

VYGON & ANDHEO

Etude sur le risque de surdosage de la seringue « Low Dose Tip » lors de sa connexion

Synthèse

27/03/2018

T. SOUBRIE, Associate Director, ANDHEO

C.LETOURMY, Principal International Marketing Manager, VYGON

Sommaire

Contexte.....	3
Objectif de l'étude.....	3
Constat lors de manipulations sur paillasse - par Vygon.....	3
Evaluation CAO - SOLIDWORKS® - par Vygon.....	5
Simulation numérique de l'écoulement des fluides – par ANDHEO.....	8
Conclusion générale.....	12
Référencement.....	13

1. Contexte

Comme indiqué dans l'annexe A de l'ISO 80369-3 :2016, « Des inquiétudes ont été exprimées concernant les risques potentiels en cas d'administration de doses imprécises de médicaments dans le cadre de certaines pratiques cliniques qui concernent des sous-populations à haut risque (par exemple, les nouveau-nés), si le sens de raccordement du système est inversé (femelle à mâle). [...]Des essais en laboratoire montrent qu' « une paire de raccords [ENFit] de tolérance moyenne raccordée dans le sens femelle à mâle déplace un volume moyen de 0,148 ml (au minimum 0,089 ml et au maximum 0,179 ml avec n = 32) de fluide. » ^[1]

Afin de répondre à ce risque de surdosage, un nouveau design de seringue appelé Low Dose Tip (LDT) a été proposé pour inclusion dans la norme ISO 20695 (révision EN1615/EN1618). Cependant, la question est: **la seringue LDT supprime-t-elle réellement les risques de surdosage ?**

Des tests en laboratoire ont été réalisés et un résumé des résultats a été communiqué au cours de la réunion CEN/TC205/JWG16 de mai 2016 à Bruxelles ^[2] : La seringue Low Dose Tip (LDT) atteint le niveau de précision dosage de +/- 10% en cas d'utilisation **selon les instructions du fabricant**, c'est-à-dire en s'assurant que le liquide contenu dans l'embase de la seringue LDT soit complètement éliminée.

2. Objectif de l'étude

Les instructions d'utilisation de la seringue LDT diffèrent significativement de l'utilisation actuelle classique d'une seringue. Une étape supplémentaire est nécessaire après le réaligement du volume: la seringue LDT doit être tapée/secouée/essuyée afin de supprimer le fluide présent dans l'embase de la seringue. Cette étape supplémentaire est spécifique à la seringue LDT, elle ne s'applique pas sur les autres seringues du marché.

Par conséquent, pour inclure cette seringue LDT dans l'ISO 20695, nous devons nous assurer de la sécurité et de la précision de dosage du design même en cas d'erreur d'utilisation. Comme tout nouveau dispositif médical, nous devons nous soumettre aux exigences de la norme ISO 14971 en réalisant une analyse de risques complète.

L'objectif de l'étude est donc : **de connaître la précision de dosage de la seringue LDT lorsque cette seringue est utilisée selon le protocole classique d'utilisation d'une seringue (et non selon les instructions du fabricant), comportant ainsi le risque d'avoir du liquide contenu dans l'embase.**

3. Constat lors de manipulations sur paillasse réalisées par Vygon

a. Contexte

Des manipulations sur paillasse ont été réalisées afin de déterminer visuellement s'il y avait un risque de surdosage en cas d'utilisation de la seringue LDT selon le protocole classique d'utilisation d'une seringue et non selon les instructions du fabricant.

