ECOLE D'INFIRMIER(E)S ANESTHESISTES DIPLOME(E)S D'ETAT

Estimation des doses administrées de céfazoline et de paracétamol en perfusion par gravité en anesthésie au CHU de Poitiers

Par

Pierre Cosset

Sous la direction de

Dr Didier BAUDOUIN Directeur de mémoire

PH Anesthésie-Réanimation – CHU Poitiers

M. Stéphane FOULONNEAU

IADE – CHU Poitiers

Septembre 2019

UE 7 : MEMOIRE PROFESSIONNEL

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat d'infirmier anesthésiste

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

PRÉFET DE LA RÉGION NOUVELLE-AQUITAINE

Charte anti-plagiat de la Direction régionale et départementale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale Nouvelle-Aquitaine

La Direction régionale et départementale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale Nouvelle-Aquitaine délivre sous l'autorité du Préfet de région les diplômes du travail social et des auxiliaires médicaux et sous l'autorité du Ministre chargé des sports les diplômes du sport et de l'animation.
Elle est également garante de la qualité des enseignements délivrés dans les dispositifs de formation préparant à l'obtention de ces diplômes.
C'est dans le but de garantir la valeur des diplômes qu'elle délivre et la qualité des dispositifs de formation qu'elle évalue que les directives suivantes sont formulées à l'endroit des étudiants et stagiaires en formation.

Article 1 : Tout étudiant et stagiaire s'engage à faire figurer et à signer sur chacun de ses travaux, deuxième de couverture, l'engagement suivant :

Je soussigné……

atteste avoir pris connaissance de la charte anti-plagiat élaborée par la DRDJSCS Nouvelle-Aquitaine et de m'y être conformé.

et certifie que le mémoire/dossier présenté étant le fruit de mon travail personnel, il ne pourra être cité sans respect des principes de cette charte

Fait à …….. Le ***Suivi de la signature.***

Article 2 :
« Le plagiat consiste à insérer dans tout travail, écrit ou oral, des formulations, phrases, passages, images en les faisant passer pour siens. Le plagiat est réalisé de la part de l'auteur du travail (devenu le plagiaire) par l'omission de la référence correcte aux textes ou aux idées d'autrui et à leur source »[1].

Article 3 :
Tout étudiant, tout stagiaire s'engage à encadrer par des guillemets tout texte ou partie de texte emprunté(e) ; et à faire figurer explicitement dans l'ensemble de ses travaux les références des sources de cet emprunt. Ce référencement doit permettre au lecteur et correcteur de vérifier l'exactitude des informations rapportées par consultation des sources utilisées.

Article 4 :
Le plagiaire s'expose aux procédures disciplinaires prévues au règlement intérieur de l'établissement de formation. En application du Code de l'éducation[2] et du Code pénal[3], il s'expose également aux poursuites et peines pénales que la DRDJSCS Nouvelle-Aquitaine est en droit d'engager. Cette exposition vaut également pour tout complice du délit.

[1] Site Université de Genève http://www.unige.ch/ses/telecharger/unige/directive-PLAGIAT-19092011.pdf
[2] Article L. 331-3 du Code de l'éducation : « les fraudes commises dans les examens et les concours publics qui ont pour objet l'acquisition d'un diplôme délivré par l'Etat sont réprimées dans les conditions fixées par la loi du 23 décembre 1901 réprimant les fraudes dans les examens et concours publics ».
[3] Articles 121-6 et 121-7 du Code pénal.

Remerciements :

Avant toute chose je tenais à adresser mes plus vifs remerciements au Dr Didier BAUDOUIN et à M Stéphane FOULONNEAU pour avoir accepté de suivre ce travail ainsi que pour leur disponibilité, leurs conseils avisés et pertinents.

Un immense merci au Dr Antoine DUPUIS pour m'avoir proposé son concours technique et son expertise pointue sans même avoir hésité un seul instant. De très vifs remerciements également à Ugo CARERRE (interne en pharmacie hospitalière) dont le travail aura été indispensable à la production de ce mémoire. D'une façon plus générale, je désirerais remercier l'équipe de pharmacie du CHU de Poitiers dont l'accueil a toujours été bienveillant. Espérant que ce mémoire rendra justice à votre engagement quotidien envers nos patients et à votre travail finalement assez méconnu.

De grands mercis également à toute l'équipe pédagogique de l'école d'IADE de Poitiers, ainsi qu'aux professionnels nous ayant encadrés tout au long de ces deux années avec la volonté affichée de nous transmettre autant que possible.

Je souhaitais remercier l'ensemble des personnels médicaux et paramédicaux croisés au cours de ma carrière d'infirmier, en SSPI au CHU Beaujon et en réanimation chirurgicale au CHU de Poitiers. Vous m'avez formé, c'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

Merci à Axel, Charlotte, Diane, Victoire et Stéphane pour tous ces moments partagés sur les bancs de l'école et en dehors ainsi que pour votre soutien, vous m'êtes importants.

Merci à mes parents et ma sœur.

Merci à ma chère et tendre pour m'avoir (sup)porté durant ces années d'études.

Enfin, merci à Hadrien, pour avoir lutté avec autant de courage et de détermination durant ses deux premières années de vies concomitantes avec ces études … tu seras un homme mon fils !

Abréviations utilisées

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

EPPI : Eau Pour Préparations Injectables

IADE : Infirmier(e) Anesthésiste Diplômé d'Etat

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAP : Seringue Auto-Poussée

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

Table des matières

I. Introduction – Perfusion par gravité et volumes résiduels 1
I.1. La perfusion par gravité 1
I.2. Le matériel nécessaire 1
I.3. L'étude 3
II. Objectifs 4
II.1. Objectif principal 4
II.2. Objectifs secondaires 4
III. Matériels et méthodes 4
III.1. Phase expérimentale 5
III.2. Phase prospective 6
IV. Résultats 8
IV.1. Phase expérimentale 8
IV.2. Phase prospective 9
IV.3. Objectif principal : estimation des doses administrées 14
V. Discussion 15
V.1. Céfazoline 15
V.2. Paracétamol 17
V.3. Quelques comparaisons 18
V.4. Limites et biais 18
VI. Conclusion 20
Bibliographie - Iconographie 23
Annexes 24
Annexe I : Protocoles de dosages I
Annexe II : Support à disposition au bloc opératoire VI
Annexe III : Données de dosage - céfazoline VII
Annexe IV : Données de dosage - paracétamol VIII
Annexe V : Exclusions d'étude IX

I. Introduction – Perfusion par gravité et volumes résiduels

I.1. La perfusion par gravité

Pouvoir s'assurer d'une administration fiable des thérapeutiques injectables par voie intraveineuse est une des bases de l'anesthésie. En tout temps, il nous faut être en mesure d'injecter le bon médicament, à la bonne dose, au bon patient. La recherche de l'abord vasculaire le plus fiable et le plus pertinent en regard de la chirurgie et du terrain du patient est d'ailleurs le travail quotidien des équipes anesthésiques. Une des techniques la plus couramment employée reste la perfusion par gravité sur un abord veineux périphérique. En effet, sa simplicité et sa rapidité de mise en œuvre, ainsi que son faible coût sont ses principaux atouts.

Le but de cette méthode est d'effectuer le transport du médicament initialement présent dans une poche ou un flacon via une tubulure jusqu'à un cathéter inséré dans une veine périphérique du patient sous l'action de la seule gravité. Une des principales limites de ce dispositif de perfusion (hormis son contrôle fiable du débit dont nous ne parlerons pas ici) reste son espace mort. Lovich MA *et al.* dans une étude de 2005 [1] soulignaient déjà cela en préconisant le rinçage des tubulures de perfusion après administration de thérapeutique pour éviter toute perte trop importante de principe actif. Curieusement, en 2016, la SFAR publiait un *« Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie-réanimation »* [2] dans lequel cette notion d'espace mort n'est que peu mise en avant.

L'idée de ce travail est donc de tenter d'objectiver, sans modifier les pratiques courantes, les pertes induites par les dispositifs à notre disposition au bloc opératoire en anesthésie au CHU de Poitiers et de tenter de définir si les doses administrées au patient sont en adéquation avec les doses attendues. Pour cela nous travaillerons sur l'administration d'une antibioprophylaxie et d'un antalgique par voie intraveineuse sur une veine périphérique.

I.2. Le matériel nécessaire

L'ensemble nécessaire à la perfusion par gravité est constitué de divers éléments *(figure 1)* :

- Une poche ou flacon de soluté à administrer.
- Une tubulure de perfusion principale *(perfuseur principal)*, directement reliée au cathéter veineux périphérique et comportant des sites d'injections à raccord Luer-lock® munis ou non de valves anti-retour.
- Sur ces sites d'injection peuvent être administrées de façon continue ou temporaire en dérivation du soluté principal : des thérapeutiques par gravité à l'aide d'une tubulure de perfusion secondaire *(perfuseur secondaire)*, mais aussi des thérapeutiques via l'emploi de seringues auto-poussées ou directement à la seringue (voie intraveineuse directe).

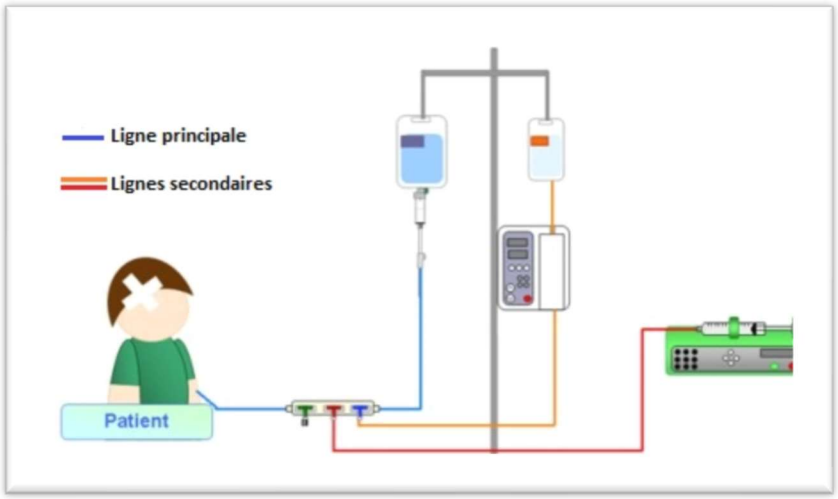


Figure 1 : Montages de lignes de perfusion

Au CHU de Poitiers, dans le service d'anesthésie, le choix pour les achats s'est porté :

- Pour les poches de soluté pour administration de thérapeutiques : sur les systèmes Ecoflac® de BBraun® de NaCl à 0.9% de 50mL, et sur les mêmes systèmes contenant 100mL de solution de paracétamol à 10mg.mL^{-1} prête à l'emploi.
- Pour les perfuseurs principaux : sur le système Edelvaiss® de Doran® (tubulure scellée munie de deux sites d'injection à valves bi-directionnelles, d'une valve anti-retour et d'un robinet trois voies) (Référence 1040110).
- Pour les perfuseurs secondaires : sur une tubulure de marque Didactic® (Référence PER1FX25).

