



17e congrès de la Société Française de
Pharmacie Clinique

Lille Grand Palais - 7, 8 & 9 février 2018

SFPC
Société française
de pharmacie clinique 

Atelier 13

Optimiser les pratiques de préparation et de perfusion

Dr D. Cabelguenne (PH, Pharm D PhD, HOSPICES CIVILS DE LYON)

Dr S. Genay (MCU PC, Pharm D PhD, CHU de Lille, Université de Lille)

Pr V. Sautou (PU PH, Pharm D PhD, CHU de Clermont-Ferrand, Université d'Auvergne)



Liens d'intérêt

- **Dr D. Cabelguenne** : Doran International (partenariat PhD, outil de formation IDE « Pour un bon usage du nécessaire à perfusion » 2001)
- **Dr S. Genay** : Doran International (remboursement de transports)
- **Pr V. Sautou** : Cair LGL, B Braun Médical, Nemera, Hospira, Sun Pharma (études d'interactions contenu-contenant)



Objectifs de l'atelier

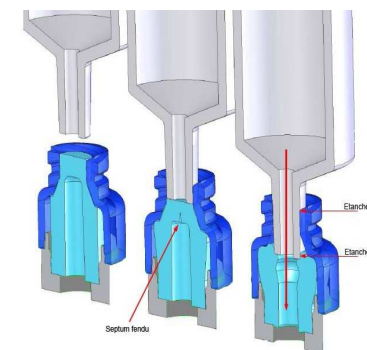
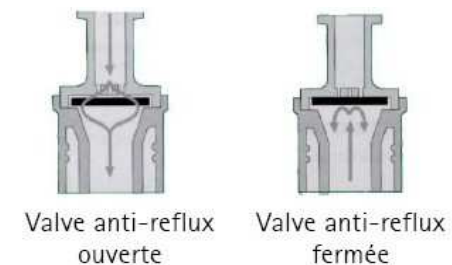
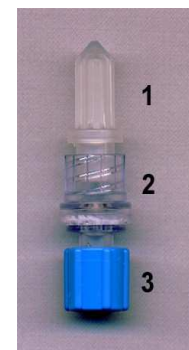
- Sensibiliser les participants aux risques inhérents aux perfusions complexes :
 - Incompatibilités physicochimiques,
 - Interactions contenant-contenu,
 - Variation des débits de perfusion : bolus médicamenteux non prévus, débits réels
- Proposer des méthodes de résolution de problème pour que ce risque soit mieux géré dans le cadre d'une collaboration multidisciplinaire et pluriprofessionnelle

- **Perfusion simple** : Montage de perfusion qui se limite à un système qui fonctionne sur le principe de gravité
- **Perfusion complexe** : Montage de perfusion associant systèmes par gravité et systèmes actifs (pompes, PSE)
- **Luer[®]** : Système de connexion avec un embout conique mâle ou femelle (pente du cône normalisée à 6%) spécifique de la connectique de l'abord parentéral
- **Tronc commun** : partie de la tubulure dans laquelle les médicaments se mélangent



Eléments techniques

- **Valve anti-reflux ou anti-retour** : Valve unidirectionnelle qui laisse passer le liquide dans un sens et se bloque en cas de reflux de liquide dans l'autre sens.
- **Valve bidirectionnelle** : Valve destinée aux injections et aux prélèvements sans aiguille, septum fendu, pression neutre ou positive





- **Catheter Veineux Central : 1 à 5 lum**

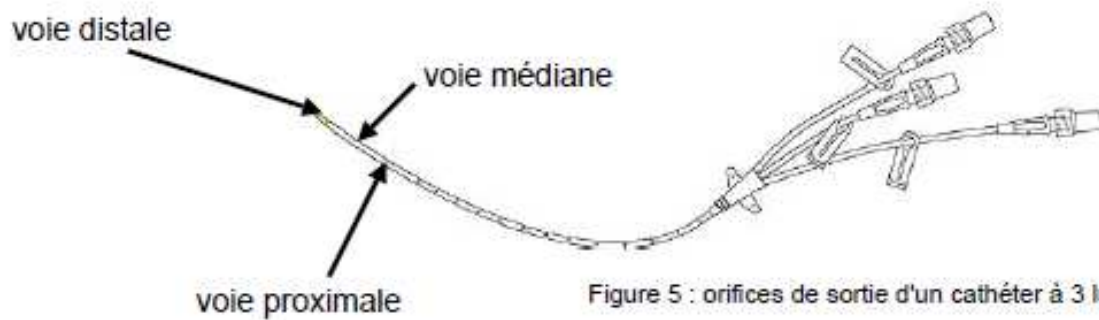
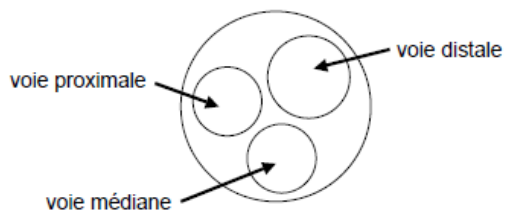


