

TOURS

14-15-16 Octobre
2014



24^{èmes}
Journées Nationales
sur les Dispositifs
Medicaux

EURO-PHARMAT

EURO-PHARMAT
Métal Océan
TSA 80015
31018 TOULOUSE Cedex 9
Tel. : 05 61 77 82 70
Fax : 05 61 77 82 04
e-mail : europe@europharmat.com

www.euro-pharmat.com

SESSION TECHNICO-CLINIQUE Perfusion

Des réponses techniques aux situations
cliniques du quotidien en
néonatalogie/pédiatrie

Mardi 14 octobre 2014

Aurélie Maiguy-Foinard
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques - Lille

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Introduction

- ❑ Voie intraveineuse (IV) fréquemment utilisée pour l'administration des médicaments chez les enfants et les nouveau-nés hospitalisés
- ❑ Voie posant de nombreux problèmes chez cette population
 - ❑ Liés au médicament
 - ❑ Faibles doses médicamenteuses, multithérapies
 - ❑ Liés à l'administration
 - ❑ Nombre d'accès limité, faible débit de perfusion, interaction entre les débits, volume interne élevé, volume de rinçage limité

Liés aux médicaments

4

Problème	Conséquence
Conservateurs et contaminants	Risque de réactions toxiques
Viscosité de la solution médicamenteuse	Retard d'administration du médicament
pH de la solution médicamenteuse	Risque d'incompatibilité médicamenteuse
Multithérapie	Possible surcharge liquidienne, risque d'incompatibilité
Administration de petits volumes	Imprécision des volumes mesurés

Liés à l'administration

5

Problème	Conséquence
Volume interne du site d'injection	Réservoir médicamenteux, risque de surdosage (bolus)
Dynamique d'écoulement du fluide	Écoulement sous forme d'un flux laminaire et/ou turbulent
Localisation du site d'injection sur la ligne de perfusion	Retard d'administration du médicament
Diamètre interne de la tubulure	Retard d'administration du médicament, réservoir médicamenteux
Photothérapie/chaleur de la couveuse	Possible dégradation/inactivation du médicament
Composants plastiques de la ligne de perfusion	Possible adsorption du médicament sur le plastique, possible extraction de constituants du matériau par le médicament
Faible débit de perfusion ou arrêt/reprise du débit	Retard d'administration du médicament, autres effets intempestifs

Introduction

- ❑ Voie posant de nombreux problèmes chez cette population
 - ❑ Grande variabilité en termes de volumes réels délivrés au patient
 - ❑ Chez les prématurés (< 1 000 g), seulement 70 % de la dose attendue délivrée 75 min après le démarrage de la perfusion¹
 - ❑ Risque potentiel avec les médicaments à faible index thérapeutique (catécholamines, aminosides ou insuline)
 - ❑ Changements hémodynamiques et d'oxygénation avec dopamine ou noradrénaline^{2,3}

¹Sherwin CMT, McCaffrey F, Broadbent RS et al. Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates. J Pharm Pharmacol 2009; 61: 465–471.

²Stowe CD, Storgion SA, Lee KR et al. Hemodynamic response to intentionally altered flow continuity of dobutamine and dopamine by an infusion pump in infants. Pharmacotherapy 1996; 16: 1018–1023.

³Cunningham S, Deere S, McIntosh N. Cyclical variation of blood pressure and heart rate in neonates. Arch Dis Child 1993; 69: 64–67.

Introduction

7

- Objectifs de l'exposé
 - Lister les principaux facteurs affectant les débits de perfusion des médicaments administrés en pédiatrie/néonatalogie
 - Proposer des solutions techniques pour limiter l'impact de ces facteurs sur les délais de délivrance des médicaments perfusés

Exemple de prescriptions : cas clinique de réanimation néonatale

8

- ❑ Grand prématuré (26 SA, 850 g, J7 de vie)
- ❑ Persistance du canal artériel
- ❑ Sepsis à *Staphylocoque epidermidis* à J5 de vie
- ❑ Intubé, ventilation artificielle