I.3. L'étude

Il n'existe actuellement aucun protocole dédié à la manipulation et à la mise en œuvre de la perfusion en anesthésie au CHU de Poitiers. Si l'on retrouve certaines constantes comme l'utilisation des tubulures scellées Edelvaiss® pour appareiller toute voie veineuse périphérique, l'administration des thérapeutiques sur cette ligne de perfusion reste l'apanage de chaque IADE impliquant plusieurs pratiques : administration directement sur le perfuseur principal après en avoir déconnecté le soluté principal, administration sur un perfuseur secondaire éliminé directement après injection, administrations successives de diverses thérapeutiques sur le même perfuseur secondaire ...

Ce travail est initialement né d'un questionnement qui se pose sur la quantité de produit effectivement administrée, quelle que soit la façon dont sont utilisés les dispositifs de perfusion par gravité en vigueur dans notre hôpital. En effet, après administration des traitements via le système de flacons Ecoflac®, on note, du fait de leur conception, la persistance d'un volume résiduel dû à une différence de hauteur entre le site de prélèvement du trocart du perfuseur principal et la base du flacon *(figure 2)*, volume résiduel auquel il faut selon les pratiques ajouter parfois celui restant piégé dans le perfuseur secondaire.



Figure 2 : Coupe du dispositif Ecoflac® trocart en place

II. Objectifs

II.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les quantités effectivement administrées en intraveineux de deux molécules avec l'utilisation du système de perfusion par gravité Ecoflac®. Les deux molécules choisies sont :

- La céfazoline (utilisée en antibioprophylaxie selon les recommandations de la SFAR dans certaines chirurgies) [3]
- Le paracétamol (antalgique administré de façon courante en prévention de la douleur post-opératoire)

II.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

i. Evaluer les pertes liées aux dispositifs de perfusion par gravité utilisés
ii. Déterminer si les doses administrées sont en adéquation avec celles attendues (2g pour la céfazoline et 1g pour le paracétamol)
iii. Tenter de déterminer si ces doses demeurent dans la posologie thérapeutique de ces molécules

III. Matériels et méthodes

L'étude est réalisée en deux phases.

i. La première phase est expérimentale, exploratoire et non interventionnelle.
ii. La seconde phase est prospective et monocentrique.

La durée de l'étude a été fixée du 01 janvier 2019 au 31 avril 2019.

III.1. Phase expérimentale

Le but de la première phase est de déterminer la dose de départ que l'on peut espérer administrer aux patients avec les matériels à notre disposition. Cette phase s'est déroulée avec le soutien technique du laboratoire de la pharmacie du CHU de Poitiers. Le plan était le suivant :

Céfazoline 2g	Paracétamol 1g
1. Reconstitution par des IADE de 30 Ecoflac® de céfazoline (2g dans 50mL) selon leurs pratiques usuelles 2. Ces Ecoflac® sont transférés à la pharmacie, leur volume initial est mesuré 3. La concentration de ces 30 flacons est mesurée par spectrométrie UV-Visible	1. A partir de 30 Ecoflac® de paracétamol en solution de 100mL à 10mg.mL-1 prêt à l'emploi 2. Nous en contrôlons le volume initial 3. La concentration de ces 30 flacons est mesurée par spectrométrie UV-Visible

Pour les dosages de céfazoline et de paracétamol le protocole a été établi à l'aide du soutien logistique de la pharmacie du CHU de Poitiers en respectant les bonnes pratiques cliniques de l'ICH.

III.1.a. Préparation des échantillons :

3 séries de 10 Ecoflac® de céfazoline 2g pour 50mL ont été reconstituées au bloc opératoire à partir de 2g de poudre de céfazoline pour préparation injectable par 26 IADE différents et 4 étudiants IADE selon leurs pratiques usuelles (reconstitution à la seringue, au set de transfert, …). Seuls les IADE et étudiants administrant habituellement la céfazoline en Ecoflac® pouvaient participer. Ces flacons sont ensuite transférés au laboratoire de la pharmacie du CHU moins de 30 minutes après la première reconstitution.

Les 30 Ecoflac® de paracétamol sont prélevés directement sur le stock de la pharmacie.

III.1.b. Mesure du volume :

Les Ecoflac® de céfazoline ou de paracétamol sont ouverts et vidés en totalité dans une éprouvette de 125mL (+/- 1mL) pour en mesurer le volume effectif après reconstitution.

III.1.c. Mesure de concentration :

Les dosages de concentration sont réalisés en spectrométrie UV-visible sur spectromètre Qc Prep^{+}. La réalisation des gammes de calibration impose une pré-dilution des échantillons au $\frac{1}{16}$° pour la céfazoline et au $\frac{1}{10}$° pour le paracétamol pour permettre une bonne discrimination des concentrations par l'appareil.

Pour la céfazoline : cette dilution est réalisée à la micropipette et fiole jaugée de 20mL. On prélève 1250µL du contenu de chaque Ecoflac® en ramenant ensuite ce volume à 20mL dans une fiole jaugée.

Pour le paracétamol : la dilution est réalisée à la micropipette et fiole jaugée de 10mL. On prélève 1000µL du contenu de chaque Ecoflac® en ramenant ensuite ce volume à 10mL dans une fiole jaugée.

Le dosage est ensuite réalisé, la concentration vraie est recalculée par simple multiplication. La procédure complète est détaillée en annexe (*Annexe I*).

III.2. Phase prospective

L'objectif de la seconde phase consiste en la récupération des Ecoflac® administrés de céfazoline et de paracétamol avec les critères suivants pour en mesurer les volumes résiduels :

III.2.a. Critères d'inclusion :

- Tout flacon de céfazoline dosé à 2g/50mL administré sur les salles d'orthopédie et de chirurgie du rachis.
- Tout flacon de paracétamol administré sur la salle d'ophtalmologie
- Si le perfuseur est éliminé par l'IADE en même temps que l'Ecoflac® après administration l'ensemble est récupéré après un clampage soigneux de la tubulure.
- Si seul l'Ecoflac® est éliminé par l'IADE et le perfuseur conservé pour administrer une autre thérapeutique à la suite, seul l'Ecoflac® est récupéré.

III.2.b. Critères d'exclusion :

- Les thérapeutiques administrées lors de chirurgie orthopédique, du rachis ou ophtalmologiques effectuées sur les salles d'urgence.
- L'adjonction de toute thérapeutique autre dans l'un des Ecoflac®
- Les Ecoflac® sans contenu renseigné

III.2.c. Méthode :

Pour cette partie de l'étude, des bacs de récupération ont été prépositionnés dans deux salles de chirurgie orthopédique, une salle d'ophtalmologie, et deux salles de chirurgie du rachis. Une fiche rappelant brièvement l'étude était également à disposition des IADE dans chaque salle (*Annexe II*). Le contenu de ces bacs était récupéré chaque soir après s'être assuré au cours d'une période de test que les dispositifs évacués de la sorte n'avaient pas tendance à fuir dans les bacs de récupération.

Les Ecoflac® administrés sans leurs tubulures étaient alors positionnés verticalement sur un plan de travail avant d'être sectionnés en deux pour en vider au maximum le contenu dans un bécher. Ce volume était ensuite prélevé à l'aide d'une seringue de 10mL et d'une aiguille afin de récupérer le plus aisément la totalité du volume. Le contenu de la seringue était ensuite purgé de son air, et la lecture effectuée avec une précision au millilitre (troncature à l'entier).

Les Ecoflac® administrés avec leurs tubulures étaient positionnés accrochés en position d'administration, tubulure pendante dans un bécher. La tubulure était ensuite déclampée pour en récupérer le contenu, une pression devant parfois être exercée sur le flacon pour réamorcer le système. La tubulure était ensuite déconnectée de l'Ecoflac® qui était alors vidé comme explicité précédemment dans le bécher, le volume total étant alors prélevé à l'aide d'une seringue de 20mL avec les mêmes précautions que précédemment, la lecture effectuée avec une précision au millilitre (troncature à l'entier).

IV. Résultats

Les résultats de cette étude seront analysés par les méthodes de statistiques descriptives.

IV.1. Phase expérimentale

La totalité des données mesurées et calculées sont disponibles en annexe (*Annexe III* pour la céfazoline et *IV* pour le paracétamol).

IV.1.a. Céfazoline

Tableau 1 : ***Valeurs de volume et de concentration mesurées des Ecoflac® de céfazoline après reconstitution***

Céfazoline reconstituée (n=30)	**Moyenne**	**Ecart-type**	**Médiane [min-max]**	**Delta : min ; max ***
Volume (mL)	57.3	0.8	57.0 [56-59]	12 ; 18
Dose effective (mg)	1914.1	73.9	1909.3 [1789.3-2056.6]	-10.5 ; 2.8

** Valeurs de déviation en pourcentage par rapport aux volume théorique (50mL) et à la dose théorique (2000mg)*

Sur les 30 Ecoflac® de céfazoline reconstitués on notera un sur-remplissage effectif de 12 à 18% par rapport au volume théorique indiqué de 50mL. De même après reconstitution, 4 Ecoflac® sur 30 soit 13% contenaient une dose supérieure à la dose théorique souhaitée de 2000mg. Ces 4 Ecoflac® possédaient parmi les plus faibles écarts par rapport à la dose théorique [+ 0.2% ; +2.8%].

IV.1.b. Paracétamol

Tableau 2 : ***Valeurs de volume et de concentration mesurées des Ecoflac® de paracétamol prêt à l'emploi***

Paracétamol prêt à l'emploi (n=30)	Moyenne	Ecart-type	Médiane [min-max]	Delta : min ; max **
Volume (mL)	112.6	1.5	113 [109-115]	9 ; 15
Dose effective (mg)	1211.2	47.0	1206.5 [1158.7-1437.5]	15.9 ; 43.8
Dose effective corrigée (mg) *	1203.4	19.8	1206.2 [1158.7-1237.4]	15.9 ; 23.7

** Calculs effectués après élimination de la valeur extrême de l'Ecoflac® n°7*

*** Valeurs de déviation en pourcentage par rapport au volume théorique (100mL) et à la dose théorique (1000mg)*

Sur les 30 Ecoflac® de paracétamol prêt à l'emploi, on remarque une stabilité des mesures de concentration, excepté pour l'Ecoflac® n°7. Cette concentration dans une solution préparée de façon industrielle peut s'expliquer peut-être par une erreur de manipulation au moment de la pré-dilution de l'échantillon. On notera ici aussi un sur-remplissage des différents Ecoflac® allant de 9 à 15% par rapport au volume théorique indiqué de 100mL correspondant à l'ajout de principe actif dans 100mL de liquide.