Figure 5 : orifices de sortie d'un cathéter à 3 lumières

- **Montage perfusion :**

Proximal



Distal

Hydratation



Cas pratique n°1 : signalement de 2 incidents de MV

7

- Déclarant : IDE unité d'hématologie « stérile »
- Contexte : patient ARA/AI

Le 17/12, la patiente appelle l' IDE à 7H30 du matin pour signaler que des particules violettes étaient présentes dans sa tubulure de 6m. L' IDE aspire ces particules sans rien remarquer de particulier sur le reste du dispositif. A 10h, la patiente la rappelle pour le même problème.

On remarque dans la tubulure de 6m, au niveau du R3V, un amalgame de dépôts violets avec présence de particules violettes huileuses tout le long de la tubulure notamment vers le catheter veineux central du patient.

- Actions entreprises et mesures conservatoires :
 - Changement de la tubulure de 6m et de la rampe
 - Conservation de la tubulure contenant les dépôts violets
 - Déclaration incident de MV
 - Allo équipe pharmaceutique





Cas pratique n°1 : signalement de 2 incidents de MV

8

- Déclarant : IDE unité d'hématologie « stérile »
- Contexte : patient BRO/He

Au moment de prendre la mesure de la glycémie le 18/12 à 18h20, l'IDE a constaté un dépôt violet au niveau du robinet proximal de la tubulure de 6m.

On remarque dans la tubulure de 6m, au niveau du R3V, un amalgame de dépôts violets avec présence de particules violettes huileuses tout le long de la tubulure notamment vers le catheter veineux central du patient.

- Actions entreprises et mesures conservatoires :
 - Changement de la tubulure de 6m
 - Conservation de la tubulure contenant les dépôts violets.
 - Déclaration d'incident de MV, DM incriminé la tubulure et le R3V
 - Allo équipe pharmaceutique





Cas pratique n°1 : traitement des 2 incidents de MV

9

▪ Montage perfusion : Patient ARA/Ai

- 1 rampe de 6 R3V avec connexion multiple pousse-seringue/pompe + gravité,
- Tubulure PE/PVC de 6m entre rampe et R3V (VR= 500mL),
- Prolongateur R3V PE/PVC 25cm (VR=20mL) sur cathéter veineux central.

L'ensemble changé le 11/12 (6j).

▪ Montage perfusion Patient BRO/He

- 1 rampe de 6 R3V avec connexion multiple pousse-seringue/pompe voire gravité,
- Tubulure PE/PVC de 6m entre rampe et R3V (VR= 500ml),
- Prolongateur R3V PE/PVC 25cm (VR=20ml) sur cathéter veineux central.

L'ensemble changé le jour même (11h).



Cas pratique n°1 : traitement des 2 incidents de MV

10

▪ Patient ARA/Ai

Médicaments administrés	Plan de prise
Aciclovir = Zovirax®	500mg perfusion de 1h – 3/j (4-12 et 20h)
Ciclosporine	200mg PSE sur 24h
Héparine	5000 UI PSE sur 24h
Imipenem/Cilastatine = Tienam®	500mg perfusion de 1h – 1/j (6h)
Métopimazine = Vogalène®	10mg en IVD – 1/j (6h)
Mycophénolatemofétil = Cellcept®	800mg perfusion de 1h 2/j (8 et 20h)
Vancomycine	2,25g PSE sur 24h
Vitamine K1	20 mg en IVD à 12h
1L NaCl 0,9%	Hydratation
Tracitrans	Dans l'hydratation
Cernevit	Dans l'hydratation
Magnésium	1g dans l'hydratation
Potassium	1g dans l'hydratation

▪ Patient BRO/He

Médicaments administrés	Plan de prise
Aciclovir = Zovirax®	500mg perfusion de 1h – 3/j (4-12 et 20h)
Ciclosporine	125mg PSE sur 24h
Furosemide = Lasilix®	250mg PSE sur 24h
Héparine	10000 UI PSE sur 24h
Insuline rapide = Actrapid®	50UI PSE sur 24h
Tazocilline	4g perfusion de 4h – 3/j
Métoclopramide = Primperan®	IVD – 3/j
Mycophénolatemofétil = Cellcept®	1,5g perfusion de 1h - 2/j (8 et 20h)
Vancomycine	2 g PSE sur 24h
Vitamine K1	20 mg en IVD à 12h
Voriconazole = Vfend®	200mg perfusion de 1h - 2/j (8 et 20h)
Zyvoxid	600mg perfusion de 1h - 2/j (8 et 20h)
1L NaCl 0,9%	Hydratation
Tracitrans	Dans l'hydratation
Cernevit	Dans l'hydratation



Cas pratique n°1

11

Quelles peuvent être les causes de la survenue de ces particules huileuses de couleur violette ?

