

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTÉ DE PHARMACIE « PHILIPPE-MAUPAS »**

Année 2021

N°83

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**

**Spécialité Pharmacie Hospitalière**

**TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Margaux DELAMOTTE**, née le 16 mars 1992 à Alençon (61)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05 OCTOBRE 2021

---

**PRÉPARATION DE SERINGUES DE NORADRÉNALINE PRÊTES À  
L'EMPLOI, DOSÉES À 5 MCG/ML, POUR LA PRISE EN CHARGE DE  
L'HYPOTENSION ARTERIELLE INDUITE PAR L'ANESTHÉSIE**

---

**JURY**

Président : Pr. Nicolas ARLICOT, PU-PH, Pharmacien, CHRU de Tours et Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : Pr. Antoine DUPUIS, PU-PH, Pharmacien, CHU de Poitiers et Faculté de Pharmacie de Poitiers  
Dr. Thomas KERFORNE, MCU-PH, Médecin, Service d'Anesthésie-Réanimation & Médecine Péri-Opératoire, CHU de Poitiers  
Dr. Philippe BRETON, PH, Pharmacien, Service de Pharmacie, CH de Blois

**ANNÉE : 2021-2022**

**Directrice** : Pr. Véronique MAUPOIL

**Directeur Adjoint** : M. Hervé MARCHAIS

**Assesseurs** : Pr. Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr. Karine MAHEO, Mme. Audrey OUDIN

**ENSEIGNANTS**

**12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & EPIDEMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HÉMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMÉRITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Émilie	PHARMACIE GALÉNIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIÈNE, SANTÉ PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE

DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALÉNIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES & MANAGEMENT DE LA QUALITÉ
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
HERVÉ-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
MARC	Jillian	BIOMOLÉCULES & BIOTECHNOLOGIES VÉGÉTALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALÉNIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Édouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES & MANAGEMENT DE LA QUALITÉ
VIERRON	Émilie	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

---

#### 2 MAÎTRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

---

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	RENAUD	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

---

#### 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

---

FOUCAULT	Amélie	HÉMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE

---

#### 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherches)

---

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

---

#### 1 PRAG

---

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

---

#### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

---

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

Date : le 05/10/2021  
Mme Margaux Delamotte

Le Doyen de la Faculté Professeur  
Véronique Maupoil

## REMERCIEMENTS

---

***Aux membres du jury,***

*À Monsieur le président du jury, le Professeur Nicolas ARLICOT,*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'attention que vous avez portée à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

*À Monsieur le Docteur Thomas KERFORNE,*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour le temps que vous m'accordez. Soyez assuré de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

*À Monsieur le Docteur Philippe BRETON,*

Merci de m'avoir donné goût à la pharmacotechnie dès le début de mon internat et d'avoir suscité chez moi une réelle vocation. Mon semestre à Blois a été déterminant dans mon internat et je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail et d'être présent à ma soutenance de thèse. Cela compte beaucoup pour moi. Merci enfin pour ton écoute et ton soutien lorsque j'en ai eu besoin.

*À Monsieur le directeur de thèse, le Professeur Antoine DUPUIS,*

Merci d'avoir toujours été présent et de m'avoir accompagnée dans chacun de mes travaux. Je vous remercie infiniment pour votre soutien et votre disponibilité durant l'encadrement de mon mémoire de Master 2, mais aussi durant les semestres à vos côtés. J'ai beaucoup appris de cette année passée au préparatoire à Poitiers. Merci pour votre aide et vos conseils pendant l'encadrement de ma thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail.

À toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible, à Monsieur le Docteur Guillaume Binson et à l'équipe de préparateurs du CHU de Poitiers.

Merci à toutes les équipes qui m'ont accueillie au cours de mon internat : CH de Chartres, CHR d'Orléans, CH de Blois, Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène-Marquis à Rennes, CHU de Poitiers, CHU d'Angers et le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre Val de Loire.

***À ma famille et amis,***

À mes parents, merci infiniment pour votre soutien indéfectible qui m'a toujours aidée et motivée. Merci d'avoir toujours été extrêmement présents. Merci pour la relecture de ce travail et tous vos précieux conseils. Merci pour votre écoute, votre temps et votre amour. Ce travail, je vous le dédie.

À mes grands-parents, merci de toujours m'accueillir même au dernier moment. En souvenir de ces deux mois d'été passés chez vous, à réviser mon concours d'internat, c'est un honneur que vous soyez présents ce jour.

À mon frère Quentin, merci pour ta sagesse et ton écoute durant toutes ces années. Merci de rendre les choses toujours plus légères lorsqu'elles paraissent insurmontables. À Faten merci pour ton écoute toujours bienveillante et ta bonne humeur communicative qui font de toi la meilleure belle-sœur.

À ma belle-famille, merci pour tous les très beaux moments partagés ensemble.

À Jennifer et Bérangère, merci de m'avoir toujours accueillie chaleureusement les veilles de cours et d'exams lors de mes passages à Tours et Bordeaux.

À mes amis d'Alençon (Alan, Alex, Flo(s), Guillaume(s), Jo, Lucie, Margaux, Mathilde, Mehdi, Nono, Pauline, Pierre, Vico, Vincent, Vivien, Zoé) et de Caen (Amandine, Arthur, Camille, Charlie, Clémentine, Dorine, Jeanne, Julia, Léa, Ludo, Max, Nico, Stefan, Titi, Tripon).

À mes amis d'internat, Adèle, Alban, Alice, Charly(s), Hélène, Julien, Jonathan, Léa, Laura, Laurie et Maya. Merci d'avoir transformé chacun de mes déménagements en de très beaux souvenirs et d'avoir rendu chaque semestre un peu plus festif. Merci à Maïté, Maumus, Nathan et Perrine pour votre soutien durant toute l'année du master.

À Alexis, merci pour ton aide au cours de ce travail et pour toutes ces heures passées derrière l'HPLC à chercher des solutions à nos problèmes.

Bérenger, je te remercie particulièrement, pour tous tes précieux conseils et pour avoir toujours répondu présent à chacune de mes sollicitations. Je t'en suis extrêmement reconnaissante.

À Caroline, Charlotte, Clara et Manon. Je ne pouvais pas rêver mieux que de vous rencontrer pour m'accompagner durant toutes ces années d'études. À tous nos voyages passés et à ceux à venir ... maintenant on va pouvoir profiter encore plus !

À Mandou, pour ces sept années de colocation (qui me manquent souvent), pour toutes ces heures de travail passées ensemble. Merci pour toutes tes attentions et ta bienveillance.

À mes amis d'enfance, Antoine, Costa, Maud et Victoire. Quelle chance de vous avoir depuis toutes ces années, merci d'avoir toujours été aussi présents et attentionnés.

À Margot, merci de m'avoir toujours écoutée, conseillée et pour tous ces moments insoucients passés ensemble depuis ces dix-huit dernières années.

À Pierre, merci pour ta patience et ta présence tout au long de ces longues années d'études et de concours. Merci d'être si attentionné et toujours à l'écoute. Merci pour ton amour, ton humour et tous tes précieux conseils. Tu n'auras plus besoin de me faire mes To-do list désormais. A tout ce qui nous attend ! Infiniment, merci ...

Une pensée émue à Anne-Marie et Simonne.

## Table des matières

---

Liste des abréviations .....	9
Liste des tableaux .....	10
Liste des figures .....	11
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>Partie I - Généralités .....</b>	<b>13</b>
<b>1. La Noradrénaline.....</b>	<b>13</b>
a. Propriétés pharmacologiques.....	13
b. Indications en anesthésie-réanimation .....	14
c. Modalités d'administration en anesthésie-réanimation.....	16
<b>2. Préparations hospitalières : définition et aspects réglementaires .....</b>	<b>17</b>
<b>Partie II – Matériel et Méthodes.....</b>	<b>19</b>
<b>1. Développement et validation d'une méthode de dosage de noradrénaline, indicatrice de stabilité .....</b>	<b>19</b>
a. Réactifs et conditions chromatographiques.....	19
b. Courbe d'étalonnage .....	20
c. Linéarité .....	20
d. Exactitude, précision et limite de quantification .....	20
e. Spécificité et capacité indicatrice de stabilité .....	21
<b>2. Analyse des seringues de noradrénaline .....</b>	<b>21</b>
a. Seringues de noradrénaline reconstituées au bloc opératoire .....	21
b. Seringues de noradrénaline préparées à la pharmacie .....	22
<b>3. Analyse de la stabilité physico-chimique .....</b>	<b>22</b>
a. Stabilité chimique.....	22
b. Stabilité physique .....	23
<b>Partie III - Résultats.....</b>	<b>24</b>
<b>1. Développement et validation d'une méthode de dosage de noradrénaline, indicatrice de stabilité .....</b>	<b>24</b>
<b>2. Analyse des seringues de noradrénaline reconstituées au bloc opératoire et préparées à la pharmacie .....</b>	<b>27</b>
<b>3. Analyse de la stabilité physico-chimique .....</b>	<b>29</b>
a. Stabilité chimique.....	29
b. Stabilité physique .....	30
<b>Discussion .....</b>	<b>31</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>33</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>34</b>



## Liste des abréviations

---

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASA : *American Society of Anesthesiologists*

AUC : *Area under the curve*

BPP : Bonnes pratiques de préparation

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CQ : Contrôle qualité

CSP : Code de la Santé Publique

DAD : Détecteur à barrette de diodes

HPLC : *High performance liquid chromatography*

ICH : *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IV : Intraveineux

LOQ : *Limite of quantification*

NE : *Norepinephrine*

PA : Pression artérielle

PAM : Pression artérielle moyenne

PSE : Pousse seringue électrique

PUI : Pharmacie à usage intérieur

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RSD : *Relative standard deviation*

