

PH, OSMOLARITE : QUE PERFUSE T-ON REELLEMENT DANS LES VEINES DES PATIENTS ?

PH, OSMOLARITY : WHAT IS ACTUALLY INJECTED INTO THE VEINS OF PATIENTS ?

GUILLOIS Gabrielle (Pharmacien Assistant Spécialiste)^{1*}, MORTIER Charles-Patrick (Pharmacien Assistant Spécialiste)², LURTON Yves (Pharmacien Praticien Hospitalier)³

¹ Pharmacie – CH Guingamp, ² Pharmacie – CH Avranches-Granville, ³ Pôle Pharmacie – CHU Rennes - France

*Auteur correspondant : Pharmacie – Centre Hospitalier de Guingamp – 17, rue de l'Armor – 22205 PABU – gabrielle.guillois@armorsante.bzh

RESUME

Lors d'une perfusion sur une voie veineuse périphérique (VVP), une intolérance vasculaire semblerait possible lorsque l'osmolarité du liquide perfusé est supérieure à 600 mOsm/l ou à des pH extrêmes, inférieurs à 5 ou supérieurs à 9.

Des perfuseurs et seringues ont été récupérés après administrations médicamenteuses par voie veineuse périphérique ou centrale dans 4 services du CHU de Rennes afin de mesurer le pH et l'osmolarité sur la solution résiduelle.

318 dispositifs ont été récupérés contenant 61 médicaments différents.

Parmi les 312 pH mesurés, 4 étaient inférieurs à 2 (vitamines B1 et B6 en VVP), 116 entre 3 et 5 (dont 91 en VVP), 199 entre 5 et 9 et 3 supérieurs à 9 (pantoprazole, aciclovir et VenoferTM). Parmi les 269 osmolarités, 25 étaient supérieures à 600 mOsm/L dont 7 en VVP.

Cette étude permet de sensibiliser nos soignants sur les nombreux médicaments perfusés par VVP en conditions réelles, et qui pourraient engendrer une veinite. Une revue de la littérature confirme que plusieurs paramètres entrent en jeu, dont le pH (voire plutôt l'acidité titrable) et l'osmolarité, mais également le débit, la durée de perfusion, etc.

Mots clés : perfusion, voie veineuse périphérique, voie veineuse centrale, tolérance

ABSTRACT

In the peripheral venous access (PVA), vascular intolerance may occur for osmolarities above 600 mOsm/l or at extreme pH, lower than 5 or above 9.

Infusers and syringes were collected daily after administration in 4 departments of our University Hospital. Osmolarity and pH were measured on the infusion solution remaining in the medical device.

318 devices were collected containing 61 different drugs.

On the 312 pH values measured, 2 were inferior to 3 (vitamins B1 and B6 in PVA), 116 between 3 and 5 (91 in PVA), 199 between 5 and 9 and 3 above 9 (pantoprazole, acyclovir and Venofer™). On the 269 osmolarities, 25 were above 600 mOsm/L (7 in PVA).

This study allows us to promote the significance of solution's physic-chemical characteristics on vascular tolerance, in particular, when it comes to PVA. A review of the literature confirms that several parameters come into play, including pH (or rather titratable acidity) and osmolarity, but also flow, duration of infusion, etc.

Keywords : infusate, peripheral vascular access, central vascular access, tolerance

I - INTRODUCTION

En médecine, disposer d'une voie d'abord vasculaire est essentiel lors de la prise en charge des patients. Les soignants ont à choisir entre l'administration de médicaments par voie veineuse périphérique ou centrale et peuvent composer avec différents dispositifs médicaux (DM) : cathéter veineux périphérique (CVP), MidLine, PICC-line, cathéter veineux central (CVC) parfois tunnelisé, chambres implantables. La voie veineuse périphérique (VVP) est plutôt utilisée pour des traitements de courte durée et non agressifs pour les veines, alors que la voie centrale (VVC) est recommandée lorsque la durée de traitement est longue, pour des débits importants de perfusion, ou lorsque certains médicaments sont perfusés en continu [1].

Les voies veineuses périphérique et centrale présentent différents avantages et inconvénients [1]. Les cathéters courts veineux périphériques, sécurisés ou non, sont caractérisés par leur simplicité de pose (reflux sanguin apparaissant dans la chambre de visualisation) et de surveillance (pansement adhésif transparent stérile permettant de vérifier l'absence de rougeur...), un coût faible et restent peu traumatiques. Le MidLine peut être une bonne alternative pour la perfusion d'un traitement sur une plus longue période, jusqu'à 14 jours voire 30 jours en alternative au PICC-line [2]. Cependant, la perfusion par VVP peut mobiliser fortement le capital veineux du patient et ne peut être utilisée que pour une durée limitée, les dernières recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) [2] préconisant le retrait d'un CVP au bout d'une semaine maximum si le pansement reste propre et le cathéter bien toléré, contre 96 heures auparavant. Côté effets indésirables, les risques d'extravasation et de veinite ne sont pas à exclure.

A contrario, la voie centrale permet l'administration de traitements plus contraignants tels que des médicaments vésicants, des solutions hyperosmolaires, de grands volumes administrés rapidement ou des solutions concentrées, et pour des durées de traitement plus longues. Les CVC, tunnelisés ou non, et les PICC-line (cathéters veineux centraux à insertion périphérique) sont des cathéters mono- ou multi-lumières (jusqu'à 5 voire 7 lumières pour les CVC, jusqu'à 3 lumières pour les PICC), permettant d'éviter des incompatibilités médicamenteuses. Cependant, la pose d'un CVC est un acte médical à risque infectieux majeur. L'utilisation d'une voie centrale peut présenter des risques non négligeables de pneumothorax, selon la veine choisie, ou d'hémorragie.

