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

# LE DOSAGE DES SERINGUES DE NORADRENALINE BOLUS UTILISEES AU BLOC OPERATOIRE DU CENTRE HOSPITALIER DE POITIERS


Par

**SERREAU Lucie**

Sous la direction de

**Professeur DUPUIS Antoine**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier-CHU de Poitiers

**Monsieur GILLIER Nicolas**

Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat-CHU de Poitiers



Septembre 2020

UE.9 : MEMOIRE PROFESSIONNEL

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat d'Infirmière 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 soussignée*SERREAU Lucie**

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 PoitiersLe 12 juillet 2020***

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

Je remercie toutes les personnes qui m'ont soutenues et encouragées durant ces deux années ainsi que dans la réalisation de ce travail de fin d'étude. En particulier :

Le Professeur Antoine Dupuis (Professeur des Universités Praticien Hospitalier-CHU de Poitiers) et son équipe (Guillaume Binson et Margaux Delamotte) pour les conseils, la disponibilité et la mise à disposition du matériel durant mon étude.

Monsieur Nicolas Gillier (Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat-CHU de Poitiers) pour le suivi apporté dans la réalisation de ce mémoire, son écoute et ses conseils avisés.

L'équipe encadrante de l'école d'infirmier(e) anesthésiste.

Ma famille et mes amis pour leur soutien et leur bienveillance tout au long de ces deux années d'étude.

# GLOSSAIRE

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IADE : Infirmier(e) Anesthésiste Diplômé(e) d'Etat

mg/mL : milligramme par millilitre

mL : millilitre

NAD : Noradrénaline

PAM : Pression Artérielle Moyenne

µg/mL : microgramme par millilitre

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... 1

RAPPELS ..... 3

Qu'est-ce que la noradrénaline? ..... 3

Etat des lieux au CHU de Poitiers ..... 3

ETUDE ..... 5

Type d'étude ..... 5

Objectif de l'étude ..... 5

Matériel et méthode ..... 5

Critères d'inclusion ..... 5

Critères de non-inclusion ..... 6

Critères d'exclusion ..... 6

Traitement et recueil des données ..... 6

Méthode ..... 6

Outils statistiques ..... 9

RESULTATS ..... 10

Présentation générale des résultats ..... 10

Résultats ..... 10

ANALYSE ET DISCUSSION ..... 15

Objectif principal ..... 15

Objectif secondaire ..... 17

LIMITES DE L'ETUDE ..... 19

CONCLUSION ..... 20

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ..... 21

ANNEXES ..... 23

# INTRODUCTION

Au bloc opératoire, le maintien de la stabilité hémodynamique est primordial. Lorsque l'hypotension artérielle survient, il existe des actions à mettre en place. L'hypotension artérielle peut se décrire comme une pression artérielle plus basse que la normale. Nous pouvons diminuer les apports en agents anesthésiques qui sont hypotenseurs, effectuer un remplissage vasculaire s'il est jugé nécessaire ou encore utiliser des drogues vasopressives telles que la noradrénaline (NAD). Elle est administrée soit de manière continue au pousse seringue électrique, soit en bolus. Cette noradrénaline bolus est actuellement appelée « baby noradrénaline ». Ce second mode d'administration fait l'objet de cette étude. En effet, cette baby NAD ayant une faible concentration, administrée en intraveineuse directe, n'existe pas en solution prête à l'emploi. Des dilutions sont donc nécessaires pour obtenir la solution à administrer.

En France, aucun laboratoire pharmacologique ne fabrique des ampoules ou des seringues pré remplies de NAD permettant une administration rapide et sans manipulations pour la préparation des bolus. Ceci peut s'expliquer par le simple fait que les centres hospitaliers qui traitent les hypotensions artérielles par baby NAD le font selon leur protocole d'établissement. Pour les centres utilisant de la NAD en bolus, chaque bloc opératoire utilise sa propre concentration et par conséquent ses propres méthodes de dilutions.

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, c'est la NAD bolus concentrée à 5µg/mL qui est utilisée. Cette dose paraît cohérente avec les doses de NAD bolus utilisées pour la prévention des hypotensions artérielles lors de césariennes par exemple. Selon une étude sur le sujet, les doses administrées pour avoir l'efficacité voulue sont de 3µg/mL à 8µg/mL [1].

Au CHU de Poitiers, il n'existe pas de protocole institutionnel décrivant la conduite à tenir pour la préparation de la NAD en bolus. Malgré tout, par transmission, tous les professionnels participants à l'anesthésie (médecin anesthésiste réanimateur, IADE, interne…) au bloc opératoire sont à même de préparer cette seringue de NAD bolus.

Après observation, chaque professionnel utilise le calibre de seringue qu'il souhaite pour les différents prélèvements de solution nécessaires à cette préparation. Elle peut alors manquer de fiabilité et peut s'avérer chronophage lorsque l'urgence est présente. Au vu de la variation des techniques de préparation utilisées par les divers professionnels et de la précision que chacun y apporte, nous pouvons nous poser la question de savoir si la concentration des seringues est uniforme ou non et si elles sont dosées à la bonne concentration.

L'objectif de cette étude est alors de faire une analyse des pratiques en contrôlant la concentration des seringues bolus de NAD préparées et utilisées au bloc opératoire du CHU de Poitiers. Autrement dit, de vérifier la précision de la dose de NAD dans les seringues préparées à l'aide d'une méthode de dosage fiable.