Cas clinique de réanimation néonatale : prescriptions IV

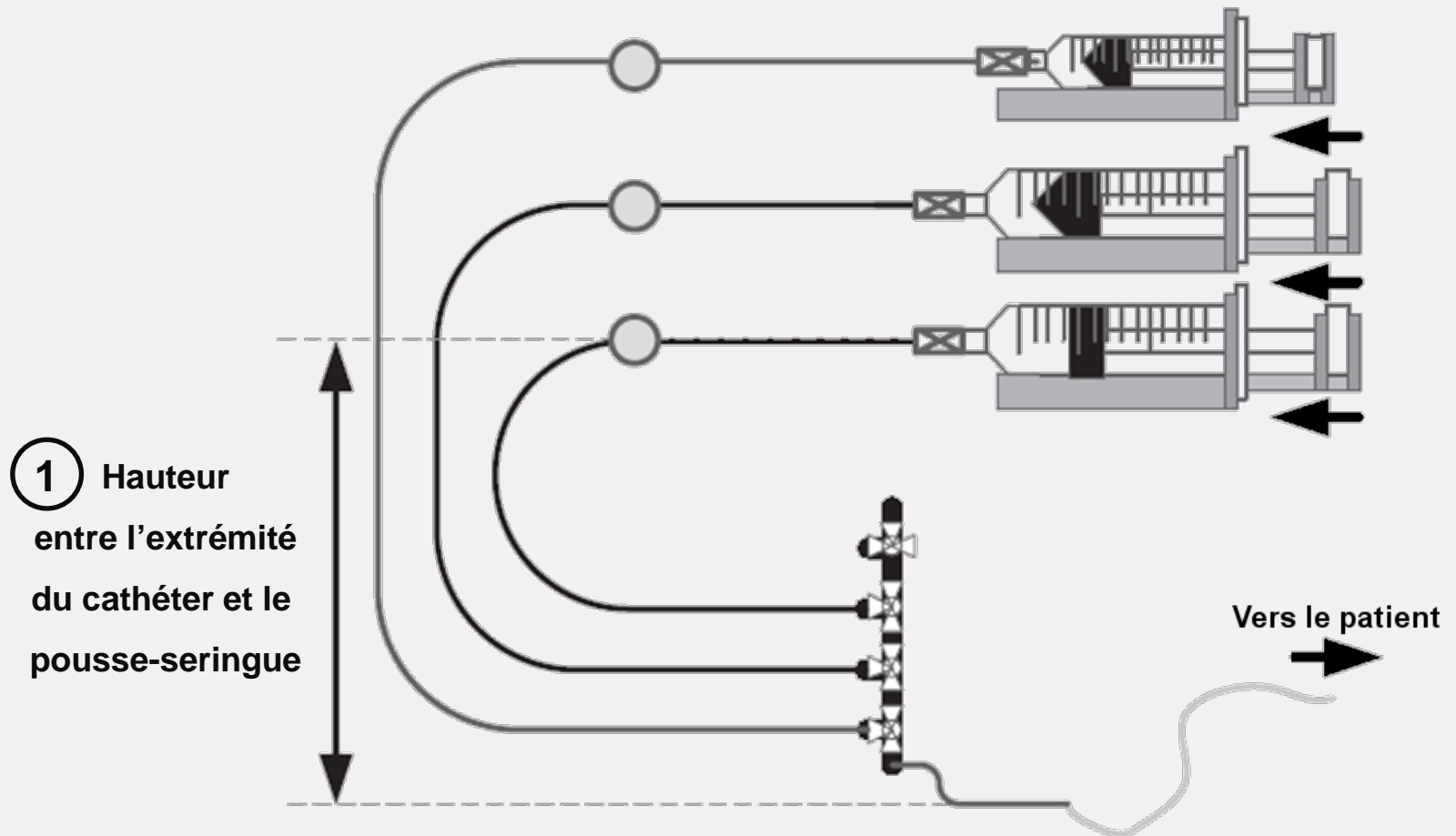
9

- ❑ Morphine 0,5 mg/kg/h PSE 24h/24h
- ❑ Caféine 5 mg/kg sur 30 min
- ❑ Support hémodynamique : dopamine 6 µg/kg/min PSE 24h/24h
- ❑ Antibiotiques : vancomycine 14 mg/24h PSE 24h/24h
- ❑ Antifongiques : Triflucan® 6 mg/kg sur 60 min toutes les 72h
- ❑ Ibuprofène : dose de charge 10 mg/kg puis dose d'entretien 5 mg/kg sur 60 min pendant 3J
- ❑ Nutrition parentérale : 94 mL/24h pompe + Médialipides 9,6 mL/24h PSE 24h/24h

Synthèse des facteurs

10

van der Eijk AC et al. Paediatr Anaesth 2013.



Synthèse des facteurs

11

1. Hauteur séparant l'extrémité du cathéter du pousse-seringue (PS)

- Effets du déplacement vertical du PS^{1,2}
 - Conditionnés par la hauteur de déplacement, type et volume de seringue, type et longueur de tubulure, pression, débit programmé
 - Administration d'un bolus (après un déplacement vers le haut)
 - Rétraction soudaine (aspiration) du fluide (après un déplacement vers le bas)
 - Temps sans débit (de qq secondes à plusieurs minutes)
 - Pas de corrélation entre le débit de perfusion et le temps sans débit
 - Vitesse de délivrance inversement proportionnelle au débit programmé

¹Donald AI, Chinthamuneedi MP, Spearritt D. Effect of changes in syringe driver height on flow: a small quantitative study. Crit Care Resusc 2007; 9: 143–147.