b. Protocole

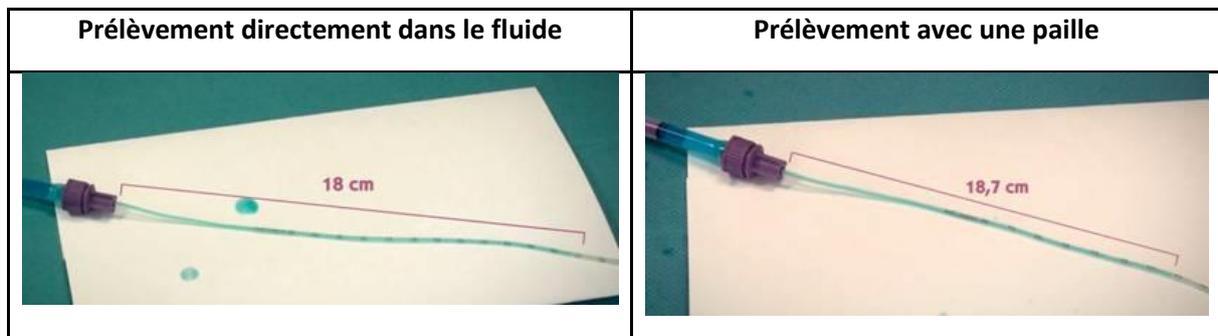
Deux types de prélèvement ont été effectués :

- Prélèvement en plongeant directement la seringue dans le fluide à prélever:
 1. L'embase de la seringue LDT a été plongée directement dans le liquide pour effectuer le prélèvement
 2. Les bulles d'air ont été retirées en tapant avec le doigt sur le corps de la seringue. La seringue était tenue verticalement (embase vers le haut)
 3. Le volume contenu dans le corps de la seringue a été réaligné. La seringue était tenue verticalement (embase vers le haut)

4. La seringue LDT a été connectée à l'embase ENFit mâle de la sonde gastrique sans pousser le piston. Aucune injection n'a été effectuée. La seringue était tenue horizontalement.
- Prélèvement en connectant la seringue à une paille de prélèvement :
1. Une paille de prélèvement a été connectée à la seringue LDT
 2. La paille a été plongée dans le liquide pour effectuer le prélèvement
 3. La paille a été déconnectée après prélèvement
 4. Les bulles d'air ont été retirées en tapant avec le doigt sur le corps de la seringue. La seringue était tenue verticalement (embase vers le haut)
 5. Le volume contenu dans le corps de la seringue a été réaligné. La seringue était tenue verticalement (embase vers le haut)
 6. La seringue LDT a été connectée à l'embase ENFit mâle de la sonde gastrique sans pousser le piston. Aucune injection n'a été effectuée. La seringue était tenue horizontalement (embase vers le bas).

c. Résultats

Le constat visuel a été le suivant :



Une estimation du volume transféré dans la sonde a été effectuée grâce à un logiciel de conception assisté par ordinateur appelé SOLIDWORKS®.

Voici une représentation de l'estimation (raccord ENFit mâle + tube 4Fr) :



Pour « Prélèvement directement dans le fluide », le volume déplacé est estimé à 0,154 ml

Pour « Prélèvement avec la paille », le volume déplacé est estimé à 0,157 ml

d. Conclusion

Ces manipulations sur paillasse ont montré que l'embase LDT peut se remplir de fluide si la seringue LDT est utilisée selon le protocole classique d'utilisation et que ce fluide peut se déplacer vers la sonde (risque de surdosage).

Cependant, les tests en laboratoire entraînent involontairement des biais liés à la manipulation humaine (mouvements inégaux, vitesse différente, inclinaison variable...). Ces biais peuvent influencer les résultats. Cela pourrait d'ailleurs expliquer les résultats diffusés dans l'annexe A de l'ISO 80369-3 qui montrent des

dispersions importantes et inexpliquées du volume déplacé par les raccords ENFit lors de sa connexion : « au minimum 0,089 ml et au maximum 0,179 ml avec n = 32 ».

Vygon a donc décidé d'approfondir son étude en réalisant une évaluation plus poussée grâce à un logiciel de conception assisté par ordinateur appelé SOLIDWORKS®.