IV.2. Phase prospective

Au cours de cette phase de récupération des Ecoflac® administrés, 10 ont été exclus de l'étude et n'ont pas été pris en compte dans les données présentées. Ces exclusions sont consultables dans l'annexe V.

IV.2.a. Céfazoline :

Dans ce cas, nous avons noté, deux types d'administration. Les Ecoflac® ont été administrés soit par l'intermédiaire d'un perfuseur secondaire (Didactic®), soit directement sur un perfuseur réutilisé par la suite pour l'administration d'autres thérapeutiques. Nous avons donc récupéré deux populations distinctes : une population d'Ecoflac® éliminés seuls après administration *(Ecoflac® seuls n=122)*, et

une population éliminée avec leurs perfuseurs secondaires (*Ecoflac® + Didactic® n=58)*. Nous retrouvons les principales caractéristiques de ces populations dans le *tableau 3* ci-dessous.

***Tableau 3 :** Volumes résiduels récupérés au sein des deux populations identifiées d'Ecoflac® de céfazoline*

	Moyenne (mL)	Ecart-type (mL)	Médiane (mL) [min-max]
Ecoflac® seuls (n=122)	5.1	1.2	5.5 [1-10]
Ecoflac® + Didactic® (n=58)	14.7	1.5	15.0 [9-24]

Sur les graphiques ci-dessous nous avons établi les distributions des volumes résiduels au sein de ces deux populations.

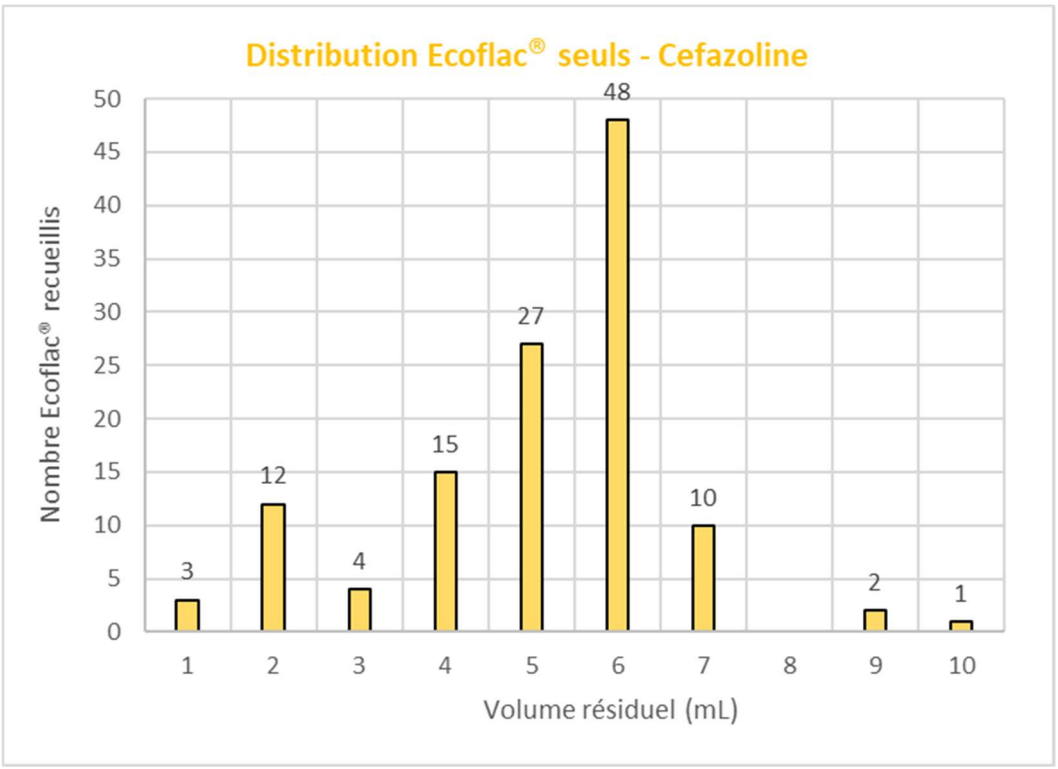


Figure 3 : distribution des volumes résiduels de céfazoline - Ecoflac® seuls

Si l'on regarde le mode de cette distribution, un volume résiduel de 6mL est présent dans 39% des Ecoflac® seuls administrés. Les volumes résiduels restants, étant davantage répartis sur des valeurs inférieures à ces 6mL. Le volume résiduel moyen est de 5,1mL.

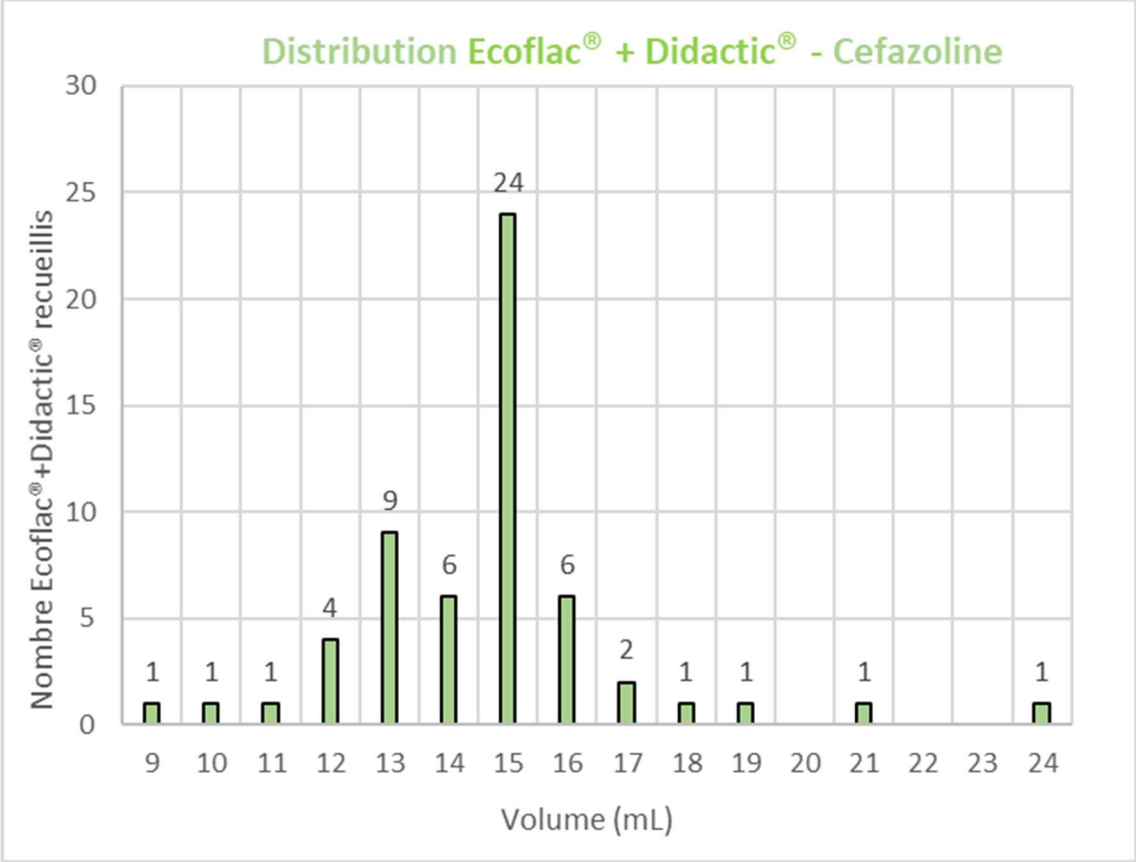


Figure 4 : distribution des volumes résiduels de céfazoline - Ecoflac® + Didactic®

Dans la population Ecoflac® + Didactic®, le mode et la médiane de la distribution des volumes résiduels sont de 15mL. Cela représente 41% des Ecoflac récupérés avec leurs perfuseurs. Quant au volume résiduel moyen il est de 14,7mL.

IV.2.b. Paracétamol :

Ici aussi, les Ecoflac® prêts-à-l'emploi ont été administrés selon deux procédures distinctes définissant deux populations différentes. Soit le perfuseur utilisé par l'Ecoflac® sert à l'administration d'autres médicaments et l'Ecoflac® est éliminé seul *(Ecoflac® seuls n=57)*, soit l'Ecoflac® est directement connecté sur le perfuseur principal et l'ensemble éliminé après administration et déperfusion du patient *(Ecoflac® + Edelvaiss® n=71).* Les principales caractéristiques de ces populations se retrouvent dans le *tableau 4* ci-dessous.

Tableau 4 : ***Volumes résiduels récupérés au sein des deux populations identifiées d'Ecoflac® de paracétamol***

	Moyenne (mL)	Ecart-type (mL)	Médiane (mL) [min-max]
Ecoflac® seuls (n=57)	4.2	1.4	5 [1-7]
Ecoflac ® + Edelvaiss ® (n=71)	18.5	1.9	18 [11-31]

A présent voyons les distributions associées.