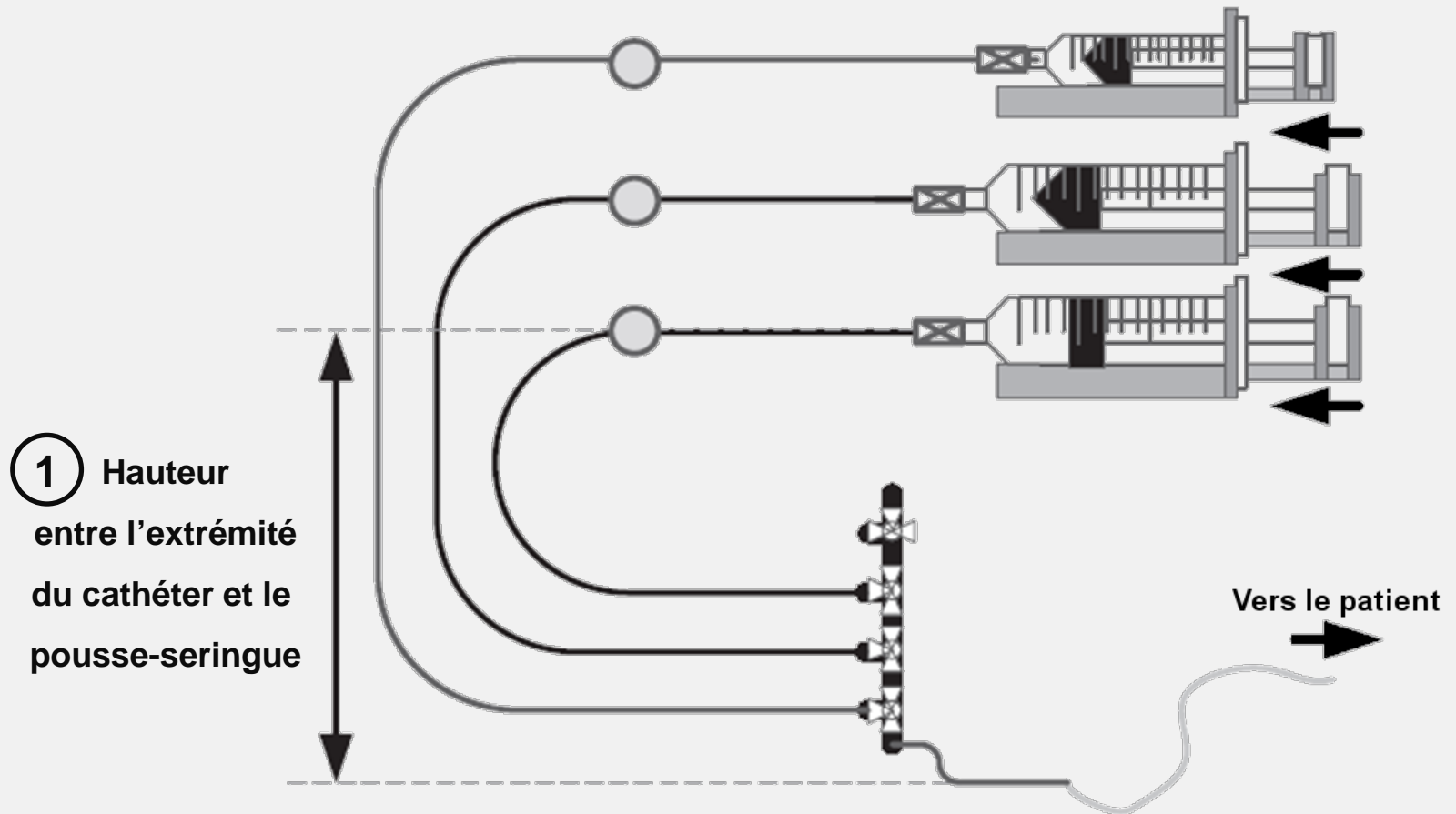
²Neff TA, Fischer JE, Schulz G et al. Infusion pump performance with vertical displacement: effect of syringe pump and assembly type. Intensive Care Med 2001; 27: 287–291.

Synthèse des facteurs

12

van der Eijk AC et al. Paediatr Anaesth 2013.

② Pousse-seringue avec seringue



Synthèse des facteurs

13

2. Seringue

- Impact du volume et de la conception de la seringue sur les volumes délivrés¹⁻⁴
 - Délai pour atteindre l'état d'équilibre de la vitesse de délivrance du produit
 - Délai pour déclencher l'alarme d'occlusion
 - Temps sans débit, volume d'aspiration et volume du bolus suite à un déplacement vertical
 - Effet amplifié avec la programmation de faibles débits

¹Kim DW, Steward DJ. The effect of syringe size on the performance of an infusion pump. *Pediatr Anesth* 1999; 9: 335–337.

²Capes DF, Dunster KR, Sunderland VB et al. Fluctuations in syringe-pump infusions: association with blood pressure variations in infants. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 1646–1653.

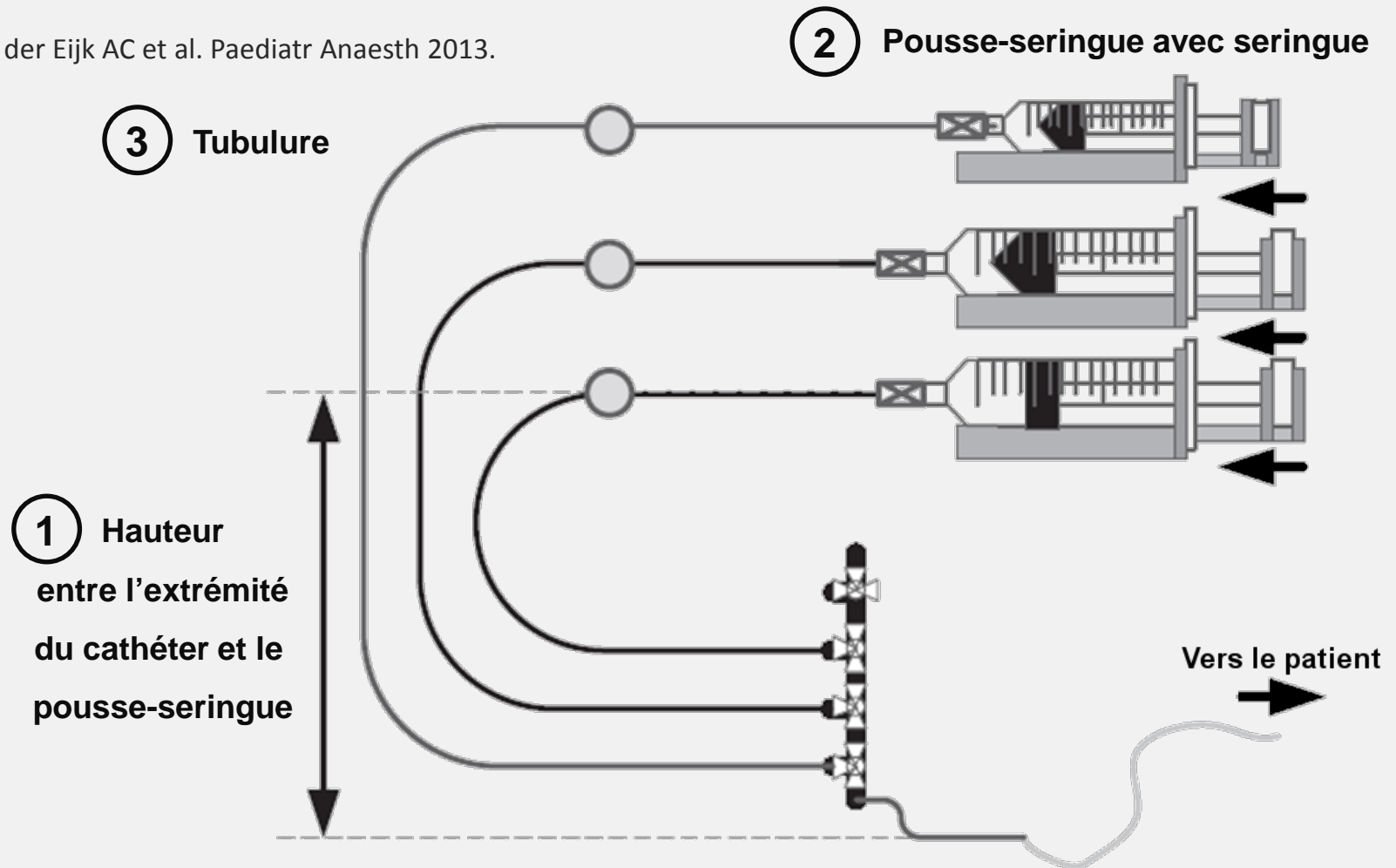
³Weiss M, Fischer J, Neff T et al. The effects of syringe plunger design on drug delivery during vertical displacement of syringe pumps. *Anaesthesia* 2000a; 55: 1094–1098.

