PERFORMANCES DE POUSSE-SERINGUES INTEGRANT LE REMIFENTANIL EN AIVOC

Jérôme Nadolny

REMERCIEMENTS

Premièrement, je tenais à remercier Corentin Lacroix pour avoir accepté de participer à mon travail malgré ses autres projets en cours. Tes conseils m'auront été d'une précieuse aide dans l'élaboration de celui-ci.

Merci également à Nicolas Poussou d'avoir accepté de suivre ce mémoire.

Merci aussi à Denis Frasca pour sa réactivité et ses réponses précises.

Merci aux techniciens des ateliers du biomédical du CHU de Poitiers pour avoir accepté de réviser les pousse-seringues d'AIVOC et pour le prêt de la balance de précision.

Merci à M. Douysset (Carefusion®) de m'avoir accordé le prêt du pousse-seringue Alaris®PK.

Merci à Marie-Claude lecomte et Véronique Abellard pour le temps qu'elles m'ont consacré.

Merci à Philippe, Catherine et Séverine pour leur gentillesse et leur patience à toutes épreuves.

Merci à mes parents, qui ont toujours eux confiance en moi, mais qui ne m'ont malheureusement pas transmis leurs dons pour l'orthographe.

Merci à ma femme d'avoir accepté de vivre cette vie pendant ces deux ans. Merci pour tes sacrifices « choup' ».

Merci à Enora et Malo pour avoir été gentils avec maman durant ces deux années. Promis, papa ne partira plus à l'école « où les malades font dodo».

Et enfin, merci à toute la promo 2012-2014. Quand je monterai les marches de Cannes pour mon premier long métrage, je penserai à vous. J'ai passé deux années formidables à vos côtés. J'ai fait de belles rencontres et j'espère que ces liens perdureront avec le temps. De toute façon, il reste encore plein de bières à découvrir au PLB !

« La façon de donner vaut mieux que ce qu'on donne »
Corneille, Le menteur, acte 1 scène 1

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION 1

2. RAPPELS 2

Modèle pharmacocinétique et constantes de transferts 2

L'industrie et l'AIVOC 3

Modèle de Minto 3

Composition d'un pousse-seringue AIVOC 4

Cadre législatif 4

Logiciel TivaTrainer® 5

3. MATERIELS ET METHODES 6

Objectifs 6

Critères de jugements 6

Matériel 6

Réglages des pousse-seringues 6

Modèle expérimental 7

Référence sur Tivatrainer® 8

Echantillonnage 8

Analyses statistiques 9

4. RESULTATS 10

Performance de la balance 10

Performance globale 10

Performance détaillée 12

Phases de Bolus B1 et B2 13

Phases de Plateaux P1, P2 et P3 15

Phases de décroissances D1 et D2 16

Performance globale corrigée 16

5. DISCUSSION 17

Analyse de l'étude 17

Limites de l'étude 20

Perspectives 20

6. CONCLUSION 21

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 22

ANNEXES 24

1. INTRODUCTION

L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC), dont les bases pharmacocinétiques ont été développées en 1968 [1], n'a cessé de se perfectionner durant ces vingt dernières années. Ce mode de perfusion reste à l'usage exclusif du bloc opératoire. Une multitude de travaux ont été effectués afin de déterminer les modèles pharmacocinétiques des médicaments d'anesthésie mais ceux-ci s'avèrent difficile à modéliser de manière optimale. L'ingénierie médicale a donc dû développer des algorithmes particuliers afin d'intégrer ces modèles dans des logiciels capables de piloter un pousse-seringue en mode AIVOC. D'abord expérimentaux, ces logiciels (Stanpump®, Stelpump®, Toolbox® entre autres) ont fait progressivement place à un modèle commercial estampillé du marquage CE et exclusif au propofol (Diprivan®) : le module Dirprifusor® (astra Zeneca) en 1997. Son usage était verrouillé par l'utilisation obligatoire de seringues en verre pré-remplies, exclusives à la marque. Parallèlement, se sont développés des dispositifs dit « ouverts », permettant de choisir le médicament, sa concentration, son modèle pharmacocinétique, son site d'action (plasmatique ou cérébral) et surtout permettant l'utilisation de seringue de marques et de volumes différents. Apparaissent alors l'orchestra® base Primea et Alaris®PK en 2003, suivi de l'injectomat Agilia® en 2008, perfusor®Space en 2009 et enfin Syramed® µSP6000 en 2010. Ces derniers proposent à la fois une administration de médicament en mode AIVOC mais permettent aussi une utilisation traditionnelle des pousse-seringues. Avec une offre diversifiée, les dispositifs en circulation se multiplient**,** et des dysfonctionnements commencent à apparaitre. Ils peuvent être d'origine matériel [2], mécanique [3] ou informatique [4][5][6]. La mise hors circulation de ces différents pousse-seringues et la mise à jour régulière des logiciels interpellent sur la fiabilité réelle de cette technique.

L'imprécision d'un modèle pharmacocinétique peut atteindre les 30% [7] (tableau 2). Compte tenu de cette erreur inhérente aux modèles, le praticien peut-il réellement se fier aux indications données par les modules d'AIVOC au travers de l'interface utilisateur?

Dans le but de répondre à cette question, nous avons décidé d'évaluer les performances des différents dispositifs proposant l'AIVOC disponibles sur le marché français. Il est retrouvé dans la bibliographie de nombreuses études comparant à posteriori, la performance d'un modèle pharmacocinétique avec des dosages in vivo. Cela permet de calculer le biais, l'imprécision et la variabilité d'un modèle par rapport à une population ciblée. D'autres études se sont attachées à tester les performances du Diprifusor®[8], des pousse-seringues intégrant le modèle de Marsh [9] ainsi que les variations de leurs performances lors d'une IRM [10]. Ces études étaient basées sur l'étude du volume de Propofol délivré à une cible définie et en un temps imparti. Notre étude observationnelle prospective va étudier les performances des pousse-seringues administrant le Rémifentanil avec le modèle pharmacocinétique de Minto, en les confrontant à des variations de cibles au site-effet en simulant un temps opératoire court. L'expérimentation de ce modèle in vitro nous permettra de recueillir une base de données composée de volumes administrés et de temps d'obtention des cibles pour les comparer à une référence simulée informatiquement par un logiciel de simulation pharmacocinétique: TivaTrainer® (www.eurosiva.eu). Cela nous permettra de définir un biais et une imprécision pour chaque pousse-seringue. Cette base de données nous permettra par la suite de déterminer la variabilité intra-individuelle inhérente à chaque module et de déterminer la performance de la reproductibilité des mesures.

2. RAPPELS

Il convient de rappeler certaines notions essentielles concernant l'AIVOC :

- Les modèles pharmacocinétiques et les constantes de transferts
- L'industrie et l'AIVOC
- Le modèle de Minto
- La composition d'un pousse seringue intégrant l'AIVOC
- Le cadre législatif et les normes relatives aux pousse-seringues

Une présentation du logiciel TivaTrainer® sera aussi proposée.

Modèle pharmacocinétique et constantes de transferts

Pour créer un modèle pharmacocinétique, il faut injecter, à des volontaires sains, une dose unique ou continue d'un médicament donné. Il est alors indispensable d'effectuer des prélèvements sanguins répétés de manière à doser la concentration, en temps réel, du produit dans l'organisme.
La multiplicité des mesures permet de déterminer une courbe poly-exponentielle expérimentale, dont les investigateurs vont tenter de se rapprocher le plus, avec une courbe de référence. Elles correspondent au temps de décroissance d'un médicament par rapport aux secteurs associés (V1, V2 ou V3). Les temps de passages de la molécule entre ces secteurs sont nommés constantes de transferts. Elles sont notées k, et déterminent la fraction de dose passant d'un compartiment à l'autre par unité de temps. Par exemple, si la micro-constante de diffusion d'un compartiment *i* vers un compartiment *j* (k_{ij}) est de 0.2/minute**,** cela signifie que 20% de la dose présente dans le compartiment i à l'instant t passera dans le compartiment *j* en une minute [11]. On peut ajouter à ces 3 secteurs, un quatrième (dont le volume est négligeable) nommé compartiment effet (compartiment « e »). Celui-ci correspond à l'organe ciblé par le médicament, dans notre cas, le cerveau. Il existe un temps de latence entre le passage du médicament du secteur V1 au site-effet du médicament. Ce temps, nommé hystérésis d'effet, est déterminé par le passage de la barrière hémato-encéphalique du médicament (k_{1e}), ainsi que par l'élimination du médicament vers l'extérieur (k_{e0}). Il est admis, que seule cette k_{e0} influence la cinétique du médicament dans ce compartiment [11]. Par ailleurs, cette k_{e0} peut être différente en fonction de son effet. Par exemple, la micro constante k_{e0} d'un effet hypnotique peut être différente de la k_{e0} spécifiant un effet hémodynamique [12]. Ces valeurs de k_{e0} peuvent être directement corrélées à des études les comparants au BIS ou à l'EEG ainsi qu'au « time to peak effect » (TTPE), ce qui aboutit à des travaux dont la k_{e0} peut être différente pour une même molécule (tableau 1).

	PROPOFOL	REMIFENTANIL
K_{e0}	0.2[13] 0.2-0.22[14] 0.459[15]	0.516[16] 0.924[17]

Tableau 1 : Comparaison des k_{e0} en fonction des études pharmacocinétiques

Associé à des modèles pharmacodynamiques, il est alors possible de prédire l'effet théorique d'un médicament donné. A l'inverse, il parait délicat d'administrer un médicament et de maintenir sa concentration cible (plasmatique ou au site-effet) : c'est le principe de l'AIVOC.

L'industrie et l'AIVOC

Les laboratoires ont la possibilité d'intégrer les modèles pharmacocinétiques de leurs choix parmi la bibliothèque des médicaments disponibles en mode AIVOC. Comme expliqué précédemment, l'analyse pharmacocinétique d'un médicament peut varier d'une étude à une autre, il est possible d'obtenir un modèle pharmacocinétique différent en fonction des travaux et des populations étudiés pour un même médicament. Les fabricants doivent donc informer les utilisateurs des modifications apportées. Par exemple, le pousse seringue Alaris®PK propose, pour le modèle de Schnider, une K_{e0} variable mais un « time to peak effect » constant de 1.6 min. En pratique, c'est une donnée à ne pas négliger. Le bolus initial pour compléter V1 sera plus élevé par rapport au même modèle intégré dans les pousse-seringues concurrents. Cette subtilité a déjà biaisé une étude précédente, les investigateurs n'ayant pas eu connaissance de cette modification [18][19].Par conséquent, l'utilisateur devra avoir une parfaite maîtrise du modèle pharmacocinétique intégré dans son dispositif d'AIVOC, ainsi que des valeurs découlées de micro-constantes et des volumes calculés, afin d'éviter tous risques pour le patient.
Il faut donc choisir un modèle pharmacocinétique en adéquation avec la population étudiée initialement (tableau 2) afin d'éviter tout risque de sur ou sous dosage. De plus, pour les patients obèses, le calcul de la masse maigre selon James est erroné pour de tels poids, entrainant des estimations de masses maigres négatives [20]. Afin de limiter ces erreurs, les fabricants ont bridé les Indices de Masse Corporelle à 42 kg/m² pour les hommes et 35 kg/m² pour les femmes.

MEDICAMENT	MODELE	n	AGE	POIDS	BIAIS	IMPRECISION	CO-VARIABLES
PROPOFOL	**MARSH** [21]	20	> 16 ans	> 30 kg	- 7%	18 %	poids
	SCHNIDER [15]	24	25 à 81 ans	44 à 123 kg	- 7 à -19%	8 à 19 %	Age, poids, masse maigre
REMIFENTANIL	**MINTO** [16]	65	20 à 85 ans	45 à 106 kg	- 15%	20%	Age, masse maigre
SUFENTANIL	**GEPTS** [22]	23	14 à 68 ans	47 à 97 kg	- 10% [23]	21% [23]	aucun

Tableau 2: Caractéristiques des populations, performances et co-variables des modèles pharmacocinétiques Cette liste, non exhaustive, représente les modèles pharmacocinétiques validés et utilisés dans les appareils à notre disposition sur le marché. On peut s'apercevoir du faible nombre de patients (n) dont découlent pourtant les modèles les plus utilisés en AIVOC. Leurs ranges respectifs imposent la plus grande prudence quant au choix de ces derniers.