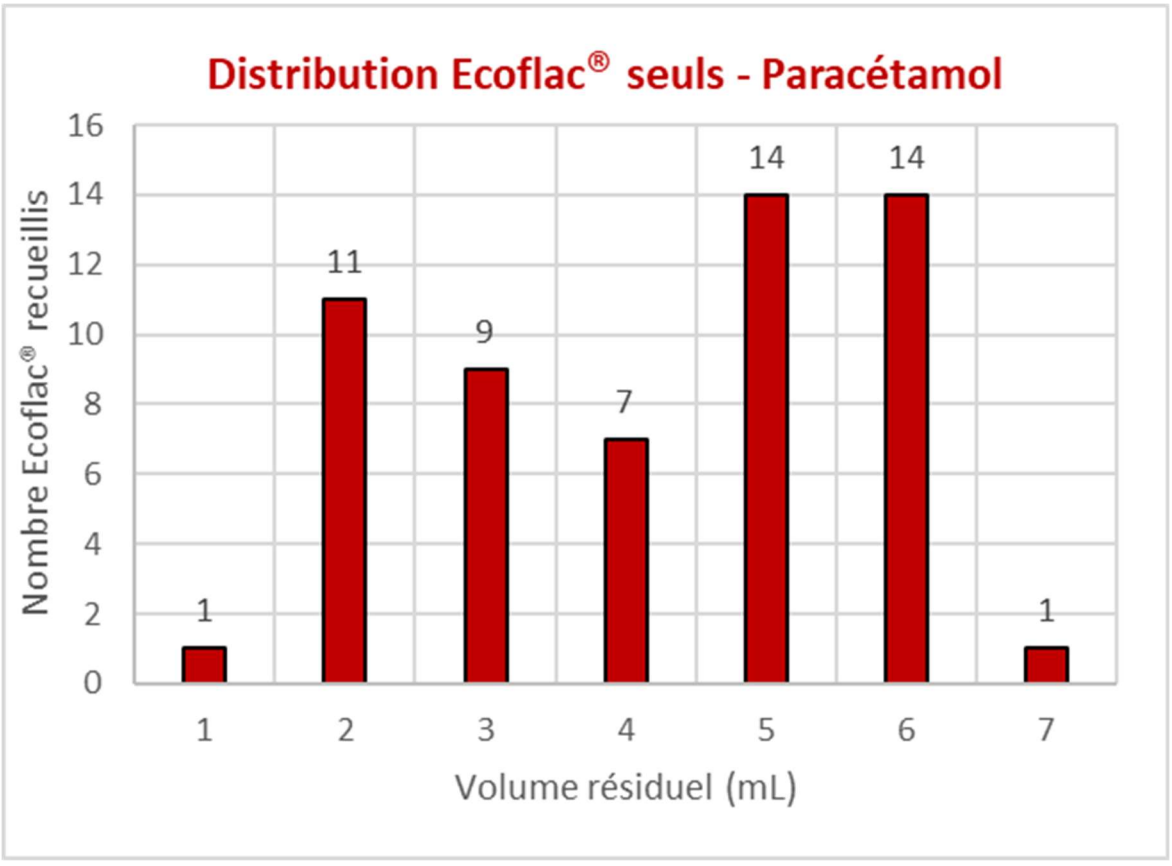


Figure 5 : distribution des volumes résiduels de paracétamol - Ecoflac® seuls

La distribution des Ecoflac® de paracétamol seuls présente deux modes à 5 et 6mL pour une valeur médiane à 5mL et une moyenne à 4,2mL. Ces deux valeurs volumes résiduels représentent 49% des Ecoflac® récupérés.

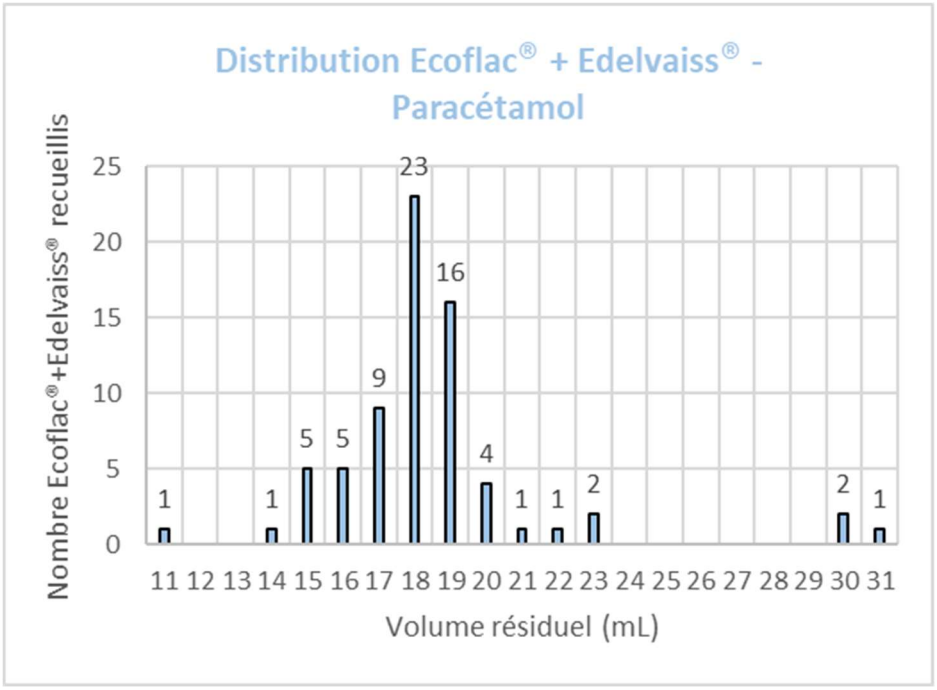


Figure 6 : distribution des volumes résiduels de paracétamol - Ecoflac® + Edelvaiss®

Dans le groupe Ecoflac® + Edelvaiss®, le mode et la médiane de la distribution sont de 18mL. Cette valeur de volume résiduel est retrouvée dans 32% des dispositifs récupérés. Le volume résiduel moyen s'élève à 18,5mL.

Les deux diagrammes suivants nous permettent de comparer les volumes résiduels et leurs écarts en fonction des deux types d'administration (avec perfuseur secondaire ou sans).

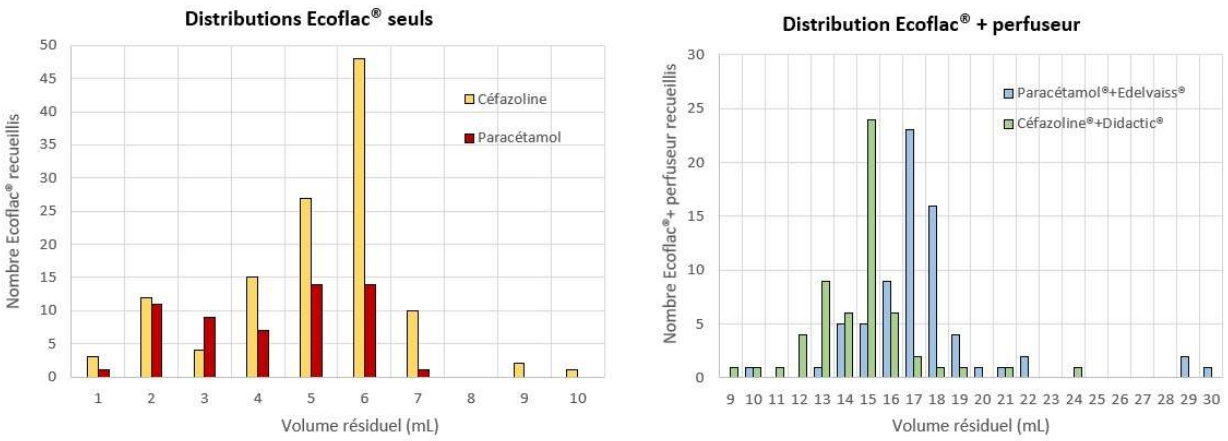


Figure 7 : Comparaison des volumes résiduels avec et sans perfuseur associé

IV.3. Objectif principal : estimation des doses administrées

Les graphiques suivants ont été construits en ordonnant par valeurs croissantes les doses réelles de paracétamol et de céfazoline retrouvées lors de la première phase au moment des dosages dans chaque Ecoflac®.

Pour chaque Ecoflac® en fonction de sa concentration initiale, nous leur avons déduit les valeurs de volumes résiduels les plus fréquemment retrouvées après administration pour les groupes Ecoflac® seuls et Ecoflac® + perfuseur.