La tolérance vasculaire d'une perfusion est liée à de nombreux facteurs notamment chimiques et mécaniques. En VVP, le pH et l'osmolarité de la solution administrée sont des paramètres critiques [3]. Au-delà de 600 mOsm/l ou à des pH extrêmes, inférieur à 5 ou supérieur à 9, il est souvent admis une majoration du risque d'intolérance vasculaire [3].

Le pH sanguin est compris entre 7,35 et 7,45. La régulation de ce pH est assurée par le rein et le poumon ainsi que par différents systèmes tampons. Lorsque ces systèmes sont dépassés, par exemple de manière locale dans le cas d'une perfusion de solution de pH extrême, un effet cytotoxique apparaît. Cet effet cytotoxique entraîne la libération de composés pro inflammatoires à l'origine de lésions de l'endothélium vasculaire. Ces lésions peuvent alors entraîner douleur, formation de thrombus et irritation pouvant évoluer en nécrose vasculaire. Les bonnes pratiques recommandent de perfuser ce type de solution par voie centrale [3]. Certains médicaments sont bien connus pour ces caractéristiques, telle la vancomycine au pH acide [4], dont l'administration semblerait néanmoins possible via un MidLine [5].

L'acidité titrable semble être un paramètre pertinent permettant de prévoir l'intolérance vasculaire due à une perfusion. Elle rend compte de la concentration en ions H⁺ provenant du soluté perfusé, et captés par les sels d'acide faible composant les systèmes tampons du sang. C'est donc une réserve acide non révélée par la mesure du pH mais pouvant potentiellement saturer les systèmes tampons.

L'osmolarité sanguine, définie par le nombre de particules osmotiquement actives par litre de solution, est comprise entre 285 et 310 mOsm/L. Lorsqu'une solution hypotonique est perfusée par voie périphérique, il y a un risque d'hémolyse et de douleur lors de l'injection. A contrario, une solution hypertonique entraînera une plasmolyse par fuite du liquide intra érythrocytaire.

Notre étude consiste à mesurer le pH et l'osmolarité de solutions médicamenteuses ayant été réellement administrées à des patients, et de pouvoir ainsi préconiser des recommandations à nos soignants sur le terrain, en fonction des situations cliniques rencontrées.

II - MATERIELS ET METHODE

2-1) Matériel

Les mesures de pH ont été réalisées à l'aide d'un pH-mètre (pHenomenal VWR Chemicals) étalonné hebdomadairement.

Les mesures d'osmolarité ont été réalisées à l'aide d'un osmomètre calibré (Advanced Instruments Model 3250). Un aliquot de 250 µL de chaque solution médicamenteuse était dilué dans de l'eau distillée (1:2 v/v) pour réaliser la mesure de l'osmolarité.

Enfin, pour déterminer l'acidité titrable des solutions, un pH-mètre SI Analytics Lab 845 a été utilisé. Les solutions d'ajustement étaient pour la base forte de la soude NaOH 1N et pour l'acide fort de l'acide chlorhydrique HCL 1N.

Toutes les mesures ont été réalisées à température ambiante : 18-20 °C.

2-2) Méthode

Durant les 9 mois de l'étude, les perfuseurs et seringues contenant un reliquat de solution ont été récupérés quotidiennement après administrations des médicaments aux patients dans 4 services du CHU (réanimation médicale, maladies infectieuses, orthopédie, urologie). Pour chaque dispositif médical récupéré, les données relevées ont été : médicament, dose, solvant, concentration et voie d'administration.

A l'aide d'un robinet 3 voies et d'une seringue Luer lock, les solutions restantes dans les perfuseurs étaient aspirées et transférées dans des tubes secs à prélèvement. Les mesures du pH et de l'osmolarité étaient ensuite réalisées dans la journée, soit dans les 24-36 heures après la préparation de la perfusion.

La mesure de l'acidité titrable des solutions médicamenteuses a été réalisée *a posteriori* au sein du laboratoire de biochimie du CHU de Rennes au moyen de dosages acido-basiques, et sur des solutions reconstituées extemporanément.

III - RESULTATS

Soixante-et-un médicaments ou associations de médicaments ont été retrouvés dans les 318 dispositifs médicaux récupérés (52 seringues pour pousse-seringues électriques (PSE) et 266 perfuseurs). 118 perfusions ont été administrées par cathéter veineux périphérique, 16 par PICC-line, 33 par cathéter central, 2 par cathéter central tunnelisé et 4 par chambre implantable (la voie d'administration n'ayant pas été notée pour les 145 DM restants). Le tableau I détaille les différents pH et osmolarités retrouvés pour chaque médicament, avec la moyenne, le minimum et le maximum des mesures effectuées.

Tableau I : pH et osmolarités mesurés des 62 médicaments testés (pour les pH et osmolarités moyens : en rouge lorsque le pH > 9 ou osmolarité > 600 mOsm/L, en orange lorsque le pH est inférieur à 5). Abréviations : moy = moyen(ne), amox/acide clav. = amoxicilline/acide clavulanique, sulfamétox/trim = sulfaméthoxazole/triméthoprime. Les « pH RCP » sont les pH retrouvés dans les différentes monographies des médicaments ou dans le document des HUG concernant l'administration des médicaments injectables [6].