# RAPPELS

## Qu'est-ce que la noradrénaline?

En s'appuyant sur des données issues d'un cours de D. BAUDOUIN [2] fait à des étudiants infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état (IADE), la noradrénaline est un neurotransmetteur du système nerveux sympathique. Elle appartient à la famille des catécholamines. Cette substance est naturellement présente dans notre organisme. C'est une hormone contenue dans les glandes médullosurrénales qui est libérée lors de situation de stress ou d'effort physique intense. Elle agit au niveau des récepteurs alpha 1 et béta 1 de l'organisme. Au niveau des récepteurs alpha 1, elle a des effets vasculaires avec une vasoconstriction veineuse et artérielle. Cette vasoconstriction entraine une augmentation du retour veineux, donc de la pression artérielle moyenne (PAM). Au niveau des récepteurs béta 1, ce sont des effets cardiaques : chronotrope, inotrope, dromotrope et bathmotrope positifs. Sa demi-vie plasmatique est courte (2 à 3 minutes). Elle est métabolisée par le foie et éliminée par voie rénale rapidement. Elle est utilisée comme thérapeutique dans le secteur hospitalier pour le traitement des hypotensions artérielles sévères ou dans les états de choc. Selon les caractéristiques du produit résumées par l'ANSM [3], elle s'administre exclusivement par perfusion intraveineuse pour la forme parentérale.

Au bloc opératoire, elle est utilisée pour traiter les hypotensions artérielles. Elle peut être administrée en continue au pousse seringue électrique ou en bolus. Ces deux administrations sont utilisées dans les blocs opératoires du CHU de Poitiers.

## Etat des lieux au CHU de Poitiers

A ce jour, il n'existe pas de seringues pré remplies de NAD donc pour arriver à la dose bolus souhaitée il faut effectuer une double dilution. Selon E. ROCHAIS [4], la dilution se définie comme*« l'obtention d'une solution finale de concentration souhaitée à*

*partir d'une solution initiale de concentration connue et supérieure à celle souhaitée »*. Cette dernière est effectuée par l'IADE présent dans la salle opératoire ou par un autre professionnel en santé anesthésique (médecin anesthésiste, interne, étudiant IADE).

Au CHU de Poitiers, la concentration du bolus administrée est de 5µg/mL. Le conditionnement des ampoules de NAD utilisées au CHU de Poitiers est le suivant : une ampoule de 4mL contenant 8mg de NAD soit une concentration de 2mg/mL, 400 fois supérieure à celle attendue pour un bolus.

Une première dilution consiste à prélever 1mL de cette ampoule, soit 2mg, que nous diluons avec du chlorure de sodium à 0,9% pour obtenir une seringue de 20mL. Nous arrivons alors à une seringue de 20mL dosée à 100µg/mL, appelée seringue mère. De cette seringue mère est prélevée 1mL, soit 100µg de NAD, qui est à son tour dilué dans du chlorure de sodium à 0,9%, dans une seringue de 20mL également. Tout comme pour la préparation de la seringue mère, le prélèvement est effectué avec une seringue de 1mL, 2mL ou encore 20mL selon les professionnels. Nous arrivons donc à la concentration voulue, soit 5µg/mL.

Comme nous pouvons le constater, plusieurs manipulations sont nécessaires pour réaliser les seringues permettant l'administration des bolus de NAD. De plus, elles ne sont pas systématiquement préparées en début d'intervention s'il n'y a pas de nécessité. Elle peut donc être préparée précipitamment en cas d'hypotension artérielle. Par ailleurs, les professionnels la préparant n'utilisent pas tous le même type de seringue pour les prélèvements, le calibre choisi de la seringue s'étale de 1mL à 20mL en passant par des calibres à 2mL ou 5mL. Se pose alors la question de la fiabilité de la concentration de la seringue bolus de NAD. Par conséquent, cela interroge sur ce que reçoit réellement le patient. C'est tout l'intérêt de ce travail car à ce jour, il n'existe pas d'étude dans la littérature française décrivant la bonne préparation et la bonne utilisation de la NAD en bolus.

# ETUDE

## Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, effectuée au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers. C'est une étude qui a été réalisée in vitro sur des seringues de noradrénaline.

## Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était une analyse des pratiques en contrôlant la concentration des seringues bolus de NAD à 5µg/mL préparées en per opératoire.

Les objectifs secondaires étaient :

- de vérifier la concentration des seringues après une double dilution
- de vérifier l'homogénéité des concentrations

## Matériel et méthode

### Critères d'inclusion

Il s'agissait de toutes les seringues de NAD dosées à 5µg/mL présentées dans une seringue de 20mL ainsi que la seringue mère associée dosée à 100µg/mL présentée dans une seringue de 20mL.

### Critères de non-inclusion

- Les seringues de NAD non dosées à 5µg/mL ou à 100µg/mL
- Les seringues de NAD dans une autre contenance qu'une seringue de 20mL
- Les seringues de NAD ne présentant pas le binôme seringue dosée à 100µg/mL / seringue dosée à 5µg/mL

### Critères d'exclusion

- Les seringues non étiquetées (produit et/ou concentration)
- Les seringues ayant une quantité restante trop faible pour être analysable

### Traitement et recueil des données

Le recueil des seringues de NAD s'est fait dans toutes les salles opératoires du CHU de Poitiers sur la période du 27 janvier 2020 au 14 février 2020. 50 binômes de seringues étaient nécessaires pour la réalisation de l'étude.