4. Evaluation CAO - SOLIDWORKS® - réalisée par Vygon

a. Objectif

Cette évaluation consiste à déterminer le volume déplacé théorique lorsqu'une seringue LDT se connecte à un raccord ENFit mâle selon les tolérances maximales et minimales des raccords.

b. Hypothèse

Ici, il est considéré qu'une seringue LDT, ayant été remplie selon les protocoles classiques d'utilisation, peut avoir une embase entièrement remplie de fluide. L'introduction du raccord ENFit mâle dans l'embase de la seringue LDT déplacera donc le fluide contenu dans l'embase LDT vers la sonde d'un volume équivalent à l'encombrement du raccord ENFit mâle introduit.

c. Protocole

I. Modélisation and Méthode

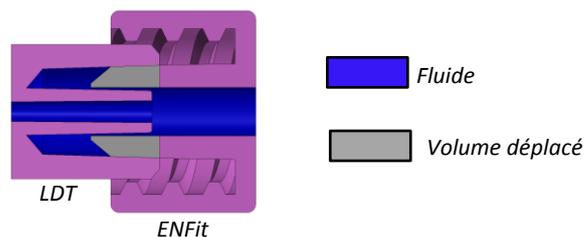
Un logiciel de conception assisté par ordinateur appelé SOLIDWORKS®, édité par Dassault Systèmes, a été utilisé.

Une modélisation 3D des raccords a été réalisée sous SOLIDWORKS® avec les dimensions venant de :

- ISO 80369-3:2016, pour le connecteur mâle ENFit
- ISO/DIS 20695, pour la seringue LDT.

Des paramètres adéquats ont été appliqués à SOLIDWORKS® pour calculer les volumes suivants :

- Le volume mort correspond au volume occupé par le fluide à l'intérieur d'un connecteur.
- Le volume déplacé correspond au volume occupé par le connecteur mâle dans le connecteur femelle lorsqu'il est en contact cône sur cône, comme montré dans l'exemple ci-dessous :



Ces volumes seront quantifiés dans les tolérances mini / maxi via la modélisation CAO SOLIDWORKS®.

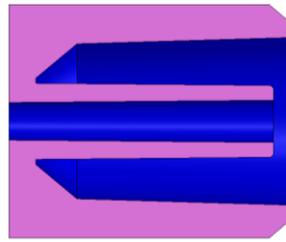
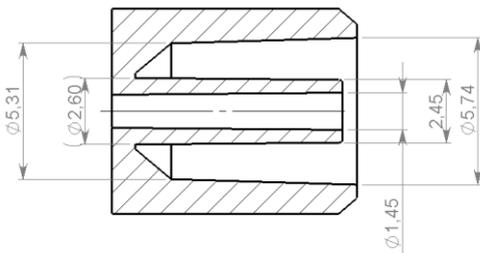
II. Configurations testées & calculs

		ISO 80369-3:2016 ENFit mâle		ISO/DIS 20695 Seringue LDT	
		Diamètre Interne	Diamètre Externe	Diamètre Interne	Diamètre Externe
Modèle 1	Vol. mort MAXIMUM	-	-	MAX	<i>Pas d'impact</i>
Modèle 2	Vol. mort Minimum	-	-	Min	<i>Pas d'impact</i>
Modèle 3	Vol. déplacé MAXIMUM	Min	Min	MAX	<i>Pas d'impact</i>
Modèle 4	Vol. déplacé Minimum	MAX	MAX	Min	<i>Pas d'impact</i>

Modèle 1 : Volume mort **MAXIMUM** de la seringue LDT

Dimensions et representation CAO

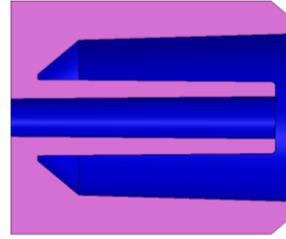
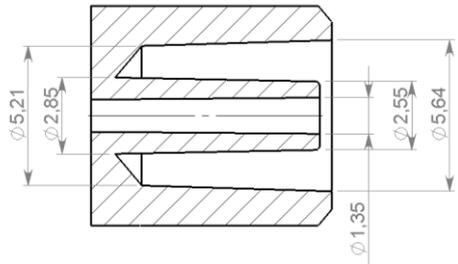
Vol. mort calculé
(partie bleue)