⁴Weiss M, Hug MI, Neff T et al. Syringe size and flow rate affect drug delivery from syringe pumps. *Can J Anesth* 2000b; 47: 1031–1035.

Synthèse des facteurs

14

van der Eijk AC et al. Paediatr Anaesth 2013.



Synthèse des facteurs

15

3. Tubulure de perfusion

- Effet de la compliance de la tubulure sur la variabilité du débit^{1,2}
 - Délai pour déclencher l'alarme d'occlusion
 - Temps sans débit, volume d'aspiration et volume du bolus suite à des déplacements verticaux
 - Effet amplifié avec le volume de la seringue et la programmation de faibles débits

¹Weiss M, Neff T, Gerber A et al. Impact of infusion line compliance on syringe pump performance. *Pediatr Anesth* 2000c; 10: 595–599.

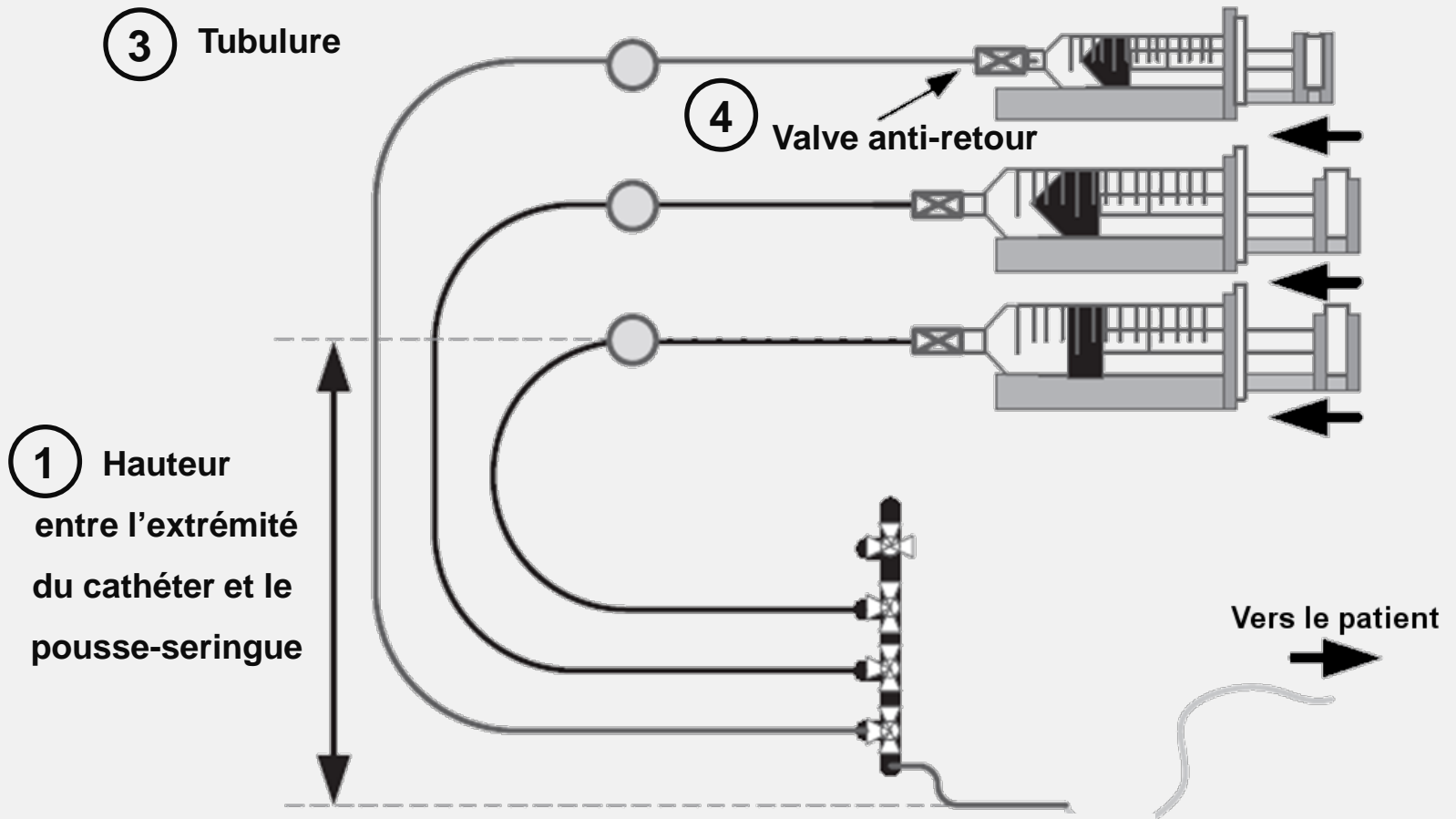
²Weiss M, Bänziger O, Neff T et al. Influence of infusion line compliance on drug delivery rate during acute line loop formation. *Intensive Care Med* 2000d; 26: 776–779.