Le binôme seringue de 5µg/mL / seringue de 100µg/mL de NAD était récupéré chaque jour à la fin du programme opératoire. Ces dernières avaient été préparées le jour même par l'équipe anesthésique présente dans la salle.

Elles ont été ensuite acheminées à la pharmacie centrale du CHU de Poitiers pour y être congelées avant leur analyse.

### Méthode

Les produits chimiques et réactifs : pour établir la méthode du dosage des seringues les agents suivants ont été utilisés :

- de la poudre de L- (-) -norépinephrine (+)-bitartrate salt monohydrate (Sigma-Aldrich-Saint Louis, Etats-Unis)
- du méthanol HPLC-grade (Fischer Scientific, Royaume Uni)
- du chlorure de sodium à 0,9% (Aguettant, France)
- de l'acétonitrile HPLC-grade (Carlo Erba Reagents, France)
- de l'acide acétique (Cooper, France).

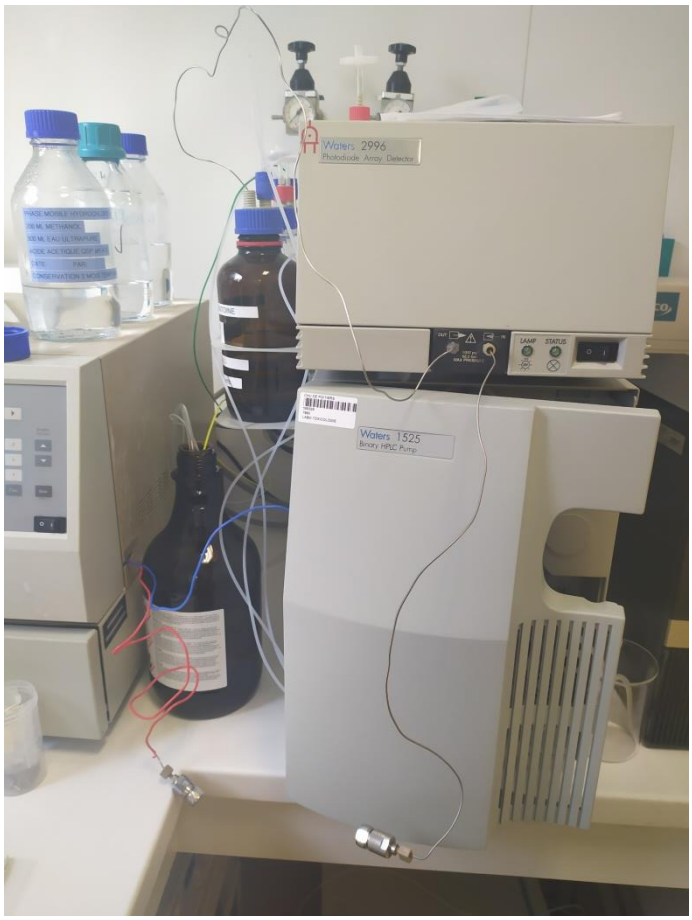
L'analyse : La détermination de la concentration en NAD dans les seringues préparées au bloc opératoire a été réalisée par chromatographie liquide haute performance associée à une détection UV en 3 dimensions.

Brièvement, l'appareillage analytique était composé d'un échantillonneur Waters® 717 (photo 1), d'une pompe Waters® 1525 et d'un détecteur UV 3 dimensions (barrette de diode) Waters® 2996 (photo 2).

La séparation était effectuée par une colonne Purospher®STAR 150 mm × 4,6 mm RP-18 endcapped 5µm (Merck Darmstadt, Allemagne). La phase mobile (débit 1mL/min) était constituée par un mélange Acétonitrile/eau (5/95, volume/volume). Chaque phase était acidifiée par 0,1% d'acide acétique.

Afin d'uniformiser l'analyse des 2 groupes de seringues, les seringues dosées à 100µg/mL ont été diluées au vingtième pour obtenir une concentration théorique à 5µg/mL. Ceci a été réalisé afin que les seringues de 100µg/mL soient dosées dans la gamme de la méthode d'analyse.

*<u>Photo 1</u> : échantillonneur Waters® 717*




*<u>Photo2</u> : pompe Waters® 1525 et détecteur UV 3 dimensions Waters® 2996*

La méthode de validation : La méthode de dosage a été validée selon les recommandations internationales ICH Q2 (R1) [5]. La linéarité de la méthode a été vérifiée dans une gamme de concentrations allant de 0µg/mL à 20µg/mL à l'aide des coefficients de détermination et des résidus. L'exactitude de la méthode a été vérifiée par l'évaluation de la justesse et de la précision grâce à des contrôles qualités à 2,5µg/mL, 5µg/mL et 20µg/mL.

Enfin, pour vérifier l'absence d'interférences entre le pic de NAD et les pics éventuels de produits de dégradation, une étude de dégradation forcée a été menée pour démontrer la capacité indicatrice de stabilité de la méthode. La stabilité de la NAD a été étudiée sur 12 heures : aucune dégradation de la NAD sur cette période n'a été observée.

### Outils statistiques

L'outil statistique qui a été utilisé dans cette étude est un test Z. Celui-ci a permis une comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique pour chacun des deux groupes de seringues. Le risque alpha qui a été retenu est un risque à 0,05.