Médicament	Nb de pH	pH moy	pH min	pH max	pH RCP	Nb Osmo	Osmo moy	Osmo min	Osmo max
Aciclovir	1	9,14	9,14	9,14	11	1	348,00	348,0	348,0
Acide tranexamique	1	7,32	7,32	7,32	6,5-7,5	1	350,00	350,0	350,0
Amikacine	1	5,06	5,06	5,06	4,2-4,8	1	298,00	298,0	298,0
Amiodarone	1	3,02	3,02	3,02	3,5-4,5	1	279,00	279,0	279,0
Amox/Acide clav.	14	8,16	7,43	8,93	8,6-8,8	13	403,15	382,0	450,0

Amoxicilline	21	8,22	7,64	8,79	8,5-9	15	467,80	338,0	726,0
Aztréonam	2	5,37	5,27	5,46	4,5-7,5	2	542,00	382,0	702,0
Calcium chlorure	1	6,75	6,75	6,75	5,5-7,5	1	175,00	175,0	175,0
Céfazoline	4	6,45	6,01	7,35	4,5-6	4	383,25	332,0	473,0
Céfépime	10	4,15	3,83	4,57	4,7	10	454,30	362,0	526,0
Céfotaxime	31	4,98	4,14	6,30	5-7	26	418,69	304,0	839,0
Ceftazidime	4	6,80	6,51	7,00	5-8	3	399,00	378,0	413,0
Ceftriaxone	6	6,96	6,09	7,85	6-8	5	364,60	351,0	379,0
Cernevit™	5	4,39	4,00	5,18	5-6	5	358,60	331,0	391,0
Cernevit™ + Nutryelt™	4	4,83	4,50	5,37		3	336,67	298,0	401,0
Ciprofloxacine	2	5,20	4,81	5,59	3,9-4,5	2	290,50	273,0	308,0
Cisatracurium	1	3,32	3,32	3,32	3,3-3,7	1	19,00	19,0	19,0
Clarythromycine	1	5,68	5,68	5,68	4,8-6	1	342,00	342,0	342,0
Cloxacilline	15	5,19	4,47	6,32	5-7	8	553,13	280,0	756,0
Decan™	4	4,43	4,00	5,18	4,0-5,0	4	361,00	331,0	391,0
Dexaméthasone	7	7,45	6,94	8,83	8-9	7	309,43	281,0	346,0
Erythromycine	2	7,66	7,46	7,86	6,5-7,5	1	296,0	296,0	296,0
Furosémide	1	6,33	6,33	6,33	8-9,3	1	720,00	720,0	720,0
Gentamicine	9	5,64	4,04	7,92	3-5,5	9	303,11	272,0	362,0
Glucose 10 %	1	4,27	4,27	4,27	3,5-5,5	1	619,00	619,0	619,0
Glucose 5 %	1	8,57	8,57	8,57	3,5-6,5	1	454,00	454,0	454,0
Héparine sodique	7	7,09	4,70	8,91	5,5-7,5	6	331,00	275,0	585,0
Hydrocortisone	4	7,48	6,70	8,61	7-8	4	333,50	290,0	402,0
Hydroxyde ferrique	1	10,37	10,37	10,37	10,5-11	1	348,00	348,0	348,0
Insuline aspartate	1	3,65	3,65	3,65	7-7,8	1	1822,0	1822,0	1822,0
Isofundine™	2	5,17	5,09	5,25	5,1-5,9	2	300,00	296,0	304,0
Kétoprofène	1	6,82	6,82	6,82	6,0-7,5	1	303,00	303,0	303,0
Lacosamide	2	7,42	7,07	7,77	3,5-5	2	303,5	299,0	308,0
Linézolide	1	5,12	5,12	5,12	4,8	1	302,00	302,0	302,0
Magnésium sulfate	2	4,36	4,00	4,72	5,5-7	2	395,00	388,0	402,0
Méropénem	5	7,80	7,63	8,05	8	3	356,67	333,0	393,0
Méthylprednisolone	3	7,72	6,89	8,54	7,4-8	3	305,33	302,0	311,0
Métoclopramide	6	6,97	4,90	8,30	3-6,5	5	297,60	286,0	311,0
Métronidazole	8	5,29	4,88	6,04	4-6	6	351,83	280,0	625,0
Néfopam	9	5,58	4,90	6,21	4-6	7	300,00	282,0	338,0
Noradrénaline	1	3,75	3,75	3,75	3-4,5	1	291,00	291,0	291,0
Nutryelt™	1	4,23	4,23	4,23	2,6-3,2	1	349,00	349,0	349,0
Ondansétron	3	4,44	4,23	4,76	3,3-4	2	318,00	281,0	355,0
Oxacilline	9	4,97	4,42	6,04	6,5-8	9	557,22	443,0	631,0
Pantoprazole	4	7,94	6,51	9,06	9-10	4	312,25	305,0	326,0
Paracétamol	7	5,26	4,99	5,70	5,5	7	309,71	287,0	338,0
Phloroglucinol	4	4,90	4,45	5,28		3	292,67	285,0	306,0
Phocytan™	1	7,72	7,72	7,72	7,0-10				
Pipéracilline tazob.	23	5,24	4,70	6,37	4,5-6,8	19	450,58	406,0	672,0
Polyionique 1AG5 %	3	6,54	5,50	8,50	3,5-6,5				