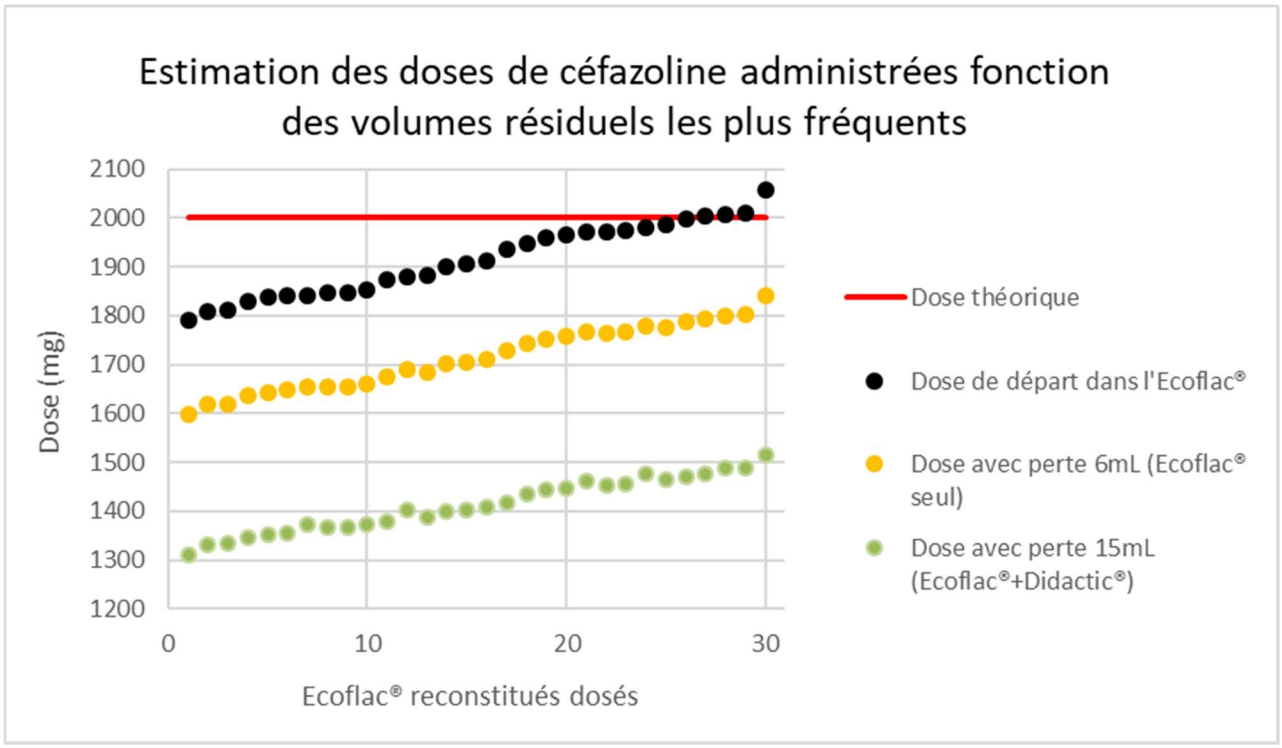


Figure 8 : Estimation des doses administrées – céfazoline

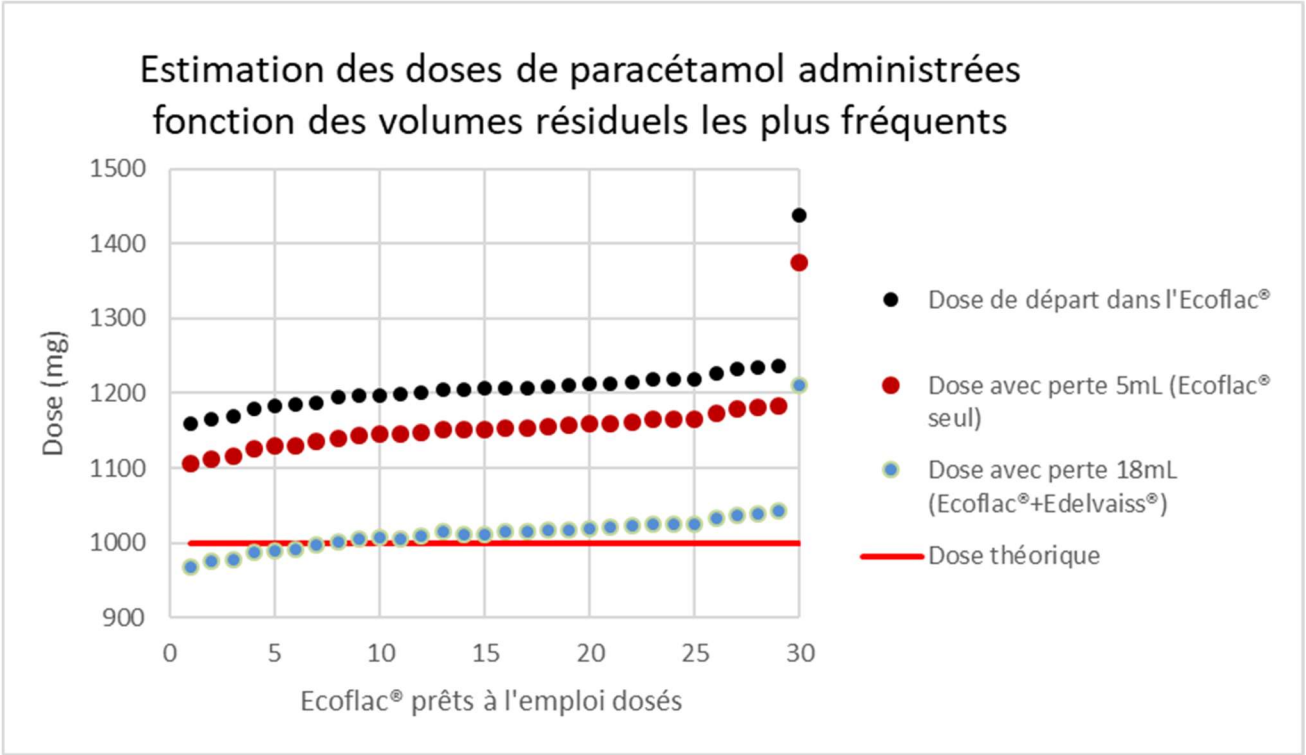


Figure 9 : Estimation des doses administrées – paracétamol

Sur ce dernier diagramme la dernière valeur correspond à l'extrême de l'Ecoflac® de paracétamol n°7 déjà cité.

V. Discussion

V.1. Céfazoline

Une des clefs de l'efficacité de l'antibioprophylaxie est l'administration de la molécule choisie à la bonne dose afin d'obtenir des taux tissulaires d'antibiotiques optimaux. Pour être certain d'atteindre les taux suffisants, la SFAR dans ses dernières recommandations préconise pour la céfazoline l'injection d'une dose de charge de 2g pour le patient adulte (4g pour un IMC>35Kg.m^{-2} et un poids >100Kg), soit le double d'une dose usuelle [3]. Cette dose est également celle indiquée dans les RCP [4]. Il semblerait de plus que, pour une dose de 1g au lieu de 2g, la diffusion tissulaire non uniforme de cet antibiotique puisse empêcher d'atteindre les taux souhaités aux sites effets (notamment osseux en périphérie) comme l'ont montré FRK Sanders *et al.* dans une méta-analyse de 2019 malgré ses limites [5].

Une des premières choses constatées lors de la phase expérimentale a été le sur-remplissage des Ecoflac® de Nacl 0,9% de 50mL *(tableau 1)*.

Comme vu dans nos résultats, nous remarquons aussi qu'en termes de reconstitution sur les 30 Ecoflac® dosés, la dose théorique souhaitée n'est atteinte que dans 4 d'entre eux. La perte liée à la reconstitution dans notre cas allant jusqu'à -10.5%. Nous voyons que le remplissage des flacons de lyophilisat de céfazoline ne permet que rarement d'atteindre la dose voulue dans la solution reconstituée. De plus si l'on observe les volumes résiduels au sein des seuls Ecoflac® ou dans les Ecoflac® + Didactic® nous remarquons que la dose de départ présente dans nos 30 Ecoflac® ne permet pas de compenser ces pertes.

Dans notre cas, pour éviter de devoir engager les formalités devant un CPP nous avons dû faire un choix. Il nous était en effet impossible réglementairement de doser la céfazolinémie de chaque patient post-administration et de doser le contenu de chaque Ecoflac® avant puis après administration pour connaître la dose réelle donnée. C'est donc pour tenter de se faire une idée des doses réellement administrées de céfazoline que le graphique de la *figure 8* a été construit. Il nous permet de se faire une idée de ce qu'auraient été les quantités administrées de cet antibiotique en appliquant pour chacun des 30 Ecoflac® les volumes résiduels les plus fréquemment retrouvés lorsque l'administration se fait par le biais d'un perfuseur spécifique ou réutilisé par la suite. Ceci nous permet de constater qu'avec une perte de 6mL liée au seul Ecoflac® nous pouvions espérer administrer des doses de céfazoline allant de 1597 à 1840mg ; avec une perte de 15mL liée à l'ensemble Ecoflac® + perfuseur Didactic® ces doses vont de 1310 à 1515mg, soit une perte de 8 à 20 % imputable aux seuls Ecoflac® et de 24 à 34% quand une tubulure Didactic® est employée et éliminée avec l'Ecoflac®. Ce qui veut dire que pour un adulte entre 50 et 100 kg, la posologie initiale de 2g de céfazoline équivalant à 20 à 40 mg/kg reviendrait ici au pire pour une dose reçue de 1300 mg pour 100 kg à 13 mg/kg, c'est-à-dire bien en dessous des recommandations.

Afin de se rendre compte de ce que ces pertes peuvent impliquer, pour rappel, au niveau européen, les fabricants sont soumis pour leurs médicaments à une tolérance de variation de quantité du principe actif de +/- 5% (médicaments génériques ou de référence). Cette tolérance est celle jugée acceptable

afin d'avoir un profil de bioéquivalence similaire entre le médicament de référence et son générique mais aussi entre les divers flacons d'une même spécialité [6].

Concernant les distributions de volumes résiduels sur l'ensemble des Ecoflac® récupérés après administration, nous remarquons des « pics » de volumes résiduels *(figures 3 et 4)* situés à 2mL pour les Ecoflac® seuls et 9mL pour les Ecoflac® + Didactic®, certains IADE nous ayant signifié qu'ils tentaient dans leur pratique quotidienne de volontairement minimiser les pertes en limitant au maximum l'enfoncement du trocart de perfuseur dans l'Ecoflac®. Peut-être est-ce une explication ? Enfin sur une même période, nous remarquons que 32% des administrations de céfazoline ont été réalisées avec un perfuseur secondaire éliminé dans le même temps. Notre étude ne nous a pas permis de déterminer si cela est représentatif des pratiques professionnelles ou de diverses contraintes s'étant présentées aux IADE sur le moment.

V.2. Paracétamol

Les dispositions pour l'administration de cet antalgique à la posologie usuelle de 1g chez l'adulte de plus de 50Kg sont bien connues et peuvent être retrouvées dans le RCP [7].

Comme pour la céfazoline nous constatons ici un sur-remplissage des Ecoflac® de l'ordre de 9 à 15% pour des concentrations mesurées très proches de la valeur indiquée par le fabricant excepté pour l'Ecoflac® n°7. Nous expliquons la variation pour ce dosage par une erreur de manipulation lors de la préparation de l'échantillon. Si l'on ne tient pas compte de cette valeur extrême, nous retrouvons des concentrations légèrement augmentées de 5 à 8,3% par rapport aux 10mg.mL^{-1} attendus. Comme explicité précédemment, les fabricants étant soumis à une variation maximale de 5% et étant soumis à des contrôles qualités stricts nous pouvons imaginer que ces variations peuvent être imputées en partie aux limites de précision de notre méthode expérimentale. Cette stabilité (attendue du fait de la préparation industrielle) nous permet en tous les cas de valider notre méthode de dosage et de nous conforter dans le fait que les variations retrouvées pour la céfazoline® proviennent davantage de la reconstitution initiale par les IADE.

Là aussi nous avons fait le choix de construire le graphique de la *figure 9* pour estimer les doses qui auraient été réellement administrées en prenant en compte les volumes résiduels les plus

fréquemment retrouvés dans le cadre d'un Ecoflac® éliminé directement après administration ou éliminé avec son perfuseur Edelvaiss®.

Contrairement aux résultats retrouvés avec la céfazoline, nous remarquons la prise en compte des pertes liées aux dispositifs d'administration par gravité par le fabricant. En prenant en compte une perte de 18mL (Ecoflac®+Edelvaiss®) pour chacun des 29 Ecoflac® (exclusion du n°7), nous pouvions espérer administrer une dose de Paracétamol de 967 à 1043mg soit une variation sous les +/- 5%. En contrepartie il est intéressant de noter qu'avec la perte de 5mL du seul Ecoflac® les doses s'élèvent de 1105 à 1183mg soit une majoration de plus de 10%.

Ici aussi en regardant les distributions des volumes résiduels *(figures 5 et 6)*, nous retrouvons pour le groupe Ecoflac® seul un « pic » de volume résiduel à 2mL dont il est difficile de dire s'il est lié aux différentes pratiques professionnelles. Tout comme il est difficile de conclure sur l'impact des pratiques ou contraintes sur la proportion administrée d'Ecoflac® de paracétamol avec un perfuseur propre (55% des administrations)**.**

V.3. Quelques comparaisons

En observant les histogrammes de la figure 7, nous observons lorsqu'un perfuseur est utilisé, une majoration des pertes par l'utilisation des perfuseurs d'anesthésie Edelvaiss®. Si ceux-ci possèdent effectivement une longueur supérieure aux perfuseurs secondaires Didactic®, les fabriquant respectifs leurs attribuent pourtant pour tous les deux le même volume total de 20mL.