0.162 ml

Modèle 2 : Volume mort Minimum de la seringue LDT

Dimensions et representation CAO

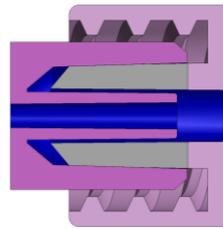
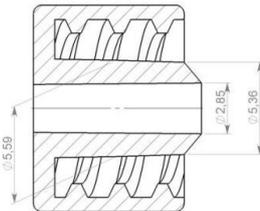
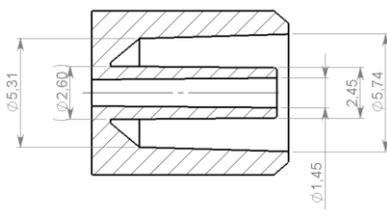


Vol. mort calculé
(partie bleue)

0.143 ml

Modèle 3 : Volume déplacé MAXIMUM de la seringue LDT

Dimensions et representation CAO

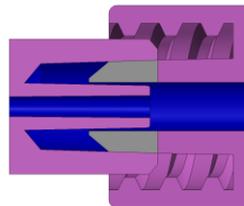
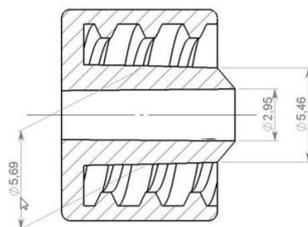
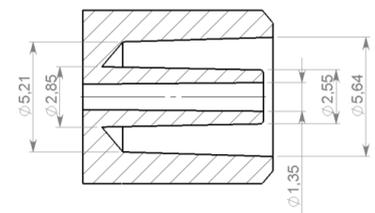


Vol. mort déplacé
(partie grise)

0.120 ml

Modèle 4 : Volume déplacé Minimum de la seringue LDT

Dimensions et representation CAO



Vol. mort déplacé
(partie grise)

0.061 ml

d. Résultats

		Seringue LDT
Volume mort	Volume mort <i>MAXIMUM</i> (ml)	0.162
	Volume mort <i>Minimum</i> (ml)	0.143
	Variation des volumes mort(<i>Max-Min</i>) (ml)	0.019
Volume déplacé	Volume déplacé <i>MAXIMUM</i> (ml)	0.120
	Volume déplacé <i>Minimum</i> (ml)	0.061
	Variation des volumes déplacés (<i>Max-Min</i>) (ml)	0.059

e. Conclusion

Cette évaluation montre que l'encombrement du raccord ENFit mâle dans l'embase de la seringue LDT peut entraîner un déplacement de fluide (surdosage) maximum de 0,120ml vers la sonde.

Cependant, l'évaluation CAO ne prenant pas en compte les paramètres, tels que la gravité ou la tension de surface, Vygon a pris la décision de lancer une étude plus approfondie sur le comportement du fluide lors de la connexion et de déléguer cette étude à une société indépendante spécialisée dans la simulation numérique de l'écoulement des fluides, appelée ANDHEO.

5. Simulation numérique de l'écoulement des fluides – réalisée par ANDHEO

a. Choix du modèle

La société indépendante spécialisée ANDHEO a été sélectionnée, car elle utilise un logiciel de simulation récent, appelé [XFlow](#), développé par la société espagnole NextLimit acquise en 2016 par Dassault Systèmes. XFlow simule en 3D les déplacements d'un fluide à l'aide de la méthode dite « Lattice-Boltzmann », basée sur les lois de comportement des particules (approche mésoscopique) plutôt que celles du milieu continu (approche macroscopique). La discrétisation du domaine de calcul se base alors non pas sur un maillage, qui s'appuierait sur les corps solides, mais sur un réseau de nœuds. La prise en compte des déplacements des objets et des frontières liquide/air s'en trouve grandement facilitée. Cet outil est donc le plus à même pour traiter la problématique de la connexion de seringue.