Incident de matériovigilance suite défaut du R3V	Vrai	Faux
Interaction polycarbonate du R3V avec CELLCEPT	Vrai	Faux
Incompatibilité entre CELLCEPT et ciclosporine	Vrai	Faux
Reflux ciclosporine dans la tubulure hydratation	Vrai	Faux
Interaction polyéthylène (PE) de la tubulure avec ciclosporine	Vrai	Faux
Incompatibilité entre EUPANTOL IV et ciclosporine	Vrai	Faux



Cas pratique n°1

12

Quelles peuvent être les causes de la survenue de ces particules huileuses de couleur violette ?

Incident de matériovigilance suite défaut du R3V	Vrai	Faux
Interaction polycarbonate du R3V avec CELLCEPT	Vrai	Faux
Incompatibilité entre CELLCEPT et ciclosporine	Vrai	Faux
Reflux ciclosporine dans la tubulure hydratation	Vrai	Faux
Interaction polyéthylène (PE) de la tubulure avec ciclosporine	Vrai	Faux
Incompatibilité entre EUPANTOL IV et ciclosporine	Vrai	Faux



Cas pratique n°1 : traitement des incidents

13

Incidents de perfusion patients MBE5 et MBE6
Etat des incompatibilités physicochimiques entre médicaments administrés par voie IV
Février 2014

	Tracrans dans l'hydrat	Tracrans	Cellcept	Bicarbonates	Eupantol	Cornevit	Tienam	Heparine	Cidosporine	Vancomycine	Zovirax	Vogaline	Insuline	Zyvoxid	Tazociline	Vit K1	Furosemide	Primperan	Vfend	Paracetamol	Spasfon	Oxynorm	Plifican	Tranxène
Cellcept sur 1h à 8h et 20h			Stabils																					
Bicarbonates			HUG																					
Eupantol			Stabils																					
Cornevit dans l'hydrat			Stabils																					
Tienam																								
Héparine PSE sur 24h																								
Cidosporine PSE sur 24h																								
Vancomycine																								
Zovirax sur 1h à 4h-12h-20h																								
Vogaline																								
Insuline																								
Zyvoxid																								
Tazociline																								
Vit K1																								
Furosemide																								
Primperan																								
Vfend																								
Paracetamol																								
Spasfon																								
Oxynorm																								
Plifican																								
Tranxène																								
Nefopam																								
MgSO4																								

Incompatibilité P/C identifiée

Aucune donnée publiée

Compatibilité P/C

Mdents impliqués ds les 3 incidents

Stabils : base de données sur la stabilité et la compatibilité des médicaments

HUG : Synthèse des incompatibilités entre médicaments injectables - Pharmacie - Hôpitaux Universitaires de Genève



Cas pratique n°1 : traitement des incidents

Tracrans dans l'hydrat	Tracrans										
Colcept sur 1h à 8h et 20h		Colcept									
Bicarbonates			Bicarbonate								
Eupantol			Stalop	Eupantol							
Ceraveit dans l'hydrat					Ceraveit						
Tienam			HUG			Tienam					
Héparine PSE sur 24h						HUG	Héparine				
Ciclosporine PSE sur 24h		Stapes		Stapes			HUG	Ciclosporine			
Vancomycine			HUG	Stapes			Stapes/HUG		Vancomycine		
Zovirax sur 1h à 4h-12h-20h				Stapes			HUG	HUG		Zovirax	
Vogalène											Vogal
Insuline				Stapes	HUG		HUG	HUG			
Zyvoxid											
Tazocilline			Stapes/HUG	Stapes			HUG		Stapes/HUG	Stapes/HUG	
Vit K1											
Furosemide				Stapes					Stapes/HUG		
Primperan			HUG	Stapes						Stapes	
Vfend			Stapes								
Paracetamol											



Cas pratique n°1 : Ce qu'il faut retenir

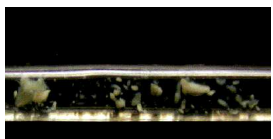
15

■ Définition :

Incompatibilités physiques

Changement d'un état physique (particules, bulles, précipité, trouble, changement de couleur)

Souvent visible mais pas toujours



Précipité vancomycine, HUG



Cristaux furosémide, HUG

Incompatibilités chimiques

Modification ou dégradation du principe actif

Possible variation du PH

Le plus souvent non visible

Objectivable par analyse du principe actif et ses produits de dégradation, mesure du PH

■ Conséquences :

Obstruction mécanique du cathéter veineux : **risques thrombotique et infectieux**

Principe actif non administré : **inefficacité du traitement**

Passage d'**embols** dans la circulation (EP, embols rénaux, etc.)