Polyionique G5 % K+	1	8,65	8,65	8,65					
Potassium chlorure	3	5,01	4,68	5,32	5-7	3	426,67	376,0	527,0
Sodium chlorure	6	5,62	4,54	7,71	3,5-7	6	361,00	282,0	527,0
Sulfaméthox/trim.	8	7,81	6,92	8,72	10	7	575,29	425,0	623,0
Téicoplanine	6	7,13	6,83	7,34	6,5-7,5	6	308,50	296,0	319,0
Témocilline	2	5,97	5,73	6,21	6,5-7,5	2	358,50	353,0	364,0
Terlipressine acétate	1	6,19	6,19	6,19	3-4	1	285,00	285,0	285,0
Tramadol	3	6,79	5,50	7,98	6,5	3	314,33	286,0	332,0
Vancomycine	11	4,08	3,64	4,83	2,5-4,5	11	307,09	290,0	323,0
Vitamines B1-B6	10	3,16	2,66	4,23	2,5-4,5	10	350,00	313,0	477,0
Voriconazole	3	6,78	6,14	7,58	5,5-7,5	3	400,33	334,0	488,0
Total général	312	5,93	2,66	10,37		269	392,72	19,00	1822,0

Il est à noter que parmi les 312 pH mesurés, 2 sont inférieurs à 3 (vitamines B1 et B6 en VVP), 109 entre 3 et 5 (dont 36 en VVP, mais 52 sans voie d'administration notifiée), 199 entre 5 et 9 et 3 supérieurs à 9 (pantoprazole sur CVC, aciclovir et l'hydroxyde ferrique (Venofer™) par CVP). Puisqu'une seule perfusion d'aciclovir a été analysée, les données ont été confrontées avec celles du Trissel's [7] mentionnant un pH de 11 pour une concentration de 50 mg/mL dans une solution saline (dans notre étude, la concentration était de 4,8 mg/mL). Concernant le Venofer™, les Hôpitaux Universitaires de Genève mentionnent un pH de 10,5 à 11 lors d'une dilution dans une solution saline [6], comme le confirme le RCP.

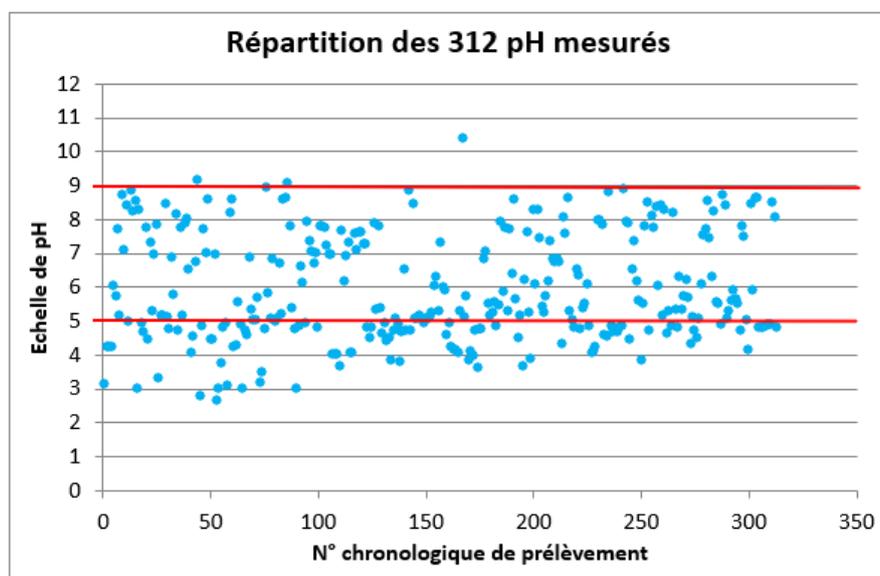


Figure 1 : Répartition des pH mesurés des solutions perfusées

Parmi les 269 osmolarités, 25 étaient supérieures à 600 mOsm/L dont 7 en VVP. Une mesure a atteint 1822 mOsm/L : l'insuline aspartate (Novorapid™), perfusée par voie centrale ; cette donnée a été confrontée aux données des HUG mentionnant une osmolarité de 3600 mOsm/L dans le NaCl 0,9 % [6]. Une mesure semble faible : le cisatracurium ayant une osmolarité de 19 mOsmL, mais cela est retrouvé dans la monographie du médicament.