Synthèse des facteurs

16

van der Eijk AC et al. Paediatr Anaesth 2013.

② Pousse-seringue avec seringue



Synthèse des facteurs

17

4. Valves anti-retour et anti-siphon

□ Valves unidirectionnelles

- Passage de la solution dans un seul sens (vers le patient)
- Anti-retour : empêche toute perfusion rétrograde
- Anti-siphonage : évite un libre écoulement du contenu de la seringue par gravité (car présence d'air dans la seringue)
 - pression d'ouverture élevée (100-150 mmHg)
 - responsable d'un allongement du temps de démarrage de la perfusion pour de faibles débits¹, du temps sans débit après un abaissement²

¹McCarroll C, McAtamney D, Taylor R. Alteration in flow delivery with antisiphon devices. *Anaesthesia* 2000; 55: 355–357.

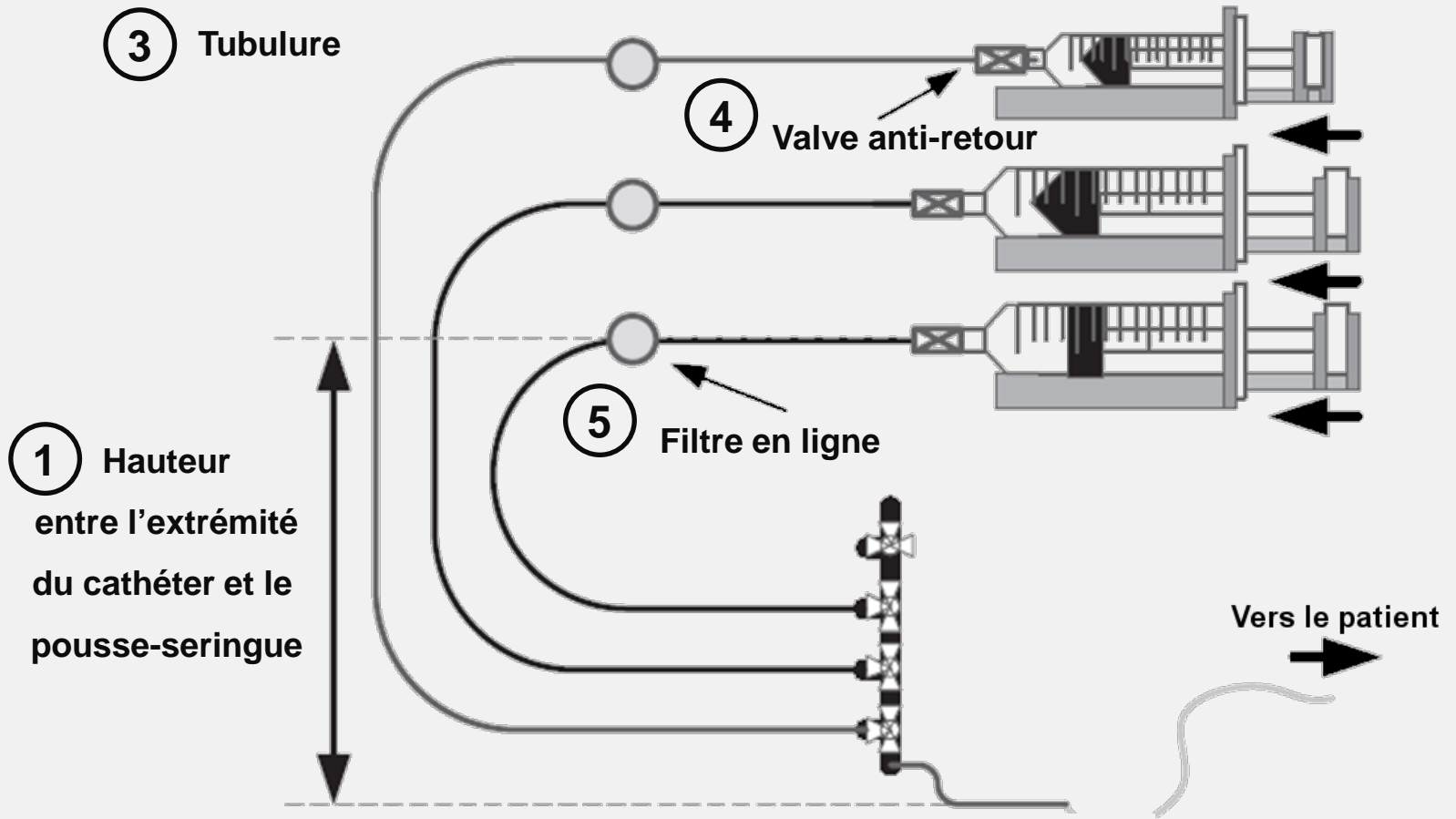
²Weiss M, Fischer J, Neff T et al. Do antisiphon valves reduce flow irregularities during vertical displacement of infusion pump systems? *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 680–683.

Synthèse des facteurs

18

van der Eijk AC et al. Paediatr Anaesth 2013.