b. Définition du modèle et des paramètres de simulation

I. Phase 1 ^[3]

Une première phase de l'étude a consisté à valider la faisabilité avec plusieurs modèles de connexion. Plusieurs paramètres de simulation numérique ont été testés et étudiés mais, pour simplifier, nous ne détaillerons pas cette première phase dans cette synthèse. Nous retiendrons les résultats essentiels suivants :

- Afin d'obtenir la stabilité du calcul, une résolution spatiale (distance entre 2 nœuds Δx) variable n'était pas envisageable ; cela a conduit à la fixer, soit à 40 μm (soit 6.10^6 nœuds de calcul) soit à 20 μm (soit 52.10^6 nœuds de calcul) sur l'ensemble du domaine fluide étudié.
- Alors que nos hypothèses supposent jusqu'à maintenant une surface de liquide plane; dans la pratique, il est courant que l'alignement du volume contenu dans la seringue conduise à la formation d'un ménisque – « bulle de fluide » – à la surface du connecteur de la seringue, cf. Figure 1.

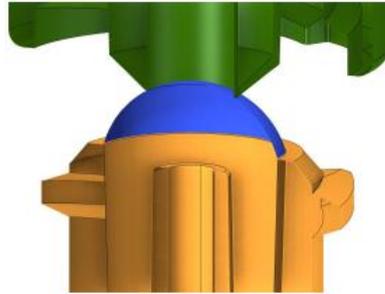


Figure 1. Illustration d'un ménisque (en bleu) à la surface du connecteur d'une seringue LDT.

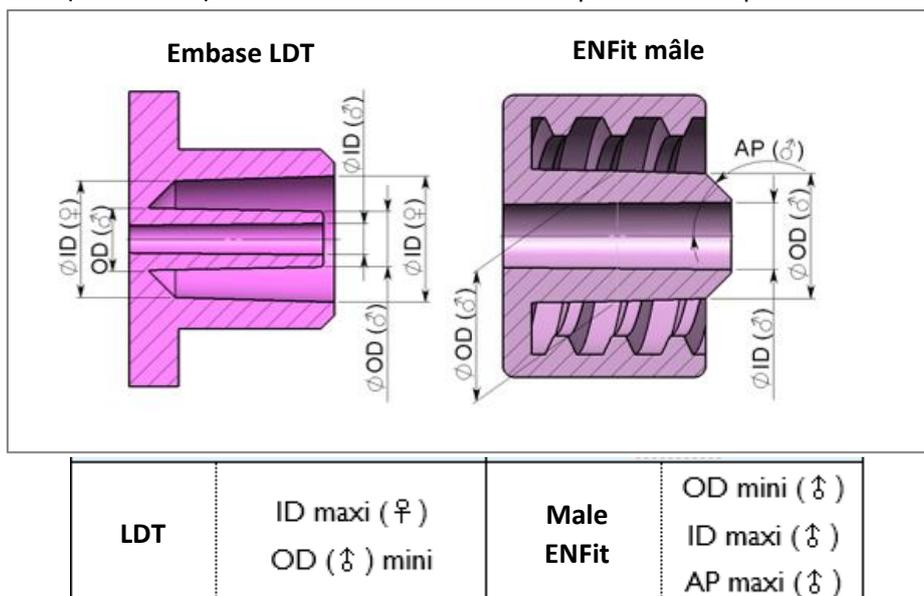
Selon la taille du ménisque, le volume déplacé pourrait changer et le comportement de l'écoulement de même. Ce paramètre doit être pris en compte.