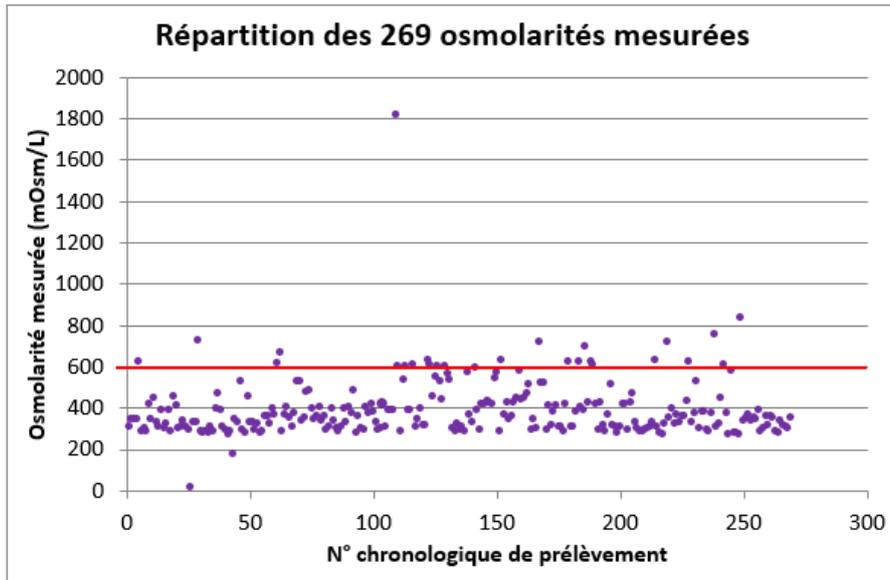


Figure 2 : Répartition des osmolarités mesurées des solutions perfusées

La corrélation osmolarité-concentration et pH-concentration a été étudiée pour deux molécules : l'amoxicilline et la céfotaxime, les molécules les plus retrouvées. Les figures 3 et 4 montrent une bonne corrélation osmolarité-concentration pour les deux molécules avec respectivement un R^2 de 0,94 et 0,98, nous permettant de calculer les concentrations maximales acceptables en VVP. Ces concentrations maximales sont respectivement de 76 mg/ml pour l'amoxicilline et 87 mg/ml pour la céfotaxime. Cependant, aucune corrélation pH-concentration n'a été retrouvée, avec des R^2 respectivement de 0,02 et 0,04. Il est à noter des variations de pH de l'ordre de 2 pour une même concentration, rendant peu prévisible le pH exact d'une perfusion.

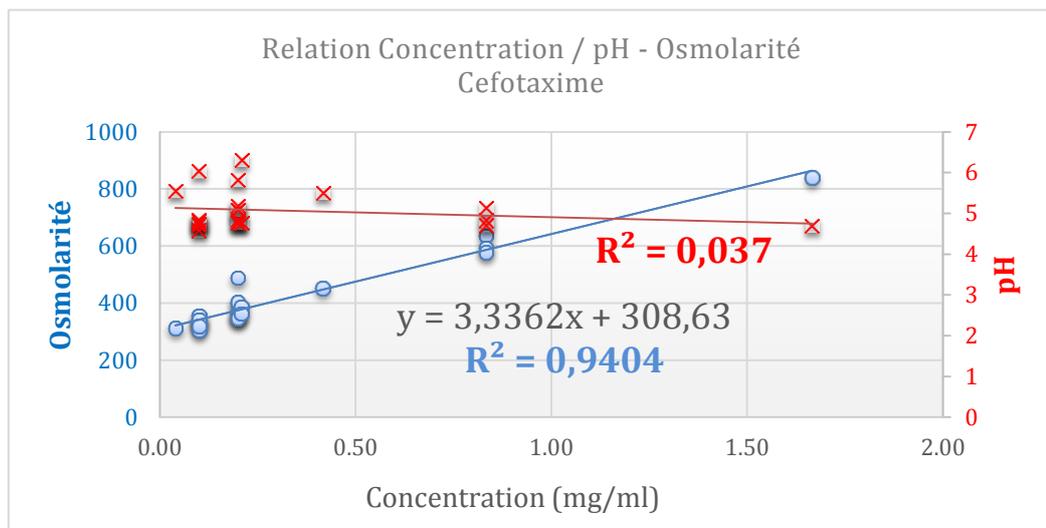


Figure 3 : Relation concentration- pH et osmolarité de l'amoxicilline

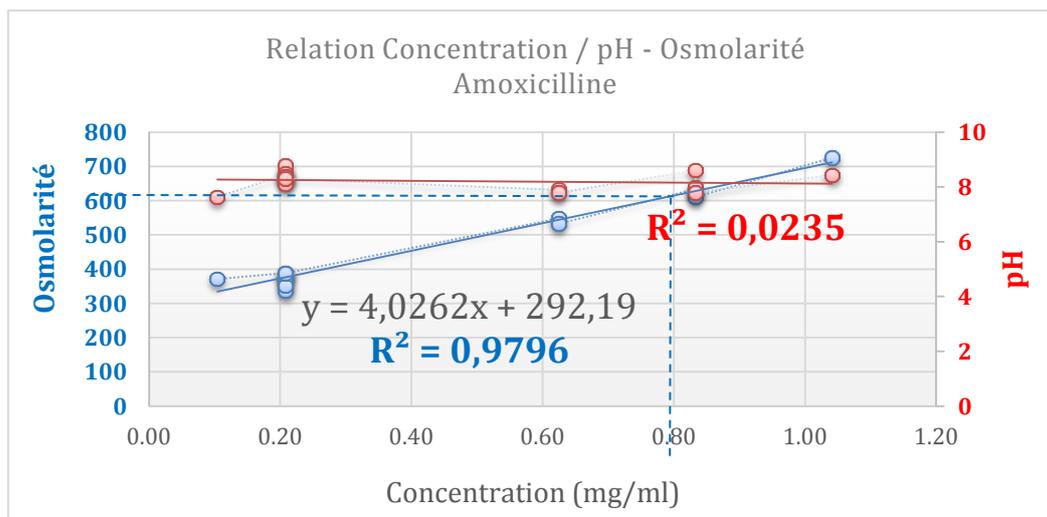


Figure 4 : Relation concentration- pH et osmolarité de la céfotaxime

Pour les molécules diluées dans différents solvants isotoniques (glucose 5 % et NaCl 0,9 %), l'influence de la nature du solvant sur le pH a été étudiée (Tableau II). Les moyennes des pH des solutions diluées dans du glucose 5 % et dans du NaCl 0,9 % ne semblent pas différentes (aucun test statistique n'a cependant été réalisé en raison d'une quantité insuffisante de données). Les solutions les plus acides ne semblent pas être préférentiellement diluées dans un solvant plutôt qu'un autre. Contrairement à l'osmolarité, corrélée de manière assez précise à la concentration, le pH, quant à lui, n'est ni déterminé par le solvant utilisé ni par la concentration de la solution mais par les caractéristiques physico-chimiques de la molécule elle-même.