Génération de composés toxiques ?

**« 26% des IPC
représentent un
danger pour la
vie »**

*(Tissot E, Intensive
Care Med 1999)*



Cas pratique n°1 : Ce qu'il faut retenir

16

- Facteurs de risque:

Concentration du / des médicament(s)

pH (extrêmes)

Temps de contact

Vitesse de perfusion

Longueur de la tubulure => 6m (environ 50mL pour le tronc commun)

Nombre de médicaments administrés simultanément

Autres : température, solvant, lumière



Cas pratique n°1 : Ce qu'il faut retenir

17

- Médicaments à risque d'IPC :
Grand nombre de médicaments concernés !

Avec notamment :

- Antibiotiques : vigilance ++ car risque d'inefficacité de l'antibiothérapie
- Pantoprazole (Eupantol) : utilisation ++ à l'hôpital
- Nutrition parentérale (lipides)
- Médicaments avec des pH extrêmes

Médicaments avec des pH extrêmes :

Aciclovir (pH ≈ 11)	Morphine (pH ≈ 3.5)
Furosemide (pH ≈ 9)	Ondansetron (pH ≈ 3.5)
Ganciclovir (pH ≈ 10)	Vancomycine (pH ≈ 3)

Eviter la perfusion de médicaments acides avec des médicaments basiques



Cas pratique n°1 : propositions

Stratégies d'administration optimisée : Médicaments et dispositifs médicaux

Perfusion continue :
Héparine + Ciclosporine



Médicaments incompatibles avec Héparine + Ciclosporine :

- Mycophenolate + Ondansétron (disc.)
- Amphotéricine B
- Bicarbonate sodium

Médicaments compatibles avec Héparine + Ciclosporine :

- Hydroxyzine + Methylprednisolone + Metoclopramide (disc.)
- Pipéracilline / tazobactam
- Aciclovir ou Ganciclovir
- Vancomycine

**Recours aux formes orales dès que possible !
=> Révision des protocoles**

**Administration séquencée des perfusions sur 24h
=> Révision des protocoles**



- Mme BA, transplantée rénale, est sous traitement immunosuppresseur par tacrolimus. En raison de difficultés à avaler les gélules, le tacrolimus est administré par voie IV *via* un cathéter 3 lumières.
Le suivi thérapeutique montre une concentration plasmatique en tacrolimus conforme aux attentes: entre 5 et 15 µg/L.

Après 27 jours de perfusion, Mme BA peut reprendre le tacrolimus par voie orale.

Le CVC est laissé en place. Deux jours après reprise du traitement per os, le dosage sanguin de tacrolimus révèle une concentration résiduelle de 80 µg/L.



Cas pratique n°2

20

Quelles peuvent être les causes de cette concentration plasmatique élevée en tacrolimus ?

Surdosage en tacrolimus per os

Vrai Faux

Interaction avec un inducteur enzymatique du Cyp3A4

Vrai Faux

Interaction avec un inhibiteur enzymatique du Cyp3A4

Vrai Faux

Insuffisance hépatique

Vrai Faux

Erreur analytique

Vrai Faux

Erreur de site de prélèvement

Vrai Faux



Quelle sera la démarche à entreprendre ?

Nouveau prélèvement sur une voie périphérique

=> 5.9 µg/L (rappel concentrations attendues: 5 à 15 µg/L)

CREX pluridisciplinaire (IDE, cadre, médecin, pharmacien)

Dysfonctionnement identifié:

IDE ayant réalisé le prélèvement => prélèvement fait par erreur dans la lumière du cathéter central ayant reçu la perfusion de tacrolimus 2 jours plus tôt



Cas pratique n°2

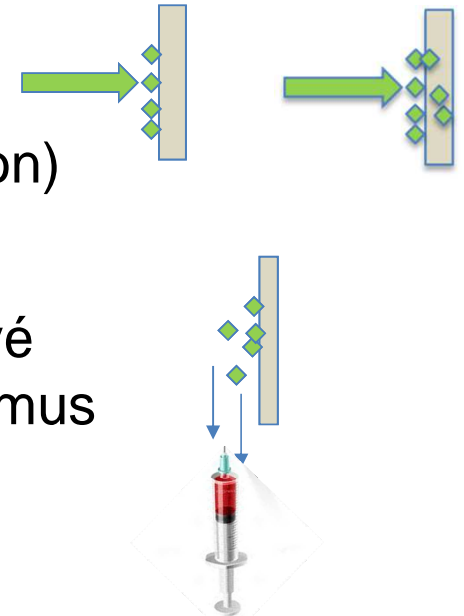
22

Que s'est-il passé ?