Modèle de Minto

Crée en 1997, le modèle est composé de deux phases :

- **La création du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du Rémifentanil** [16] portant sur l'analyse de prélèvements sanguins chez 38 hommes et 27 femmes. Les conclusions identifient une variabilité en fonction de l'âge et du BMI, mais n'est pas fonction du sexe.
- **Les ajustements de doses en fonction de l'âge et du BMI** [24] en utilisant un logiciel de simulation (NONMEN). Des simulations ont été effectuées à 500 reprises pour identifier les modifications à apporter en fonction des variables.

Composition d'un pousse-seringue AIVOC

Les pousse-seringues utilisés correspondent tous au cahier des charges suivant [25]:

Un ordinateur intégré avec son logiciel, lui-même composé de sous-ensembles :

- **Une unité de calcul et de simulation pharmacocinétique**

Il détermine, en se fondant sur le modèle pharmacocinétique de l'agent choisit, le débit nécessaire pour atteindre la concentration fixée par le prescripteur. Il utilise alors l'historique de perfusion couplé aux équations du modèle. Ces programmes sont testés pour connaitre leurs performances [26].

- **Une unité de communication**,

Il transforme le débit souhaité en ordre compréhensible par l'appareil de perfusion. Il envoie, à des intervalles réguliers, des informations de contrôle pour savoir si la communication est toujours active. Si ce n'est pas le cas, l'appareil de perfusion s'arrête et envoie un message d'alerte à l'utilisateur.

Sa deuxième fonction est la récupération des données envoyées par l'appareil de perfusion. Ceci afin de prendre en compte toutes les alarmes, mais aussi de confirmer que le débit perfusé est celui souhaité.

- **Une unité d'affichage et d'interface avec l'utilisateur**

C'est la partie essentielle pour l'utilisateur. Elle doit être ergonomique pour permettre un paramétrage aisé et rapide du logiciel et doit afficher les données essentielles au pilotage de l'AIVOC.

Un appareil de perfusion dont les plages de débit varient entre 1 et 1200 ml/h.

Cadre législatif

Les pousse-seringues font partis des dispositifs médicaux inclus dans la classe 2b, à savoir qu'ils possèdent des risques potentiels élevés au même titre que les implants chirurgicaux à long terme.

Un dispositif médical est défini par le code de la santé publique (articles L 5211-1 et R 5211-1)

« *comme tout instrument, appareil […] y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabriquant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.* »

Ils doivent répondre à des normes bien précises telle que :

- **EN 60601-2-24** : relatives aux équipements électroniques médicaux
- **EN60601-1 / EN60601-1-1 / EN60601-1-2** : règles de sécurité, exigences de bases et performances essentielles de système électro programmable
- **NF S 90-251** : Caractéristiques de fonctionnement des pousse-seringues : « *la vitesse d'avancée du piston doit être fixée à ±1%, avec une limite d'erreur tolérée sur le débit délivré de ±3% lors de l'utilisation avec des seringues recommandées par le fabricant du pousse-seringue. La limite d'erreur tolérée sur le temps doit être de ± 0,50 % par rapport au temps affiché.* »
- **Directive des Dispositifs Médicaux CEE 93/42** : « *Les dispositifs médicaux ne doivent pas compromettre l'état clinique ni la sécurité des patients*. »

Les seringues utilisées sur ces dispositifs doivent elles aussi répondre à des normes :

- **ISO 7886-2** : seringues pour pousse-seringues mus par un moteur

Logiciel TivaTrainer®

Il s'agit d'un logiciel de simulation pharmacocinétique disponible sur internet[1] en utilisation gratuite mais limitée (20 essais de 30 minutes) ou en version payante (49€). Pour notre utilisation, seule la version d'essai a été utilisée. Il faut tout d'abord installer le logiciel avant de commencer la simulation. Il est alors possible de définir les caractéristiques de notre patient (âge, poids, taille, sexe, classe ASA) avant de choisir le modèle pharmacocinétique qui nous intéresse. Une bibliothèque de base est proposée dans la version gratuite mais peut être complétée par une base de données en ligne, en échange de la migration à la version complète. Une fois choisi, ce dernier nous est proposé soit en mode « par défaut », qui inclue les constantes et volumes de distribution du modèle initial, soit en mode « ajusté », sur lequel on pourra modifier certains des paramètres du modèle initial. Une fois le modèle expérimental programmé, il suffit de laisser glisser le curseur et de noter les temps et volume injectés comme le montre la figure 1.

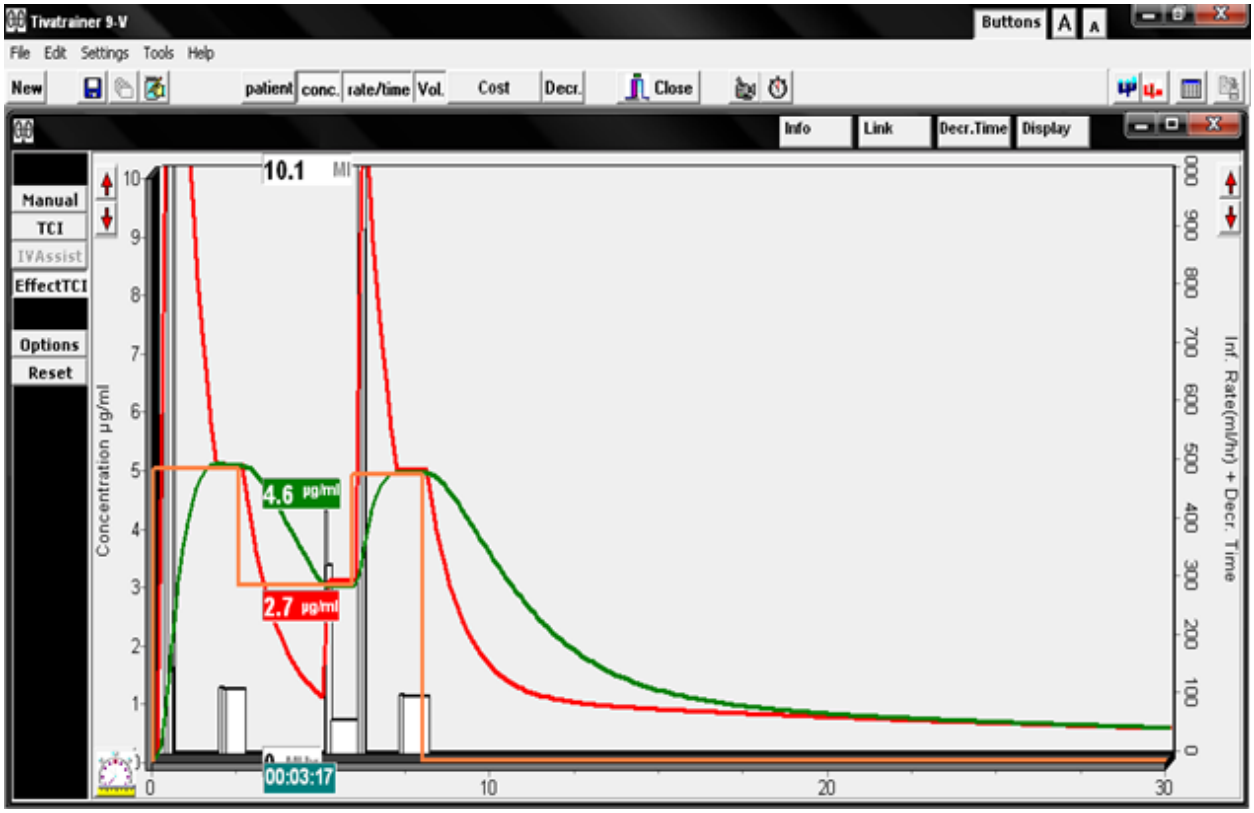


Figure 1: **Simulation avec TivaTrainer**
Abscisse : temps au temps *t* (hh :mm :ss) / **Ordonnées** : concentration au site-effet (ng/ml) / **Bleu** (abscisse) : temps au temps *t*
Vert : concentration au site effet au temps *t* / **Rouge:** concentration plasmatique au temps *t* **Blanc** (haut) : volume injecté au temps *t* en ml

[1] http://www.eurosiva.eu/tivatrainer/TTweb/TTinfo.html

3. MATERIELS ET METHODES

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de déterminer s'il existe une variabilité inter-individuelle entre des pousse-seringues intégrant un même modèle pharmacocinétique (Remifentanil – MINTO).

L'objectif secondaire va être de déterminer s'il existe des variations intra-individuelle dans les dispositifs testés.

Critères de jugements

Les critères de jugement seront les volumes injectés et les temps relevés pour obtenir les cibles programmées.

Matériel

Nous étudierons trois dispositifs de perfuseurs à objectif de concentration : la base Orchestra® Primea (Fresenius® kabi, Brézins, France), le pousse seringue Agilia® (Fresenius® kabi, Brézins, France) et l'interface Alaris®PK (Carefusion®, Voisins le Bretonneux, France).

Afin de pouvoir comparer efficacement les dispositifs, notre étude se limitera au modèle du Rémifentanil de Minto.

En effet, le modèle de Marsh, dû à des micro-constantes variables entre les études et intégrées par les constructeurs (notamment la K_{e0}), n'a pas été exploré. Pour le modèle de Schnider, la subtilité du pousse seringue Alaris®PK avec un TTPE constant de 1,6 minutes pourrait compromettre l'interprétation des résultats et l'utilisation optimale de TivaTrainer® en mode « ajusté ». Le modèle du Sufentanil (Gepts) est exclu du comparatif car le temps majoré que représentent les mesures (due à une K_{e0} basse) n'était pas en adéquation avec la durée de prêt du pousse-seringue Alaris®PK et à une utilisation moins courante (voire inexistante) par rapport à celle de Minto sur le CHU de Poitiers.

Réglages des pousse-seringues

La base Primea® (Bloc vasculaire 6 – version logiciel V3.2J) et l'Agilia® (bloc gynéco-obstétrique 2 – version logiciel V4.3E) ont été vérifiées par l'atelier biomédical du CHU de Poitiers avant de débuter les mesures. Le pousse seringue Alaris®PK (version logiciel V4) avait été révisé par le constructeur avant l'expédition. Les débits maximum étaient paramétrés à 1200ml/h. La bonne concordance du type de seringue utilisée sur le dispositif a fait l'objet d'une vérification à chaque mesure. Les données patient ont été scrupuleusement programmées à l'identique. Chaque seringue était purgée mécaniquement avec 2 ml de solution afin d'éviter les temps de latence à l'injection du bolus initial [27].La concentration du Rémifentanil (50 µg/ml) était elle aussi vérifiée lors de la programmation des pousse-seringues.

Modèle expérimental

Afin de comparer les pousse-seringues en notre possession, nous avons dû élaborer un modèle expérimental capable d'explorer les performances de calcul des logiciels des différents fabricants. Pour cela, nous avons fait varier les concentrations au site-effet du Rémifentanil (ng/ml) selon un schéma simple et résumé dans la figure 2. Toutes les cibles du Rémifentanil ont été choisies en adéquation avec une pratique clinique [28]. Après avoir réglé une cible au site-effet à 5 ng/ml (modélisant une séquence d'induction –B1), un temps de plateau était observé (P1). Au bout d'une minute, celle-ci était programmée à 3 ng/ml (temps d'attente – D1). Un nouveau temps de pause était maintenu (P2). Par la suite on réglait à nouveau une concentration de 5 ng/ml (simulant l'incision – B2) avant d'entamer une phase comparable à une phase de réveil (D2), ou la cible était réglée à 0, précédée d'une dernière phase en plateau d'une minute (P3). On relevait alors le temps pour arriver à une cible à 1 ng/ml, ce qui correspond à une concentration usuelle de reprise de ventilation spontanée pour le Rémifentanil. Les phases de plateau duraient une minute pour permettre à l'opérateur de régler le nouvel objectif à atteindre. Les cibles au site-effet ont été définies comme strictement égale à 5 ng/ml, 3 ng/ml et 1 ng/ml. Etant donné que le pousse-seringue Agilia® propose des données avec une précision au centième de nanogramme, les cibles affichées à l'écran étaient arrondies par défaut au dixième de nanogramme. Par exemple, une cible observée à 4,99 ng/ml était arrondie à 4,9 ng/ml.