La distribution plus étalée que nous pouvons retrouver pour les volumes résiduels des Ecoflac® de Paracétamol par rapport à ceux de céfazoline s'explique peut-être par un problème d'effectif ; un nombre de patients plus importants pour les deux molécules permettrait peut-être de gommer ces différences.

V.4. Limites et biais

Concernant la phase expérimentale, notre biais principal est dû à la précision du matériel utilisé (fioles jaugées, micropipettes, éprouvettes, …) ainsi qu'à la pré-dilution nécessaire des échantillons. Pour

limiter ces biais au maximum toutes les lectures de volume ont été réalisées avec le même matériel et par la même personne. L'ensemble des pré-dilutions a également été réalisé par une seule et même personne tout au long de l'étude.

Si ces biais existent, ils sont néanmoins contrôlés par l'application d'une procédure de dosage reconnue au niveau internationale car validée par l'ICH.

Par ailleurs, en ce qui concerne la céfazoline, on peut imaginer une perte de principe actif lors de la reconstitution à partir du lyophilisat (une partie restant dans l'aiguille ou la seringue utilisées ou dans le set de transfert). De plus, on ne peut avoir la connaissance de la quantité réelle de principe actif dans le lyophilisat. Enfin, le nombre limité de dosages ayant pu être effectué pose la question de l'étendue possible des variations en termes de concentration mesurée (notamment pour la céfazoline).

Concernant la phase prospective le choix a été fait de faire une troncature à l'entier de toutes les valeurs de volumes résiduels. Ce choix a été fait :

- Pour faciliter la lecture des distributions et avoir à lire des nombres entiers plutôt que des intervalles.
- Pour ne jamais maximiser les pertes ce qui aurait été le cas en choisissant un arrondi à l'entier. L'erreur reste toutefois inférieure à 0.5 % (<1 mL/50 mL). Malgré tout, cela reste un biais avéré.

Le fait d'avoir renseigné les équipes sur l'objet de l'étude peut aussi entrainer un biais.

La limite principale de cette étude reste la tentative d'extrapolation des doses réellement administrées. Cette construction a été choisie afin de s'affranchir du cadre des recherches impliquant la personne humaine, l'analyse des céfazolinémies et paracétamolémies restant probablement la référence pour ce type d'étude ainsi que pour la vérification de l'impact des doses administrées aux patients.

De plus, la perte de principe actif n'a pas été corrélée au poids du patient. Une même perte en valeur absolue n'a pas la même signification selon les extrêmes de poids possibles ; ceci pourrait faire l'objet d'un autre travail.

Une autre limite est due à l'absence d'étude des pratiques des IADE qui aurait peut-être pu nous aider dans l'analyse plus poussée des distributions des volumes résiduels. Cela nous aurait informé sur de nombreux points :

- Lorsque les Ecoflac® sont connectés à un perfuseur qui est conservé pour être réutilisé, la tubulure est-elle rincée, avec quel volume ?
- L'enfoncement limité du trocart de perfuseur permet-il de réduire significativement le volume résiduel dans l'Ecoflac® après administration ?
- En fonction de quelles contraintes le choix du mode d'administration est-il réalisé ?

VI. Conclusion

L'objectif principal de ce travail était l'estimation des doses administrées en perfusion par gravité au bloc opératoire du CHU de Poitiers pour la céfazoline et le paracétamol.

L'estimation des doses reçues par les patients pour le paracétamol nous montre que les Ecoflac® prêts-à-l'emploi de ce médicament sont conçus pour une telle administration en tenant compte des volumes résiduel du dispositif et du perfuseur. Dans un tel cas, l'écart à la dose théorique est inférieur à +/-5%. Cet écart étant similaire à celui imposé au niveau européen aux industriels lors de la fabrication, nous pouvons donc juger ce mode d'administration satisfaisant au regard de ces données.

Pour la céfazoline en revanche, les pertes retrouvées de 8 à 34% selon le mode d'administration impliquent un écart important avec la dose théorique attendue. L'idéal pour une administration optimale serait de chercher un mode d'administration limitant les pertes à 5% de la dose théorique, les doses administrées estimées dans cette étude pouvant s'avérer insuffisantes. En effet, avec une amputation de la dose théorique allant jusqu' à $\frac{1}{3}$, et en fonction du poids du patient nous pouvons légitimement nous questionner sur l'efficacité de l'antibioprophylaxie dans ce cadre.

Malgré ses biais et limites, ce travail montre que si ces notions de volume résiduel et d'espace mort dans les tubulures sont connus (et même pris en compte par l'industriel fabricant les Ecoflac®), l'analyse de leur impact en termes de dose administrée ou d'effet thérapeutique n'est pas si évident : particulièrement avec des médicaments dont l'effet n'est pas directement et immédiatement quantifiable. De plus si cette étude a été menée pour une solution de paracétamol en Ecoflac® prête à l'emploi et pour une solution reconstituée de céfazoline, on peut imaginer retrouver des valeurs de pertes similaires quelle que soit la solution reconstituée dans ces Ecoflac® de 50mL.

Cette étude nous permet également de proposer des axes d'amélioration pour tenter de limiter les pertes liées aux dispositifs d'administration.

Pour le Paracétamol tout d'abord, sa conception qui prend en compte les résiduels tant de l'Ecoflac® que des perfuseurs fait qu'il semble tout indiqué à une utilisation par perfusion par gravité sans devoir chercher à rincer les tubulures.

Pour la céfazoline, les valeurs retrouvées peuvent nous questionner d'autant plus quand on sait que :

- Les Ecoflac® de 100mL de NaCl 0,9% sont identiques à ceux de 50mL au remplissage près. Ils permettraient donc a priori pour un même volume résiduel une moindre perte du fait d'une plus grande dilution.
- L'administration à la SAP pourrait également être étudiée du fait de raccords en apparence moins volumineux.
- D'autres modes d'administration sont décrits dans le RCP notamment l'injection intraveineuse directe sur 3 minutes après reconstitution dans 10mL d'EPPI [4].
- Le volume résiduel devrait être pris en considération comme « critère spécifique de performance » des dispositifs utilisés [8].
-

Enfin rappelons que cette étude a été menée dans le cadre anesthésique auprès de professionnels qui part essence sont sensibilisés à ces problématiques d'espace mort. Ce travail pourrait avoir des implications au-delà de notre spécialité, les dispositifs de perfusion par gravité étant utilisés en

pratique courante de façon quotidienne au CHU. Il serait intéressant de pouvoir se faire idée de ce qui est fait ailleurs.

Bibliographie - Iconographie

[1] Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. *The Impact of Carrier Flow Rate and Infusion Set Dead-Volume one the Dynamics of Intravenous Drug Delivery*. Anesthesia Analgesia 2005 ; 100 : 1048 –55

[2] SFAR Comité d'analyse et de maîtrise du risque. Socle de connaissance sur la perfusion en anesthésie réanimation 2016. https://sfar.org/wp-content/uploads/2016/10/Socle-fondamentaux-perfusion.pdf (Consulté 01/2019)

[3] SFAR Collectif. RFE - Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes) - Mise à jour 07/2018. https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/07/Antibioprophylaxie-RFE-mise-a-jour-2018.pdf (Consulté 01/2019)

[4] ANSM. CEFAZOLINE MYLAN 1 g, poudre pour solution injectable (IM-IV) - Résumé des caractéristiques du produit. Mise à jour 27/03/2018. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61242331&typedoc=R#HautDePage (Consulté 01/2019)

[5] Sanders FRK, Goslings JC, Mathôt RAA et al. *Target site antibiotic concentrations in orthopedic/trauma extremity surgery: is prophylactic cefazolin adequately dosed? A systematic review and meta-analysis*. Acta Orthopaedica 2019 ; 90 (2) : 97–104.

[6] ANSM. Fiche bioéquivalence. Mise à jour 29/06/2016. Disponible au format .pdf sur : https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1 (Consulté 01/2019)

[7] ANSM. PARACETAMOL B BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit. Mise à jour 30/01/2019. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61304982&typedoc=R (Consulté 02/2019)

[8] Gardes E, Jouglen J, Chambrin PY et al. *La perfusion par gravité : synthèse de l'acquis et des différences*. Le Pharmacien Hospitalier 2007 ; 42 (170) : 149-156.

Figure 1 : Observatoire des Médicaments Dispositifs Médicaux Innovations Thérapeutiques Centre-Val-de-Loire. Bon usage du perfuseur par gravité. Mise à jour 03/2013. http://www.omedit-centre.fr/perfuseur/co/module_module2_1.html (Consulté 12/2018)

Figure 2 : photo personnelle réalisée dans le cadre de ce mémoire

Annexes

Annexe I : Protocoles de dosage……I

Annexe II : Support à disposition au bloc opératoire……..VI

Annexe III : Données dosage céfazoline……VII

Annexe IV : Données dosage paracétamol……VIII

Annexe V : Exclusions d'étude……IX

Protocole de dosage de la Céfazoline et Paracétamol au QC-Prep$^+$

Pharmacie centrale du C.H.U. de Poitiers

Ugo CARRERE – Interne en pharmacie hospitalière – Laboratoire de préparation et contrôle, C.H.U. de Poitiers

Table des matières

I. Méthode de dosage II

1) Spectrométrie UV-Visible II

2) Le QC Prep$^+$ II

II. Céfazoline III

1) Mise en place de la méthode de dosage III

2) Dosage des échantillons IV

III. Paracétamol IV

1) Mise en place de la méthode de dosage IV

2) Dosage des échantillons V

I. Méthode de dosage

Le principe de doser une molécule chimique dans une solution est le fait de déterminer sa concentration dans la solution en question. Les méthodes de dosage sont diverses et variées et présentent chacune leurs avantages et leurs inconvenants. L'espèce chimique à doser détermine grandement la méthode de dosage à utiliser.