Les conditions d'applications pour l'utilisation de ce test statistique étaient respectées, à savoir :

- il s'agissait de variables quantitatives continues
- la distribution de la variable était supposée normale dans la population étudiée
- la taille de l'échantillon était supérieure à 30

Le logiciel Excel a été utilisé pour l'exploitation des données et la réalisation des graphiques.

# RESULTATS

## Présentation générale des résultats

100 seringues de NAD ont été incluses. Parmi ces 100 seringues, nous avions 50 seringues dosées à 100µg/mL et 50 seringues dosées à 5µg/mL.

Le tableau suivant résume les données des 2 groupes de seringues.

*Tableau 1 : Présentation des données des deux groupes de seringues*

| | **Seringue de 100µg/mL** | **Seringue de 5µg/mL** |
|---|---|---|
| **Population (n)** | 50 | 50 |
| **Moyenne (µg/mL)** | 99,57 | 5,81 |
| **Médiane (µg/mL)** | 96,5 | 5,09 |
| **Mini (µg/mL)** | 71,8 | 1,81 |
| **Maxi (µg/mL)** | 149,6 | 15,03 |
| **Ecart type de la population** | 14,42 | 2,51 |

## Résultats

Nous voulions contrôler la concentration des seringues de NAD à 5µg/mL dans un premier temps puis vérifier l'efficacité d'une double dilution dans un second temps et donc l'homogénéité des concentrations.

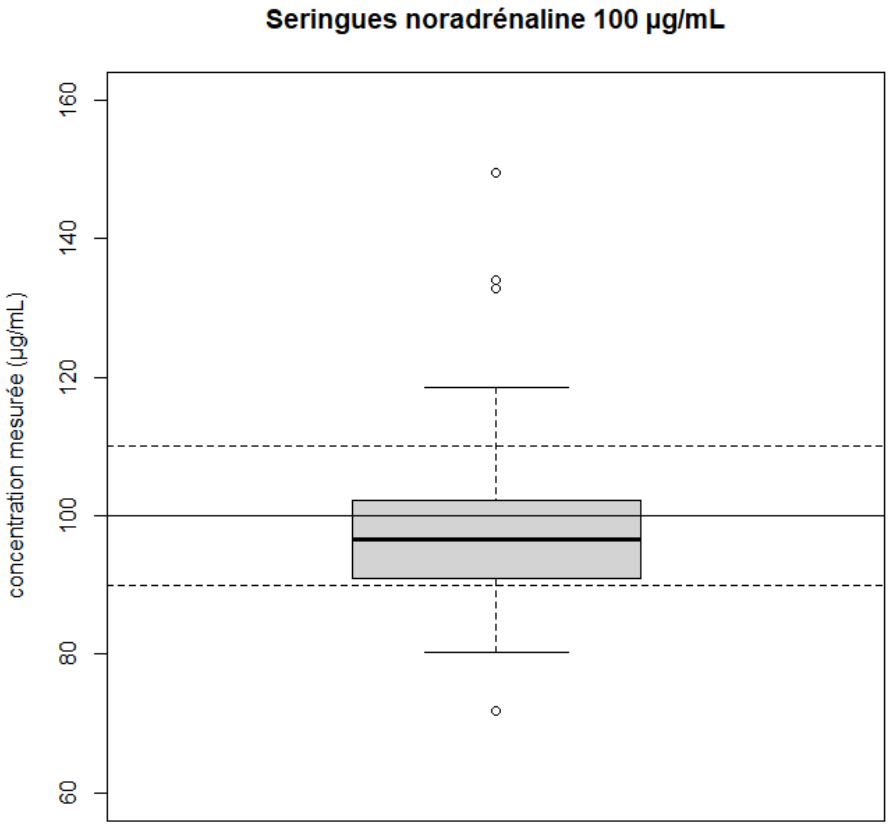
A l'aide du test statistique Z, nous avons effectué la comparaison d'une moyenne théorique à une moyenne observée pour chacune des deux concentrations de seringues.

L'hypothèse nulle de départ H0 était que la moyenne observée était égale à la moyenne théorique.

Pour cette étude, la marge thérapeutique étroite qui a été retenue était de 10%.

L'ensemble des résultats du dosage des seringues mères de 100µg/mL est disponible en Annexe 1. Les résultats du dosage des seringues bolus théoriquement dosées à 5µg/mL est disponible en Annexe 2.

<u>Pour les seringues mères dosées à 100µg/mL</u>




*<u>Figure 1</u> : Interprétation des résultats des seringues mères de noradrénaline*

La figure 1 représente les résultats du dosage des seringues de NAD initialement dosées à 100µg/mL.

Comme décrit dans le tableau précédent, nous observions une valeur minimale à 71,8 et une valeur maximale à 149,6. Le premier quartile était de 91,3 et le troisième quartile était de 102,2. La valeur médiane était de 96,5 et la moyenne observée était de 99,57.

Après réalisation du test statistique, nous ne pouvions pas rejeter l'hypothèse H0. Avec un risque alpha de 5%, la p-value était supérieure à 0,05 (soit 5%). La moyenne théorique n'était donc pas significativement différente de la moyenne observée.

Cela signifiait que les seringues de NAD à 100µg/mL étaient correctement dosées.