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

UV : Ultraviolet

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1-</b> Pharmacodynamie cardiovasculaire des principales catécholamines .....	14
<b>Tableau 2</b> - Caractéristiques de la méthode analytique mise au point pour le dosage de la noradrénaline.....	19
<b>Tableau 3</b> - Précision de la méthode analytique développée pour le dosage de la noradrénaline.....	25
<b>Tableau 4</b> - Résultats des concentrations obtenues pour les seringues reconstituées au bloc opératoire et préparées à la pharmacie .....	27
<b>Tableau 5</b> - Résultats de l'étude de stabilité .....	29

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> - Structure chimique de la noradrénaline .....	13
<b>Figure 2</b> - Voie de biosynthèse des catécholamines .....	13
<b>Figure 3</b> - Courbe standard du dosage de la noradrénaline .....	24
<b>Figure 4</b> - Chromatogramme obtenu pour la solution de noradrénaline dosée à 2.5 µg/mL. 25	
<b>Figure 5</b> - Chromatogrammes bidimensionnels et tridimensionnels obtenus pour la solution de noradrénaline après application de différentes conditions de stress.....	26
<b>Figure 6</b> - Dispersion des concentrations des seringues reconstituées au bloc opératoire par rapport au biais accepté 4.5-5.5 µg/mL ( $\pm 10\%$ ) .....	28
<b>Figure 7</b> - Dispersion des concentrations des seringues préparées à la pharmacie par rapport au biais accepté 4.5-5.5 µg/mL ( $\pm 10\%$ ) .....	28
<b>Figure 8</b> - Variation de la concentration en noradrénaline par rapport à la concentration dosée à J0.....	29

## INTRODUCTION

---

L'hypotension artérielle induite par l'anesthésie n'a pas de définition consensuelle mais dépend du risque patient ainsi que du risque chirurgical. La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) préconise une valeur cible de pression artérielle moyenne (PAM) de 65 mmHg en cas de faible risque et 80 mmHg en cas de risque élevé (1). Il a été décrit qu'au-dessous de ce seuil, le risque de complications augmente (2) et qu'une hypotension peropératoire, même transitoire et modérée, peut avoir des conséquences néfastes. Parmi elles figurent notamment un risque de complications postopératoires cardiaques, rénales, cérébrales, ainsi qu'une augmentation de la mortalité à 30 jours (3–5). Les principales stratégies de prise en charge de cette hypotension reposent sur la réduction des doses d'agents anesthésiques, un remplissage vasculaire ou encore l'administration de vasopresseurs dont les principaux représentants sont l'éphédrine, la phényléphrine et la noradrénaline ou norepinephrine (NE) (6,7) dont cette dernière connaît un intérêt grandissant (8,9).

En France, deux spécialités disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) : des ampoules pour perfusion à diluer et dosées à 2 mg/mL ou des solutions pour perfusion déjà pré-diluées dosées à 0.5 et 1 mg/mL. La NE peut être administrée en perfusion continue ou en bolus intraveineux (de 5 à 10 µg/mL). Bien que l'utilisation de bolus soit largement rapportée (10–12) les spécialités disponibles ne permettent pas une administration immédiate sous forme de bolus, nécessitant de réaliser au bloc opératoire une dilution afin d'obtenir la concentration souhaitée. Or, les risques liés à la reconstitution de médicaments au chevet du patient sont désormais bien établis puisqu'il a été démontré que l'utilisation de seringues pré-remplies réduisait significativement par 17 fois le nombre d'erreurs de dose, dans une étude portant sur la préparation de vasopresseurs dans le cadre de la prise en charge du choc septique (13).

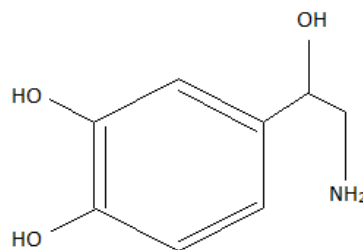
Dans ce contexte, l'objectif principal de cette étude était de développer une méthode de dosage indicatrice de stabilité permettant le dosage des seringues de NE reconstituées au bloc opératoire (5 µg/mL, bolus en IV) en vue d'étudier leur fiabilité comparativement à celle obtenue lors de la réalisation de préparations hospitalières prêtes à l'emploi. L'objectif secondaire était d'étudier la stabilité physico-chimique des préparations réalisées au sein de la pharmacie à usage intérieur (PUI).

## Partie I - Généralités

### 1. La Noradrénaline

#### a. Propriétés pharmacologiques

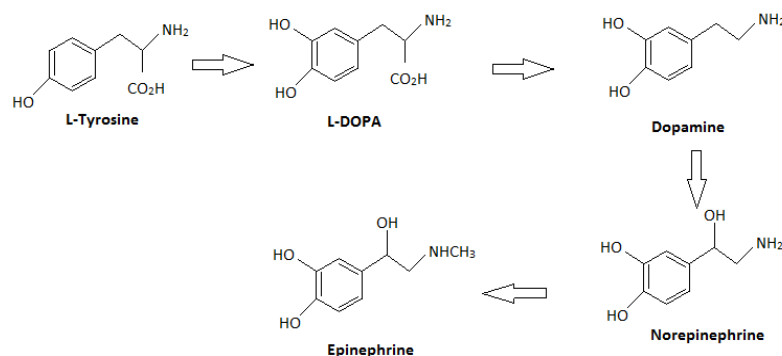
La NE est une catécholamine endogène, composée d'un noyau pyrocatechol (commun aux catécholamines comme la dopamine et l'adrénaline) et d'une chaîne latérale azotée comportant un groupement hydroxyle (Figure 1).



**Figure 1 - Structure chimique de la noradrénaline**

La biosynthèse de la NE se réalise au niveau des neurones noradrénergiques du système nerveux central (tronc cérébral) et périphérique (système nerveux orthosympathique) où elle agit comme neuromédiateur. Elle peut aussi être synthétisée au niveau de la glande médullo-surrénale avant d'être libérée dans la circulation générale et agir en tant qu'hormone (7,14).

La première étape de synthèse de la NE est l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA (dihydroxyphénylalanine) par la tyrosine-3-hydroxylase. La DOPA est ensuite transformée en dopamine par la DOPA-décarboxylase. Enfin, la dopamine est hydroxylée en NE, par la dopamine-β-hydroxylase. La NE donne lieu à l'adrénaline après une dernière méthylation par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (Figure 2).



**Figure 2 - Voie de biosynthèse des catécholamines**

Après sa libération, la NE peut se lier aux récepteurs post-synaptiques  $\alpha$  et  $\beta$  et contribuer à la transduction du signal ou être recaptée par le neurone pré-synaptique. Il existe deux grandes voies de dégradation de la NE avec d'une part la monoamine oxydase A (MAO-A) mitochondriale et d'autre part la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) exprimée au niveau de la fente synaptique. Les différents catabolites sont ensuite éliminés par voie rénale (7,14,15).

Les propriétés pharmacodynamiques des catécholamines sont nombreuses et influencées par leur affinité respective pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha$  et  $\beta$ , dont elles sont les ligands endogènes. Alors que l'adrénaline ne présente aucune sélectivité entre les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta_1$ , le réceptogramme de la NE est polarisé vers les adrénorécepteurs  $\alpha$  avec une affinité modérée pour les récepteurs  $\beta_1$  et nulle sur les récepteurs  $\beta_2$  (16,17). La NE possède un pouvoir tensiogène 1.5 fois supérieur à celui de l'adrénaline (18). Le tableau 1 résume les effets pharmacodynamiques des principales catécholamines selon leur affinité pour les récepteurs adrénergiques.

**Tableau 1- Pharmacodynamie cardiovasculaire des principales catécholamines**

Adrénorécepteurs	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
<b>Distribution</b>	Muscle lisse vasculaire	-Effet central : récepteurs présynaptiques $\alpha_2$ -Effet périphérique : récepteurs post-synaptiques $\alpha_2$	Cœur, Reins	Muscle lisse vasculaire, Cœur
<b>Effets (agoniste)</b>	Vaso-constriction	-Effet central : ↓ tonus sympathique (↓ libération NE) -Effet périphérique : vasoconstriction	Chronotrope + Inotrope + Bathmotrope + Dromotrope + ↑ rénine	Vasodilatation Chronotrope +
<b>Affinité</b>	NE > Adrénaline > Dopamine > Dobutamine		Dobutamine > Adrénaline > Dopamine > NE	Adrénaline – Dobutamine > Dopamine

#### b. Indications en anesthésie-réanimation

La monographie de la NE présente deux indications en anesthésie-réanimation : la restauration et le maintien de la pression artérielle ainsi que la prise en charge d'urgence d'un collapsus (15).

##### b.1 Hypotension induite par l'anesthésie

L'hypotension artérielle induite par l'anesthésie n'a pas de définition consensuelle, mais dépend du risque patient ainsi que du risque chirurgical. La SFAR préconise une valeur cible de PAM de 65 mmHg en cas de faible risque et de 80 mmHg en cas de risque élevé (1).

En étant constante sur l'ensemble de l'arbre artériel la PAM est la valeur qui reflète le mieux la perfusion tissulaire. En conditions physiologiques, la perfusion tissulaire est maintenue constante grâce à une capacité d'autorégulation du débit sanguin. Ce phénomène présente des caractéristiques variables selon l'organe considéré et peut être altéré par la présence de certaines comorbidités cardio-vasculaires mais également en cas de chute tensionnelle importante (i.e. en-dessous du seuil d'autorégulation) (19,20). Les principaux anesthésiques utilisés pour l'induction d'une anesthésie générale sont le propofol, l'éthomidate et la kétamine. Les facteurs prédictifs de l'hypotension artérielle induite par l'anesthésie sont notamment l'âge (> 50 ans), un score ASA de III-V (*American Society of Anesthesiologists*), une PAM inférieure ou égale à 70 mmHg et l'utilisation de propofol (21,22). L'hypotension induite par le propofol survient généralement dans les 20 premières minutes suivant l'induction (23) et se complique dans 24% des cas par une PAM inférieure à 55 mmHg.