II. Phase 2 ^[4]

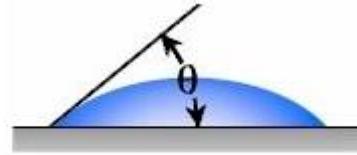
La seconde phase consiste à simuler numériquement la connexion en mouvement rotatif d'une embase LDT (seringue) avec un connecteur ENFit mâle (embase d'une sonde ENFit) en présence de fluide dans l'embase LDT (risque avéré lors de la manipulation sur paillasse, cf. §3). Le calcul se portera sur le volume de fluide déplacé dans le conduit du connecteur ENFit mâle (« displaced volume ») et le volume de fluide déplacé dans les filets du connecteur (« leak »), en présence ou absence d'un ménisque.

Les paramètres de simulation sont les suivants :

- Les dimensions des connecteurs sont issues de l'ISO/DIS 20695 (embase LDT) et de l'ISO 80369-3 (ENFit mâle). Les valeurs suivantes ont été prises en compte :



- Le liquide possède des propriétés identiques à celles de l'eau à 288,15°K (15°C) :
 - Viscosité dynamique : $\mu = 0.001$ [Pa.s]
 - Densité : $\rho = 998.3$ [kg.s⁻¹]
 - Tension de surface: $\gamma = 0.0728$ [N.m⁻¹]
 - Contact angle du connecteur sur la surface liquide: $\theta = 90$ [deg] ou 30 [deg]
- La gravité est toujours appliquée selon un angle de 45°, ce qui correspond à l'usage clinique courant.
- Le connecteur ENFit mâle a une vitesse de déplacement de 30tr./min. L'embase LDT est fixe.



Afin de mieux cerner l'influence des différents paramètres impliqués, six calculs ont été conduits.

c. Calculs

Le détail des cas est donné dans le Tableau 1 ci-dessous.

Case	Δx	Δt	t_f	θ	Model	Free surface initial condition
1	40 [μm]	4.0×10^{-6} [s]	0.84 [s]	90 [deg]	Free Surface	Flat
2	40 [μm]	4.0×10^{-6} [s]	0.10 [s]	30 [deg]	Free Surface	Flat
3	40 [μm]	4.0×10^{-6} [s]	0.20 [s]	30 [deg]	Free Surface	Meniscus $\delta = 0.25$ [mm]
4	40 [μm]	4.0×10^{-6} [s]	0.20 [s]	90 [deg]	Free Surface	Meniscus $\delta = 2.15$ [mm]
5	20 [μm]	2.5×10^{-6} [s]	0.10 [s]	90 [deg]	Free Surface	Flat
6	40 [μm]	2.5×10^{-6} [s]	0.50 [s]	90 [deg]	Phase Field	Flat

Tableau 1. Résumé des calculs réalisés – où Δx : résolution spatiale, Δt : incrément temporel, t_f : temps total de la simulation, θ : angle de contact et δ : hauteur du ménisque

Les calculs 1, 2, 3 et 4 visent à identifier l'effet de la présence d'un ménisque sur l'écoulement fluide. The contact angle determines the wettability of a surface, it basically measures how spherical (large contact angle) or ellipsoidal (small contact angle) a bubble would be when resting on a given surface. In this study, extreme values have been chosen to highlight the sensitivity of the results to this parameter, therefore, contact angles of $\theta = 30$ and 90 [deg] have been considered. Seul le calcul « case 1 » est conduit jusqu'à son terme (vissage total du raccord ENFit mâle sur l'embase de la seringue LDT), soit $t_f = 0,84$ s, car le fluide atteint un déplacement quasiment constant dès $t_f = 0,10$ s pour les modèles « Free-surface ». Pour les cas 3 et cas 4, les temps de simulation ont été $t_f = 0,20$ s, afin de s'assurer de passer l'ensemble du ménisque.