Le patient type de notre étude était inclus dans les limites physiques du modèle de Minto. C'était un homme, âgé de 40 ans, mesurant 170 cm pour un poids de 70 Kg. Cela représentait un BMI de 24,2 kg/m².

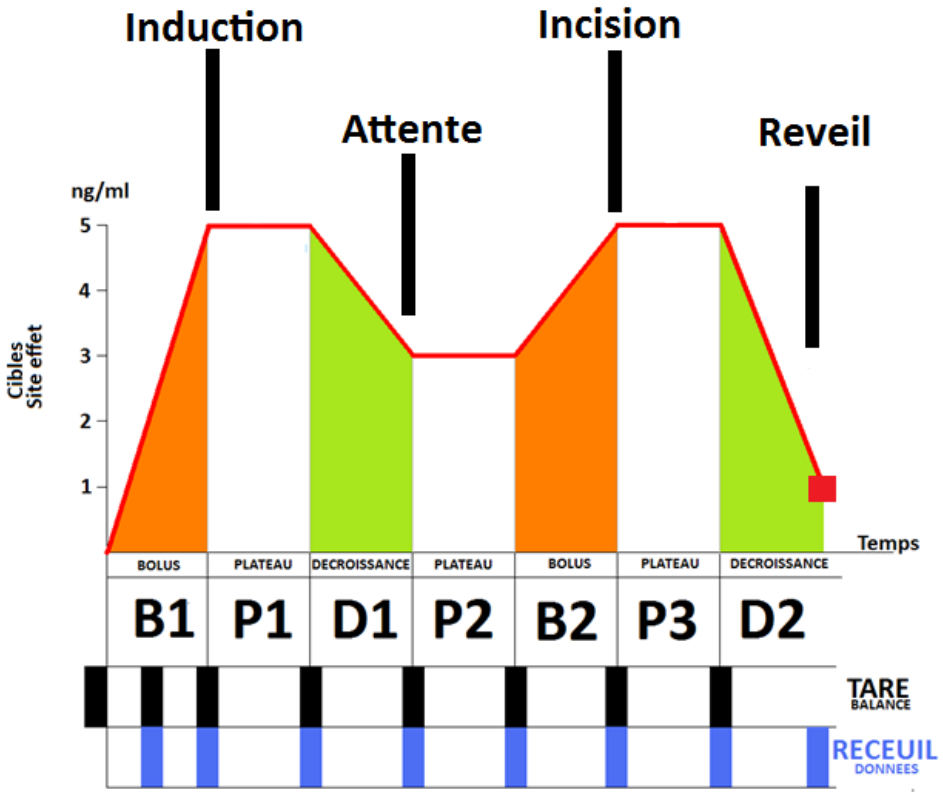


Figure 2: Variations des cibles au site effet pour le Rémifentanil (ng/ml) en fonction du temps.
Phases de bolus : B1 (induction) et B2 (incision)
Phases de plateau : P1, P2 et P3 (durée : 1 minute)
Phases de décroissance : D1 (attente) et D2 (réveil)

Les paramètres mesurés concernent :

- **Les volumes injectés**, qui ont été relevés à l'aide d'une balance précise (Mettler PM600 /0.01g-600g), calibrée et stabilisée [29].Sur celle-ci était disposé un contenant en verre hermétique (afin de diminuer les risques d'évaporation lors des mesures), et relié à une seringue BD Plastipak™ (BD, le Pont-de-Claix, France) de 60 ml, par l'intermédiaire d'une tubulure adaptée de 1,5 m et d'une aiguille de 18G X 40mm. Une prise d'air était aussi disposée au travers du bouchon du contenant afin de limiter les surpressions à l'intérieur de celui-ci, de manière à diminuer le risque de mise en alarme pour occlusion du dispositif. La seringue était complétée à 20 ml de solution et le flacon de recueil pouvait contenir 20 ml.

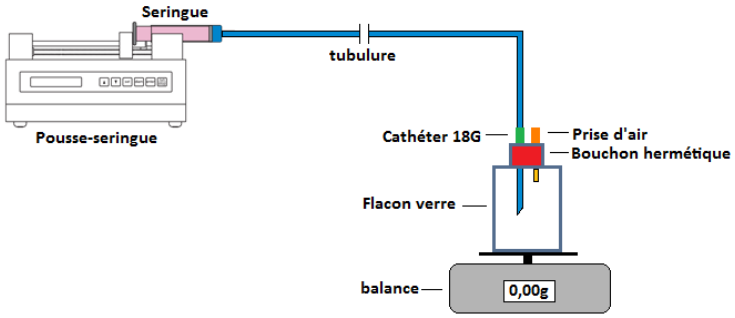


Figure 3: Schématisation du montage expérimental

L'injectât était de l'eau pour préparation injectable (EPPI). Par conséquent, via le poids relevé sur la balance nous avons pu déterminer le volume injecté par la correspondance avec la masse volumique de l'eau à savoir 1 tonne/m^3 soit 1g/ml. La balance était tarée au début de la mesure, et avant le début de chaque phase de notre modèle expérimental comme identifié sur la figure 2. Lors des phases de bolus, la tare était effectuée après l'écoulement complet du volume de bolus puis lorsque la cible définie était atteinte. Les volumes étaient additionnés pour obtenir le total en fin de simulation. Les volumes totaux d'injectât affichés par l'interface utilisateur en fin de simulation était eux aussi relevés pour comparaison à posteriori avec notre système de mesure par balance.

- **les temps**, avec une précision à la seconde et convertis en min^{-1}, qui ont été relevés à l'aide d'un chronomètre (Samsung® Galaxy note 2).

Référence sur Tivatrainer®

Afin d'obtenir une référence pour permettre une comparaison de la performance des dispositifs, le même modèle expérimental a été simulé par le logiciel de simulation TivaTrainer®. Le modèle pharmacocinétique utilisé était le même que celui intégré aux pousse-seringues (Minto) ainsi que la concentration simulée de Rémifentanil à 50 µg/ml.

Echantillonnage

Devant le peu de données bibliographiques à ce sujet, chaque mesure a été effectuée à 20 reprises pour chacun des trois pousse-seringues.

Analyses statistiques

Les données paramétriques ont été exprimées en médiane et interquartiles [25% – 75%] Les tests de significativité utilisaient un test de Mann-Whitney. Une valeur de $p<0.05$ était considérée comme statistiquement significative. Le coefficient de corrélation de Pearson a aussi été utilisé. Nous avons étudié les performances des pousses-seringues par analyse des données à posteriori et comme décrit par Varvel en 1992 [30]. Ainsi, pour la Xième phase (x), chez laquelle Ni mesures de paramètres (volume et temps) ont été recueillies on peut calculer :

- **La Performance Error** à la Nième mesure du paramètre

PExn= $\frac{(\text{PARAMETRE mesuré} - \text{PARAMETRE référence})}{\text{PARAMETRE référence}}$ x 100 ou $\text{PARAMETRE}_{\text{mesuré}}$ est la valeur relevée au temps *t* de notre modèle expérimental et $\text{PARAMETRE}_{\text{référence}}$, la valeur simulée au temps *t* sur TivaTrainer®.

Cela correspond au calcul de l'erreur du paramètre mesuré par rapport à notre référence

- **La Median Performance Error**

MDPEx= Median (PExn, n=1, …, Ni): Correspond à la mesure du biais, positif ou négatif que représente le sens de la PE

- **La Median Absolute Performance Error**

MDAPEx= Median (I PExn I, n=1, …, Ni): Importance de la Performance Error, aussi appelée imprécision d'un paramètre.

- **Le Wobble**

Wobble= Median (I PExn – MDPEx I, n=1, Ni): Variabilité intra-individuelle de la PE, donc l'oscillation des paramètres mesurés correspondant à la performance de la reproductibilité.

Les données relevées ont été saisies et traitées sur Excel® (Microsoft® Office 2007), avec le logiciel Medcalc[2] (box-plots) et le site BiostaTGV [3](utilisant des commandes du logiciel R permettant d'effectuer des tests statistiques en ligne).

[2] www.medcalc.org
[3] marne.u707.jussieu.fr/biostatgv

4. RESULTATS

Nous avons déterminé le degré de validité de notre système de mesure des volumes par balance avant de calculer la performance globale des dispositifs. Ensuite, toutes les phases de notre modèle expérimental ont été analysées afin d'identifier s'il existait des divergences par rapport à notre référence. Enfin, nous avons calculé un ajustement des performances en excluant certains paramètres afin de calculer la performance globale corrigée. MDPE et MDAPE guident l'interprétation de nos résultats par rapport à la variabilité inter-individuelle, le wobble étant le reflet de la variabilité intra-individuelle.

Performance de la balance

Nous avons comparé les biais, précisions et variabilités de notre balance en comparant le volume affiché sur le pousse-seringue en fin de simulation avec celui relevé lors de nos mesures (tableau 3). Nous avons utilisé ici la méthode telle que décrite par Varvel et al.

	MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
Primea	- 2,89	3,18	1,11
Agilia	-1,01	1,13	0,66
Alaris PK	0,29	1,45	1,6

Tableau 3 : Performance de la balance comparée aux indications de fin de perfusion des dispositifs.

Performance globale

Tout d'abord, nous avons pu établir des cordonnées de points pour chacune des 20 mesures effectuées en les appliquant à des courbes temps/volume (figures 5a, 5b et 5c) tout au long du modèle expérimental. La référence TivaTrainer® était elle aussi représentée. Nous avons alors pu fusionner les courbes en une même figure en utilisant les médianes des coordonnées (Figure 4).