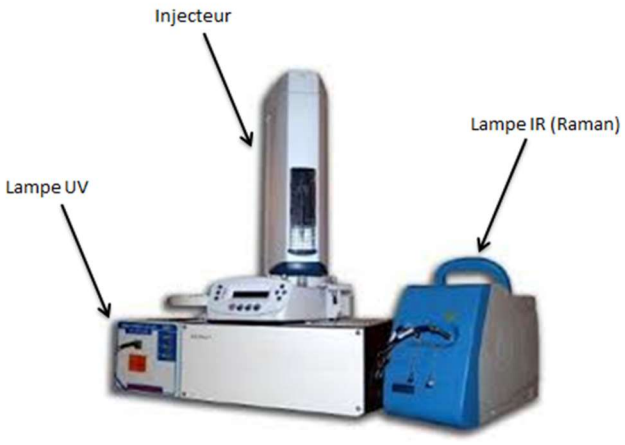
Pour le dosage de la Céfazoline et du Paracétamol, la méthode de dosage retenue a été celle de la spectrométrie UV-Visible à l'aide de l'appareil QC-Prep$^+$.

1) Spectrométrie UV-Visible

L'échantillon à analyser est traversé par un rayonnement électromagnétique d'une longueur d'onde comprise entre 190-800nm (spectre ultraviolet-visible). L'énergie des photons transmis par ce rayonnement est absorbée par la molécule à doser, ce qui la fait passer dans un état « excité » non stable. La molécule retrouve son état de stabilité lorsqu'elle se décharge de cette énergie, en émettant à son tour un rayonnement. Le rayonnement émis par la molécule est quant à lui spécifique à cette dernière, et c'est l'étude de ce rayonnement qui permet de déterminer les caractéristiques de la molécule.
Ainsi, à chaque molécule correspond un spectre particulier, qui sert non seulement à identifier la molécule (analyse qualitative) mais également à la doser (analyse quantitative) pour permettre la détermination de sa concentration dans une solution.

2) Le QC Prep$^+$

Le QC Prep$^+$ est un appareil que nous utilisons de façon quotidienne au laboratoire de contrôle de la pharmacie du CHU de Poitiers. Cet appareil couple à la fois une spectrométrie UV-Visible pour l'identification et le dosage des principes actifs de nos préparations, et la spectrométrie Raman, pour identifier la nature du solvant dans lequel le principe actif est dilué.
Il est constitué de 3 parties : un bloc avec la lampe UV, un bloc avec la lampe infra-rouge (Raman), et un bloc constitué de l'injecteur. Le tout est relié à un ordinateur qui sert à intégrer les résultats grâce à son logiciel, et qui sert d'interface entre la machine et l'opérateur.



II. Céfazoline

1) Mise en place de la méthode de dosage

Conformément aux recommandations des *Bonnes Pratiques de Préparation* (BPP) et de *l'International Conference on Harmonisation* (ICH), la méthode de dosage a été mise en place de la façon suivante :

- Réalisation d'une gamme étalon encadrant la concentration cible à doser
- Réalisation de 3 séries de 3 dosages différents durant 5 jours ; les dosages étant étalonnés sur la gamme réalisée juste avant.

Tous les dosages ont été réalisés à partir de Céfazoline 1g flacon de chez MYLAN (même produit que les échantillons dosés pour l'étude), reconstitués dans du chlorure de sodium 0,9%.

Après dilution, la concentration cible à doser de 40 mg/mL a été rapportée à 2,500 mg/mL

La gamme étalon, allant de 0,000 à 5,000 mg/mL, comporte les points de concentration suivant (mg/mL) :

- 0,000
- 0,250
- 0,500
- 1,000
- 1,250
- 2,000
- 2,500
- 3,750
- 5,000

Les 3 contrôles réalisés, notés respectivement C1, C2, et C3 sont les suivants :

Contrôles	Concentrations (mg/mL)
C1	1,000
C2	2,500
C3	5,000

Seuls les gammes et les contrôles ayant un écart de moins de 10% par rapport à la concentration théorique ont été retenus

Une fois les gammes et les contrôles réalisés, les résultats des 3 meilleures gammes ont été fusionné sur le logiciel du QC-Prep$^+$ pour créer une gamme étalon unique, servant de gamme étalon de référence pour les dosages ultérieurs.

2) Dosage des échantillons

Comme convenu dans le protocole préalablement désigné pour l'étude, la concentration cible de Céfazoline à doser était de 40 mg/mL. Conformément à l'utilisation de la loi de Beer-Lambert, l'échantillon doit être suffisamment dilué pour pouvoir estimer sa concentration en fonction de son absorbance. Après dilution, la concentration cible des échantillons a donc été rapportée à 2,500 mg/mL.

Les 30 échantillons ont été dilué au 1/16^{e} à l'aide d'une fiole jaugée de 20 mL (1250 µL d'échantillon dans 18.750 mL d'NaCl 0,9%). Puis 1200 µL de chaque échantillon ont été introduit dans le QC Prep^{+} pour le dosage.

III. Paracétamol

1) Mise en place de la méthode de dosage

Conformément aux recommandations des *Bonnes Pratiques de Préparation* (BPP) et de *l'International Conference on Harmonisation* (ICH), la méthode de dosage a été mise en place de la façon suivante :

- Réalisation d'une gamme étalon encadrant la concentration cible à doser
- Réalisation de 3 séries de 3 dosages différents durant 5 jours ; les dosages étant étalonnés sur la gamme réalisée juste avant.

Tous les dosages ont été réalisés à partir de la poudre de Paracétamol pur, diluée dans du méthanol.

Après dilution, la concentration cible à doser de 10 mg/mL a été rapportée à 1,000 mg/mL

La gamme étalon, allant de 0,000 à 5,0000 mg/mL, comporte les points de concentration suivant (mg/mL) :

- 0,000
- 0,075
- 0,150
- 0,300
- 0,375
- 0,600
- 0,750
- 1,125
- 1,500

Les 3 contrôles réalisés, notés respectivement C1, C2, et C3 sont les suivants :

Contrôles	Concentrations (mg/mL)
C1	0,500
C2	1,000
C3	1,500

Seuls les gammes et les contrôles ayant un écart de moins de 10% par rapport à la concentration théorique ont été retenus

Une fois les gammes et les contrôles réalisés, les résultats des 3 meilleures gammes ont été fusionné sur le logiciel du QC-Prep^{+} pour créer une gamme étalon unique, servant de gamme étalon de référence pour les dosages ultérieurs.

2) Dosage des échantillons

Comme convenu dans le protocole préalablement désigné pour l'étude, la concentration cible de Paracétamol à doser était de 10 mg/mL. Conformément à l'utilisation de la loi de Beer-Lambert, l'échantillon doit être suffisamment dilué pour pouvoir estimer sa concentration en fonction de son absorbance. Après dilution, la concentration cible a donc été rapportée à 1,000 mg/mL.

Les 30 échantillons ont été dilué au 1/10^{e} à l'aide d'une fiole jaugée de 10 mL (1 mL d'échantillon dans 9 mL de Méthanol). Puis 1200 µL de chaque échantillon ont été introduit dans le QC Prep^{+} pour le dosage.

Annexe II : Support à disposition au bloc opératoire

Présentation du projet :

Mémoire dans le cadre des études d'infirmier anesthésiste.

Objectif de l'étude :

Tenter d'évaluer les pertes induites par les systèmes de perfusion par gravité de type Ecoflac® dans notre pratique courante.

La procédure :

1. **Si l'Ecoflac est administré directement sur la tubulure d'anesthésie ou évacué pour brancher une autre perfusion à la suite sur la tubulure : jeter l'Ecoflac seul dans le bac de récupération.**

2. **Si l'Ecoflac est administré avec sa propre tubulure : clamper soigneusement la tubulure et évacuer l'ensemble Ecoflac+tubulure dans le bac de récupération.**

Où ?

i. Sur les salles d'orthopédie (hors BU) et de rachis pour la Céfazoline 2g

ii. Sur la salle d'ophtalmologie pour le Paracétamol seul.

Les bacs de récupération seront vidés chaque soir après le programme et nettoyés avant d'être remis en place.

Annexe III : Données de dosage - céfazoline

Poche	Volume théorique (mL)	volume mesuré (mL)	Delta volume (%)	C QC Prep (mg/mL)	C réelle (mg/mL)	Dose théorique (mg)	Dose réelle (mg)	Delta dose (%)
1	50	59	18	2,098	33,568	2000	1980,512	-0,9744
2	50	59	18	1,951	31,216	2000	1841,744	-7,9128
3	50	59	18	1,992	31,872	2000	1880,448	-5,9776
4	50	57	14	2,197	35,152	2000	2003,664	0,1832
5	50	58	16	2,165	34,64	2000	2009,12	0,456
6	50	58	16	2,163	34,608	2000	2007,264	0,3632
7	50	58	16	1,989	31,824	2000	1845,792	-7,7104
8	50	57	14	2,178	34,848	2000	1986,336	-0,6832
9	50	58	16	1,989	31,824	2000	1845,792	-7,7104
10	50	57	14	2,098	33,568	2000	1913,376	-4,3312
11	50	57	14	2,054	32,864	2000	1873,248	-6,3376
12	50	57	14	1,983	31,728	2000	1808,496	-9,5752
13	50	58	16	1,995	31,92	2000	1851,36	-7,432
14	50	57	14	2,148	34,368	2000	1958,976	-2,0512
15	50	58	16	2,124	33,984	2000	1971,072	-1,4464
16	50	57	14	2,064	33,024	2000	1882,368	-5,8816
17	50	57	14	2,084	33,344	2000	1900,608	-4,9696
18	50	57	14	2,154	34,464	2000	1964,448	-1,7776
19	50	57	14	2,166	34,656	2000	1975,392	-1,2304
20	50	57	14	2,136	34,176	2000	1948,032	-2,5984
21	50	56	12	2,162	34,592	2000	1937,152	-3,1424
22	50	57	14	2,089	33,424	2000	1905,168	-4,7416
23	50	57	14	2,019	32,304	2000	1841,328	-7,9336
24	50	57	14	2,163	34,608	2000	1972,656	-1,3672
25	50	56	12	1,997	31,952	2000	1789,312	-10,5344
26	50	57	14	1,985	31,76	2000	1810,32	-9,484
27	50	57	14	2,004	32,064	2000	1827,648	-8,6176
28	50	57	14	2,191	35,056	2000	1998,192	-0,0904
29	50	57	14	2,255	36,08	2000	2056,56	2,828
30	50	57	14	2,014	32,224	2000	1836,768	-8,1616