Tableau II : Influence du solvant sur le pH (cellule grisée : solution la plus acide)

	Glucose 5%		NaCl	
	pH moyen	n	pH moyen	n
Amoxicilline	8,4	1	8,2	19
Amoxicilline/Ac. clavulanique	8,1	2	8,2	12
Céfotaxime	5,0	23	5,0	7
Ceftriaxone	6,8	5	7,7	1
Cloxacilline	5,2	5	6,3	1
Dexaméthasone	7,5	6	7,0	1
Gentamicine	5,8	8	4,0	1
Néfopam	5,44	5	6,15	2
Ondansétron	4,2	1	4,5	2
Oxacilline	5,3	4	4,7	5
Pantoprazole	8,6	2	7,3	2
Phloroglucinol	4,8	3	5,3	1
Pipéracilline tazobactam	5,6	1	5,2	19
Sulfaméthoxazole/triméthoprime	7,7	7	8,6	1
Tramadol	6,9	1	5,5	1
Vancomycine	4,6	1	4,0	10
Moyenne pH	5,9		6,3	

L'acidité titrable a été déterminée sur les molécules les plus acides et basiques : céfépime, gentamycine, vancomycine, vitamine B1, vitamine B6, aciclovir, furosémide et le Venofer™ (tableaux III et IV).

Tableau III : Acidité titrable mesurée par NaOH

	Concentration	pH	Acidité titrable (en mmoles)
Céfépime	20 mg/mL	4,2	0,22
Gentamycine	1,5 mg/mL	5	0,5
Vancomycine	4 mg/mL	3,5	0,2
Vancomycine	10 mg/mL	3,5	0,2
Vancomycine	20 mg/mL	3,5	0,4
Vitamine B1	10 mg/mL	3,4	0,225
Vitamine B6	10 mg/mL	3,1	1,4
G5% Viaflo™	50 g/L	4,4	< 0,002
G5% Ecoflac™	50 g/L	4,5	< 0,002
NaCl Viaflo™	9 g/L	4,6	< 0,001
NaCl Ecoflac™	9 g/L	4,5	< 0,001

Tableau IV : Alcalinité mesurée par NaOH

	Concentration	pH	Acidité titrable (en mmoles)
Aciclovir	5 mg/mL	11	1,2 (Précipite à pH5)
Furosémide	10 mg/ml	8,9	0,12
Hydroxyde ferrique	1,2 mg/ml	11	0,19 (Précipite à pH 6)

Enfin, dans notre établissement, des veinites d'origine chimique en lien avec ces résultats n'ont pas été déclarées via le système habituel de déclaration d'événements indésirables.

IV- DISCUSSION

Il est bien décrit que toutes les solutions médicamenteuses ne peuvent pas être perfusées par VVP, mais en pratique, les soignants n'ont pas toujours cette notion. L'absence de déclaration d'événements indésirables pourrait en être un reflet : en effet, l'origine d'une veinite est souvent crue mécanique, voire infectieuse, mais l'origine chimique est moins suspectée. Dans nos résultats, on remarque que de nombreux médicaments aux pH très acides ou très basiques ont été perfusés. Globalement, les résultats retrouvés correspondent à ce qui est décrit dans les monographies des médicaments ou autres documents de référence [6,7], même si certaines données varient parfois un peu. Cela pourrait être un biais de l'étude : les informations retrouvées sur les poches de perfusion étaient parfois peu contributives ! Néanmoins, il a été remarqué que la VVP était utilisée pour de nombreux médicaments qui sembleraient agressifs et la question de formuler des recommandations concernant les

médicaments à administrer ou par VVP, ou par VVC s'est posée. Une recherche dans la littérature a donc été réalisée.

Plusieurs études mettent en effet en avant la dangerosité de solutions trop acides ou basiques. Kuwahara et al. ont par exemple montré *in vitro* que des solutions de pH 2,3 et 11 entraînaient la lyse cellulaire [8]. Chez l'animal, des veinites résultaient de perfusion de 6 heures par voie périphérique avec un degré plus ou moins sévère en fonction de l'acidité des solutions perfusées (100 % des animaux s'étant vus administrer des perfusions de pH 4,5 avaient subi des veinites sévères alors qu'aucune veinite n'était retrouvée pour des perfusions de pH 6,5 administrées sur 24 heures). La durée de perfusion semble également avoir un rôle. En effet, Simamora et al. ont observé que des solutions de pH compris entre 3 et 11 en bolus intraveineux n'entraînaient pas d'inflammation veineuse [9].

Nos mesures sur l'acidité titrable de la vancomycine montrent une augmentation de celle-ci avec la concentration, contrairement au pH qui reste identique dans une fourchette de concentration de 4 à 20 mg/mL. Nos mesures sur les autres molécules montrent aussi l'absence de corrélation entre concentration et pH ainsi que la difficulté d'estimer précisément le pH d'une solution (figures 3 et 4). Le pH seul semble donc être un marqueur insuffisant pour refléter le potentiel délétère d'une perfusion. Kuwahara et al. ont montré sur des lapins que des veinites sévères se développaient lorsque des acidités titrables étaient élevées (par exemple avec des perfusions de glucose 10 % à pH 4,4 et une acidité totale ajustée à 12 mM) alors que le phénomène était inexistant avec la même solution à pH et acidité titrable plus faible (G10 % à pH 4 mais acidité titrable 0,16 mM) [10]. Saikia et al. rappellent donc que deux solutions perfusées de même pH peuvent avoir un comportement différent sur le pH plasmatique ou que des pH différents peuvent avoir le même effet acide-base [11].