Lors de la perfusion interaction tacrolimus/PU (adsorption/absorption)

Prélèvement sanguin

- => relargage du tacrolimus dans l'échantillon sanguin prélevé
- => surestimation de la concentration plasmatique en tacrolimus



Quel est le risque pour le patient?

Surestimation du taux sanguin => \searrow doses => risque de rejet de greffe



Cas pratique n°2

Un rinçage de la lumière du cathéter par du NaCl 0,9% entre perfusion et prélèvement aurait-elle évité cette contamination du prélèvement ?

Non. Lipophilie du tacrolimus => affinité +++ pour PU => NaCl 0.9% insuffisamment efficace

Où faire le prélèvement ?

VVP

Autre voie CVC

	Drug	Type of central venous catheter (CVC)	Venipuncture (µg/L)	Contaminated lumen (µg/L)	Lumen 2 (µg/L)	Lumen 3 (µg/L)	Lumen 4 (µg/L)	Duration of i.v. drug application (days)	Current i.v. drug dosage (mg)
Patient 1	CsA	PU-AH-CVC	235	2490	231	^a	277	8	300
Patient 2	CsA	PU-AH-CVC	96	2110	97	99	102	7	480
Patient 3	CsA	PU-AH-CVC	249	4410	257	275	^a	22	200
Patient 4	CsA	PU-AH-CVC	144	2255	138	143	147	10	750
Patient 5	CsA	PU-AH-CVC	172	1615	172	171	172	9	450
Patient 6	CsA	PU-AH-CVC	138	1460	147	^a	^a	13	75
Patient 7	CsA	PU-AH-CVC	192	1755	194	188	190	7	200
Patient 8	CsA	PU-AH-CVC	248	1655	254	265	249	16	400
Patient 9	CsA	PU-AH-CVC	199	1990	194	195	193	14	300
Patient 10	CsA	PU-AH-CVC	198	1635	201	201	200	15	500
Patient 11	CsA	PU-AH-CVC	229	1930	233	^a	238	16	200
Patient 12	Tac	PU-AH-CVC	5.1	767	4.9	7.6	5.5	21	2.0
Patient 13	Tac	PU-AH-CVC	6.1	705	6.0	6.4	6.2	11	1.75
Patient 14 ^b	CsA	PU-AH-CVC	296	895	292	295	286	22	-
Patient 15 ^b	Tac	Silver-Vy-CVC	12.9	37	13.5	13.4	13.6	1	-
Patient A ^b	Tac	PU-AH-CVC ^c	2.9	86	^a	^a	-	26	-
			4.6	171	5.9	3.3	-		-
			2.6	96	6.3	4.4	-		-

^a Blood sampling not performed.

^b Patient had been switched to oral medication.

^c Arrow-Howes™ polyurethane CVC with three lumina.

Hacker et al, Clin Chim Acta 2014



Cas pratique n°2

24

Pour perfuser le tacrolimus, quels dispositifs médicaux devront être évités?

1. Prolongateur en PE
2. Prolongateur en PVC
3. Prolongateur en PVC/PE
4. Perfuseur en PVC/PU
5. Seringue en PP
6. Seringue en PE
7. Poche en EVA

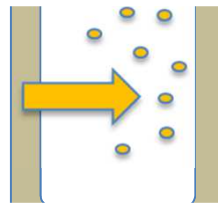


PVC contient des plastifiants

Possible migration

⇒Préférer le PVC plastifié au TOTM, DEHT

⇒Pas de DEHP



Réponses: 2, 4, 7



Cas pratique n°2

25

Parmi les médicaments suivants, quels sont ceux qu'il faut éviter de perfuser *via* un prolongateur en PVC ?

1. Propofol
2. Morphine
3. Insuline
4. Dobutamine
5. Paclitaxel
6. Ceftazidime
7. Héparine

Sorption PVC/médicaments

Peptides: Insuline, héparine

Lipophiles: Propofol, paclitaxel

Dobutamine => PVC trop souple => débit irrégulier

Utiliser PE voire PVC/PE (PE + rigide que PVC/PE)

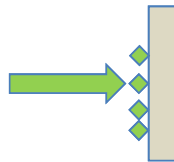
Réponses: 1, 3, 4, 5, 7



Cas pratique n°2

Ce qu'il faut retenir

Adsorption



Phénomène de surface
Cinétique rapide
Molécules: ionisables, peptidiques, protéiques
Nombreux matériaux concernés

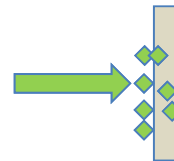


Des solutions pour éviter l'interaction ?