En revanche, lorsque nous prenions en considération la marge thérapeutique de 10%, soit les seringues ayant une concentration comprise entre 90µg/mL et 100µg/mL, nous observions que 68% de ces seringues étaient comprises dans cette fourchette.

Pour les seringues bolus dosées à 5µg/mL:

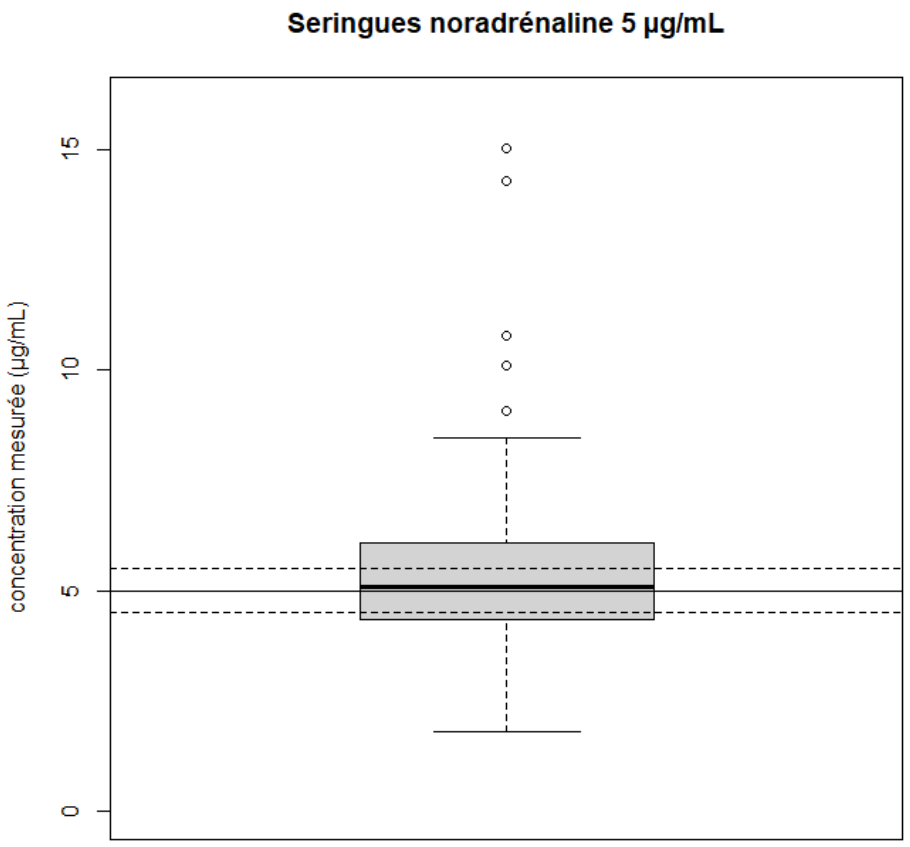



*Figure 2 : Interprétation des résultats des seringues bolus de noradrénaline*

La figure 2 représente les résultats du dosage des seringues de NAD bolus dosées à 5µg/mL.

Comme décrit dans le tableau 1, les valeurs minimales et maximales étaient respectivement de 1,81 et 15,03. Nous observions que la valeur du premier quartile était de 4,41 et celle du troisième quartile était de 6,07. La médiane était à 5,09 et la moyenne observée était de 5,81.

Après réalisation du test statistique, nous rejetions l'hypothèse de départ H0. Avec un risque alpha de 5%, la p-value était inférieure à 0,05 (soit 5%).

La moyenne théorique était différente significativement de la moyenne observée. Cela nous indiquait que les seringues de NAD à 5µg/mL n'avaient pas les concentrations souhaitées.

Lorsque nous prenions en considération la marge thérapeutique de 10%, soit les seringues ayant une concentration comprise entre 4,5µg/mL et 5,5µg/mL, nous observions que seulement 32% de ces seringues étaient comprises dans cette fourchette.

# ANALYSE ET DISCUSSION

Pour rappel, les résultats de la présente étude mettent en évidence une différence entre la concentration souhaitée et la concentration réelle des seringues de NAD bolus à 5µg/mL, contrairement aux seringues dosées à 100µg/mL qui ont la concentration voulue. Etant donné que pour la méthode nous avions analysé la stabilité de la NAD sur 12 heures, cela signifie que les seringues de NAD bolus sous dosées ne le sont pas suite à une dégradation du produit.

A notre connaissance, cette approche n'a jamais été étudiée auparavant. Il n'a été retrouvé aucune étude sur le dosage des seringues de NAD bolus au CHU de Poitiers, ni aucune proposition pour l'amélioration de cette pratique.

## Objectif principal

Selon un rapport de la Haute Autorité de Santé, l'analyse des pratiques est définie comme *« l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode validée comportant la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. »* [6]. L'objectif n'est donc pas de savoir s'il y a une bonne façon de travailler ou pas mais simplement d'apporter une amélioration de la qualité des soins.