En 2015, Gorski et al. ne retrouvaient aucune étude clinique robuste et bien conçue dans laquelle le pH d'une perfusion intraveineuse (IV) administrée de façon intermittente était le facteur responsable d'une veinite [12]. Ils concluaient donc que le seul facteur pH ne pouvait être le motif de poser une voie centrale, d'autant plus que les cathéters centraux représentent à eux seuls un risque infectieux et de thrombose.

Ces résultats peuvent interroger et amener à la révision de certaines pratiques : il en est par exemple des recommandations de la société savante infirmière de perfusion des États-Unis (INS : Infusion Nurse Society). En 2011, ces recommandations stipulaient que les solutions ayant un pH inférieur à 5 ou supérieur à 9 ou une osmolarité supérieure à 600 mOsm/L, devaient être évitées par VVP [13]. Mais en 2016, la notion de pH disparaît des recommandations et l'osmolarité maximale retenue est 900 mOsm/L [14].

Devant ces changements de pratiques, Ryder et al. se sont interrogés sur la réelle sécurité de perfuser certains médicaments via des MidLine, en rappelant par ailleurs que les infections sur voies centrales aux USA pouvaient être passibles de poursuites judiciaires. Ils ont réalisé des tests sur des MidLine (18 G, une lumière) insérés dans des veines de moutons [15]. Ils y ont perfusé des solutions médicamenteuses à des pH très acide (doxycycline à pH = 2) ou basique (aciclovir à pH = 11), des nutriments à osmolarité très haute (supérieure à 900 mOsm/L) ainsi que deux concentrations différentes de vancomycine à basse et haute cytotoxicités (4 mg/mL et 10 mg/mL respectivement). Des lésions vasculaires sévères sont apparues avec ces différentes solutions et ont conduit à la rupture prématurée des MidLine (moyenne des ruptures à 7,5 jours). Les auteurs recommandent alors de ne pas utiliser ces cathéters veineux périphériques longs pour ces types de perfusions.

D'autres paramètres doivent alors être pris en compte : le cathéter pourrait avoir une influence sur le débit sanguin. En effet, un cathéter de diamètre important diminuera le débit sanguin local, augmentant la concentration de la solution perfusée. Différentes études montrent d'ailleurs que chez les adultes, les cathéters de 18 G ou moins, de diamètre plus important, étaient associés à un nombre plus important de thromboses alors que les cathéters de 22 G ou plus, plus fins, étaient associés à un risque d'occlusion et de migration [16]. De plus, la position du cathéter dans la veine pourra permettre une dilution plus ou moins importante de la solution perfusée si le cathéter est positionné au centre du vaisseau ou a contrario contre la paroi vasculaire [17].

Ghali et al. ont récemment réalisé une étude concernant l'incidence des événements indésirables associés aux CVP dans un service de cardiologie [18]. Les cathéters veineux périphériques étant les DM les plus utilisés dans les hôpitaux, les auteurs rapportent que les CVP sont associés à un taux d'effets indésirables (EI) non négligeable dont : le délogement ou l'ablation accidentelle du cathéter, la veinite, l'occlusion du cathéter, l'infiltration de liquide, la fuite de liquide ou de sang et les infections locorégionales. Lors de cette étude, l'incidence des EI était de 33 %, dont, pour moitié, une douleur isolée. La veinite représentait 7,4 % des EI. Les auteurs ont comparé leurs résultats à ceux d'autres études similaires et ont constaté une énorme disparité dans la littérature entre les taux de veinite, peut-être à cause d'une définition non standardisée du diagnostic de veinite [19]. Cependant, les causes de la veinite n'ont pas été recherchées, malgré divers critères notifiés lors de l'étude comme les caractéristiques des solutions perfusées.

Luyu et al. ont réalisé en 2019 une méta-analyse sur l'incidence et les facteurs de risque de la veinite lors de perfusions par CVP [20]. On y retrouve une allusion au pH des solutions perfusées mais de nombreuses causes de veinites sont citées. Dans au moins trois études étaient retrouvés : le temps de pose du CVP, la perfusion d'antibiotiques, le genre féminin, l'insertion du cathéter, la présence d'une maladie infectieuse, l'utilisation d'un cathéter en Teflon. Abolfotouh et al. ont par ailleurs montré dans leur étude que les patients sous perfusions de solutions médicamenteuses, principalement des antibiotiques, présentaient 1,41 fois plus de complications que ceux perfusés pour hydratation [21].

V- CONCLUSION

En pratique, aucune recommandation à type de protocole n'a été rédigée suite à ces résultats puisque les seuls pH (acidité titrable) et osmolarité ne peuvent être pris en compte dans le choix de la pose d'une voie périphérique ou centrale, comme on pourrait également le comprendre avec la révision des critères de médicaments à perfuser par voie périphérique ou centrale selon l'INS. Néanmoins, ces chiffres « de la vie réelle » ont été présentés aux équipes ayant participé à l'étude, ainsi que lors de formations dispensées aux soignants. Ils permettent de sensibiliser les équipes aux caractéristiques des solutions perfusées, et d'appuyer certains avis de pose de voie centrale lorsque l'état clinique du patient le permet. Il a en effet été remarqué que les soignants se sentaient plus concernés lorsque les données présentées venaient de notre établissement.