Saturation des sites

- avant conditionnement
- rinçage avant perfusion

Absorption



Cinétique lente
Phénomène dépendant du coefficient de partage/diffusion (molécule/matériau)
Molécules lipophiles
Matériaux: +++ amorphes
PVC, élastomères



Des solutions pour éviter l'interaction ?

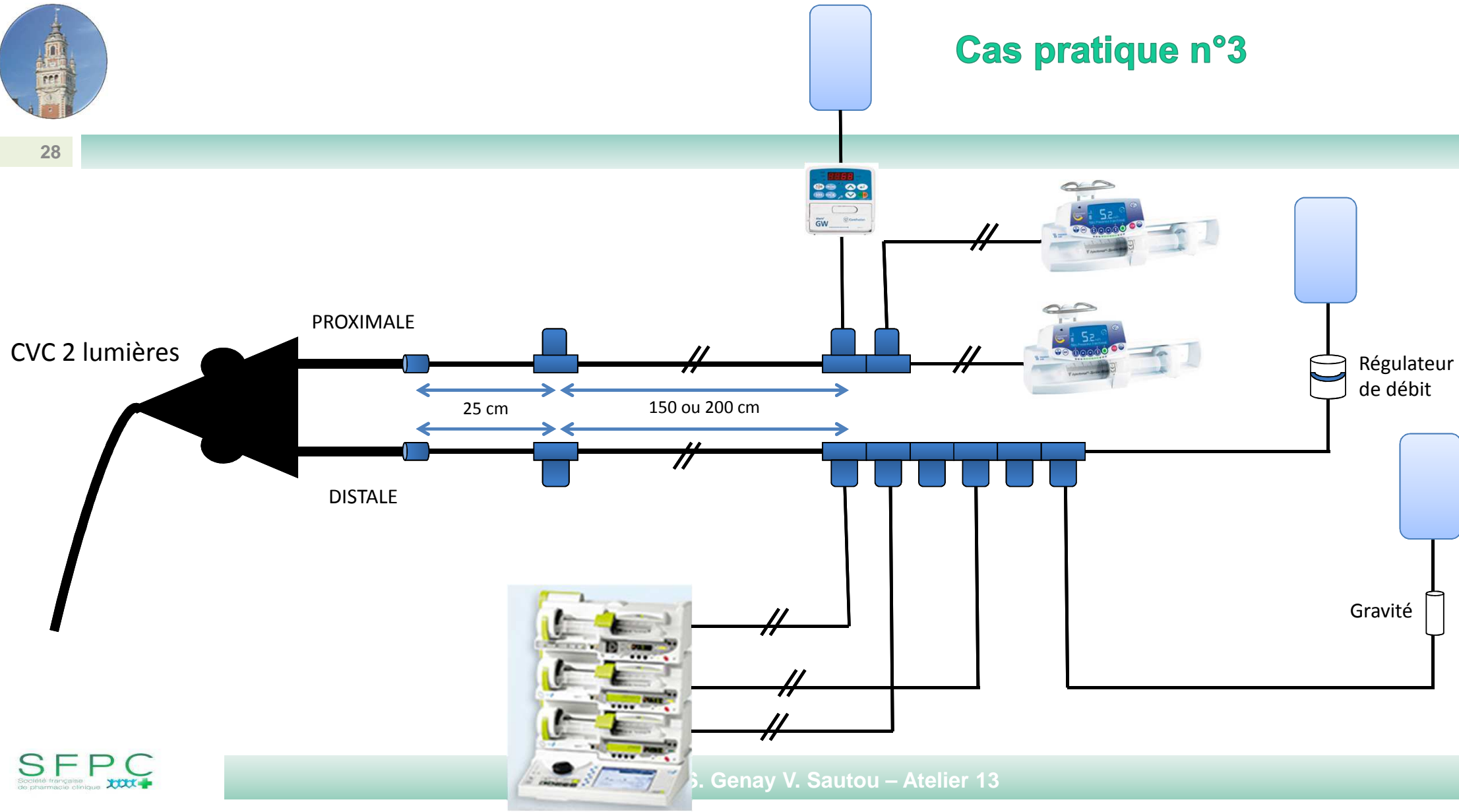
Si possible privilégier les polyoléfines (PE, PP, coextrudés PVC/PE, multicouches)
=> Articles de conditionnement, prolongateurs
Eviter le PVC, PU



