume situé entre le point d'entrée du PA sur la ligne de perfusion et l'extrémité distale de la ligne de perfusion. La noradrénaline (Noradrenaline, NAD, Merck® Générique) est perfusée par pousse-seringue électrique (Pilote A2®, Fresenius Vial®) au débit de 65 mL/h à une concentration de 250 µg/mL. L'hydratation consiste en une perfusion d'une solution de NaCl 0,9% (MacoPharma®) au débit de 350 mL/h. Cinq types de perfuseurs (Edelvaiss®, Doran International) sont testés : un standard appelé P1, quatre autres perfuseurs standards contenant une valve anti-retour (VAR) P2, P3, P4 et P5 dont les caractéristiques sont reprises dans le Tableau 1. Un cathéter de 18 gauges est utilisé à l'extrémité distale du montage. Le dosage est réalisé par analyse spectrophotométrique en ultra-violet à 279nm (UV-1700 Shimadzu®) en continu (une acquisition toutes les six secondes).

L'hydratation débute à T0. A T1,5min, la NAD est perfusée jusqu'à T30min. L'hydratation est arrêtée à T7,5min et reprend à T22min. (Figure 1). Deux paramètres sont étudiés : l'évolution du débit massique en principe actif au cours du temps et l'aire sous la courbe (AUC(t)) permettant ensuite le calcul des volumes morts théoriques (Vthéo).

Perfuseur	V	VAR
P1	6,16 ml	non
P2	3,70 ml	oui
P3	1,85 ml	oui
P4	0,93 ml	oui
P5	0,046 ml	oui

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des différents perfuseurs utilisés

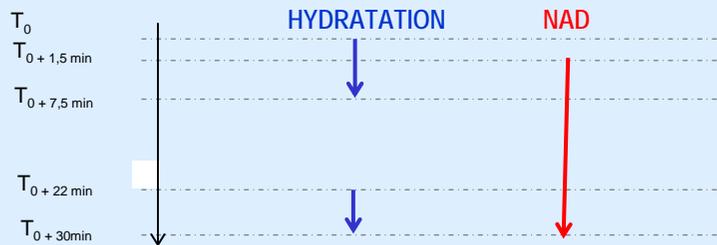


Figure 1 : Evolution des débits d'hydratation et de principe actif au cours du temps.

## Résultats

Les résultats obtenus montrent que l'arrêt puis la reprise de l'hydratation entraînent de fortes variations du débit massique perfusé au patient se traduisant respectivement par une vallée puis un pic en débits massiques de NAD (Figure 2). Les aires sous la courbe (AUC) des pics et des vallées, assimilables à des quantités de principe actif, sont proportionnelles aux volumes morts expérimentaux (Vexp) :  $R^2 = 0,9832$  et  $p < 0,0001$ . Ceux-ci sont alors comparés aux V théoriques des perfuseurs (0,049; 1,41; 1,69; 3,17 et 4,65mL pour P5, P4, P3, P2 et P1 aux pics). La réduction des volumes morts sur les lignes de perfusion permet donc de limiter les variations de débit massique des principes actifs perfusés lors des changements de poches d'hydratation (Figure 3).

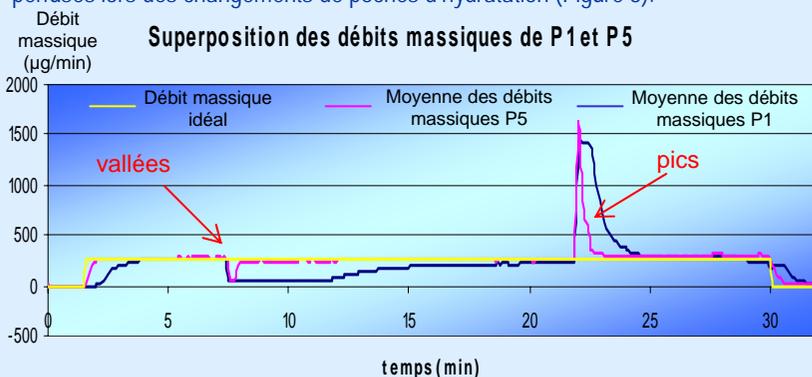


Figure 2 : Evolution en débit massique de noradrénaline pour P1 et P5. Une importante baisse en débit massique de noradrénaline apparaît lorsque l'on arrête l'hydratation (t=7,5min). Un pic important est noté lorsque l'hydratation est remise (t=22min). Ces deux phénomènes sont amplifiés pour P1 dont le V est supérieur à P5.

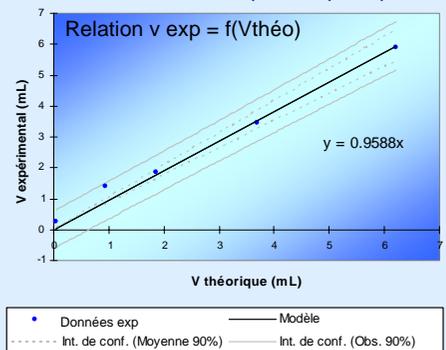


Figure 3 : Relation entre le volume mort des sets de perfusion (Vthéo) et les volumes expérimentaux déterminés à partir des AUC (t). Les dispositifs ayant les volumes morts les plus importants ont une inertie beaucoup plus grande. De plus, ils entraînent des variations de débits massiques proportionnelles à leur volume mort.

## Conclusion

Les recommandations actuelles vont dans le sens d'un allongement des lignes de perfusion afin de limiter les risques d'infections nosocomiales. Le volume mort des sets de perfusion est donc augmenté. Toutefois, notre travail montre que cet allongement induit des perturbations sensibles (vallées et pics) qui pourraient être à l'origine d'effets délétères pour le patient.

Reference : Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. Anesth Analg 2005;100: 1048-55.

Remerciements: Les auteurs remercient Doran (Toussieu, France; tél: +33 (0)4 72 48 14 90 ; customerservice@doran-int.com) pour le prêt des sets de perfusion expérimentaux utilisés lors des manipulations.