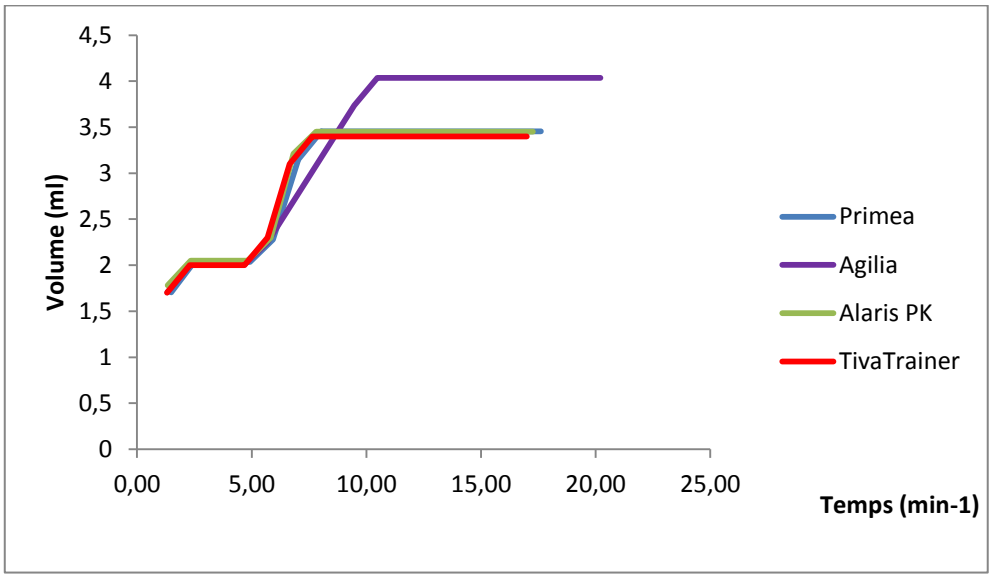
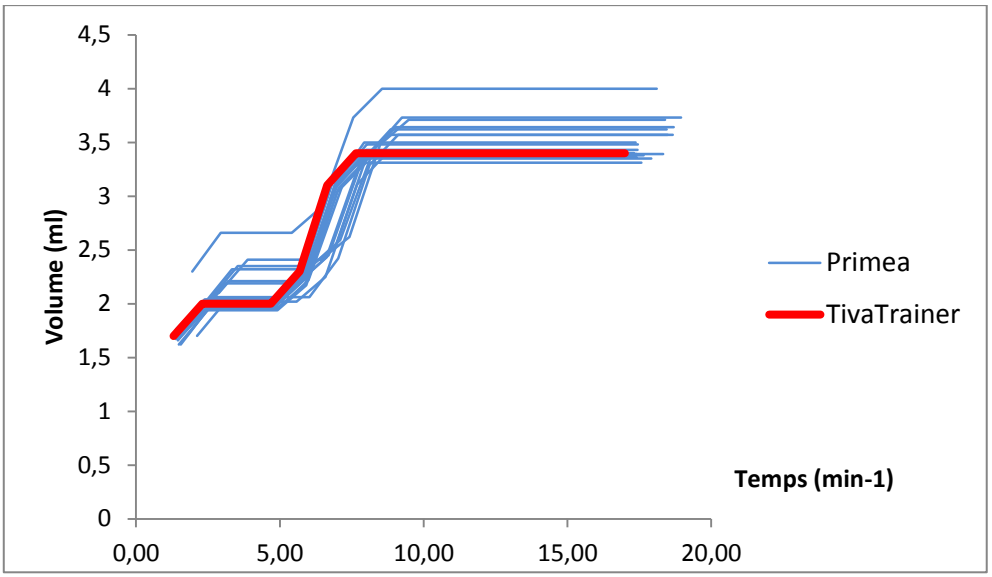
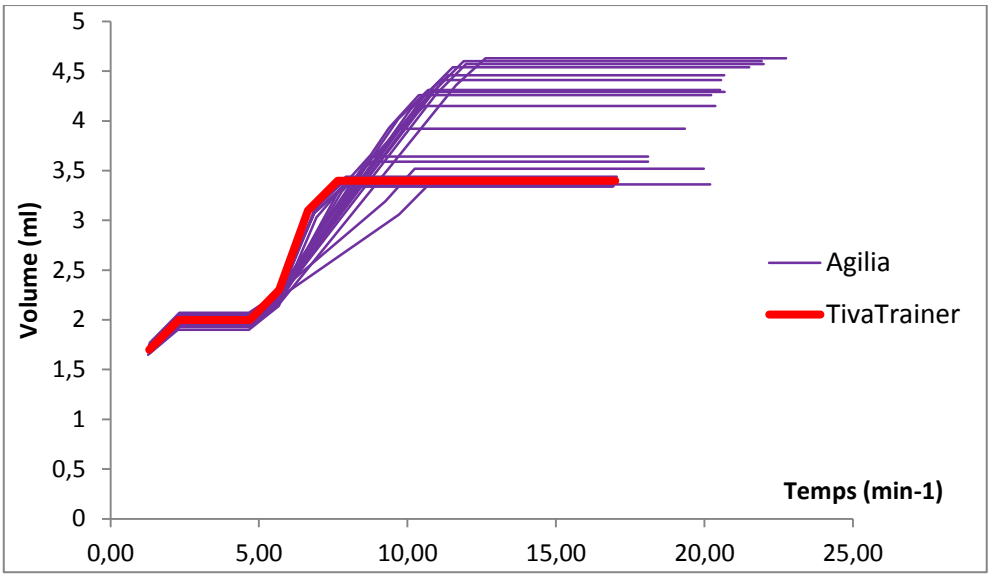
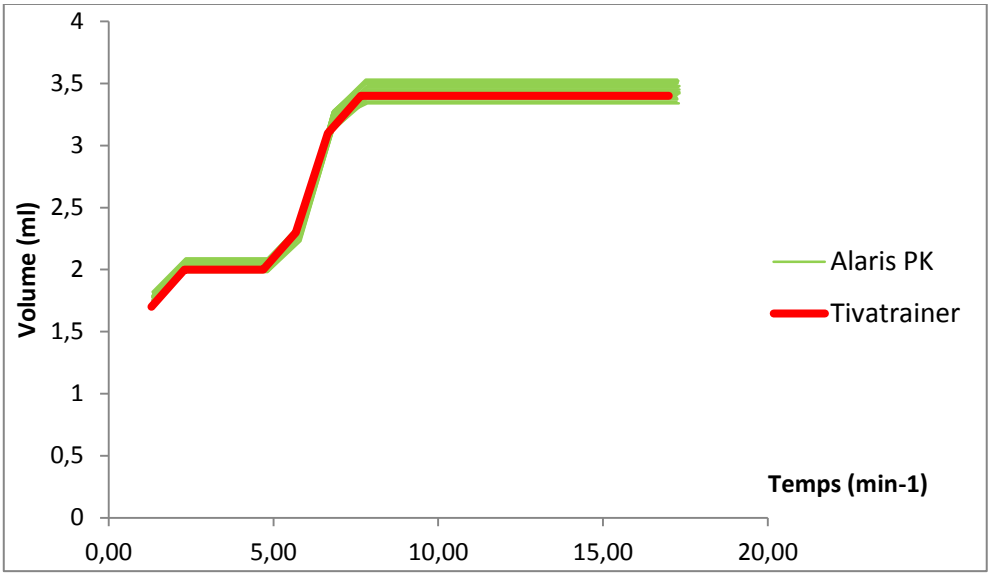


Figure 4: Comparaison des médianes des coordonnées avec la référence TivaTrainer.







Figures 5a (Primea®), 5b (Agilia®) et 5c (Alaris® PK) : Courbes des coordonnées temps/volume pour les 20 mesures effectuées pour chaque pousse-seringues avec représentation de la référence TivaTrainer®.

Afin de déterminer la performance globale de chaque dispositif, nous avons calculé le biais, l'imprécision et la variabilité intra-individuelle. Comme précédemment, la performance globale a été calculée en tenant compte des temps et volumes relevé en fin de simulation et comparée à notre référence selon la méthode de Varvel et al.

		MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
Primea	Volume	0,9	2,4	2,2
	Temps	3,3	3,3	1,4
Agilia	Volume	22,1	22,1	13,7
	Temps	19	19	8,8
Alaris PK	Volume	1,5	1,5	1,6
	Temps	1,7	1,7	0,1

Tableau 4 : Performances globales des volumes et temps en fonction des dispositifs testés

Les volumes et les temps recueillis surestimaient la référence simulée sur TivaTrainer®. Donc, PE = I PE I et par conséquent MDPE = MDAPE.

Dans la suite de ce travail nous n'évoquerons que le biais (MDPE) et le Wobble. L'imprécision est admise comme strictement égale à la valeur absolue du biais. Elle sera précisée si nécessaire.

Le coefficient de corrélation volume/temps en fin de simulation pour les pousse-seringues Primea®, Agilia® et Alaris®PK était respectivement de 0,68, 0,89 et -0,23.

Performance détaillée

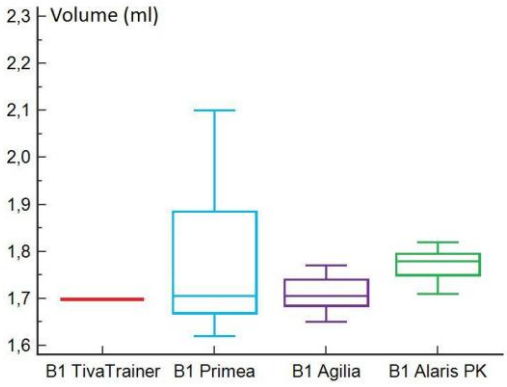
Nous avons donc étudié notre modèle expérimental en analysant en détail toutes les phases de celui-ci. Nous avons utilisé les données brutes recueillies lors de nos mesures (annexe 1[4]) pour les représenter graphiquement via des boîtes à moustaches (box-plots). Elles ont aussi été comparées à notre référence au temps *t* pour identifier le biais, l'imprécision et la variabilité intra-individuelle pour chaque phase.

Pour rappel, il n'y a pas d'études de volume en D1 et D2 car lors de ces périodes le pousse-seringue stoppe l'injection et le logiciel calcule le temps d'arrêt pour obtenir la cible définie. Aussi, il n'y a pas d'études de temps pour les phases de plateau P1, P2 et P3 car elles durent toutes une minute.

[4] Annexe 1: Page I, II, III et IV

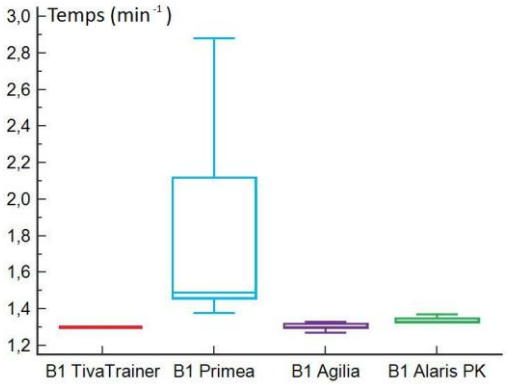
Phases de Bolus B1 et B2

- **Phase B1**



		MDPE (%)	WOBBLE (%)
B1 V	Primea	0,3	2,9
	Agilia	0,3	1,5
	Alaris PK	4,7	1,2

Figure 6a : Volume nécessaire pour obtenir une cible de 0 à 5 ng/ml simulant l'induction (B1). Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais et variabilité intra-individuelle durant cette phase.



		MDPE (%)	WOBBLE (%)
B1 T	Primea	14,7	6,4
	Agilia	1,3	1,3
	Alaris PK	2,6	0

Figure 6b : Temps nécessaire pour obtenir une cible de 0 à 5 ng/ml simulant l'induction (B1). Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais et variabilité intra-individuelle durant cette phase.

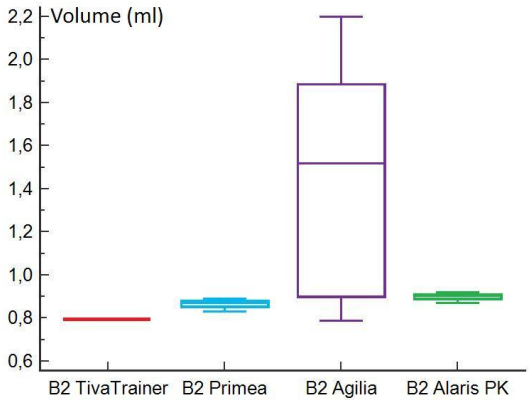
- **Quelques précisions concernant Primea® - B1 :**

Tous les bolus ont été administrés en 10 secondes. Dans 35% des cas, la cible définie à 5 ng/ml n'est pas atteinte alors que le volume de bolus initial est délivré. Nous avons obtenu des volumes initiaux de 1,68 ml [1,67 - 1,7], pour une référence simulée de 1.7 ml. La concentration plasmatique était soumise à un surdosage habituel en mode de cible cérébrale, mais nous avons pu observer une décroissance aléatoire de cette cible plasmatique en deçà des 5ng/ml, pour s'équilibrer à 4,9 ng/ml. Devant l'absence d'atteinte de la cible cérébrale programmée, le pousse seringue se remettait en fonctionnement à débit constant, pour administrer un volume additionnel permettant alors l'obtention de l'objectif. Les volumes supplémentaires administrés oscillaient entre 0.2 et 0.7 ml, avec une médiane de 0,28 ml [0,22 - 0,38]. Il était alors possible de comparer si l'injection d'un volume additionnel influe sur la performance (tableau 5). Le coefficient de corrélation de Pearson temps/volume pour le dispositif Primea® était de 0,79 lors de cette phase B1. Nous pouvons signaler qu'aucune des mesures présentant l'injection d'un volume additionnel n'était précédée d'une injection de volume initial insuffisant.