La prise en charge consiste dans un premier temps à éliminer un surdosage en agents hypnotiques pouvant entraîner une vasodilatation artérielle et/ou veineuse (24). Un remplissage vasculaire par des cristalloïdes ou colloïdes doit être réalisé afin de corriger le débit cardiaque et la pression artérielle (25) en vue de restaurer une perfusion tissulaire et un transport en oxygène satisfaisants. Enfin, des agents vasopresseurs peuvent également être administrés (6,7,26). L'intérêt grandissant de la NE dans la prise en charge de l'hypotension artérielle induite par l'anesthésie (8,9) s'explique notamment par les résultats de plusieurs études ayant retrouvé un profil d'efficacité (maintient de la PAM, dose de vasopresseurs) et de sécurité (troubles tensionnels, altération de la fréquence cardiaque) plus favorable de la NE comparativement aux autres catécholamines (6,9,10,27–31). Par exemple, lors d'hypotensions induites par la rachianesthésie, la NE améliorait la sécurité maternelle et néonatale (9,28) en réduisant notamment l'incidence d'hypo- ou hypertension, de brady- ou tachycardie comparativement à l'éphédrine (10). Par ailleurs, des stratégies préventives ont également été évaluées. Ainsi, il a été démontré que l'administration, à visée préventive, de vasopresseurs et de colloïdes permettait de réduire significativement l'incidence d'hypotensions induites par l'anesthésie comparativement au groupe sans prévention thérapeutique (32,33).

## b.2 Autres indications

L'état de choc est une défaillance circulatoire aiguë impliquant un défaut de perfusion des organes et une altération du métabolisme cellulaire de l'oxygène. Définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg chez le patient normotendu, quatre types d'état de choc sont décrits selon le mécanisme impliqué, à savoir cardiogénique (ex : infarctus du myocarde), hypovolémique (choc hémorragique), distributif (choc septique, anaphylactique) ou encore choc obstructif (ex : embolie pulmonaire). Les signes cliniques permettant le diagnostic d'état de choc sont les conséquences de l'hypoperfusion et de

l'inadéquation de la balance besoins/apports en dioxygène telle qu'une hypotension artérielle, une tachycardie, une oligoanurie, une tachypnée, une acidose métabolique et des troubles de la conscience allant d'un syndrome confusionnel au coma (34). Au décours des états de choc et d'une hypotension artérielle peropératoire, l'hypoperfusion tissulaire peut être à l'origine de complications rénales, cardiaques, cérébrales voire aboutir à une défaillance multiviscérale (3–5,35).

D'après les recommandations des sociétés savantes [Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) de 2016], il est préconisé pour la prise en charge du sepsis et du choc septique d'instaurer dans les trois premières heures un remplissage vasculaire et d'administrer des vasopresseurs (NE en première intention) en cas de PAM inférieure à 65 mmHg (29,30,36). La NE est également le traitement préconisé dans la prise en charge du choc hémorragique si le remplissage vasculaire ne permet pas à lui seul de restaurer un état hémodynamique satisfaisant (37).

### c. Modalités d'administration en anesthésie-réanimation

Actuellement en France, deux spécialités disposent d'une AMM : des ampoules pour perfusion à diluer et dosées à 2 mg/mL ou des solutions pour perfusion déjà pré-diluées, dosées à 0.5 et 1 mg/mL (38). Ces spécialités renferment la NE sous forme ionique de tartrate de NE (2 mg équivalent à 1 mg de NE base) (18). La NE a une demi-vie plasmatique très courte, de l'ordre de 2 à 3 minutes, et présente, à l'échelle individuelle, une fenêtre thérapeutique étroite. D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la solution de NE doit être administrée sous forme diluée par perfusion intraveineuse via un cathéter veineux central. Une extravasation peut entraîner une vasoconstriction locale intense exposant à un risque de nécrose tissulaire. La perfusion doit être à débit constant et contrôlé et ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments. Les doses initiales recommandées vont de 0.1 à 0.3 µg/kg/min de tartrate de NE et peuvent atteindre 3 à 5 µg/kg/min dans la prise en charge du choc hémorragique ou septique. Une fois la perfusion de NE établie, la dose est titrée par palier de 0.05 – 0.1 µg/kg/min, selon la réponse clinique. Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la dose requise pour atteindre et maintenir le seuil de pression artérielle souhaitée, supérieure à 65-80 mmHg de PAM en fonction de l'état clinique du patient.

Concernant les ampoules dosées à 2 mg/mL, la dilution peut être réalisée avec une solution de glucose 5% ou une solution de chlorure de sodium 0.9%. La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C pour la spécialité Mylan® et Hospira® et 48 heures pour la spécialité Aguetant®. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le RCP du produit préconise une utilisation immédiate (18). Quant aux poches pour perfusions, dosées à 0.5 et 1 mg/mL, les conditions de conservation imposent une utilisation immédiate après ouverture et une conservation du flacon à l'abri de la lumière à une température ne



dépassant pas 25°C (39). La perfusion de NE peut s'effectuer à l'aide d'une pompe à perfusion, d'une chambre goutte-à-goutte ou encore grâce à l'utilisation de pousse-seringues électriques (PSE). L'utilisation prolongée nécessite donc un relais lors des changements itératifs de seringues qui peuvent potentiellement induire des variations de la pression artérielle. Bien qu'étant pratiqués de façon pluriquotidienne en anesthésie-réanimation, les relais de catécholamines n'ont fait l'objet que de peu d'évaluation clinique et d'aucune recommandation concernant leur modalité pratique de mise en œuvre (40).

Les données de la littérature rapportent trois grandes méthodes de relais : le relais dit « à la goutte » (changement manuel, simple et rapide de seringues), le relais en double seringue (consiste à débiter la seconde seringue avant que la première ne soit terminée). Le débit de la deuxième seringue est augmenté progressivement pendant que celui de la première est diminué. Enfin, les industriels proposent des PSE informatisés récents dits « intelligents » ou « *smart pumps* » qui calculent et réalisent le relais de manière automatisée. Des variations hémodynamiques sont observées lors des trois techniques. Selon Ricard *et al.* (40), le temps moyen mis pour un relais « à la goutte » est similaire à celui avec une « *smart pumps* », de l'ordre d'une minute. Le relais « en double seringue » semble offrir la meilleure stabilité hémodynamique mais nécessiterait un temps de mise en œuvre plus long (~ 20 minutes) (41,42).

Bien que l'administration en bolus ne soit pas référencée dans le RCP de la NE, cette méthode d'administration, couramment utilisée dans le traitement de l'hypotension induite par l'anesthésie (10,11) et quotidiennement pratiquée au sein de notre établissement, est permise par l'utilisation de faibles concentrations allant de 5 à 10 µg/mL (11,27,43) pour obtenir un débit initial recommandé de 0.1 à 0.3 µg /kg/min.

## 2. Préparations hospitalières : définition et aspects réglementaires

La définition réglementaire d'une préparation hospitalière est la suivante « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies géniques ou cellulaires, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans une PUI d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9 du Code de la Santé Publique (CSP) ». Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une PUI dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministère chargé de la santé (arrêté du 29 mars 2011) définissant les conditions de déclaration des préparations hospitalières prévues à l'article L.5121-1 (2°) du CSP.

Dans le cas des préparations hospitalières, le pharmacien peut proposer au prescripteur, selon les indications de la préparation, des modifications pour une optimisation de sa formule. En toute circonstance, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation. Selon l'article L. 5121-5 du CSP, la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité selon les bonnes pratiques de préparation (BPP) (44). Ces principes s'appliquent à l'ensemble des préparations magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une PUI dûment autorisée ou dans les officines de pharmacie conformément aux textes en vigueur (articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L.5126-1, L. 5126-2, L. 5126-5, L. 5126- 11, R. 5126-8 et R. 5126-9 du CSP).

Le guide des BPP concerne les préparations réalisées en petites séries (i.e. < 300 unités galéniques par lot) et destinées à un ou plusieurs patients en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament soumis à une AMM. Au-delà de ce seuil, les préparations réalisées relèvent d'une échelle industrielle devant répondre aux exigences des Bonnes pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments, et le cas échéant, faire l'objet d'une demande d'AMM.

## Partie II – Matériel et Méthodes

### 1. Développement et validation d'une méthode de dosage de noradrénaline, indicatrice de stabilité

#### a. Réactifs et conditions chromatographiques

La poudre de sel monohydrate de L-(-)-Noradrénaline (+)-bitartrate a été achetée chez Sigma-Aldrich (Saint-Louis, USA), le chlorure de sodium 0.9% chez Aguettant (Lyon, France) et l'acide acétique chez Cooper (Melun, France). Le méthanol et l'acétonitrile pour HPLC ont été achetés auprès de Fisher Scientific (Loughborough, UK) et Carlo Erba (Val de Reuil, France). L'eau ultra-pure a été fournie à l'aide d'un système de purification d'eau Direct-Q UV3 (Millipore®, Molsheim, France). Nos préparations hospitalières de seringues prêtes à l'emploi ont été réalisées en utilisant du chlorure de sodium 0.9%. Le choix du véhicule a été fait sur la base de deux études précédemment publiées ayant montré de bonnes propriétés de stabilité des préparations de NE lorsqu'elles étaient reconstituées dans du chlorure de sodium 0.9% comparativement au glucose 5% (45,46).