Le calcul « case 5 » vise à confirmer les résultats obtenus avec les paramètres de base en raffinant la résolution spatiale (Δx), deux fois inférieure dans chaque direction, soit 20 μm , ce qui implique une multiplication par 8 des nœuds dans le réseau, soit 52 millions au lieu de 6 millions. Cela est une méthode classique de validation d'un modèle. La stabilité numérique étant garantie par un ratio entre la résolution spatiale (Δx) et l'incrément temporel (Δt), ce dernier (Δt) a été divisé par 2 pour conserver le même niveau de stabilité.

Le calcul « case 6 » implique un modèle particulier de simulation de la surface, dénommé « Phase field », lequel prend en compte les 2 fluides présents de part et d'autre de l'interface – air et eau - et raffine automatiquement la zone d'interface pour proprement déterminer sa position. Il est plus évolué que le modèle de « Free surface » utilisé jusqu'ici. En effet, ce modèle « Free surface » ne

considère que le liquide et ne prend pas en compte l'influence de l'air sur celui-ci pour déterminer la position et la forme de l'interface.

En raison du raffinement automatique de l'espace, le temps a dû être réduit par rapport au modèle à " Free surface " pour maintenir une stabilité numérique satisfaisante. Le temps de simulation choisi a été plus long ($t_f = 0,50$ s) afin de porter la comparaison avec le modèle « Free surface » avec un temps significatif.

Le temps de simulation par « case » est d'environ 10 jours calendaires – soit 60 jours au total.

d. Résultats

Les différents résultats obtenus avec les cas listés ci-dessus sont fournis au Tableau 2 ci-dessous.

Case	Leak	Meniscus	Total displaced volume
1	0.0 [mL]	0.0 [mL]	0.120 [mL]
2	0.0 [mL]	0.0 [mL]	0.120 [mL]
3	0.0 [mL]	2.3×10^{-3} [mL]	0.122 [mL]
4	0.0 [mL]	3.3×10^{-2} [mL]	0.153 [mL]
5	0.0 [mL]	0.0 [mL]	0.120 [mL]
6	0.0 [mL]	0.0 [mL]	0.120 [mL]

Tableau 2. Résultats de l'étude – où « Leak » : liquide expulsé vers les filets du raccord ENFit mâle et « total displaced volume » : liquide déplacé dans le conduit du raccord ENFit mâle

Les résultats montrent qu'aucune fuite n'est occasionnée dans les filets du raccord ENFit mâle lors de la connexion et que l'ensemble du volume déplacé depuis l'embase LDT est injecté dans le conduit du raccord ENFit mâle (sonde).

Les ordres de grandeur des volumes déplacés totaux en l'absence de ménisque sont exactement égaux avec ceux obtenus par simulation CAO (cf. § 4. Evaluation CAO - Solidworks).

Les résultats du cas 6 (« Phase Field») sont identiques aux résultats du cas 1. Par conséquent, le modèle de base « Free surface » peut être considéré pertinent.

Les résultats du cas 5 et 1 sont identiques. Par conséquent, la résolution spatiale de $40\mu\text{m}$ est suffisante.

Les résultats du cas 1 et 2 sont identiques. Cela implique que l'angle de contact n'a pas d'influence sur le volume déplacé.

Lorsqu'un ménisque est présent (cas 3 et 4), son volume est intégralement injecté dans le conduit du raccord ENFit mâle (sonde) et induit une variabilité du volume qui peut expliquer la variabilité observée lors de manipulations sur paillasse.

Pour aucun des cas, il n'a été observé d'éjection de liquide vers les filets du raccord ENFit mâle. Au contraire, même lorsqu'il y a présence d'un ménisque que nous pourrions penser plus favorable à une « fuite » vers l'extérieur, le logiciel prédit que la tension de surface empêche la rupture de l'interface liquide immédiatement établie entre les deux connecteurs, contraignant le liquide à être aspiré vers l'intérieur du raccord ENFit mâle (sonde). À partir de là, plus la surface libre se réduit, plus l'effet de la tension de surface est important et moins la fuite (« Leak ») vers l'extérieur est possible. Cela confirme la pertinence des temps de simulation raccourcis choisis pour les cas de 2 à 6.