Le pH et préférentiellement l'acidité titrable et l'osmolarité de la perfusion doivent donc être pris en compte au même titre que d'autres facteurs comme la durée et le débit de perfusion, la durée prévue de pose du cathéter, le matériau du cathéter, l'état du patient, le type de médicament à perfuser... Il ne faut également pas négliger le fait que les VVP sont plus faciles d'utilisation, et comportent moins de risques que les VVC. Enfin, la sensibilisation des soignants de notre établissement à tous ces différents critères permettra d'identifier plus facilement les veinites pouvant avoir une origine chimique et de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier les quatre services de soins et tous les internes ayant participé à l'étude : Brendan Le Dare, Anne-Claire Bonnaure, Jihad El Hajoui, Sophie Faisant, Claude Lefevre et Romain Pelletier ; ainsi que le cadre du service Denis Botella.

LIENS D'INTERET

Les auteurs déclarent ne pas posséder de lien d'intérêt susceptible d'influencer ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hôpitaux Universitaires de Genève. Recommandations lorsque la voie veineuse est nécessaire : voie veineuse périphérique ou centrale ? [En ligne] 2018. Disponible sur : https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/vvc_vvp.pdf. [Consulté le 01/09/2020]
- [2] SF2H. Prévention des infections liées aux cathéters périphériques vasculaires et sous-cutanés 2019. [En ligne] Disponible sur : https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2019/05/HY_XXVII_SF2H_CATHETERS-2019.pdf. [Consulté le 21/07/2020]
- [3] Gorski LA. The 2016 Infusion Therapy Standards of Practice. Home Healthc Now 2017;35:10–8.
- [4] Caparas JV, Hu J-P. Safe Administration of Vancomycin through a Novel Midline Catheter : A Randomized, Prospective Clinical Trial. J Vasc Access 2014;15:251–6.
- [5] Caparas JV, Hung H-S. Vancomycin Administration Through a Novel Midline Catheter : Summary of a 5-Year, 1086-Patient Experience in an Urban Community Hospital. J Assoc Vasc Access 2017;22:38–41.
- [6] Pharmacie des HUG. Guide d'administrations de médicaments injectables chez l'adulte 2020. [En ligne] Disponible sur : https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/adulte_admin_medic_inj.pdf. [Consulté le 21/07/2020]
- [7] TRISSEL L, ASHWORTH L, ASHWORTH J. TRISSEL'S Stability of Compounded Formulation 6th edition. APhA publications. 2018.
- [8] Kuwahara T, Asanami S, Kawauchi Y, Kubo S. Experimental infusion phlebitis : Tolerance pH of peripheral vein. J Toxicol Sci 1999;24:113–21.
- [9] Simamora P, Pinsuwan S, Alvarez JM, Myrdal PB, Yalkowsky SH. Effect of pH on Injection Phlebitis. J Pharm Sci 1995;84:520–2.

- [10] Kuwahara T, Asanami S, Tamura T, Kubo S. Experimental infusion phlebitis : importance of titratable acidity on phlebitic potential of infusion solution. *Clin Nutr* 1996;15:129–32.
- [11] Saikia P, Choudhury D, Bora BB. Role of acidic pH of intravenous fluids in subsequent development of metabolic acidosis- may not be what it seems. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:484–5.
- [12] Gorski LA, Hagle ME, Bierman S. Intermittently Delivered IV Medication and pH : Reevaluating the Evidence. *J Infus Nurs* 2015;38:27–46.
- [13] Gorski L. Infusion Nursing, Standards of Practice. *J Infus Nurs* 2011;34 (suppl).
- [14] Gorski L. Infusion Therapy, Standards of practice. *J Infus Nurs* 2016;39 (suppl).
- [15] Ryder M, Gunther RA, Nishikawa RA, Stranz M, Meyer BM, Spangler TA, et al. Investigation of the role of infusate properties related to midline catheter failure in an ovine model. *Am J Health Syst Pharm* 2020.
- [16] Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, Frost SA, Inwood S, Higgins N, et al. Use of Short Peripheral Intravenous Catheters: Characteristics, Management, and Outcomes Worldwide. *J Hosp Med* 2018;13.
- [17] LaRue GD, Martin P. The Impact of Dilution on Intravenous Therapy. *J Infus Nurs* 2011;34:117–23.
- [18] Ghali H, Rejeb OB, Bouafia N, Ernez S, Mahjoub M, Njah M, et al. Incidence des événements indésirables associés au cathéter veineux périphérique dans un service de cardiologie, Tunisie. *Santé Publique* 2018;30:663.
- [19] Marsh N, Mihala G, Ray-Barruel G, Webster J, Wallis MC, Rickard CM. Inter-rater agreement on PIVC-associated phlebitis signs, symptoms and scales : Inter-rater agreement on Phlebitis. *J Eval Clin Pract* 2015;21:893–9.
- [20] Lv L, Zhang J. The incidence and risk of infusion phlebitis with peripheral intravenous catheters : a meta-analysis. *J Vasc Access* 2020;21:342–9.
- [21] Abolfotouh MA, Salam M, Bani Mustafa A, White D, Balkhy H. Prospective study of incidence and predictors of peripheral intravenous catheter-induced complications. *Ther Clin Risk Manag* 2014:993.