Le dosage de la concentration de NE a été effectué par chromatographie liquide à haute performance, couplée à un détecteur UV à barrette de diodes (HPLC-DAD). L'équipement d'analyse était composé d'un échantillonneur Waters®717, d'une pompe Waters® 1525 et d'un détecteur UV-3D Waters®2996. L'acquisition et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide d'Empower® (Waters, France). L'analyse a été réalisée à température réfrigérée entre 2 et 8°C. Le volume d'injection a été fixé à 50 µL. Une méthode spécifique indicatrice de stabilité a été développée et validée afin de déterminer la concentration de NE. Les conditions chromatographiques utilisées sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 - Caractéristiques de la méthode analytique mise au point pour le dosage de la noradrénaline**

Noradrénaline	
Phase mobile	Mélange acétonitrile/eau (5/95, v/v), acidifié avec 0.1% acide acétique
Débit (mL/min)	1.0
Colonne	Purospher®STAR 150mm x 4.6mm RP-18 endcapped 5µm (Merck - Darmstadt, Germany)
λ (nm)	278

La validation de la méthode analytique a été effectuée conformément aux directives internationales ICH Q2(R1) en utilisant les critères suivants : linéarité, exactitude (justesse,

fidélité), précision (répétabilité, précision intermédiaire), spécificité (produits de dégradation) et limite de quantification (47).

#### b. Courbe d'étalonnage

Pour évaluer la concentration de NE dans les seringues, une méthode d'étalonnage a été réalisée. La gamme étalon a été déterminée en fonction de la concentration cible.

Afin d'obtenir des solutions standards pour l'analyse HPLC, une solution mère à 200 µg/mL a été préparée : 10 mg de poudre de NE ont été pesés avec précision dans une fiole volumétrique de 50 mL remplie de méthanol. La solution mère a été stockée à -20°C pendant la période d'étude après s'être assuré de sa stabilité durant cette période (variation de la concentration inférieure à 10% en valeur absolue).

Une solution initiale de NE à 20 µg/mL a été préparée extemporanément à partir de la solution mère, puis diluée avec du chlorure de sodium à 0.9% pour obtenir une courbe d'étalonnage en cinq points (0, 2.5, 5, 10 et 20 µg/mL). Les courbes d'étalonnage ont été générées par régression linéaire, selon la méthode des moindres carrés, à partir de la surface du pic en fonction des profils de concentration de NE. La méthode était considérée comme linéaire si le coefficient de détermination ( $r^2$ , soit le carré du coefficient de corrélation linéaire  $r$ ) était supérieur à 0.999 pour la courbe standard moyenne, avec un taux de résidu de  $\pm 10\%$ .

#### c. Linéarité

Cinq courbes d'étalonnage ont été obtenues à partir de prélèvements réalisés sur cinq jours différents. La linéarité a été évaluée par l'analyse du coefficient de détermination ( $r^2$ ) et des valeurs résiduelles (exprimées en pourcentage de la valeur théorique).

#### d. Exactitude, précision et limite de quantification

Afin d'obtenir une solution mère pour les contrôles qualité (CQ), une solution de 50 µg/mL a été préparée : 10 mg de poudre de NE ont été pesés avec précision dans une fiole volumétrique de 200 mL remplie de méthanol. Ensuite, les CQ ont été préparés dans du chlorure de sodium 0.9% à des concentrations de 2.5, 5 et 20 µg/mL. La solution mère a été stockée à -20°C pendant la période d'étude après s'être assuré de sa stabilité durant cette période (variation de la concentration inférieure à 10% en valeur absolue).

La précision a été évaluée au moyen de l'écart-type relatif (RSD) de la concentration moyenne. Elle a été déterminée pour chaque CQ le même jour pour la répétabilité et sur

cinq jours pour la précision intermédiaire. La répétabilité et la précision intermédiaire ont été considérées comme conformes si l'écart-type relatif était inférieur à 10%. La justesse a été évaluée en déterminant le taux de recouvrement des concentrations attendues des CQ. La limite de quantification (LOQ) a été fixée au point le plus bas de la courbe d'étalonnage.

#### e. Spécificité et capacité indicatrice de stabilité

Une méthode « indicatrice de stabilité » (« *stability-indicating method* ») est une procédure analytique capable de distinguer le principe actif à analyser de ses produits de dégradation formés durant l'étude de stabilité dans des conditions de stockage définies. La capacité indicatrice de stabilité est évaluée par une dégradation forcée, qui est généralement effectuée sur un lot et inclut des variations importantes de pH et de température ainsi qu'une réaction d'oxydation et de photolyse. Le but de cette étape n'est pas de détruire toute la molécule mais de détruire environ 20% de la molécule et de mettre en évidence des produits de dégradations, qui ne doivent pas co-éluer avec la molécule à étudier (48).

Pour s'assurer qu'aucun produit de dégradation ne co-élue avec la NE, un détecteur à barrette de diodes (Waters® 2996, France) a été utilisé pour obtenir un chromatogramme tridimensionnel. La solution de NE a été soumise à des conditions de stress extrêmes : bain marie à 80°C (Isotemp 210, Fisher Scientific), conditions acides avec de l'acide chlorhydrique 37% à 0.05M (Carlo Erba, Val de Reuil, France), conditions basiques avec du NaOH 30% à 0.025M (Cooper, Melun, France) et une oxydation avec du peroxyde d'hydrogène 3% (Gifrer, Hérouville Saint-Clair, France), conformément aux directives internationales ICH Q1 (49,50). Les chromatogrammes issus de ces échantillons ont été comparés à celui d'une solution de NE non dégradée et ont été soumis à un test de contrôle de pureté.

## 2. Analyse des seringues de noradrénaline

#### a. Seringues de noradrénaline reconstituées au bloc opératoire

Au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, les seringues de NE sont reconstituées quotidiennement au bloc opératoire par les infirmières, en effectuant une double dilution (1:400) à partir d'une ampoule de NE à 2 mg/mL.

Pour étudier la fiabilité de la reconstitution des seringues de NE au bloc opératoire, 50 seringues ont été collectées et transmises à la pharmacie pour analyse. Ces seringues ont été préparées à différents moments de la journée, par différents manipulateurs et sur une période de 18 jours. Les seringues initiales de NE à 100 µg/mL ont été préparées au bloc opératoire, en diluant 1 mL de NE (ampoule à 2 mg/mL) avec du chlorure de sodium 0.9% dans une seringue de 20 mL (réf. 302830, en polypropylène, Becton, Dickinson and

Company, Franklin Lakes, USA). A partir de ces seringues initiales (100 µg/mL), des seringues de 20 mL à 5 µg/mL de NE ont été obtenues par dilution au 1:20 avec du chlorure de sodium 0.9%.

En plus de l'estimation de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration moyenne observée, cette dernière a été comparée à sa valeur théorique de 5 µg/mL au moyen d'un test Z au risque  $\alpha = 5\%$  dans sa formulation bilatérale.

#### b. Seringues de noradrénaline préparées à la pharmacie

##### b.1 Préparation des seringues à la pharmacie

La préparation des poches mères et des seringues a été effectuée dans une zone à atmosphère contrôlée (classe B), sous une hotte à flux laminaire horizontal (classe A). Trois poches mères de solutions de NE ont été préparées (400 mL à 5 µg/mL), en utilisant trois poches vides de 500 mL sans PVC (Macopharma®) remplies de 399 mL de chlorure de sodium 0.9% (Baxter) à l'aide d'une pompe (Baxa MM12), et de 1 mL de NE, ajouté manuellement.

Après homogénéisation, 30 seringues de 5 mL (réf. 309649, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA) ont été préparées, à partir de chaque poche mère, à l'aide de la pompe Baxter. Les seringues ont été obturées par des obturateurs mâle-femelle (réf.OBTMF02, BQ Plus Medical Co, Chine). Les seringues ont été conservées dans un réfrigérateur à  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  sans protection supplémentaire contre la lumière. Pour analyser la distribution de la concentration des seringues de NE à 5 µg/mL, la concentration moyenne observée a été comparée à la valeur théorique en estimant son intervalle de confiance à 95% et par un test T de Student ( $\alpha = 5\%$ ).

##### b.2 Essai analytique

L'analyse a été effectuée au jour 0 (correspondant au jour de préparation). Pour chaque analyse, trois seringues de chaque poche mère ont été analysées.

### 3. Analyse de la stabilité physico-chimique

#### a. Stabilité chimique

L'analyse a été effectuée aux jours 1, 3, 7, 14 et 28. Pour évaluer la stabilité chimique, la concentration de NE a été déterminée dans une seringue différente chaque jour, provenant de chacune des poches mères. La préparation de NE a été considérée comme stable si la concentration des échantillons était supérieure à 90% de la concentration initiale.

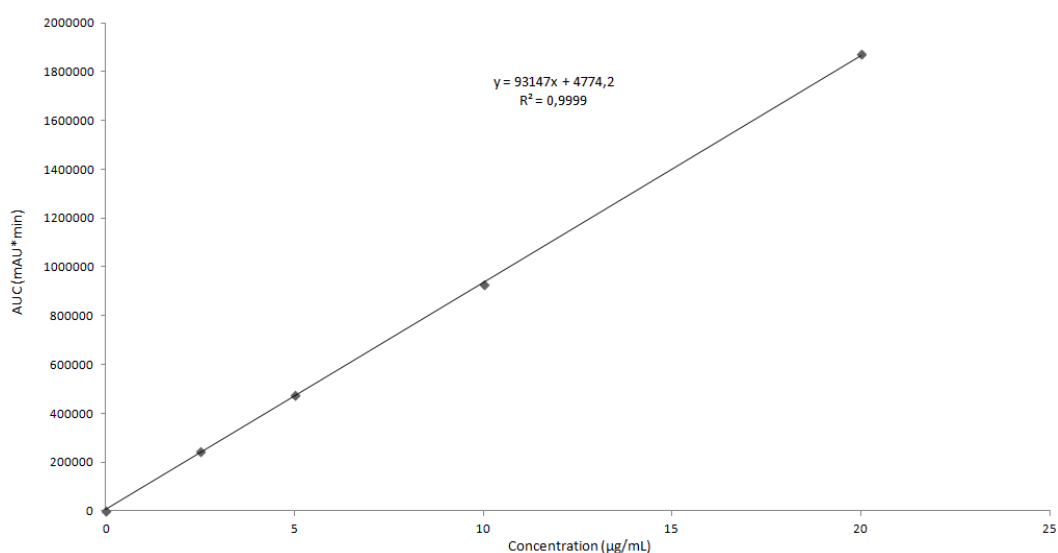
#### b. Stabilité physique

Un examen visuel a été réalisé tout au long de l'étude de stabilité afin de détecter une précipitation, un changement de couleur ou toute autre manifestation macroscopique. La préparation a été considérée comme physiquement stable si aucune manifestation macroscopique n'était observée dans les conditions expérimentales définies.