② Pousse-seringue avec seringue



Facteur 5

19

5. Filtre en ligne

- Prévention de l'administration de particules au patient
 - Provenant du relargage de fragments de plastique des seringues, d'incompatibilités médicamenteuses (multithérapies)
 - Risque de lésions endothéliales, de thromboses^{1,2}
 - Pas d'effet significatif sur la mortalité globale en pédiatrie/néonatalogie³

¹Puntis J, Wilkins K, Ball P et al. Hazards of parenteral treatment: do particles count?. Arch Dis Child 1992; 67: 1475–1477.

²Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R et al. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 514–520.

³Foster J, Richards R, Showell M. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD005248.

Facteur 5

20

5. Filtre en ligne

- Prévention de l'administration de particules au patient
 - Diminution des complications générales et des SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)¹
 - Tous les médicaments non filtrables (suspensions, solutions micellaires, liposomales, de viscosité élevée, risque d'adsorption sur la membrane)
 - Réduction des irrégularités de débit et des temps de démarrage (pour de faibles débits)²

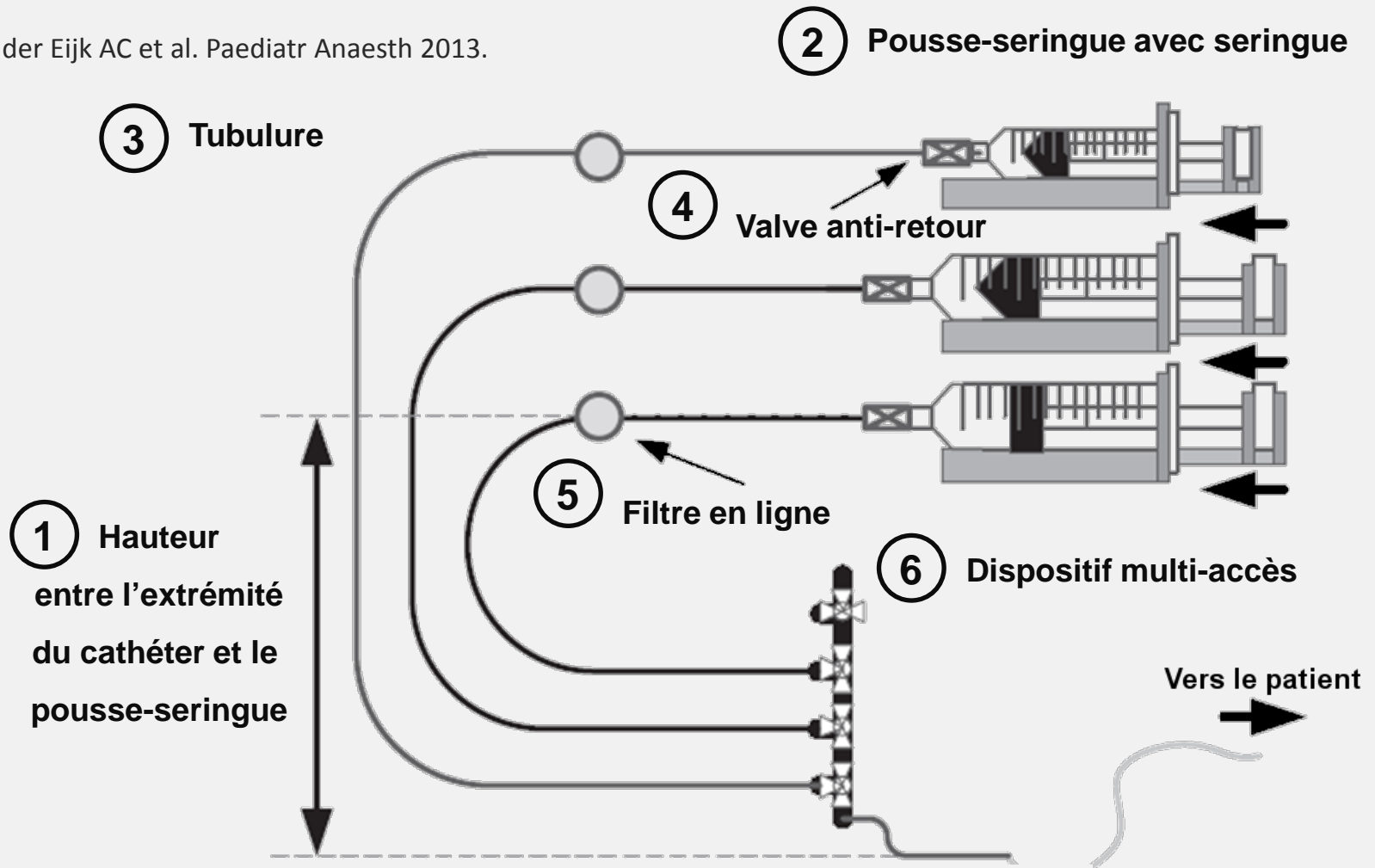
¹Jack T, Boehne M, Brent BE et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1008-1016.

²Brotschi B, Grass B, Weiss M et al. In-line filter included into the syringe infusion pump assembly reduces flow irregularities. *Intensive Care Med* 2012; 38: 518–522.

Synthèse des facteurs

21

van der Eijk AC et al. Paediatr Anaesth 2013.