PRIMEA B1 V	MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
VI	- 1,5	1,8	1,2
VI + VA	0,3	2,9	2,9
p	0,03	0,06	0,01

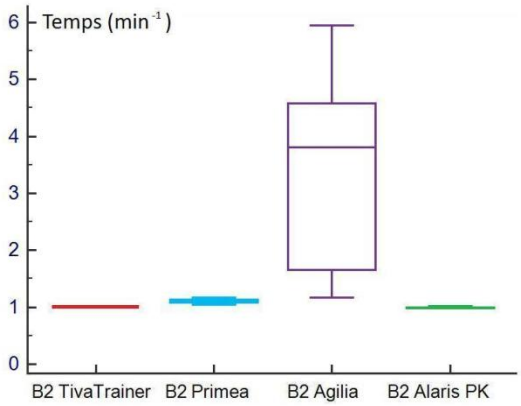
Tableau 5: Etude de significativité ente les volumes injectés initialement (VI) et la somme des volumes initiaux et additionnels (VI + VA) sur la performance du volume administré en phase B1.

- **Phase B2**



		MDPE (%)	WOBBLE (%)
B2 V	Primea	8,7	1,3
	Agilia	90	61,9
	Alaris PK	13,1	1,9

Figure 7a : Volume nécessaire pour obtenir une cible de 3 à 5 ng/ml simulant l'incision (B2). Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais et variabilité intra-individuelle durant cette phase.



		MDPE (%)	WOBBLE (%)
B2 T	Primea	13,8	3,4
	Agilia	294	125
	Alaris PK	2,6	0,9

Figure 7b : Temps nécessaire pour obtenir une cible de 3 à 5 ng/ml simulant l'incision (B2). Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais et variabilité intra-individuelle durant cette phase.

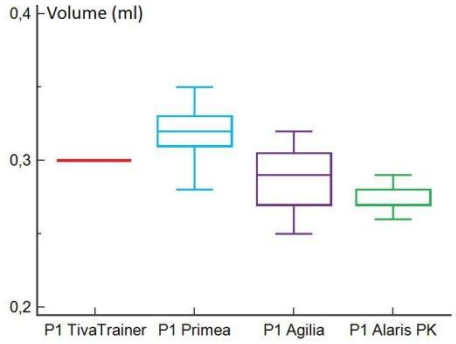
- **Quelques précisions concernant Agilia® - B2 :**

Tous les volumes ont été injectés en 30 secondes avec des paliers de débits à 10 et 20 secondes. Dans 60% des cas, la cible définie à 5 ng/ml n'était pas atteinte suite à l'injection du bolus initial. Le même phénomène de stagnation plasmatique en dessous de 5 ng/ml était observé. Le volume initial pour obtenir une concentration de 5 ng/ml simulé sur TivaTrainer® était de 0.8 ml. Les données recueillies faisaient état d'un volume de 0,89 ml [0,84 - 0,9].Les volumes additionnels administrés oscillaient entre 0.28 et 1.34 ml suivant les cas, avec une médiane de 0.9 ml [0,7 - 1,10]. A l'instar de la base Primea®, nous avons pu comparer l'évolution du biais et de l'imprécision avec et sans ce volume supplémentaire (tableau 6). Le coefficient de corrélation de Pearson temps/volume pour le dispositif Agilia® était de 0,88 lors de cette phase B2. Il est à noter que, ici aussi, aucune des mesures présentant l'injection d'un volume additionnel n'était précédé d'un dysfonctionnement tant dans l'administration des volumes que dans les temps d'obtention des cibles.

AGILIA B2 V	MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
VI	11,3	11,3	2,5
VI + VA	90	90	61,9
p	0,001	0,001	9.10^{-8}

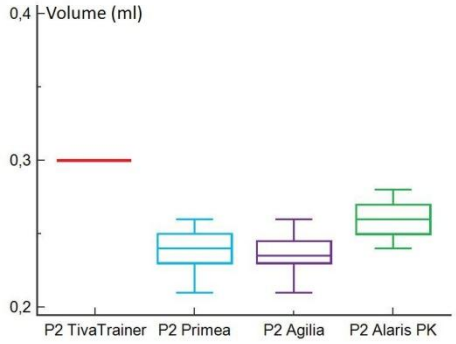
Tableau 6: Etude de significativité ente les volumes injectés initialement (VI) et la somme des volumes initiaux et additionnels (VI + VA) sur la performance du volume administré.

Phases de Plateaux P1, P2 et P3



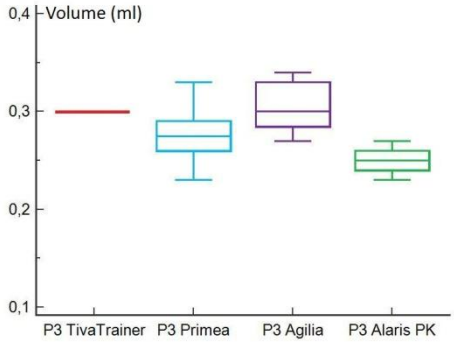
		MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
P1	Primea	6,7	6,7	3,3
	Agilia	-3,3	5	5
	Alaris PK	-10	10	3,3

Figure 8a : Volume nécessaire pour maintenir la cible à 3 ng/ml durant la phase de plateau P1 (durée 1 minute). Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais, imprécision et variabilité intra-individuelle durant cette phase.



		MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
P2	Primea	-20	20	3,3
	Agilia	-21,7	21,7	1,7
	Alaris PK	-13,3	13,3	3,3

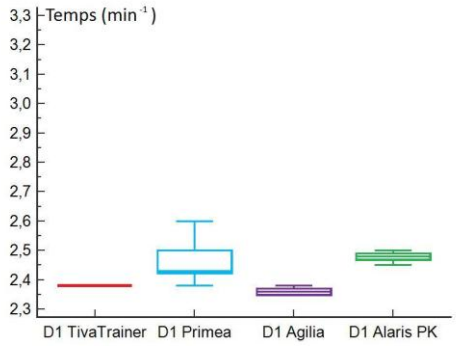
Figure 8b : Volume nécessaire pour maintenir la cible à 3 ng/ml durant la phase de plateau P2 (durée 1 minute). Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais, imprécision et variabilité intra-individuelle durant cette phase.



		MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
P3	Primea	-8,3	10	5
	Agilia	0	6,7	6,7
	Alaris PK	-16,7	16,7	3,3

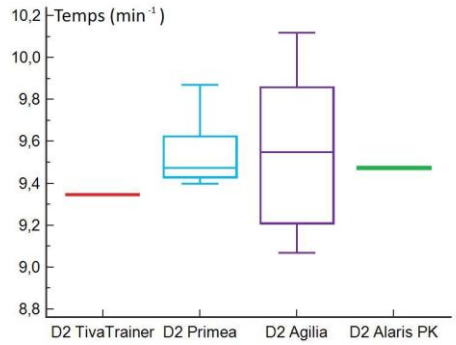
Figure 8c : Volume nécessaire pour maintenir la cible à 3 ng/ml durant la phase de plateau P3 (durée 1 minute). Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais, imprécision et variabilité intra-individuelle durant cette phase.

Phases de décroissances D1 et D2



		MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
D1	Primea	2,1	2,1	1,4
	Agilia	-1,0	1,0	0,3
	Alaris PK	4,2	4,2	0,7

Figure 9a : temps nécessaire pour obtenir une cible de 5 à 3 ng/ml. Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais, imprécision et variabilité intra-individuelle durant cette phase.



		MDPE (%)	MDAPE (%)	WOBBLE (%)
D2	Primea	1,3	1,8	0,8
	Agilia	2,1	2,9	3,3
	Alaris PK	1,2	1,2	0,2

Figure 9b : temps nécessaire pour obtenir une cible de 5 à 1 ng/ml. Ces données sont comparées à la référence pour obtenir biais, imprécision et variabilité intra-individuelle durant cette phase.

Performance globale corrigée

En ayant supprimé toutes les phases incluant l'injection d'un volume additionnel en B1 (Primea®) ou B2 (Agilia®), nous pouvions obtenir la performance globale corrigée et observer si la suppression de celles-ci influençaient significativement notre performance globale.

		MDPE (%)			MDAPE (%)			WOBBLE (%)		
		initial	Corrigé	p	initial	Corrigé	p	initial	Corrigé	p
Primea	Volume	0,9	**- 0,59**	0,1	2,4	**0,88**	0,1	2,2	**0,59**	0,01
	Temps	3,3	**2,45**	0,1	3,3	**2,45**	0,1	1,4	**0,29**	<0,01
Agilia	Volume	22,1	**-0,29**	0,01	22,1	**1,47**	0,01	13,7	**1,32**	<0,01
	Temps	19,0	**0,29**	0,02	19	**0,29**	0,02	8,8	**0,69**	0,01
Alaris PK	Volume	1,5	**1,5**		1,5	**1,5**		1,6	**1,6**	
	Temps	1,7	**1,7**		1,7	**1,7**		0,1	**0,1**	

Tableau 7 : Résumé de la performance globale des dispositifs en incluant (initial) et en excluant (corrigé) les mesures présentant l'injection d'un volume additionnel. Les données de l'Alaris®PK ne sont pas corrigées car il n'y a pas eu de phase de ce type lors des mesures.

5. DISCUSSION

Analyse de l'étude

Intéressons-nous tout d'abord à notre méthode de recueil des volumes par balance. Il est admis qu'une variation de ± 3% au niveau des volumes administrés est jugé satisfaisante (norme NF S 90-251). Avec un biais toujours inférieur à 3% (tableau 3), on peut s'assurer de la validité de notre système de mesure et donc, des résultats fournis.

Il existe une **variabilité inter-individuelle** dans les dispositifs administrant le Rémifentanil en mode AIVOC. La norme internationale iso 5358 :1992, relative aux appareils d'anesthésie par inhalation à débit continu en utilisation chez l'homme, expose le fait qu'un biais inférieur à 20 % entre la concentration administrée des halogénés et la concentration affichée est cliniquement acceptable. Dans son étude sur le Diprifusor®, Glen admet que l'on peut faire un parallèle entre les données des évaporateurs avec ceux de l'AIVOC [31]. C'est pour cette raison que le modèle pharmacocinétique de Minto est acceptable en pratique clinique malgré un biais avoisinant les -15% (tableau 2). Cependant, il n'existe pas de données dans la bibliographie concernant des données de performances à respecter au sujet des pousse-seringues en AIVOC. En se fixant une limite de ±3%, comme le stipule la norme NF S 90-251, les dispositifs Primea® et Alaris®PK possèdent des performances tout à fait acceptables dans notre modèle expérimental. Cependant le pousse-seringue Agilia® fait état de performance inférieure dans le cadre de notre étude.

Avec une grande **variabilité intra-individuelle**, ce dispositif met en avant une composante qui était jusque-là inconnue : le fait que pour un patient identique en tout point, et avec des cibles programmées strictement équivalentes, un même dispositif peut administrer différemment le Rémifentanil. Une telle variabilité avait déjà été observée par Shafer et al. [26] mais cela concernait le fentanyl. Il préconisait d'utiliser sa méthode d'exploration de logiciel pour tester les performances des pousse-seringues. La littérature ne fait pas objet de comparaison de dispositifs d'AIVOC avec le Rémifentanil comme nous l'avons fait ici. En explorant en détail les phases et leurs résultats, nous pouvons observer que ce sont certaines étapes précises qui biaisent la performance globale des pousse-seringues testés.