## Partie III - Résultats

### 1. Développement et validation d'une méthode de dosage de noradrénaline, indicatrice de stabilité

Une méthode spécifique HPLC-DAD a été développée puis validée. Comme illustré dans la figure 3, les courbes d'étalonnage ont fourni une linéarité correcte sur la gamme étudiée, puisque les coefficients de détermination étaient supérieurs ou égaux à 0.9998 et les valeurs résiduelles étaient inférieures ou égales à 4.86%.

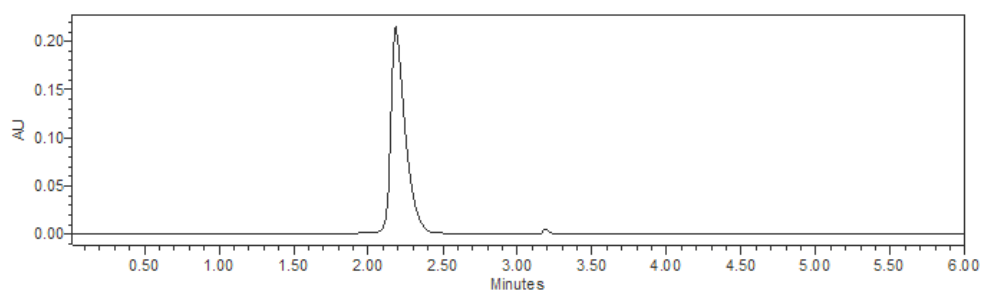


**Figure 3 - Courbe standard du dosage de la noradrénaline**

Concernant la précision et la justesse, les critères d'acceptation ont été respectés pour la méthode analytique développée puisque les RSD des concentrations moyennes étaient inférieurs ou égaux à 5.54% et le taux de recouvrement des concentrations des CQ était proche de 100% de la valeur attendue (Tableau 3). La LOQ dans les solutions a été estimée à 2.5 µg/mL (Figure 4).

Ces résultats montrent que la méthode analytique développée dans ce travail est précise et permet une détermination fiable de la concentration de NE sur une plage de 2.5 à 20 µg/ml au sein de préparations reconstituées avec du chlorure de sodium à 0.9%.





**Figure 4 - Chromatogramme obtenu pour la solution de noradrénaline dosée à 2.5 µg/mL**

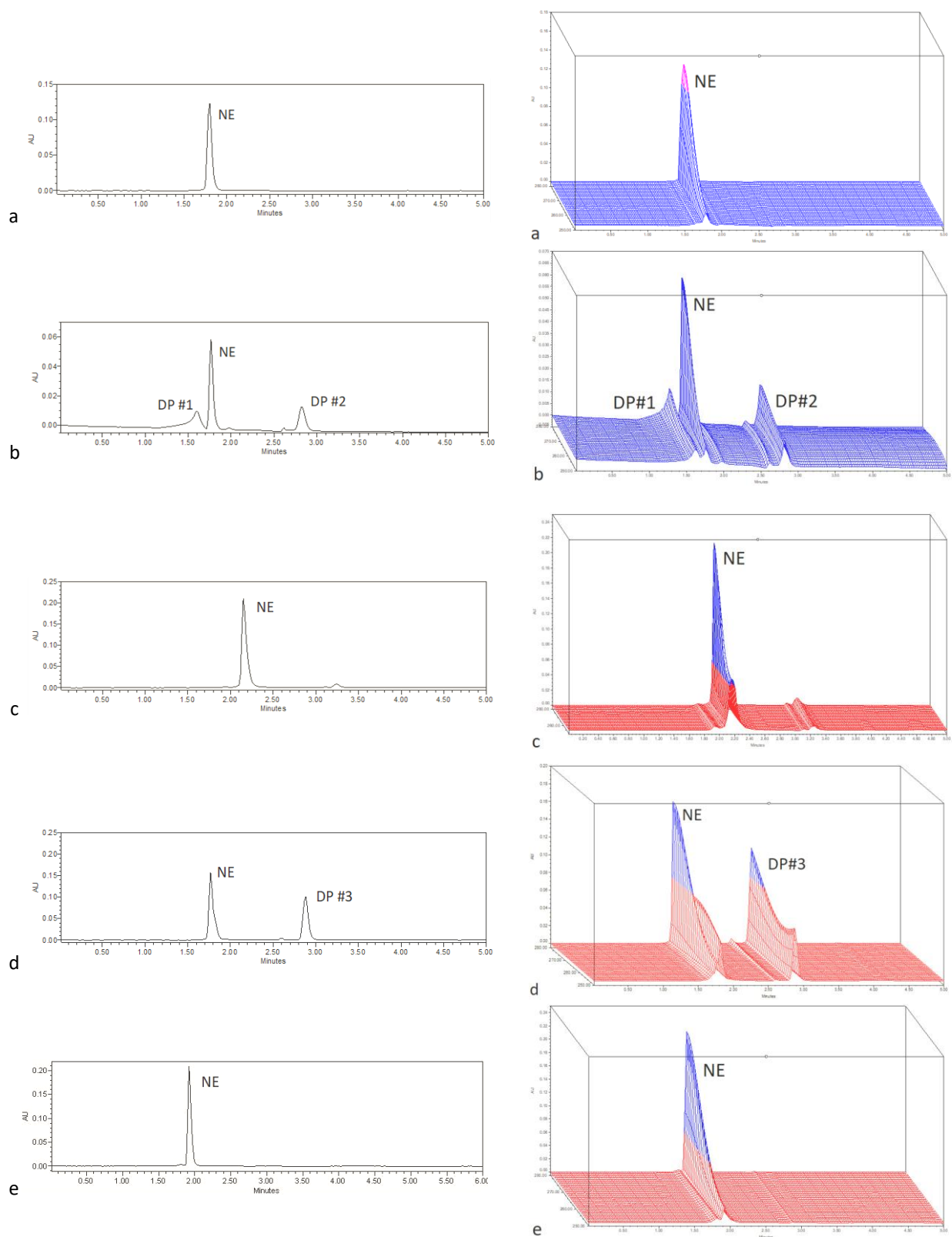
**Tableau 3 - Précision de la méthode analytique développée pour le dosage de la noradrénaline**

	Contrôle bas	Contrôle intermédiaire	Contrôle haut
<b>Concentration cible (µg/mL)</b>	2.5	5.0	20.0
<i>Répétabilité</i>			
<b>Concentration moyenne (µg/mL)</b>	2.66	5.30	21.14
<b>RSD (%)</b>	4.07	3.28	4.03
<i>Précision intermédiaire</i>			
<b>Concentration moyenne (µg/mL)</b>	2.61	5.19	20.42
<b>RSD (%)</b>	4.0	3.66	5.54
<i>Justesse</i>			
<b>Taux de recouvrement (%)</b>	106.25	105.96	105.68

RSD : écart-type relatif

Au cours de l'étude de dégradation forcée, plusieurs produits de dégradation ont été formés (Figure 5). L'inspection des spectres (temps de rétention) et le test de pureté des pics n'ont révélé aucune propriété d'interférence de ces produits de dégradation vis-à-vis de la NE.

Sachant la méthode linéaire et précise, et qu'aucun produit de dégradation n'a été co-élué avec le pic de NE, cette méthode est indicatrice de stabilité selon les directives internationales. Elle a donc par la suite été utilisée pour doser la NE dans les préparations réalisées au bloc opératoire et à la PUI ainsi que pour déterminer la stabilité physico-chimique de ces dernières.



**Figure 5 - Chromatogrammes bidimensionnels (à gauche) et tridimensionnels (à droite) obtenus pour la solution de noradrénaline après application de différentes conditions de stress. (a) Sans stress ; (b) 80°C pendant 30 min ; (c) Solution d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ; (d) NaOH 0.025M ; (e) HCl 0.05M ; DP: produit de dégradation**