Poche	Dose avec perte de 6mL (Ecoflac)	Delta dose 6mL (%)	Dose avec perte de 15mL (Ecoflac+Didactic)	Delta dose (15mL) (%)
1	1779,104	-11,0448	1476,992	-26,1504
2	1654,448	-17,2776	1373,504	-31,3248
3	1689,216	-15,5392	1402,368	-29,8816
4	1792,752	-10,3624	1476,384	-26,1808
5	1801,28	-9,936	1489,52	-25,524
6	1799,616	-10,0192	1488,144	-25,5928
7	1654,848	-17,2576	1368,432	-31,5784
8	1777,248	-11,1376	1463,616	-26,8192
9	1654,848	-17,2576	1368,432	-31,5784
10	1711,968	-14,4016	1409,856	-29,5072
11	1676,064	-16,1968	1380,288	-30,9856
12	1618,128	-19,0936	1332,576	-33,3712
13	1659,84	-17,008	1372,56	-31,372
14	1752,768	-12,3616	1443,456	-27,8272
15	1767,168	-11,6416	1461,312	-26,9344
16	1684,224	-15,7888	1387,008	-30,6496
17	1700,544	-14,9728	1400,448	-29,9776
18	1757,664	-12,1168	1447,488	-27,6256
19	1767,456	-11,6272	1455,552	-27,2224
20	1742,976	-12,8512	1435,392	-28,2304
21	1729,6	-13,52	1418,272	-29,0864
22	1704,624	-14,7688	1403,808	-29,8096
23	1647,504	-17,6248	1356,768	-32,1616
24	1765,008	-11,7496	1453,536	-27,3232
25	1597,6	-20,12	1310,032	-34,4984
26	1619,76	-19,012	1333,92	-33,304
27	1635,264	-18,2368	1346,688	-32,6656
28	1787,856	-10,6072	1472,352	-26,3824
29	1840,08	-7,996	1515,36	-24,232
30	1643,424	-17,8288	1353,408	-32,3296

Annexe IV : Données de dosage - paracétamol

Poche	Volume théorique (mL)	volume mesuré (mL)	Delta volume (%)	C QC Prep (mg/mL)	C réelle (mg/mL)	Dose théorique (mg)	Dose réelle (mg)	Delta dose (%)
1	100	109	9	1,063	10,63	1000	1158,67	15,867
2	100	113	13	1,051	10,51	1000	1187,63	18,763
3	100	114	14	1,057	10,57	1000	1204,98	20,498
4	100	111	11	1,063	10,63	1000	1179,93	17,993
5	100	113	13	1,06	10,6	1000	1197,8	19,78
6	100	114	14	1,064	10,64	1000	1212,96	21,296
7	100	114	14	1,261	12,61	1000	1437,54	43,754
8	100	111	11	1,076	10,76	1000	1194,36	19,436
9	100	112	12	1,077	10,77	1000	1206,24	20,624
10	100	113	13	1,073	10,73	1000	1212,49	21,249
11	100	110	10	1,076	10,76	1000	1183,6	18,36
12	100	113	13	1,071	10,71	1000	1210,23	21,023
13	100	110	10	1,077	10,77	1000	1184,7	18,47
14	100	112	12	1,076	10,76	1000	1205,12	20,512
15	100	111	11	1,081	10,81	1000	1199,91	19,991
16	100	110	10	1,063	10,63	1000	1169,3	16,93
17	100	114	14	1,066	10,66	1000	1215,24	21,524
18	100	111	11	1,05	10,5	1000	1165,5	16,55
19	100	112	12	1,073	10,73	1000	1201,76	20,176
20	100	113	13	1,068	10,68	1000	1206,84	20,684
21	100	114	14	1,069	10,69	1000	1218,66	21,866
22	100	113	13	1,059	10,59	1000	1196,67	19,667
23	100	114	14	1,069	10,69	1000	1218,66	21,866
24	100	113	13	1,079	10,79	1000	1219,27	21,927
25	100	114	14	1,076	10,76	1000	1226,64	22,664
26	100	114	14	1,083	10,83	1000	1234,62	23,462
27	100	113	13	1,068	10,68	1000	1206,84	20,684
28	100	115	15	1,076	10,76	1000	1237,4	23,74
29	100	113	13	1,07	10,7	1000	1209,1	20,91
30	100	114	14	1,081	10,81	1000	1232,34	23,234

Poche	Dose avec perte de 5mL (Ecoflac)	Delta dose 5mL (%)	Dose avec perte de 18mL (Ecoflac+Edelvaiss)	Delta dose (18mL) (%)
1	1105,52	10,552	967,33	-3,267
2	1135,08	13,508	998,45	-0,155
3	1152,13	15,213	1014,72	1,472
4	1126,78	12,678	988,59	-1,141
5	1144,8	14,48	1007	0,7
6	1159,76	15,976	1021,44	2,144
7	1374,49	37,449	1210,56	21,056
8	1140,56	14,056	1000,68	0,068
9	1152,39	15,239	1012,38	1,238
10	1158,84	15,884	1019,35	1,935
11	1129,8	12,98	989,92	-1,008
12	1156,68	15,668	1017,45	1,745
13	1130,85	13,085	990,84	-0,916
14	1151,32	15,132	1011,44	1,144
15	1145,86	14,586	1005,33	0,533
16	1116,15	11,615	977,96	-2,204
17	1161,94	16,194	1023,36	2,336
18	1113	11,3	976,5	-2,35
19	1148,11	14,811	1008,62	0,862
20	1153,44	15,344	1014,6	1,46
21	1165,21	16,521	1026,24	2,624
22	1143,72	14,372	1006,05	0,605
23	1165,21	16,521	1026,24	2,624
24	1165,32	16,532	1025,05	2,505
25	1172,84	17,284	1032,96	3,296
26	1180,47	18,047	1039,68	3,968
27	1153,44	15,344	1014,6	1,46
28	1183,6	18,36	1043,72	4,372
29	1155,6	15,56	1016,5	1,65
30	1178,29	17,829	1037,76	3,776

Annexe V : Exclusions d'étude

#	Cause
1	Ecoflac Nacl 0,9% 50mL = contenu non renseigné
2	Ecoflac Nacl 0,9% 50mL = Cefazoline 4g
3	Ecoflac Nacl 0,9% 50mL = Cefazoline 4g
4	Ecoflac Nacl 0,9% 50mL = Cefazoline 4g
5	Ecoflac Nacl 0,9% 50mL = Cefazoline 4g
6	Ecoflac Paracétamol 1g = Adjonction Tramadol
7	Ecoflac Paracétamol 1g = Adjonction Tramadol
8	Ecoflac Nacl 0,9% 50mL = contenant Diamox
9	Ecoflac Paracétamol 1g + Tubulure Adaptic = présence de sang dans la majeure partie de la tubulure
10	Ecoflac Nacl 0,9% 50mL = contenu non renseigné

Ecole d'Infirmier(e)s Anesthésistes Diplômé(e)s d'Etat

UE 7 - MEMOIRE PROFESSIONNEL
En vue de l'obtention du diplôme d'Etat d'infirmier anesthésiste
2017-2019

Estimation des doses administrées de céfazoline et de paracétamol en perfusion par gravité en anesthésie au C.H.U. de Poitiers

En anesthésie, une des techniques la plus couramment employée pour l'administration des thérapeutiques reste la perfusion par gravité sur un abord veineux périphérique. L'idée de cette étude est de tenter d'objectiver les pertes liées aux dispositifs à notre disposition au bloc opératoire au CHU de Poitiers.

Cette étude se décompose en deux temps. Une première partie expérimentale et non interventionnelle, suivie d'une seconde phase monocentrique et prospective.

L'**objectif principal** est de tenter d'évaluer les quantités effectivement administrées au patient de deux molécules (céfazoline et paracétamol) à l'aide du dispositif de perfusion par gravité Ecoflac®.

Les **objectifs secondaires** sont d'évaluer les pertes liées aux dispositifs de perfusion par gravité utilisés au CHU de Poitiers, de déterminer si les doses administrées sont en accord avec les doses théoriques attendues et si ces doses administrées demeurent dans la posologie thérapeutique.

Nous avons estimé (selon les modes d'administration) des doses réellement administrées avec un écart à la dose théorique de -8 à -34% pour la céfazoline et de -5 à + 10% pour le paracétamol.
Les pertes moyennes liées aux dispositifs de perfusion en vigueur au CHU de Poitiers sont de 5,1 et 4,2mL (céfazoline et paracétamol sans tubulure) et de 14,7 et 18,5mL (céfazoline et paracétamol avec tubulure).

Ce travail montre des doses administrées satisfaisantes pour le paracétamol mais insuffisantes pour la céfazoline. Si ces notions de volume résiduel et d'espace mort dans les tubulures sont connus, l'analyse de leur impact en termes de dose administrée ou d'effet thérapeutique n'est pas si évident. Nous pouvons néanmoins proposer des pistes d'amélioration pour tenter de limiter les pertes induites par les dispositifs de perfusion par gravité à notre disposition.

Mots clés : Ecoflac®/Volume résiduel/Perfusion par gravité/Céfazoline/Paracétamol

Auteur : Pierre Cosset

Directeur de mémoire : Dr Didier Baudouin

Ecole d'Infirmier(e)s Anesthésistes Diplômé(e)s d'Etat

PROFESSIONAL DISSERTATION
To obtain the National Diploma in Anaesthetic Nursing
2017-2019

An estimation of cefazolin and paracetamol doses administered with an IV gravity drip in anesthesia in Poitiers University Hospital

In anesthesia, one of the most frequently used techniques to administer therapeutics is the IV gravity drip. The idea of this study is to try to objectify the losses linked with the devices available at our disposal in the operating room of Poitiers University Hospital.

This study is divided into two parts. The first part is experimental and non-interventional, the second part is monocentric and prospective.

The **main purpose** is to evaluate the actual doses given to patients with two molecules (cefazolin and paracetamol) using the Ecoflac® IV gravity device.

The **second steps** of this study are : to evaluate the losses due to the IV-gravity devices used at Poitiers University Hospital, to determine if the theoretical doses that should be given to the patient are the one we actually administrate and if they conform to the therapeutic dosage.

We evaluate a deviation of -8% to -34% for cefazolin between the theoretical dose and the one actually administrated to the patient and a deviation of -5% up to 10% for paracetamol depending on the method of administration. The average losses due to the device used in Poitiers University Hospital are 5,1mL for cefazolin and 4,2mL for paracetamol (without manifold), and 14,7mL for cefazolin and 18,5mL for paracetamol (with manifold).

This work shows satisfactory doses administered for paracetamol but insufficient for cefazolin. If those struggles of residual space and dead space in manifolds are well known, their impact on administrated doses and consequences is not obvious. However, we could find some ways to lessen the losses caused by the gravity-drip infusion devices.

Keywords : Ecoflac®/Residual Volume/IV gravity drip/Cefazolin/Paracetamol

Author : Pierre Cosset

Supervisor : Dr Didier Baudouin