Synthèse des facteurs

22

6. Dispositif multi-accès

- ❑ Multiperfusion et nombre d'accès veineux limité
 - ❑ Paramètres affectant le débit massique des médicaments administrés
 - ❑ Volume interne, compliance et conception du dispositif ajouté
 - ❑ Somme des débits de perfusion (ou débit total)
 - ❑ Conditions de mélange de la solution médicamenteuse au sein du fluide porteur
 - ❑ Délivrance de bolus en amont (si arrêt puis reprise d'une perfusion)
 - ❑ Changements de débit (délai pour revenir à un état d'équilibre)

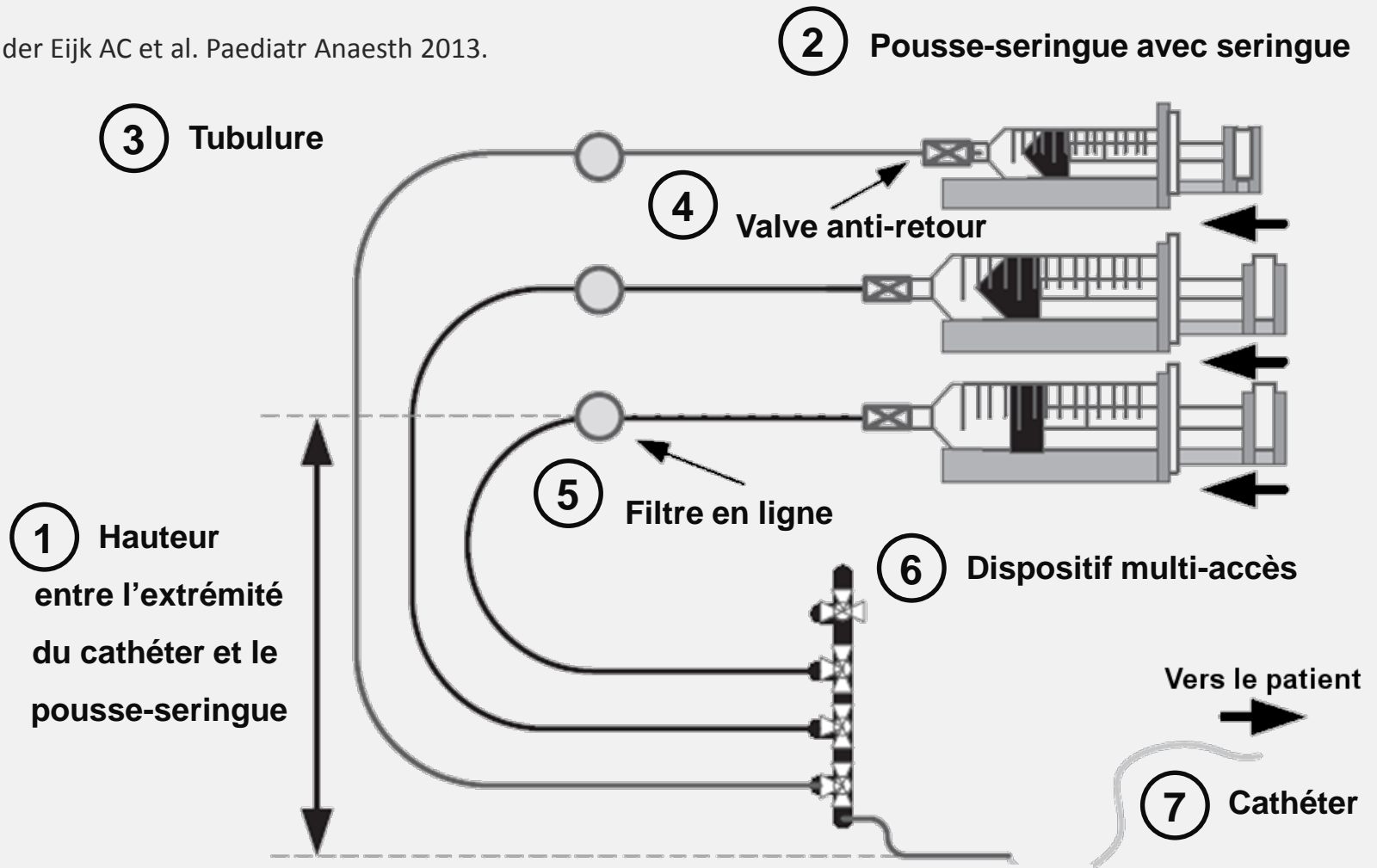
¹Jack T, Boehne M, Brent BE et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1008-1016.

²Brotschi B, Grass B, Weiss M et al. In-line filter included into the syringe infusion pump assembly reduces flow irregularities. *Intensive Care Med* 2012; 38: 518-522.

Synthèse des facteurs

23

van der Eijk AC et al. Paediatr Anaesth 2013.



Synthèse des facteurs

7. Cathéter

- ❑ Grande variété de cathéters disponibles pour la pédiatrie et la néonatalogie^{1,2}
 - ❑ Choix selon :
 - ❑ la localisation
 - ❑ la durée de la perfusion
 - ❑ le débit souhaité
 - ❑ le type de médicament administré (osmolalité, pH, viscosité)
 - ❑ l'âge du patient
 - ❑ Existence de contraintes liées aux dimensions des cathéters et au nombre de voies disponibles

¹Stovroff M, Teague WG. Intravenous access in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 1373–1393.

²Ramasetu J. Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2008; 35: 199–222.

Synthèse des facteurs

25

- Cathéter
 - Impact des caractéristiques du cathéter sur les volumes délivrés au patient
 - Matériau¹
 - Volume interne^{2,3}
 - Effet amplifié avec la programmation de faibles débits de perfusion

¹Angle JF, Matsumoto AH, Skalak TC et al. Flow characteristics of peripherally inserted central catheters. J Vasc Interv Radiol 1997; 8: 569–577.

²Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM et al. Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. Crit Care Med 2007; 35: 2792–2798.

³Bartels K, Moss DR, Peterfreund RA. An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. Anesth Analg 2009; 109: 1156–1161.