Tout d'abord **les phases de bolus**. En effet, nous pouvons observer un même phénomène sur la base Primea® et sur le pousse-seringue Agilia®. Cela consiste en l'administration d'un bolus initial pour atteindre la cible de 5 ng/ml suivie dans plus d'une fois sur trois (après un surdosage plasmatique habituel en utilisation au site-effet) d'une stagnation de cette cible plasmatique en deçà des 5 ng/ml empêchant alors le passage de la cible cérébrale à l'objectif demandé. En effet, afin d'obtenir la cible cérébrale programmée, la concentration plasmatique doit toujours être égale à la concentration au site-effet afin de permettre le passage de la molécule à travers la barrière hémato-encéphalique, appelé hystérésis d'effet. Devant la non atteinte de l'objectif programmé, le logiciel ordonnait l'injection d'un volume additionnel à faible débit permettant enfin l'obtention de la cible plasmatique et donc, de la cible cérébrale. Les volumes initialement administrés sont compatibles avec une utilisation courante sans risque de surdosage pour le patient (tableau 5 et 6). Le volume additionnel n'est que la résultante d'une élimination rapide du Rémifentanil en lien avec une demi-vie contextuelle courte. Cette composante, intégrée dans le logiciel, provoque l'ajout de ce volume compensatoire. Ces volumes additionnels augmentent le biais et la variabilité de manière significative lors des phases B1 ou B2(tableau 5 et 6). Ils sont aussi corrélés à l'augmentation des temps de simulation provoquant une altération de la performance globale des dispositifs en question. Nous nous sommes questionnés afin de

savoir si notre méthode consistant à arrondir les données fournies par le pousse-seringue Agilia® au dixième de nanogramme aurait pu biaiser le relevé de nos mesures en phase B2. En observant les données de phase B1 (MDPE : 0,3% et Wobble : 1,15%), il apparait que la précision du pousse-seringue Agilia® est en adéquation avec notre référence, confirmant notre méthode d'estimation des temps d'obtentions des cibles arrondis par défaut au dixième de nanogramme et infirmant donc une erreur d'estimation des paramètres relevés pour la phase B2. Par ailleurs, le dispositif Alaris®PK possède une tendance au surdosage systématique en B1 (MDPE 4,7%) et en B2 (MDPE 13,1%).

Pour tous les dispositifs, les **phases de plateaux** ont tendance à sous évaluer les volumes par rapport à notre référence en P2 (figure 8b). Cela est dû à la compliance du système (seringues et tubulures) à amortir la pression exercée par le bras mécanique. Cela diminue donc le volume mesuré au moment de la tare et répond à la loi de Poiseuille. Aussi, ce phénomène explique le surdosage permanent des volumes en B2. En effet, au volume de bolus délivré s'ajoute le volume résiduel de P2 ne s'étant pas écoulé entièrement.

Enfin, **les phases de décroissance** ne sont que l'expression de l'historique des phases précédentes. En effet, l'allongement des temps de ces périodes est lié avec les simulations incluant l'ajout d'un volume additionnel, malgré une demi-vie contextuelle courte du Rémifentanil.

En omettant toutes les mesures comprenant l'injection d'un volume additionnel, nous obtenons des performances corrigées parfaitement compatibles avec une pratique clinique (tableau 7) pour tous les dispositifs. Tout comme Alaris®PK, la base Primea® présentait déjà des performances acceptables. La supression des mesures présentant une phase allongée en B1 n'améliore pas significativement la performance, mais uniquement la variabilité intra-individuelle. Par contre, le même type de supression lors des phases prolongées en B2 améliore significativement les performances du pousse-seringue Agilia® et nous interpelle sur l'origine de telles variations. Avec des volumes toujours en adéquation avec notre référence simulée (et confirmé par les résultats de performance de notre balance), nous excluons des dysfonctionnements mécaniques des appareils. Par déduction, nous pouvons supposer que la variabilité de nos mesures est inhérente aux logiciels intégrés aux dispositifs d'AIVOC. La littérature fait part de logiciels capables de tester les performances des pousse-seringues spécialement dédiés à l'AIVOC (ASYS : Anaesthesia synchronisation software) [32] et d'en améliorer les dysfonctionnements [33]. Malheureusement, ces logiciels ont été créés en 2009 et par conséquent, après la mise sur le marché des dispositifs testés. En 1998, l'article de Gepts [34] stipule qu'il est impossible d'intégrer efficacement un modèle pharmacocinétique dans un appareil de perfusion car ce dernier est limité par des performances mécaniques ne permettant pas l'administration correcte des débits calculés. Les algorithmes intégrés ne sont que des listes d'instructions qui contrôlent le débit pour obtenir une référence la plus proche de l'objectif programmé par l'opérateur. Cette idée est de nouveau reprise par Mertens et al. [35] en 2003, qui insiste sur le fait que la variabilité du modèle de Minto est en partie due aux informations biaisés du module de calcul qui dépend uniquement des paramètres programmés dans le pousse-seringue. Par conséquent, c'est le logiciel et sa programmation qui sont à l'origine de la variabilité inter-individuelle des dispositifs dans notre travail. Cependant cela n'explique pourtant pas la variabilité intra-individuelle inhérente à chaque appareil.

Des performances altérées de la base Primea® avaient aussi été identifiées avec le modèle de Marsh [10]. Les résultats du pousse-seringue Agilia® était alors supérieurs à ceux de l'Alaris®PK dans cette étude.

Sachant que le biais entre un dosage in vivo et le modèle de Minto est de -15%, avec une imprécision de 20%, et si nous surajoutons à cela le biais et l'imprécision de l'affichage fournis à l'utilisateur par les dispositifs d'administration, il semble difficile de connaître précisément la réelle concentration au site-effet de notre médicament. Evidemment, les cibles préconisées dans la littérature sont à adapter en fonction de chaque patient .Il est important de ne pas se fier uniquement aux indications fournies par l'interface utilisateur, mais d'orienter sa prise en charge en incluant les paramètres cliniques. Aussi, il faut recontextualiser nos résultats. En effet, les variations de volume sont en adéquation avec une pratique courante sans risques pour le patient, aussi bien pour Primea®, Agilia® ou Alaris®PK. De même, en observant les temps d'obtention des cibles, nous pouvons nous apercevoir qu'ils se chiffrent en secondes et dans de rares cas, en minutes. Dans la pratique courante, peu de personnes prêtent attention au temps exact que met le pousse-seringue à atteindre la cible définie. Malgré tout, il en va de la performance d'un dispositif dont les utilisateurs potentiels doivent être informés. De plus, le phénomène de stagnation plasmatique et cérébrale pour les appareils de la marque Fresenius®, s'observait à une cible de 4,9 ng/ml qui était proche de la concentration de 5ng/ml programmée. Par conséquent, un écart de 0,1 ng/ml permettrait tout de même d'obtenir l'effet clinique souhaité. De ce fait, malgré des performances inférieures à ses concurrents, le dispositif Agilia® reste utilisable en pratique clinique.

Avec des discordances sur des phases différentes, on peut en déduire que les pousse-seringues de la marque Fresenius® Kabi n'intègrent pas le même logiciel, tout du moins la même version. Aussi, l'Agilia® donne une précision des cibles au centième de nanogramme dont l'intérêt clinique reste à démontrer.

A la recherche de réponse quant à ces phénomènes de stagnation plasmatique et de variabilité intra-individuelle, nous nous sommes questionnés afin de savoir s'il ne fallait pas remettre en cause notre matériel, malgré la révision préalable des techniciens. Des mesures parallèles ont été effectuées afin de déterminer si les mêmes erreurs de Primea® (B1) et Agilia® (B2) perduraient avec du matériel et des patients de types différents. Ces tests in vitro ont été renouvelés avec du matériel présent au bloc opératoire de Saintes (base Primea® - version logiciel V3.2J) et au CHU de Poitiers (Agilia® - bloc ORL 2– version logiciel V4.3E). Nous avons donc simulé des séries de patients aux limites supérieures et inférieures du modèle pharmacocinétique de Minto. Pour se faire, nous avons fait varier l'âge et/ ou le BMI. Les résultats bruts, présents en annexe 2[5], laissent apparaitre les mêmes phénomènes d'allongement des temps et volumes en B1 et B2 avec, malgré tout, une réserve pour les performances de l'Agilia®, très certainement en lien avec un faible échantillonnage.

Dans notre étude, le pousse-seringue Alaris®PK fait figure de bon élève en lien avec des performances adéquates et une répétabilité sans failles. Malgré tout, la base Primea® reste le dispositif le plus intuitif en termes d'affichage, de programmation et de réglage des cibles. Une amélioration devrait tout de même être effectuée sur la sensibilité de la molette de réglage centrale, jugée trop importante. L'appareil idéal se révélant être une base Primea® intégrant le logiciel de l'Alaris®PK, cela étant une vision tout à fait subjective de notre part.

[5] Annexe 2: Page V

Limites de l'étude

Le manque de bibliographie concernant des études du même type avec le Rémifentanil nous a fait défaut. Il existe quelques articles étudiant les performances de dispositifs administrant le Propofol (Marsh et Schnider) mais aucun ne se réfère au Rémifentanil.

Concernant le modèle expérimental, nous avons décidé de tarer la balance avant chaque phase de notre modèle expérimental. Cependant cette tare pouvait prendre jusqu'à une seconde. Cela a pu induire des erreurs lors des relevés de volume en phase B2 car le pousse-seringue était programmé et débutait l'injection alors que la balance terminait la tare. Nous avons alors pu perdre quelques précieuses gouttes qui auraient à la fois amélioré le biais et la précision des scores de notre balance, mais aussi affiner les résultats des pousse-seringues testés. Nous aurions dû faire des relevés sans remise à zéro, comme effectué avec le chronomètre. Ces volumes auraient aussi pu être relevés par méthode gravimétrique dont l'efficacité a été largement démontrée mais qui nous était inconnue lors de l'élaboration de notre modèle expérimental.

Dans les références étudiant le modèle de Marsh [9][10], les auteurs ont observés une amélioration de la performance avec le temps (> 2h). Il aurait peut-être fallu proposer un modèle expérimental avec des durées de simulation plus longues. Aussi, la réactivité décroissante de l'opérateur corrélée aux heures passées face aux pousse-seringues a aussi pu biaiser de quelques dixième de secondes les relevés de temps et de volume en cours de simulation.

La volonté d'être indépendant nous a orienté vers une méthode de relevé de données empirique comparativement aux techniques informatiques existantes. Nous supposons que les laboratoires commercialisant les pousse-seringues disposent de logiciels capables de se synchroniser en permanence avec le dispositif et de sauvegarder une base de données complète. Celle-ci pourrait intégrer les débits, les volumes et les concentrations simulées en temps réel pour étude à posteriori. L'étude de cette base de données nous aurait permis d'approfondir l'étude des débits d'injections. En effet, Ils n'ont pas été inclus dans nos critères de jugements, car leurs affichages étaient difficilement accessibles en cours de mesures (menu > sous-menu) mais auraient pu être une piste de réflexion concernant la variabilité intra-individuelle.

Perspectives

Il serait intéressant d'explorer le type de programmation informatique des dispositifs afin de les comparer pour déterminer les sources de variabilité intra-individuelle. Aussi, nous pourrions contacter les laboratoires commercialisant les dispositifs afin d'obtenir des explications quant à l'origine de ces variations. Il ne semble pas qu'il s'agisse de notre ressort dans le cadre de notre étude.

Les utilisateurs n'ont, pour le moment, qu'un seul modèle pharmacocinétique pour le Rémifentanil intégré dans les dispositifs. Cependant, il existe d'autres modèles plus performants [17][35] qui pourraient être utilisé pour le rémifentanil en AIVOC avec des biais et précisions compatibles avec une pratique clinique.

Les techniciens de l'atelier biomédical du CHU de Poitiers nous ont confirmé qu'ils ne vérifiaient les pousse-seringues d'AIVOC que lorsque ceux-ci présentent des pannes ou des bris. En effet, leurs charges de travail ne leur permettent pas d'effectuer les révisions systématiques des centaines de pousse-seringues présents sur le site de la Milétrie.