- **Contexte**
 - Service de soins intensifs cardiologiques, 25 lits
 - Durée moyenne de séjour : 3 jours
 - Sollicitation des équipes médicale et soignante face à la contrainte de la **restriction des apports hydriques** au patient
- **Avis de l'équipe pharmaceutique**
 - Révision des protocoles de préparation des injectables
 - Revoir la **concentration** des médicaments: où trouver les informations?
 - Nécessité de réaliser une revue de la littérature
 - Evaluer les **besoins** du service
 - Nécessité de revoir les **modalités d'administration**
 - Pourquoi? optimiser le **délai de mise à disposition des médicaments**, intégrer les notions de **débit/matériau/incompatibilité**
 - Réviser la **ligne de perfusion**



Cas pratique n°3





- Thérapeutiques couramment prescrites
 - Catécholamines: dobutamine et noradrénaline
 - Héparine sodique
 - Insuline
 - Vancomycine
 - Pantoprazole
 - Acide acétylsalicylique
 - Furosémide
 - Midazolam
 - Propofol



Cas pratique n°3

30

- Quelle démarche proposez-vous de mettre en œuvre?
 - Questionnaire à remplir par les utilisateurs (IDE, médecins)
 - Audit par le cadre du service
 - Audit par une personne extérieure à l'équipe soignante et médicale



Cas pratique n°3

31

- Proposez un montage de perfusion optimisé qui intégrerait toutes les contraintes du service, à partir des dispositifs médicaux mis à votre disposition