6. Conclusion

Le volume déplacé de la seringue LDT est de 0,120ml en cas de présence de liquide dans son embase et peut être augmenté jusqu'à 0,153ml en cas de présence d'un ménisque. De plus, aucune fuite n'est constatée dans les filets du raccord ENFit mâle (sonde) lors de la connexion. Le volume déplacé (« displaced volume ») est donc bien un surdosage qui s'opère involontairement lors de la connexion.

La simulation de base, qui implique tension de surface et gravité, a été doublement confirmée d'une part avec un degré de précision spatiale 2 fois supérieure et d'autre part un modèle d'interface liquide/air plus évolué. Ces derniers calculs ont confirmé la robustesse des paramètres de base utilisés.

Bien que nous ayons fait varier l'angle de contact liquide / solide et la présence d'un ménisque de volume variable, l'ensemble des résultats confirme qu'il n'y a pas de fuite (« leak ») de liquide vers les filets de la connexion. Dans toutes les configurations, l'intégralité du liquide est injectée dans la sonde. Nous pouvons donc raisonnablement conclure qu'à cette échelle, les effets de la tension de surface prennent le pas sur les autres paramètres et « évitent » l'éjection de liquide vers l'extérieur (filets).

7. Conclusion Générale

Les manipulations préliminaires sur paillasse ont permis de constater visuellement qu'un surdosage était possible avec la seringue Low Dose Tip en cas de présence de liquide dans l'embase.

C'est pourquoi une évaluation CAO a été réalisée par la suite pour déterminer quel volume supplémentaire de liquide qui pouvait être administrée théoriquement lors de la connexion. Les calculs ont montré que l'encombrement du raccord ENFit mâle (sonde) dans l'embase de la seringue LDT peut entraîner un déplacement de fluide de 0,120ml maximum vers la sonde. Cependant, cette évaluation CAO ne prend pas en compte les paramètres physiques (gravité, tension de surface, viscosité...) qui peuvent influencer le résultat.

Une simulation numérique de l'écoulement des fluides, prenant en compte la gravité, la tension de surface, la vitesse de connexion, la surface du fluide et autres paramètres, a donc été conduite par une société indépendante (ANDHEO) spécialisée dans le domaine. Les résultats ont confirmé que :

- Un surdosage de 0,120ml pouvait être administré en cas de présence de liquide dans l'embase LDT
- Ce surdosage peut être augmenté jusqu'à 0,153ml en cas de présence d'un ménisque
- Aucune fuite (« leak ») de liquide vers les filets du raccord n'est réalisée, l'effet de tension de surface est extrêmement fort et induit une aspiration immédiate dans le conduit du raccord ENFit mâle (sonde). Dans toutes les configurations, l'intégralité du liquide est injectée dans la sonde.
- Les résultats de l'évaluation CAO - Solidworks sont confirmés et peuvent être considérés comme représentatif d'une simulation numérique, si la surface est plane (absence de ménisque).

Par conséquent, la seringue LDT ne supprime pas le risque de surdosage. Un risque de surdosage persiste et correspond à 0,120ml, soit équivalent au surdosage de la seringue ENFit standard selon une évaluation CAO sous Solidworks ^[5].

8. Références

[1] NF EN ISO 80369-3 : 2016 - Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications — Part 3: Connectors for enteral applications.

[2] CEN-TC205-WG16_N0032_Low_Dose_Tip-Presentation

[3] M. Biason, PhD T. Soubrié : *TECHNICAL REPORT n° dh-16-06_rt-01-v05 – Connection for enteral administration*, Andheo, 2016/09/09.

[4] PhD C. Turquand d’Auzay, PhD T. Soubrié : *TECHNICAL REPORT n° dh-16-34_rt-01-v02 – Connexion for enteral administration*, Andheo, 2017/02/07.

[5] Dead space and displaced volume of ISO 80369-3:2016 [ENFit] connector by Solidworks, Vygon, February 2018