## 2. Analyse des seringues de noradrénaline reconstituées au bloc opératoire et préparées à la pharmacie

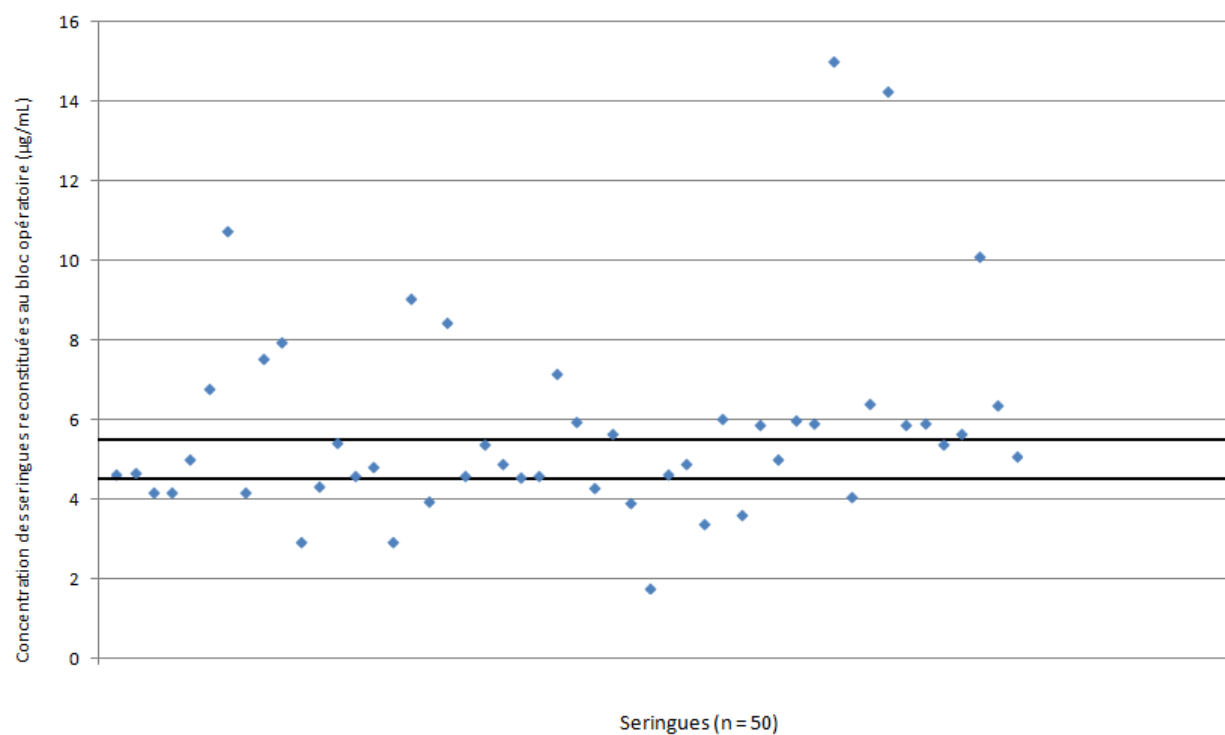
Un total de 68% des seringues reconstituées au bloc opératoire se situaient en dehors du biais accepté (concentration théorique de 5 µg/mL  $\pm$  10%). En parallèle, aucune des seringues préparées à la pharmacie ne présentait une concentration en dehors du biais accepté.

Les résultats du dosage des seringues reconstituées au bloc opératoire et préparées à la pharmacie sont présentés dans le tableau 4 ainsi que sur les figures 6 et 7.

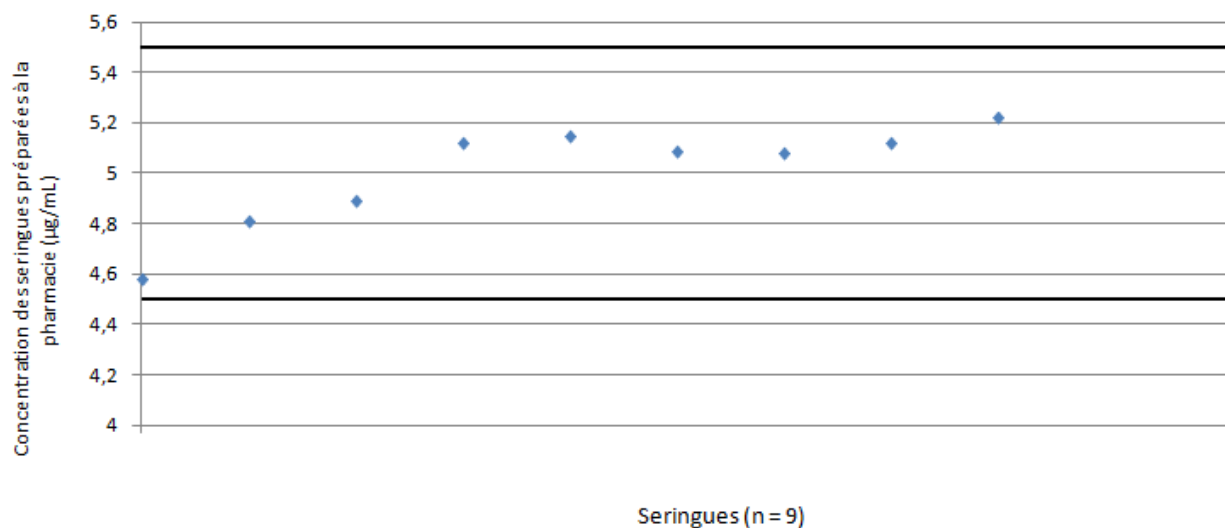
**Tableau 4 - Résultats des concentrations obtenues pour les seringues reconstituées au bloc opératoire et préparées à la pharmacie**

	<b>Seringues reconstituées au bloc opératoire</b>	<b>Seringues préparées à la pharmacie</b>
<b>Quantité (n)</b>	50	9
<b>Concentration moyenne <math>\pm</math> ET (µg/mL)</b>	5.81 $\pm$ 2.51	5.01 $\pm$ 0.21
<b>[IC 95%]</b>	[5.11 – 6.50]	[4.85 – 5.16]
<b>Médiane (µg/mL)</b>	5.09	5.09
<b>Concentration minimale – maximale (µg/mL)</b>	1.81 – 15.03	4.58 – 5.22
<b>p -value</b>	0.022	0.93
<b>Nombre de préparations en dehors du biais accepté, n (%)</b>	34 (68)	0 (0)

IC : intervalle de confiance, ET : écart-type



**Figure 6 - Dispersion des concentrations des seringues reconstituées au bloc opératoire par rapport au biais accepté 4.5-5.5 µg/mL ( $\pm 10\%$ )**



**Figure 7 - Dispersion des concentrations des seringues préparées à la pharmacie par rapport au biais accepté 4.5-5.5 µg/mL ( $\pm 10\%$ )**

### 3. Analyse de la stabilité physico-chimique

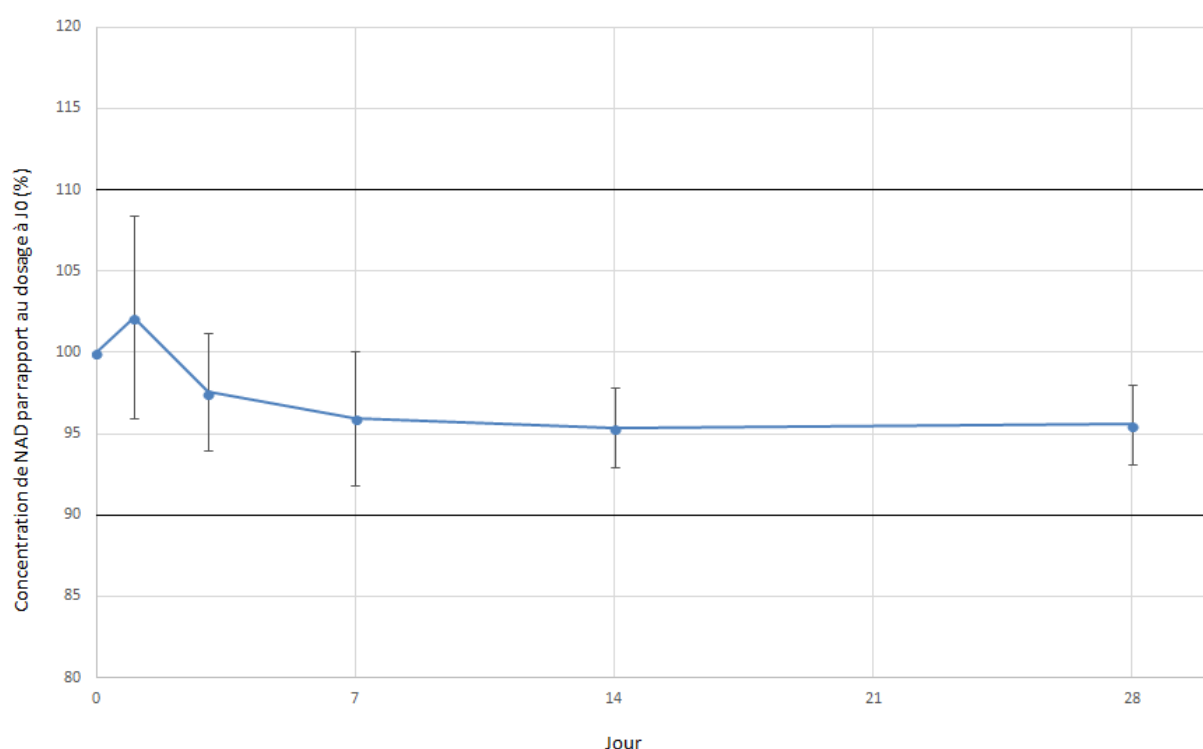
#### a. Stabilité chimique

Pour chacun des cinq temps d'évaluation, les concentrations mesurées de NE étaient toujours comprises entre 90 et 110% de la concentration initiale. Les résultats de la stabilité chimique sont résumés dans le tableau 5 et illustrés dans la figure 8.

**Tableau 5 - Résultats de l'étude de stabilité**

	Jour 0	Jour 1	Jour 3	Jour 7	Jour 14	Jour 28
<b>Seringues de la poche mère N°1</b>	4.76 ± 0.16	5.19 ± 0.40	4.84 ± 0.08	4.70 ± 0.02	4.55 ± 0.04	4.72 ± 0.04
<b>Seringues de la poche mère N°2</b>	5.12 ± 0.03	5.16 ± 0.19	4.86 ± 0.09	5.02 ± 0.08	5.00 ± 0.04	4.82 ± 0.15
<b>Seringues de la poche mère N°3</b>	5.14 ± 0.07	4.97 ± 0.10	4.94 ± 0.09	4.69 ± 0.05	4.77 ± 0.04	4.80 ± 0.14

Les concentrations sont exprimées sous la forme moyenne ± écart-types (en µg/mL)



**Figure 8 - Variation de la concentration en noradrénaline par rapport à la concentration dosée à J0.**

Les concentrations sont exprimées sous la forme moyenne ± écart-type (%), n=3 à chaque temps.

b. Stabilité physique

Les inspections visuelles de chacune des poches/seringues n'ont révélé aucun changement macroscopique ni changement de couleur pendant la période d'étude.