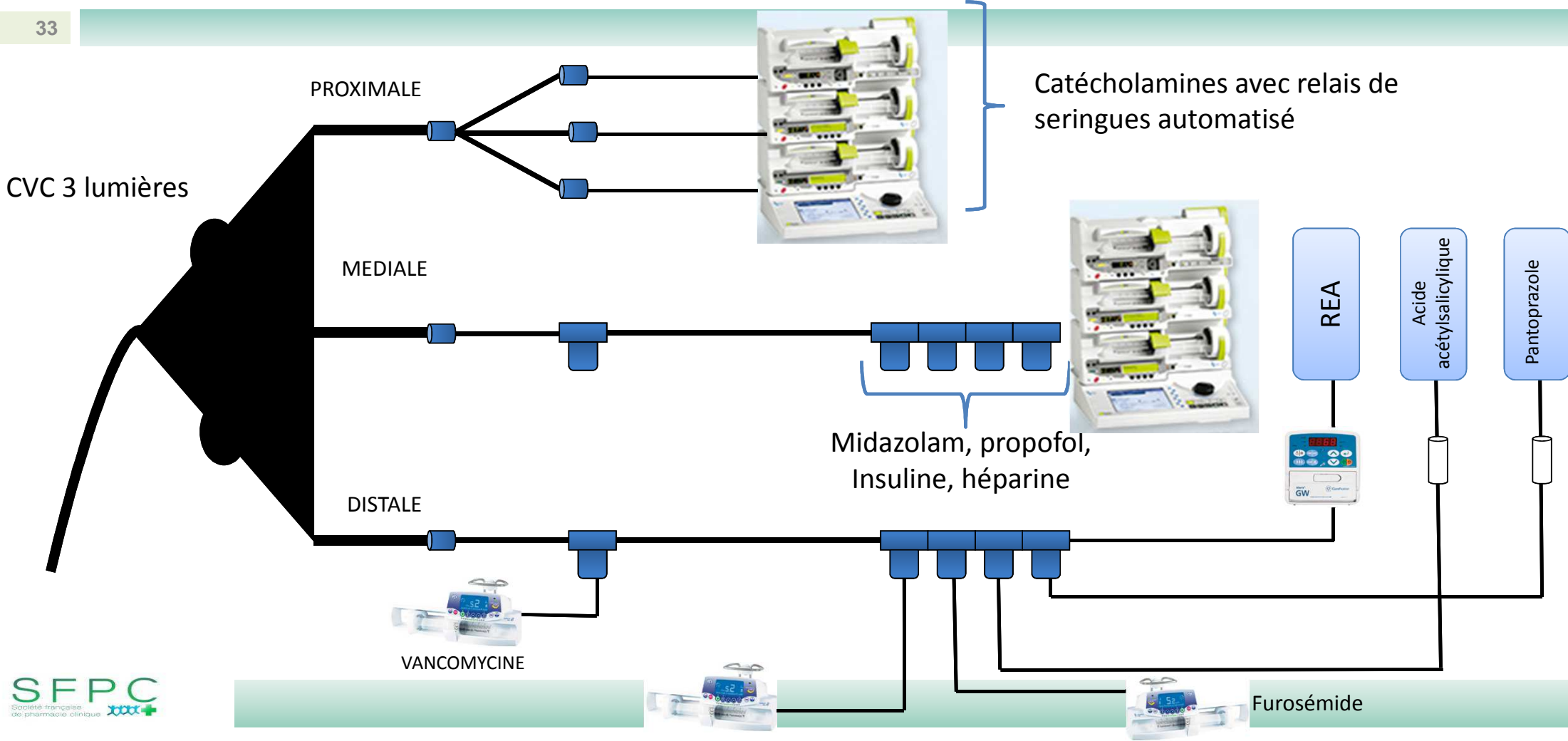


Démarche de résolution

- **Bilan** existant : médicaments et montages de perfusion
 - Audit ciblé
 - Entretiens
- **Restitution** des résultats à l'équipe
- Constitution du **groupe de travail pluriprofessionnel**
 - Médecin
 - IDE
 - Cadre
 - Pharmacien
- **Evaluation du marché des DM et révision des protocoles** de préparation et de prescription
 - Révision des protocoles de préparation en regard des données de littérature
 - Analyse du montage et propositions
 - Validation médicale (montage et protocoles)
- **Formation des équipes** au bon usage de la solution définie par le groupe de travail
- **Mise en œuvre/déploiement** et **évaluation** de la solution



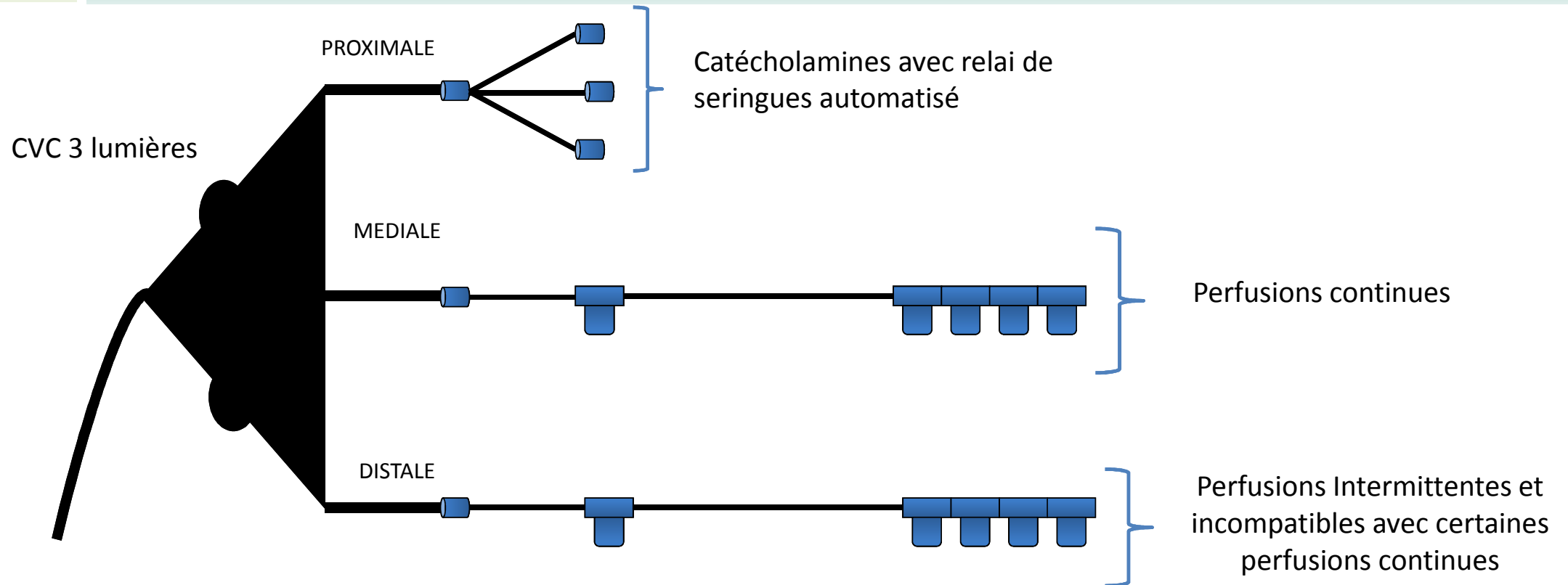
Cas pratique n°3





Cas pratique n°3

34





delphine.cabelguenne@chu-lyon.fr
stephanie.genay@univ-lille2.fr
vsautou@chu-clermontferrand.fr



@SFPCOfficiel

#SFPC18



www.sfpc.eu