Dans notre étude, nous observons, après analyse, que les seringues de NAD ne sont pas dosées à la bonne concentration, un échange sur les pratiques et un travail sur la méthode de préparation pourrait conduire à une amélioration de cette pratique. Cela est en accord avec les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

En effet, selon une synthèse de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation actualisée en 2016 sur la prévention des erreurs médicamenteuses en

anesthésie et en réanimation il est spécifié que : *« les médicaments utilisés en anesthésie et réanimation doivent bénéficier de procédures et de protocoles de prescription, préparation et administration validés spécifiant notamment la dilution, le solvant, la durée, la vitesse et la voie d'administration ».* [7]

Dans cette même synthèse, nous notons également *« un système uniforme de préparation, de dilution des médicaments, des modes d'administration et des contenants (tailles des seringues, volume du solvant…) doit être formalisé au sein de la structure pour harmoniser les pratiques sur un même site. Il doit être à disposition dans toutes les salles où sont préparés les plateaux d'anesthésie (salle de bloc, SSPI…) ».*

Néanmoins, dans le centre hospitalier qui nous intéresse, à savoir le CHU de Poitiers, aucun protocole ni aucune procédure n'a été retrouvé au sujet des seringues de NAD bolus. En effet, chaque professionnel préparant ces seringues de NAD dosée à 5µg/mL utilise sa propre méthode et son propre choix de matériel (taille des seringues). Une uniformisation sur la préparation des seringues ainsi que la création d'un protocole institutionnel disponible dans les salles de bloc opératoire permettrait de limiter la variation des concentrations finales des seringues de baby NAD.

Lorsque nous nous intéressons aux pratiques de préparation de la baby noradrénaline d'autres établissements, la plupart ne présente pas non plus de protocole institutionnel. Malgré tout, un petit nombre présente des protocoles validés concernant la préparation de la baby noradrénaline. C'est le cas par exemple de l'hôpital Foch qui dilue une ampoule de NAD de 8mg (4mL) dans 500mL de chlorure de sodium à 0,9% pour obtenir une concentration à 16µg/mL [8]. Mais ils n'ont réalisé aucune étude non plus pour savoir si la concentration finale était bien la concentration souhaitée pour la baby NAD. Nous observons que cette façon de faire est complètement différente de celle du CHU de Poitiers.

Cela reflète la grande diversité nationale de préparation de la baby NAD mais également le développement à grande échelle de l'utilisation de cette thérapeutique pour palier aux hypotensions artérielles per opératoire.

## Objectif secondaire

Lorsque nous prêtons attention aux résultats du dosage des seringues, nous nous apercevons qu'après une dilution simple les seringues ont la concentration souhaitée, mais une fois la double dilution effectuée, la concentration finale n'est pas celle escomptée. La dilution simple est donc fiable mais la dilution double manque elle de fiabilité.

Après avoir pris connaissance auprès des divers centres hospitaliers de la région sur les méthodes de préparation des seringues de NAD bolus, nous relevons qu'aucun établissement n'utilise de double dilution pour la préparation des seringues de baby NAD. La plupart se rapproche du protocole de l'hôpital Foch décrit précédemment. Malheureusement, sans étude sur leur méthode de préparation, il n'est pas possible de juger la fiabilité de la technique. Seule des analyses de concentration de seringues de baby NAD peuvent orienter sur les bonnes pratiques.

Au vu des concentrations des seringues de NAD bolus sur notre échantillon de 50 seringues, nous observons que les patients ne reçoivent pas tous la même concentration de principe actif de NAD. En effet, dans le dosage des seringues théoriquement dosées à 5µg/mL, la concentration minimale est de 1,81µg/mL alors que la concentration maximale est de 15,03µg/mL. Il y a donc une grande variation des doses administrées puisqu'un patient va recevoir moins de la moitié de la dose voulue alors que le suivant recevra 3 fois la dose attendue.

Il faut s'intéresser au fait que la concentration de baby noradrénaline reçue par le patient n'est pas la priorité mais que seul l'objectif sur l'utilisation de cette baby NAD est à prendre en considération, à savoir, l'augmentation de la pression artérielle. En effet, l'adaptation de la posologie sera faite en fonction de la clinique.

L'ensemble des éléments évoqués dans cette partie se retrouve dans le guide de la Haute Autorité de Santé publié en 2013 sur les outils de sécurisation et d'auto-évaluation

de l'administration des médicaments [9]. La fiche numéro 4 de la seconde partie du guide traite de l'administration des thérapeutiques en anesthésie-réanimation. Dans celle-ci, les éléments qui ressortent en rapport avec la présente étude sont la standardisation de la préparation des seringues, la mise en place d'outils tels que les protocoles thérapeutiques médicamenteux et l'utilisation dès que possible de seringues prêtes à l'emploi.

Ces éléments sont appuyés dans un topo de S.MOSNIER-THOUMAS portant sur les règles de préparation des médicaments en anesthésie réanimation [10]. Elle traite de la prévention des erreurs de reconstitution avec une partie sur la prévention des erreurs de dilution. La notion de concentration finale du médicament en ressort, tout comme celle du volume à préparer et de la seringue utilisée. Enfin, elle écrit : *« Le recours à des médicaments prêts à l'emploi réalisée par l'industrie pharmaceutique ou par la pharmacie de l'institution devrait être encouragé »*.

C'est peut être un axe à exploiter pour avoir des seringues de noradrénaline bolus réalisées sans double dilution et avec des concentrations homogènes. En effet, en collaboration avec la pharmacie centrale du CHU de Poitiers, la possibilité de préparer à l'avance des seringues de NAD pré remplies concentrées à 5µg/mL est en cours de réflexion. Pour cela, il manque quelques données comme la stabilité de la noradrénaline. Cette stabilité est en cours d'étude.