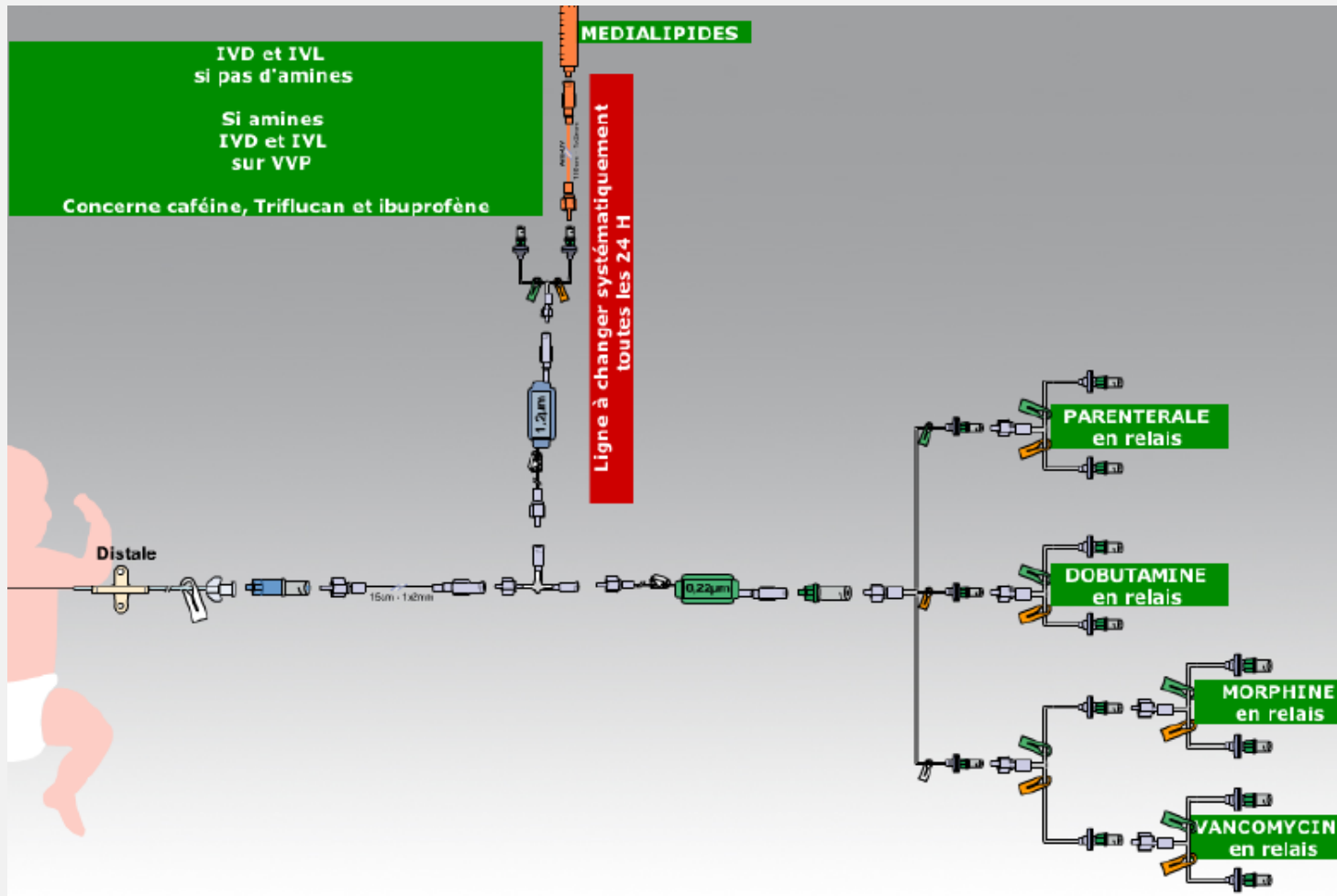
Synthèse des facteurs

26

- ❑ Autres facteurs
 - ❑ Débit de perfusion du fluide porteur (fluide primaire)
 - ❑ Viscosité du fluide porteur (solutions glucosées à 5, 10, 30 ou 50 %)
 - ❑ Débits de perfusion des solutions médicamenteuses
 - ❑ Temps de démarrage des PS
 - ❑ Volume de « flush » médicamenteux
 - ❑ Volume interne de la ligne de perfusion entre le point d'entrée de la solution médicamenteuse et l'extrémité du cathéter
 - ❑ Conception des dispositifs d'accès médicamenteux
 - ❑ Position des VAR au niveau de la ligne de perfusion

Proposition de montage

27



Recommandations

28

- ❑ Utiliser des systèmes actifs de perfusion (pompe, PS) assurant un débit de perfusion relativement constant
- ❑ Réaliser une purge automatique des prolongateurs de PS
- ❑ Limiter les interruptions ou changements de débit
- ❑ Eviter si possible de perfuser à des débits trop faibles (< 1 mL/h)
- ❑ Limiter les déplacements verticaux du PS par rapport au patient
- ❑ Régler l'alarme d'occlusion à de faibles pressions pour être rapidement averti en cas de problème
- ❑ Injecter au plus près du patient pour réduire les interactions médicamenteuses

Recommandations

29

- ❑ Administrer les bolus d'autres médicaments sur une autre ligne lorsqu'une catécholamine est perfusée
- ❑ Rincer la tubulure (avec au moins 1 mL si possible) pour une administration complète des médicaments de plus forte viscosité
- ❑ Utiliser des tubulures permettant de limiter le volume interne commun des médicaments perfusés simultanément
- ❑ Privilégier la perfusion en continu pour les médicaments ayant une courte demi-vie
- ❑ Etablir des protocoles standardisés d'administration des médicaments les plus couramment perfusés

Remerciements

30

- ❑ Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière, Université Lille 2
 - ❑ Bertrand Décaudin, Maxime Perez, Stéphanie Genay, Damien Lannoy, Nicolas Simon, Christine Barthélémy & Pascal Odou
- ❑ Service de Réanimation Néonatale, CHRU de Lille
 - ❑ Florence Flamein & Laurent Storme

Merci de votre attention