Lors de notre révision, seul le module DPS de la base Orchestra® Primea a été testé. La base informatique étant mise à jour par Fresenius Kabi. L'annexe 3[6] fait un inventaire des pousse-seringues Agilia® et des bases Primea® ainsi que de leurs dernières dates de maintenance sur le CHU de Poitiers. En effet, il est stipulé dans les manuels de l'utilisateur, qu'une vérification doit être effectuée tous les 3 ans. L'Arrêté du 3 octobre 1995 relatif aux modalités d'utilisation et de contrôle des matériels et dispositifs médicaux d'anesthésie précise que cette maintenance doit être organisée et effectuée en tenant compte des notices d'instructions des fabricants. L'article D.665.5.2 du code de la santé publique expose le fait que c'est la responsabilité de l'ingénieur biomédical qui pourrait être mis en cause en cas de problème. Mais le texte précise aussi qu'un manque de moyen et/ou de personnel entrainant un dysfonctionnement relèverait de la responsabilité de l'établissement. Une révision de l'intégralité du parc des pousse-seringues d'AIVOC du CHU de Poitiers pourrait donc être envisagée, cela afin d'être en conformité avec la législation en vigueur et pour proposer aux utilisateurs des appareils en bon état de fonctionnement associés à des logiciels intégrés à jour.

Le même type de simulation a été effectué lors de nos mesures avec le modèle de Schnider (Propofol). La base de données est prête à être exploitée mais il faudra posséder une certaine expertise envers le logiciel TivaTrainer® en mode « ajusté » pour établir la référence avec le pousse-seringue Alaris®PK.

6. CONCLUSION

L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration s'est développée durant ces dernières années. La mise sur le marché de nombreux dispositifs a permis à l'utilisateur d'avoir le choix parmi un catalogue de pousse-seringues intégrant l'AIVOC. Ce marché doit obéir à des normes et des critères de validations bien spécifiques. Pourtant, nous avons pu nous apercevoir par le biais de ce travail que des appareils peuvent se comporter différemment pour un même patient et pour un même modèle expérimental. Cette variabilité est due au type de programmation des logiciels intégrés.

L'acceptabilité clinique des mesures effectuées pour Primea® et Alaris®PK n'écartent pas le fait qu'avec des biais cumulatifs de modèle pharmacocinétique et de dispositif testé, le praticien doit pourvoir utilisé ces appareils en toute sécurité pour le patient. Le pousse-seringue Agilia® peut être utilisé malgré tout, en ayant connaissance des limites de celui-ci.

En analysant les performances des appareils testés, on peut affirmer que l'Alaris®PK est le dispositif le plus performant, la base orchestra Primea® vient en seconde position et enfin l'Agilia®. Ce dernier possède une variabilité intra-individuelle importante, notamment lorsqu'il lui est ordonné une augmentation de concentration en peropératoire. La base Primea® rencontre aussi ce type de dispersion lors des phases simulant une induction. Cette variabilité est due à l'incapacité du logiciel à maintenir une concentration plasmatique suffisante permettant le passage à la cible cérébrale telle qu'elle a pu être réglée par l'utilisateur. L'Alaris®PK est aussi soumis à des variations, dans une moindre mesure et possède une meilleure répétabilité, en lien avec un logiciel intégré plus robuste que ses concurrents.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts dans ce travail.

[6] Annexe 3: Page VI

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Krüger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol 1968;4:317–24.

[2] Broka SM, Dubois PE, Joucken KL. A structural deficiency of TCI syringes. Anesth Analg 2000;90:1002–3.

[3] Cox IR. Target controlled infusion pump failure due to worn drive nut. Anaesth Intensive Care 2012;40:186–7.

[4] Correspondant matériovigilance Fresenius Vial. Pousse Seringue Inejctomat Tiva Agilia - Mise à Jour Logicielle 2014. Disponible à l'adresse : www.biomesnil.com/materio/mes-101222-TivaFresenius.pdf (consulté le 02 février 2014)

[5] Injectomat Tiva Agilia - mesure de sécurité sur les appareils en service - Risque de mauvais débit en mode AIVOC 2014. Disponible à l'adresse : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dc3af0cd7727c9864ec99047db77e289.txt . (consulté le 02 février 2014)

[6] notice urgente relative à la sécurité d'utilisation Alaris®PK Disponible à l'adresse : https://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/02067/Vk_20081223_02-f1.pdf . (consulté le 02 février 2014)

[7] Servin F. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Conférences d'actualisation 1998, p. 35-48.Elsevier, Paris, et SFAR. Disponible à l'adresse : http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca98/html/ca98_03/98_003.htm . (consulté le 02 février 2014)

[8] Schraag S, Flaschar J. Delivery performance of commercial target-controlled infusion devices with Diprifusor module. Eur J Anaesthesiol 2002;19:357–60.

[9] Adapa R, Bhatia A, Absalom AR. Performance characteristics of TCI devices implementing the Marsh model. Anaesthesia 2008;63:1393–1393.

[10] Adapa RM, Axell RG, Mangat JS, Carpenter TA, Absalom AR. Safety and performance of TCI pumps in a magnetic resonance imaging environment. Anaesthesia 2012;67:33–9.

[11] Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). Ann Fr Anesth Réanimation 2004;23:986–97.

[12] Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, et al. Comparison of the effect-site k_{e0} of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology 1999;90:1517–27.

[13] Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. Clin Pharmacol Ther 1997;61:45–58.

[14] White M, Schenkels MJ, Engbers FH, Vletter A, Burm AG, Bovill JG, et al. Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. Br J Anaesth 1999;82:333–9.

[15] Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999;90:1502–16.

[16] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 1997;86:10–23.

[17] Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 1996;84:821–33.

[18] Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M. Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. Anaesthesia 2007;62:661–6.

[19] Schnider T, Minto C. Pharmacokinetic models of propofol for TCI. Anaesthesia 2008;63:206; author reply 206–207.

[20] Servin F, Nouveau D. Pharmacologie des agents anesthésiques chez l'obèse
Congrès Infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état 2013 SFAR. Disponible à l'adresse : http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/particularites_pharmacologiques_liees_a_l_obesite.pdf (consulté le 11 mars 2014)

[21] Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991;67:41–8.

[22] Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. Anesthesiology 1995;83:1194–204.

[23] Pandin PC, Cantraine F, Ewalenko P, Deneu SC, Coussaert E, d' Hollander AA. Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanil coinfusion in long-lasting surgery. Anesthesiology 2000;93:653–61.

[24] Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rémifentanil. II. Model application. Anesthesiology. 1997 86(1):24-33.

[25] Billard V, Cazalaà JB, Servin F, Viviand X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Ann Fr Anesth Réanimation 1997;16:250–73.

[26] Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC. Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. Anesthesiology 1988;68:261–6.

[27] Kim J-Y, Moon B-K, Lee JH, Jo YY, Min S-K. Impact of priming the infusion system on the performance of target-controlled infusion of remifentanil. Korean J Anesthesiol 2013;64:407–13.

[28] MAPAR-Bicètre.Protocoles d'anesthésie-réanimation.Le kremlin-Bicètre : MAPAR éd. : 2013 ; 202

[29] Clarkson DM. Accuracy estimations of testing of infusion devices using weighing balances. Med Eng Phys 2002;24:229–35.

[30] Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. J Pharmacokinet Biopharm 1992;20:63–94.

[31] Glen JB. The development of "Diprifusor": a TCI system for propofol. Anaesthesia 1998;53:13–21.

[32] Bressan N, Paulo Moreira A, Amorim P, Nunes CS. Anaesthesia synchronization software: target controlled infusion system evaluation. IEEE Eng Med Biol Soc Conf 2010;2010:6777–80.

[33] Bressan N, Moreira AP, Amorim P, Nunes CS. Target Controlled Infusion algorithms for anesthesia: theory vs practical implementation.IEEE Eng Med Biol Soc Conf 2009;2009:6234–7.

[34] Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. Anaesthesia. 1998 Apr;53 Suppl 1:4-12.

[35] Mertens MJ, Engbers FH, Burm AG, Vuyk J. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth. 2003 Feb;90(2):132-41.

ANNEXES

ANNEXE I - PRIMEA

PRIMEA

	B1					P1	D1	P2	B2				P3	D2		TOTAUX
	⌛		💧	💧	💧	💧	⌛	💧	⌛	💧	💧	💧	💧	⌛	💧	💧
	bolus .min-1	TOTAL MIN-1	bolus initial	volume aditionnel	TOTAL	ml	.min-1	ml	.min-1	ml	bolus initial	volume aditionnel	ml	.min-1	ml total	ml total machine
1	0,18	2,88	1,7	0,4	2,1	0,31	2,53	0,21	1,07	0,86	0,86		0,23	8,92	3,71	3,89
2	0,17	1,38	1,76		1,76	0,28	2,40	0,23	1,08	0,88	0,88		0,25	9,45	3,40	3,41
3	0,17	1,50	1,71		1,71	0,33	2,43	0,24	1,07	0,89	0,89		0,26	9,43	3,43	3,48
4	0,17	2,33	1,71	0,28	1,99	0,33	2,60	0,21	1,10	0,85	0,85		0,26	9,67	3,64	3,76
5	0,17	1,48	1,69		1,69	0,32	2,43	0,24	1,13	0,83	0,83		0,27	9,87	3,35	3,49
6	0,17	1,48	1,62		1,62	0,32	2,43	0,23	1,08	0,87	0,87		0,27	9,57	3,31	3,47
7	0,17	1,80	1,71		1,71	0,35	3,23	0,36	1,08	0,87	0,87		0,28	9,55	3,57	3,71
8	0,17	2,12	1,68	0,2	1,88	0,31	2,47	0,22	1,10	0,87	0,87		0,25	9,65	3,53	3,69
9	0,17	1,43	1,7		1,7	0,32	2,43	0,23	1,10	0,86	0,86		0,28	9,43	3,39	3,46
10	0,17	1,47	1,67		1,67	0,33	2,43	0,24	1,05	0,87	0,87		0,25	9,47	3,36	3,47
11	0,17	1,43	1,68		1,68	0,31	2,43	0,3	1,15	0,86	0,86		0,33	9,43	3,48	3,48
12	0,17	2,53	1,67	0,36	2,03	0,32	2,57	0,24	1,15	0,84	0,84		0,3	9,70	3,73	3,82
13	0,17	1,47	1,69		1,69	0,34	2,42	0,25	1,10	0,81	0,81		0,29	9,40	3,38	3,46
14	0,17	2,12	1,67	0,2	1,87	0,32	2,50	0,24	1,13	0,86	0,86		0,28	9,73	3,57	3,69
15	0,17	1,47	1,67		1,67	0,28	2,40	0,22	1,07	0,92	0,92		0,28	9,43	3,37	3,46
16	0,17	2,20	1,65	0,24	1,89	0,32	2,50	0,24	1,15	0,88	0,88		0,29	9,60	3,62	3,71
17	0,17	1,38	1,67		1,67	0,3	2,42	0,26	1,13	0,88	0,88		0,39	9,43	3,50	3,66
18	0,17	1,45	1,66		1,66	0,31	2,38	0,25	1,08	0,89	0,89		0,27	9,42	3,38	3,44
19	0,17	1,55	1,62		1,62	0,35	2,45	0,25	1,17	0,87	0,87		0,29	9,48	3,38	3,52
20	0,17	1,95	1,6	0,7	2,3	0,36	2,47	0,23	1,13	0,84	0,84		0,27	9,55	4,00	3,62
mediane	0,17	1,49	1,68	0,28	1,71	0,32	2,43	0,24	1,10	0,87	0,87		0,28	9,48	3,46	3,51
1er quartile	0,17	1,46	1,67	0,22	1,67	0,31	2,43	0,23	1,08	0,86	0,86		0,26	9,43	3,38	3,47
3ème quartile	0,17	2,12	1,70	0,38	1,88	0,33	2,50	0,25	1,13	0,88	0,88		0,29	9,61	3,58	3,70
minimum	0,17	1,38	1,60	0,20	1,62	0,28	2,38	0,21	1,05	0,81	0,81		0,23	8,92	3,31	3,41
maximum	0,18	2,88	1,76	0,70	2,30	0,36	3,23	0,36	1,17	0,92	0,92		0,39	9,87	4,00	3,89