## Discussion

---

Cette étude a permis de développer puis valider une méthode de dosage HPLC-DAD de solutions de NE, conforme aux directives internationales en vigueur (47) et ayant des performances analytiques satisfaisantes que ce soit en termes de linéarité, d'exactitude, de précision, de spécificité et de LOQ. Celle-ci a été utilisée pour mettre en évidence que les seringues reconstituées au bloc opératoire (n=50) présentaient une très grande variabilité de concentrations qui étaient par ailleurs significativement différentes de celle attendue. Devant ce constat, la mise en place d'un nouveau circuit de production de seringues prêtes à l'emploi de NE à 5 µg/ml au sein de la pharmacie a permis d'obtenir des préparations (n= 9), toutes conformes (concentration  $\pm$  10%), et dont la stabilité physico-chimique a été démontrée pour au moins 28 jours.

Les pratiques pour la reconstitution au bloc opératoire des seringues de NE ont montré une très grande variabilité. La double dilution à l'aide de seringues de 20 mL semble inappropriée pour obtenir des seringues de NE à 5 µg/ml, et par ailleurs, pourvoyeuse d'erreurs importantes dans la dose administrée, avec des conséquences cliniques potentiellement graves. A noter que le tirage au sort de 50 seringues reconstituées au bloc opératoire sur différents jours, à différents moments de la journée et reconstituées par différents manipulateurs a contribué à minimiser le risque de biais de sélection des seringues. Différentes hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette situation avec notamment la présence de facteurs associés à un risque d'erreurs médicamenteuses telle que la charge de travail et les interruptions de tâches des infirmières, l'heure de la journée ou encore le niveau d'expérience (51), et mériteraient des investigations spécifiques.

Les seringues préparées à l'unité de pharmacie présentaient toutes une concentration comprise entre 4.5 et 5.5 µg/mL ( $\pm$  10%) et ont une concentration moyenne qui n'était pas significativement différente de la moyenne théorique (5 µg/mL). La préparation à l'unité de pharmacie de seringues de NE prêtes à l'emploi à 5 µg/mL offrait de meilleurs résultats que la reconstitution au bloc opératoire. Par ailleurs, aucune variation significative de la concentration de NE des seringues n'a été observée pendant les 28 jours de l'étude. Ces résultats démontrent la stabilité physico-chimique des seringues pendant 28 jours, à 5°C  $\pm$  3°C. En conséquence, le stockage dans un réfrigérateur a été proposé car une meilleure stabilité microbiologique est obtenue en utilisant une température de stockage basse.

Nos résultats sont en accord avec les études de stabilité de la NE déjà publiées (52), mais il s'agit de la première à décrire une stabilité de NE d'au moins 28 jours dans des seringues prêtes à l'emploi contenant une faible concentration à 5 µg/ml permettant une

administration par bolus. En effet, Kaushal *et al* (52) ont travaillé sur la stabilité physico-chimique de seringues de NE à 8 µg/ml conservée à trois températures différentes : température ambiante (22-25°C) protégées ou non de la lumière, température réfrigérée (2-6°C) ou congelée (-20°C). Toutes les seringues de NE sont restées stables pendant 30 jours et aucun effet de la lumière n'a été observé sur la dégradation de la NE. Par analogie à l'étude de Heeb *et al* (12) qui a montré que des solutions de NE dosées à 10 µg/mL étaient stables sur une période de 6 mois lors d'une conservation à 2-8°C et 28 jours à température ambiante (sans photo-protection particulière), il pourrait être intéressant de conduire une étude de stabilité avec un temps d'évaluation plus tardif pour permettre un éventuel espacement des lots de production afin d'optimiser le circuit au sein de notre établissement. La qualité des préparations étant garantie par une manipulation stérile et des unités de production respectant les BPP, d'autres projets expérimentaux sont envisagés afin d'évaluer la stabilité microbiologique des seringues.

Notre étude comporte néanmoins plusieurs limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude monocentrique. De plus, la stabilité contenant-contenu n'a pas pu être réalisée. Le choix du contenant est déterminant pour limiter les phénomènes d'adsorption, d'absorption, de perméation, de migration ou de relargage (53). Les conséquences d'une telle interaction peuvent être une perte de principe actif, une dégradation ou inactivation du principe actif, une toxicité des impuretés relarguées ou une modification de la fonctionnalité du contenant (53). Dans notre étude, les différents matériaux constitutifs des seringues utilisées étaient les suivants : polypropylène (corps et piston de seringues), silicone (lubrifiant des seringues) et polyéthylène (obturateur). Notre choix des seringues a été guidé par le profil favorable que présente le polypropylène vis-à-vis des interactions contenant-contenu, comme en témoigne une étude réalisée sur la stabilité de solutions prêtes à l'emploi de NE à 0.2 et 0.5 mg/mL conservées dans des seringues en polypropylène montrant une stabilité de 365 jours en cas de conservation à une température réfrigérée ou congelée (54). Le silicone peut interagir avec le contenu par phénomène d'adsorption ou d'absorption exposant à un risque d'agrégation de particules. Toutefois, ce phénomène observé secondairement à l'utilisation de seringues composées de silicone a uniquement été rapporté en cas d'administration intraoculaire (55).

Au total, compte tenu des meilleurs résultats obtenus avec les préparations réalisées au sein de la PUI avec notamment une stabilité physico-chimique de 28 jours et des risques associés à l'administration d'une dose infra- ou supra- thérapeutique de NE, la mise en place d'un circuit où la préparation et le contrôle libératoire des seringues de NE prêtes à l'emploi seraient effectués au sein de la PUI pourrait contribuer d'une part à sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients et d'autre part à libérer du temps soignant dans les unités de soins.



## Conclusion

---

La nécessité d'administrer la NE en bolus bien qu'il n'y ait pas de spécialités disponibles, prêtes à l'emploi, contraint les services d'anesthésie-réanimation à reconstituer eux-mêmes ces seringues. Cette étude a permis de mettre en évidence que dans ces conditions les seringues reconstituées au bloc opératoire présentaient de très grandes variabilités alors même que la NE expose à des conséquences cliniques potentiellement graves en cas de dose infra-ou supra-thérapeutique. La mise en place d'une nouvelle approche de préparations hospitalières au sein de la PUI a montré de meilleurs résultats avec des concentrations conformes ( $5 \mu\text{g/mL} \pm 10\%$ ) et dont la stabilité physico-chimique a été démontrée à 28 jours. Cela permettrait de réaliser les préparations à l'avance et de réaliser un contrôle libératoire avant stockage dans les services d'anesthésie-réanimation. Ainsi, la mise en place de ce nouveau circuit pourrait de toute évidence contribuer à sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients et à libérer du temps soignant dans les services d'anesthésie-réanimation.

## Bibliographie

1. Nguyen M, Nowolbiski N, Guinot P-G. Contrôle périopératoire de la pression artérielle. SFAR - Congrès- Conférence D'actualisation © 2019 - SFAR. nov 2019;5(6):485-91.
2. Gayat E. Comment gérer une hypotension per-opératoire ? XXXIVèmes Journ Anesth-Réanimation. 2017;54.
3. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiol* V 123 No 2 August 2015. :13.
4. Coriat P. L'hypotension artérielle peropératoire. *Dép D'Anesthésie-Réanimation Pitié-Salpêtrière AP-HP Paris*. :9.
5. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiol* V 119 No 3 Sept 2013. :9.
6. Ferré F, Martin C, Bosch L, Kurrek M, Lairez O, Minville V. Control of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension in Adults. *Local Reg Anesth*. juin 2020;Volume 13:39-46.
7. Bangash MN, Kong M-L, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients: Inotropes and vasopressors in the critically ill. *Br J Pharmacol*. avr 2012;165(7):2015-33.
8. Xu S, Shen X, Liu S, Yang J, Wang X. Efficacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during cesarean delivery with spinal anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. févr 2019;98(5):e14331.
9. Wang X, Mao M, Liu S, Xu S, Yang J. A Comparative Study of Bolus Norepinephrine, Phenylephrine, and Ephedrine for the Treatment of Maternal Hypotension in Parturients with Preeclampsia During Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Med Sci Monit*. 9 févr 2019;25:1093-101.
10. Elnabity AA, Selim M. Norepinephrine versus ephedrine to maintain arterial blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: A prospective double-blinded trial. *Anesth Essays Res*. 2018;12(1):92.
11. Vallée F, Passouant O, Le Gall A, Joachim J, Mateo J, Mebazaa A, et al. Norepinephrine reduces arterial compliance less than phenylephrine when treating general anesthesia-induced arterial hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand*. juill 2017;61(6):590-600.
12. Heeb RM, Stollhof B, Reichhold J, Thiesen J, Krämer I. Stability of Ready-to-Administer and Ready-to-Use Epinephrine and Norepinephrine Injection Solutions. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 20 déc 2017;2(4).
13. Adapa RM, Mani V, Murray LJ, Degnan BA, Ercole A, Cadman B, et al. Errors during the preparation of drug infusions: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. nov 2012;109(5):729-34.
14. Schulz C, Eisenhofer G, Lehnert H. Principles of Catecholamine Biosynthesis, Metabolism and Release. In: Lehnert H, éditeur. *Frontiers of Hormone Research*. Basel: KARGER; 2003. p. 1-25.
15. ANSM. Noradrénaline Mylan 8mg/4ml SS SULFITE - Monographie spécialité. Thériaque.
16. Leone M, Michel F, Martin C. Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. *EMC - Anesth-Réanimation*. janv 2008;5(2):1-16.
17. Oualha M, Urien S, Spreux-Varoquaux O, Tréluyer J-M. Pharmacologie des catécholamines chez l'enfant. *Médecine D'urgence-Neuroréanimation*. sept 2016;25.
18. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Noradrénaline Mylan 2 mg/ml sans sulfites, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0357191.htm>
19. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008: *Crit Care Med*. janv 2008;36(1):296-327.

20. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update: Crit Care Med. sept 2004;32(9):1928-48.
21. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of Hypotension After Induction of General Anesthesia: Anesth Analg. sept 2005;101(3):622-8.
22. American Society of anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System [Internet]. Disponible sur: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
23. Jeanne M, Lamer A, De Jonckheere J, Vallet B, Logier R, Tavernier B. Fréquence et gravité de l'hypotension induite par le propofol : analyse rétrospective de 57 947 inductions. Anesth Réanimation. sept 2015;1:A224.
24. Neukirchen M. Sympathetic Nervous System. Anesthesiology. 2008;109(6):19.
25. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. Ann Fr Anesth Réanimation. juin 2013;32(6):454-62.
26. Service de réanimation médicale, CHU Henri-Mondor, Assistance publique-Hôpitaux de Paris. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Réanimation. 19 janv 2007;16:S1-21.
27. Hassani V, Movaseghi G, Safaeeyan R, Masghati S, Ghorbani Yekta B, Farahmand Rad R. Comparison of Ephedrine vs. Norepinephrine in Treating Anesthesia-Induced Hypotension in Hypertensive Patients: Randomized Double-Blinded Study. Anesthesiol Pain Med. 26 août 2018;8(4).
28. Wang X, Shen X, Liu S, Yang J, Xu S. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. BioMed Res Int. 31 déc 2018;2018:1-14.
29. Daniel DB, Patrick B, Jacques D, Christian M, Didier C, Cesar A, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. N Engl J Med. 2010;362;9:11.
30. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, Singla S, Elpern E, Lateef O, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. SHOCK. 2010;33(4):6.
31. Puthenveetil N, Sivachalam S, Rajan S, Paul J, Kumar L. Comparison of norepinephrine and phenylephrine boluses for the treatment of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section – A randomised controlled trial. Indian J Anaesth. 2019;63(12):995.
32. Farhan M, Hoda M, Ullah H. Prevention of hypotension associated with the induction dose of propofol: A randomized controlled trial comparing equipotent doses of phenylephrine and ephedrine. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31(4):526.
33. Dhungana Y, Bhattarai B, Bhadani U, Biswas B, Tripathi M. Prevention of hypotension during propofol induction: A comparison of preloading with 3.5% polymers of degraded gelatin (Haemaccel®) and intravenous ephedrine. Nepal Med Coll J 2008 101 16-19. :4.
34. Soummer A, Langeron O. Conduite à tenir devant un état de choc. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2006;1(1):1-6.
35. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery: Anesth Analg. janv 2005;100(1):4-10.
36. SRLF. Recommandations internationales sur la prise en charge du sepsis et du choc septique : du neuf en 2016 [Internet]. SRLF. Disponible sur: <https://www.srlf.org/article/recommandations-internationales-prise-charge-du-sepsis-du-choc-septique-du-neuf-2016>
37. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. Anesth Réanimation. févr 2015;1(1):62-74.
38. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques - Noradrénaline [Internet]. ANSM Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé. 2021. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>

39. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Noradrénaline (tartrate) Aguetant 0,5 mg/mL (sans sulfites), solution pour perfusion [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0266117.htm>
40. Ricard J-D, Martin Y, Botcherby C, Villard S, Kalinowski H, Blivet A, et al. Relais des catécholamines en réanimation. *Réanimation*. mars 2011;20(2):138-42.
41. Le Roy C, Poiroux L, Guyon M. Projet CHIC : étude sur les relais de noradrénaline. *Oxymag*. sept 2016;29(150):27-30.
42. Genay S. Optimisation des montages de perfusion en anesthésie-réanimation : au travers d'expériences cliniques. Thèse Dr En Sci Médicam. 2014;220.
43. Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, Downey K, Ye XY, Carvalho JCA. Norepinephrine Intermittent Intravenous Boluses to Prevent Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Sequential Allocation Dose-Finding Study. *Anesth Analg*. juill 2017;125(1):212-8.
44. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de sant. Bonnes pratiques de préparation. 2007.
45. Tremblay M, Lessard MR, Trépanier CA, Nicole PC, Nadeau L, Turcotte G. Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions. *Can J Anesth Can Anesth*. mars 2008;55(3):163-7.
46. Velghe C, Genay S, Feutry F, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Stabilité de la noradrénaline conditionnée en poche et en seringue aux concentrations thérapeutiques usuelles. *Hopipharm*. 2016;1.
47. Tietje C, Brouder A, éditeurs. Q2(R1) - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*. Brill | Nijhoff; 2010. p. 1041-53.
48. Brossard D, Chedru-Legros V, Crauste-Manciet S. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Partie 1 : Préparations liquides. GERPAC, SFPC; 2013.
49. Tietje C, Brouder A, éditeurs. Q1A(R2) - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*. Brill | Nijhoff; 2010. p. 1041-53.
50. Tietje C, Brouder A, éditeurs. Q1B - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*. Brill | Nijhoff; 2010. p. 1041-53.
51. Anthony K, Wiencek C, Bauer C, Daly B, Anthony MK. No Interruptions Please: Impact of a No Interruption Zone on Medication Safety in Intensive Care Units. *Crit Care Nurse*. 1 juin 2010;30(3):21-9.
52. Kaushal G, Sayre BE, Prettyman T. Stability-indicating HPLC method for the determination of the stability of extemporaneously prepared norepinephrine parental solutions. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. janv 2012;35(18):2533-44.
53. Laschi A, Sehna N, Alarcon A. Container-Content Compatibility Studies: A Pharmaceutical Team's Integrated Approach. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2009;63(4):12.
54. Gilliot S, Masse M, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, Décaudin B, et al. Long-term stability of ready-to-use norepinephrine solution at 0.2 and 0.5 mg/mL. *Eur J Hosp Pharm*. mars 2020;27(e1):e93-8.
55. ANSM, Medline International France. URGENT : Information de Sécurité Information de Sécurité des Dispositifs Médicaux. 2021.

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

---

Je soussignée, **Margaux DELAMOTTE**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992). En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Delamotte', with a horizontal line drawn through it.

**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21709700

N° Thèse : 83

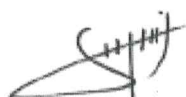
Nom et Prénom : Delamotte Margaux

Sujet : Préparation de seringues e noradrénaline prêtes à l'emploi, dosées à 5 mcg/mL, pour la prise en charge de l'hypotension artérielle induite par l'anesthésie.

Tours, le : 05/10/2021

Le Directeur de Thèse :

Pr. Antoine DUPUIS



Vu et Transmis :  
Le Doyen



Margaux DELAMOTTE	N°83
<b>TITRE DE LA THÈSE</b>  <b>PRÉPARATION DE SERINGUES DE NORADRÉNALINE PRÊTES À L'EMPLOI, DOSÉES À 5 MCG/ML, POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTENSION ARTERIELLE INDUITE PAR L'ANESTHÉSIE</b>	
<b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</b>  <p>La noradrénaline (NE) est utilisée pour prendre en charge l'hypotension artérielle induite par l'anesthésie (en bolus IV intermittents ou en perfusion continue). L'objectif principal de cette étude était de développer une méthode de dosage indicatrice de stabilité permettant le dosage des seringues de NE reconstituées au bloc opératoire (5 µg/mL, bolus en IV) en vue d'étudier leur fiabilité comparativement à celle obtenue à la pharmacie lors de la réalisation de préparations hospitalières prêtes à l'emploi, dosées à 5 µg/mL. L'objectif secondaire était d'étudier la stabilité physico-chimique des préparations réalisées au sein de la pharmacie.</p> <p>Concernant la méthode analytique, la linéarité a été démontrée (<math>r^2 &gt; 0.999</math>, résidus <math>&lt; 5\%</math>) de 0 à 20 µg/mL et les contrôles qualités effectués à 2.5, 5 et 20 µg/mL ont démontré la précision (RSD <math>&lt; 5.54\%</math>) et l'exactitude (biais 6.25%) de la méthode. Concernant les seringues reconstituées au bloc opératoire, la moyenne observée était significativement différente (<math>p=0.022</math>) de la moyenne théorique (5 µg/mL) et 68% des seringues reconstituées étaient en dehors du biais accepté (5 µg/mL <math>\pm 10\%</math>). En parallèle, aucune des seringues préparées à la pharmacie ne présentait une concentration en dehors du biais accepté et leur stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 28 jours.</p> <p>Les seringues reconstituées au bloc opératoire présentaient de très grandes variabilités alors même que la NE expose à des conséquences cliniques potentiellement graves en cas de dose infra-ou supra-thérapeutique. La mise en place d'une nouvelle approche de préparations hospitalières au sein de la pharmacie pourrait permettre de réaliser les préparations à l'avance et de réaliser un contrôle libératoire avant stockage dans les services d'anesthésie-réanimation contribuant ainsi à sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients et à libérer du temps soignant dans les services d'anesthésie-réanimation.</p>	
<b>MOTS-CLÉS :</b> Noradrénaline, bolus, validation de méthode, reconstitution, préparation hospitalière	
<b>JURY</b>  <div> Président : Pr. Nicolas ARLICOT, PU-PH, Pharmacien, CHRU de Tours et Faculté de Pharmacie de Tours </div> <div> Membres : Pr. Antoine DUPUIS, PU-PH, Pharmacien, CHU de Poitiers et Faculté de Pharmacie de Poitiers  Dr. Thomas KERFORNE, MCU- PH, Médecin, Service d'Anesthésie-Réanimation &amp; Médecine Péri-Opératoire, CHU de Poitiers  Dr. Philippe BRETON, PH, Pharmacien, Service de Pharmacie, CH de Blois </div>	
<b>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE</b>  05 octobre 2021, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Tours	