# LIMITES DE L'ETUDE

Suite à quelques incompréhensions dans l'étiquetage et la numérotation des seringues après leur recueil dans les salles de bloc opératoire, les binômes seringues de 100µg/mL et seringues de 5µg/mL de noradrénaline ont été dissociés avant leur analyse. Cette étude ne permet donc pas d'effectuer une comparaison plus approfondie entre les binômes seringue mère/seringue fille.

Il aurait également été intéressant de comparer les diverses techniques de préparation des seringues bolus de 5µg/mL. En effet, en observant les différentes techniques de préparation des seringues bolus de NAD, par les professionnels participants à l'anesthésie, nous avions constatés que le prélèvement d'1mL dans l'ampoule de NAD s'effectuait avec des seringues de diverses calibres (1mL, 2mL ou encore 20mL). Ceci peut avoir une influence sur le résultat final car la précision risque de varier en fonction du calibre des seringues préleveuses. Cette différence sur le choix du calibre de seringue se retrouvait également au moment de la seconde dilution, à savoir le prélèvement de 1mL dans la seringue mère.

Malheureusement les professionnels présents lors du recueil des seringues (en fin de programme opératoire) n'étaient pas toujours les professionnels ayant réalisés les seringues bolus. Il était donc impossible de connaître les méthodes de préparation de l'ensemble des seringues. Pour cela il aurait fallu réaliser une étude observationnelle sur la préparation des seringues de noradrénaline bolus.

# CONCLUSION

A travers cette étude, nous cherchions à faire une analyse des pratiques en contrôlant la concentration des seringues de noradrénaline bolus dosées à 5µg/mL, préparées et utilisées en per opératoire au CHU de Poitiers.

Après analyse des seringues par chromatographie liquide haute performance, en réponse aux objectifs, nous pouvons conclure que les seringues bolus de NAD n'ont pas la concentration souhaitée. Par conséquent, les doses de NAD administrées aux patients présentent de grandes variations. La pratique professionnelle est probablement à remettre en question. En effet, c'est la diversité des méthodes de préparation avec une pratique non uniformisée pour la réalisation de ces seringues par double dilution qui est à retravailler. La mise en place d'un protocole institutionnel avec une uniformisation des pratiques, disponible pour l'ensemble des professionnels de santé pratiquant l'anesthésie devrait être à envisager.

Une des perspectives qui pourrait améliorer cette pratique serait la production de seringue de noradrénaline pré remplies dosées à 5µg/mL. En partenariat avec la pharmacie du CHU de Poitiers, la faisabilité de cette production est en cours de réalisation. La production serait assurée de façon aseptique en zone à atmosphère contrôlée par des préparateurs en pharmacie, avec un contrôle de concentration par la même méthode que celle développée dans cette étude. Cela sera possible si l'étude de stabilité en cours est concluante.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Blockchoc. « Noradrénaline pour la gestion de l'hypotension des césariennes sous rachianesthésie », 3 décembre 2018.
Disponible sur : http://blockchoc.org/2018/12/noradrenaline-pour-la-gestion-de-lhypotension-des-cesariennes-sous-rachianesthesie/ (consulté le 8 juillet 2020)

[2] D.BAUDOUIN, DAR CHRU Poitiers. « Les médicaments du système cardiovasculaire », octobre 2018

[3] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. « Résumé des Caractéristiques du Produit », 8 juin 2018
Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0321434.htm (consulté le 16 janvier 2020)

[4] E.ROCHAIS, Pharmacien CHU Nantes. « Solvants, solutés et règles de dilution », IFSI 1ère année

[5] Canada, Santé. « Q2(R1): Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie », 5 juin 2015.
Disponible sur : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/validation-methodes-analyse-texte-methodologie.html (consulté le 10 juin 2020)

[6] Haute Autorité de Santé. « L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. » Juin 2005

Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_epp_juin_2005.pdf (consulté le 19 juin)

[7] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. « Synthèse Préconisations 2016 Prévention des erreurs médicamenteuses en anesthésie-réanimation », actualisation 2016

[8] Hôpital Fosh. « Protocole « baby-Noradrénaline » », juin 2019

[9] Haute Autorité de Santé. « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. » Mai 2013

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevalusation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf (consulté le 19 juin)

[10].S.MOSNIER-THOMAS, pharmacien. « Règles de préparation des médicaments en anesthésie réanimation », 7 octobre 2013

# ANNEXES

ANNEXES 1 : Résultats des concentrations des seringues mère de noradrénaline (en µg/mL) ..... I

ANNEXES 2 : Résultats des concentrations des seringues bolus de noradrénaline (en µg/mL) .... II