ANNEXE I - AGILIA

AGILIA

	B1					P1	D1	P2	B2				P3	D2		TOTAUX
	bolus .min-1	TOTAL MIN-1	bolus initial	volume aditionnel	TOTAL	ml	.min-1	ml	.min-1	ml	bolus initial	volume aditionnel	ml	.min-1	ml total	ml total machine
1	0,15	1,32	1,72		1,72	0,3	2,37	0,26	1,18	0,8	0,8		0,27	9,08	3,35	3,40
2	0,17	1,30	1,74		1,74	0,31	2,38	0,23	1,17	0,79	0,79		0,27	9,07	3,34	3,38
3	0,15	1,30	1,75		1,75	0,29	2,37	0,22	3,90	1,61	0,83	0,78	0,28	9,80	4,15	4,20
4	0,15	1,32	1,77		1,77	0,3	2,35	0,2	4,03	1,75	0,91	0,84	0,29	9,83	4,31	4,30
5	0,15	1,33	1,67		1,67	0,26	2,35	0,23	5,95	2,2	0,86	1,34	0,27	10,12	4,63	4,80
6	0,15	1,33	1,71		1,71	0,28	2,37	0,24	1,17	0,88	0,88		0,28	9,08	3,39	3,40
7	0,15	1,30	1,72		1,72	0,31	2,40	0,23	5,20	2,04	0,91	1,13	0,3	10,03	4,60	4,60
8	0,15	1,32	1,74		1,74	0,3	2,35	0,25	3,72	1,64	0,89	0,75	0,33	9,85	4,26	4,30
9	0,15	1,30	1,74		1,74	0,28	2,37	0,23	4,15	1,71	0,81	0,9	0,33	9,87	4,29	4,32
10	0,15	1,33	1,68		1,68	0,31	2,35	0,23	5,28	2,05	0,87	1,18	0,3	10,03	4,57	4,60
11	0,15	1,32	1,7		1,7	0,3	2,35	0,22	1,27	0,91	0,91		0,31	9,12	3,44	3,40
12	0,15	1,33	1,69		1,69	0,31	2,37	0,25	4,83	1,99	0,9	1,09	0,3	9,98	4,54	4,59
13	0,15	1,30	1,69		1,69	0,32	2,37	0,21	4,70	1,9	0,9	1	0,34	9,30	4,46	4,50
14	0,15	1,30	1,68		1,68	0,26	2,37	0,25	2,05	1,12	0,91		0,33	9,38	3,64	3,70
15	0,15	1,27	1,65		1,65	0,25	2,40	0,24	1,27	0,89	0,89		0,34	9,12	3,37	3,40
16	0,15	1,32	1,7		1,7	0,26	2,35	0,24	2,12	1,09	0,81	0,28	0,3	9,32	3,59	3,70
17	0,15	1,32	1,68		1,68	0,26	2,35	0,23	3,07	1,43	0,89	0,54	0,32	9,62	3,92	4,00
18	0,15	1,32	1,75		1,75	0,28	2,35	0,25	3,58	0,91	0,91		0,33	9,73	3,52	4,10
19	0,15	1,32	1,72		1,72	0,29	2,35	0,24	4,45	1,87	0,9	0,97	0,29	9,45	4,41	4,40
20	0,15	1,32	1,7		1,7	0,28	2,35	0,24	4,05	0,84	0,84		0,3	9,48	3,36	4,30
mediane	0,15	1,32	1,71		1,71	0,29	2,36	0,24	3,81	1,52	0,89	0,94	0,30	9,55	4,04	4,25
1er quartile	0,15	1,30	1,69		1,69	0,28	2,35	0,23	1,85	0,91	0,84	0,77	0,29	9,25	3,43	3,63
3ème quartile	0,15	1,32	1,74		1,74	0,30	2,37	0,24	4,51	1,88	0,90	1,10	0,33	9,85	4,42	4,43
minimum	0,15	1,27	1,65		1,65	0,25	2,35	0,20	1,17	0,79	0,79	0,28	0,27	9,07	3,34	3,38
maximum	0,17	1,33	1,77		1,77	0,32	2,40	0,26	5,95	2,20	0,91	1,34	0,34	10,12	4,63	4,80

ANNEXE I - ALARIS PK

ALARIS PK

	B1					P1	D1	P2	B2				P3	D2		TOTAUX
	bolus .min-1	TOTAL MIN-1	bolus initial	volume aditionnel	TOTAL	ml	.min-1	ml	.min-1	ml	bolus initial	volume aditionnel	ml	.min-1	ml total	ml total machine
1	0,15	1,35	1,73		1,73	0,26	2,50	0,28	1,00	0,89	0,89		0,26	9,47	3,42	3,44
2	0,15	1,35	1,8		1,8	0,27	2,48	0,27	1,02	0,9	0,9		0,24	9,47	3,48	3,44
3	0,15	1,35	1,78		1,78	0,27	2,48	0,25	1,00	0,91	0,91		0,24	9,48	3,45	3,43
4	0,15	1,33	1,82		1,82	0,27	2,50	0,28	0,98	0,91	0,91		0,24	9,47	3,52	3,43
5	0,15	1,35	1,77		1,77	0,26	2,48	0,27	1,00	0,89	0,89		0,24	9,48	3,43	3,43
6	0,15	1,37	1,8		1,8	0,28	2,45	0,27	0,98	0,92	0,92		0,25	9,48	3,52	3,43
7	0,15	1,35	1,8		1,8	0,29	2,47	0,27	0,98	0,91	0,91		0,24	9,47	3,51	3,43
8	0,15	1,35	1,8		1,8	0,27	2,45	0,28	1,02	0,91	0,91		0,25	9,45	3,51	3,46
9	0,15	1,33	1,71		1,71	0,27	2,48	0,25	0,98	0,89	0,89		0,25	9,47	3,37	3,42
10	0,15	1,33	1,79		1,79	0,24	2,48	0,24	1,00	0,9	0,9		0,25	9,50	3,42	3,43
11	0,15	1,33	1,75		1,75	0,27	2,50	0,24	0,98	0,89	0,89		0,26	9,47	3,41	3,43
12	0,15	1,35	1,78		1,78	0,27	2,48	0,24	1,02	0,92	0,92		0,13	9,43	3,34	3,43
13	0,15	1,33	1,76		1,76	0,27	2,50	0,26	1,00	0,92	0,92		0,26	9,50	3,47	3,50
14	0,15	1,33	1,79		1,79	0,28	2,47	0,28	1,00	0,92	0,92		0,26	9,48	3,53	3,43
15	0,15	1,33	1,72		1,72	0,28	2,45	0,25	1,00	0,87	0,87		0,27	9,55	3,39	3,43
16	0,15	1,33	1,73		1,73	0,29	2,48	0,26	0,98	0,84	0,84		0,26	9,57	3,38	3,44
17	0,15	1,33	1,75		1,75	0,28	2,50	0,26	0,98	0,89	0,89		0,27	9,45	3,45	3,43
18	0,15	1,33	1,78		1,78	0,27	2,47	0,25	0,98	0,82	0,82		0,23	9,47	3,35	3,42
19	0,15	1,33	1,78		1,78	0,29	2,47	0,26	0,98	0,91	0,91		0,26	9,45	3,50	3,42
20	0,15	1,35	1,78		1,78	0,3	2,48	0,26	0,98	0,91	0,91		0,25	9,47	3,50	3,43
mediane	0,15	1,33	1,78		1,78	0,27	2,48	0,26	0,99	0,91	0,91		0,25	9,47	3,45	3,43
1er quartile	0,15	1,33	1,75		1,75	0,27	2,47	0,25	0,98	0,89	0,89		0,24	9,47	3,41	3,43
3ème quartile	0,15	1,35	1,79		1,79	0,28	2,49	0,27	1,00	0,91	0,91		0,26	9,48	3,50	3,43
minimum	0,15	1,33	1,71		1,71	0,24	2,45	0,24	0,98	0,82	0,82		0,13	9,43	3,34	3,42
maximum	0,15	1,37	1,82		1,82	0,30	2,50	0,28	1,02	0,92	0,92		0,27	9,57	3,53	3,50

ANNEXE I – TivaTrainer

TIVA TRAINER		B1					P1	D1	P2	B2				P3	D2	
		bolus .min-1	TOTAL MIN-1	bolus initial	volume aditionnel	TOTAL	ml	.min-1	ml	.min-1	ml	bolus initial	volume aditionnel	ml	.min-1	ml total
	1	0,00	1,30	1,7		1,7	0,3	2,38	0,3	0,97	0,8			0,3	9,35	3,40

ANNEXE II

PRIMEA B1

BMI VARIABLE

CONSTANTE	VARIABLE	Temps	Volume	
		min-1	INTITIAL	ADDITIONNEL
AGE 40	BMI 20	1,43	1,61	
AGE 40	**BMI 20**	**2,15**	**1,62**	**0,15**
AGE 40	**BMI 20**	**2,37**	**1,63**	**0,2**
AGE 40	BMI 30	1,55	1,8	
AGE 40	**BMI 30**	**2,37**	**1,8**	**0,15**
AGE 40	BMI 30	1,48	1,84	
AGE 40	BMI 40	1,52	1,89	
AGE 40	BMI 40	1,60	1,89	
AGE 40	**BMI 40**	**2,32**	**1,9**	**0,17**

AGE VARIABLE

CONSTANTE	VARIABLE	Temps	Volume	
		min-1	INTITIAL	ADDITIONNEL
POIDS 70	**AGE 30**	**1,98**	**1,69**	**0,08**
POIDS 70	AGE 30	1,40	1,68	
POIDS 70	AGE 30	1,35	1,7	
POIDS 70	**AGE 50**	**2,33**	**1,69**	**0,22**
POIDS 70	AGE 50	1,60	1,7	
POIDS 70	**AGE 50**	**2,63**	**1,7**	**0,16**
POIDS 70	AGE 80	2,33	1,75	
POIDS 70	AGE 80	2,20	1,73	
POIDS 70	AGE 80	2,22	1,74	

AGILIA B2

BMI VARIABLE

CONSTANTE	VARIABLE	Temps	Volume	
		min-1	INTITIAL	ADDITIONNEL
AGE 40	BMI 20	1,10	0,79	
AGE 40	BMI 20	1,13	0,85	
AGE 40	BMI 20	1,10	0,85	
AGE 40	BMI 30	1,23	0,92	
AGE 40	BMI 30	1,20	0,93	
AGE 40	BMI 30	1,22	0,89	
AGE 40	BMI 40	1,18	1	
AGE 40	BMI 40	1,13	1,03	
AGE 40	BMI 40	1,15	0,96	

AGE VARIABLE

CONSTANTE	VARIABLE	Temps	Volume	
		min-1	INTITIAL	ADDITIONNEL
POIDS 70	**AGE 30**	**4,53**	**0,89**	**1,1**
POIDS 70	AGE 30	1,08	0,95	
POIDS 70	AGE 30	1,07	0,95	
POIDS 70	AGE 50	1,23	0,9	
POIDS 70	AGE 50	1,18	0,9	
POIDS 70	AGE 50	1,25	0,93	
POIDS 70	AGE 80	1,63	0,91	
POIDS 70	AGE 80	1,58	0,87	
POIDS 70	AGE 80	1,61	0,92	

ANNEXE III

TYPE	LIEU	VERSION LOGICIEL	DATE DE MAINTENANCE THEORIQUE
Base PRIMEA	Neuro- chirurgie 1	V 03.2J	14/01/2016
	Neuro- chirurgie 2	V 03.2J	31/10/2010
	Urologie 1	V 03.2Q	12/10/2015
	ORL 2	V 03.2J	31/10/2010
	Vasculaire 6	V 03.2J	31/10/2010
	Urgence 4	V 03.2J	31/10/2010
	Viscérale 10	V 03.2J	16/10/2011
	Gynéco 1	V 03.2Q	12/10/2015

AGILIA	Urologie 2	V4.3b	31/10/2015
	Satellite 8	V 4.3e	11/01/2016
	Urgence 5	V4.3b	31/10/2015
	Urgence 4	V4.3b	31/10/2015
	Gynéco 2	V 4.3e	11/01/2016