## ANNEXES 1 : Résultats des concentrations des seringues mère de noradrénaline (en µg/mL)

| Echantillon | Dosage 100µg/mL | Echantillon | Dosage 100µg/mL |
|---|---|---|---|
| 1 | 105,6 | 26 | 102 |
| 2 | 91 | 27 | 71,8 |
| 3 | 82,6 | 28 | 149,6 |
| 4 | 111,2 | 29 | 101,2 |
| 5 | 96,6 | 30 | 96,2 |
| 6 | 110 | 31 | 99,6 |
| 7 | 92,8 | 32 | 92,2 |
| 8 | 103,4 | 33 | 94 |
| 9 | 83,2 | 34 | 95,4 |
| 10 | 89,6 | 35 | 94,6 |
| 11 | 91 | 36 | 94,4 |
| 12 | 95,2 | 37 | 83,4 |
| 13 | 96,8 | 38 | 118,4 |
| 14 | 96,8 | 39 | 96,4 |
| 15 | 132,8 | 40 | 105 |
| 16 | 96,2 | 41 | 88,8 |
| 17 | 101,8 | 42 | 99,8 |
| 18 | 99,6 | 43 | 86,8 |
| 19 | 134 | 44 | 132,8 |
| 20 | 105,2 | 45 | 118,6 |
| 21 | 84,4 | 46 | 101,2 |
| 22 | 101,8 | 47 | 95,2 |
| 23 | 96 | 48 | 80,2 |
| 24 | 90,2 | 49 | 91 |
| 25 | 102,2 | 50 | 100 |

## ANNEXES 2 : Résultats des concentrations des seringues bolus de noradrénaline (en µg/mL)

| Echantillon | Dosage 5µg/mL | Echantillon | Dosage 5µg/mL |
|---|---|---|---|
| 1 | 4,68 | 26 | 5,98 |
| 2 | 4,71 | 27 | 4,32 |
| 3 | 4,23 | 28 | 5,69 |
| 4 | 4,22 | 29 | 3,95 |
| 5 | 5,03 | 30 | 1,81 |
| 6 | 6,82 | 31 | 4,66 |
| 7 | 10,78 | 32 | 4,94 |
| 8 | 4,23 | 33 | 3,44 |
| 9 | 7,57 | 34 | 6,08 |
| 10 | 8 | 35 | 3,65 |
| 11 | 2,96 | 36 | 5,9 |
| 12 | 4,35 | 37 | 5,06 |
| 13 | 5,47 | 38 | 6,03 |
| 14 | 4,64 | 39 | 5,94 |
| 15 | 4,87 | 40 | 15,03 |
| 16 | 2,99 | 41 | 4,1 |
| 17 | 9,07 | 42 | 6,45 |
| 18 | 3,99 | 43 | 14,3 |
| 19 | 8,48 | 44 | 5,91 |
| 20 | 4,62 | 45 | 5,97 |
| 21 | 5,44 | 46 | 5,43 |
| 22 | 4,92 | 47 | 5,69 |
| 23 | 4,58 | 48 | 10,12 |
| 24 | 4,63 | 49 | 6,39 |
| 25 | 7,2 | 50 | 5,12 |

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

2018-2020

# LE DOSAGE DES SERINGUES DE NORADRENALINE BOLUS UTILISEES AU BLOC OPERATOIRE DU CENTRE HOSPITALIER DE POITIERS


Au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, la noradrénaline en bolus dosée à 5µg/mL est utilisée pour palier à l'hypotension artérielle per opératoire. N'existant pas de seringue bolus de NAD prête à l'emploi, pour être préparées, les seringues de NAD bolus font l'objet d'une double dilution. Les techniques et méthodes de préparation sont diverses.

L'objectif de cette étude est une analyse des pratiques en contrôlant la concentration finale des seringues de NAD bolus. Secondairement les objectifs sont de vérifier la concentration des seringues après une double dilution et l'homogénéité des concentrations.

Pour se faire, des seringues de NAD ont été récupérées à la fin des programmes opératoires sur une période de trois semaines dans toutes les salles du bloc opératoire du CHU de Poitiers. Elles ont ensuite été analysées par chromatographie liquide haute performance à la pharmacie centrale du CHU de Poitiers.

Après une comparaison des moyennes observées, il en ressort une différence entre la concentration souhaitée de la seringue bolus et la concentration réelle. Cela questionne sur la fiabilité d'une double dilution et sur les quantités de principe actif reçues par les patients.

Cette pratique peut être améliorée par la mise en place de seringues bolus de noradrénaline pré remplies.



**Mots clés :** noradrénaline, bolus, dilution, concentration



**Auteur :** SERREAU Lucie

**Directeur de mémoire :** Professeur DUPUIS Antoine

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

**PROFESSIONAL DISSERTATION**

To obtain the National Diploma in Anaesthetic Nursing

2018-2020

# DOSAGE OF NOREPINEPHRINE BOLUS SYRINGES USED IN THE OPERATING ROOM OF THE POITIERS HOSPITAL CENTER

At the University Hospital Center of Poitiers, norepinephrine bolus dosed at 5µg / mL is used to compensate for intraoperative hypotension. As there is no ready-to-use NAD bolus syringe, the NAD bolus syringes are double diluted. The techniques and methods of preparation are diverse.

The goal of this study is an analysis of practices by checking the final concentration of NAD bolus syringes. Secondly, the objectives are to check the concentration of the syringes after a double dilution and the consistency of the concentrations.

To do this, NAD syringes were collected at the end of the operating programs over a period of three weeks in all the rooms of the operating room of the Poitiers teaching hospital. They were then analyzed by high performance liquid chromatography at the central pharmacy of the Poitiers CHU.

After a comparison of the observed means, a difference emerges between the desired concentration of the bolus syringe and the actual concentration. This questions the reliability of a double dilution and the quantities of active ingredient received by patients.

This practice can be improved by the placement of pre-filled norepinephrine bolus syringes.

**Keywords:** norepinephrine, bolus, dilution, concentration

**Author:** SERREAU Lucie

**Supervisor:** Professor DUPUIS Antoine