Antibiothérapie parentérale à l'hôpital et au domicile

Pascale Longuet
Argenteuil

Centre Hospitalier Victor Dupouy Argenteuil

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : LONGUET pascale

Titre :Antibiothérapie parentérale à l'hôpital et au domicile

- L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

Consultant ou membre d'un conseil scientifique MSD, Astellas	☑ OUI	☐ NON
Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	☐ OUI	☑ NON
Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations Eumedica	☑ OUI	☐ NON
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	☐ OUI	☑ NON

Résistance aux antibiotiques
Pénurie de nouveaux antibiotiques

- **PRESERVER L'EFFICACITE** des antibiotiques existants
- **PREVENIR** l'émergence de la **RESISTANCE**

- Comment ?
  - Modalités de préparation
  - Modalités d'administration
- Intérêt
  - Pas d'inactivation avant ou pendant administration
  - Optimisation de l'efficacité
  - Limitation incidents de perf

1- les ingrédients: Antibiotiques injectables

- Solutions prêtes à l'emploi
- Poudre à reconstituer et à diluer

Maîtrise et contrôle des paramètres physico-chimiques

Paramètres physico-chimiques: INCOMPATIBILITÉ

- **changement d'un état physique** par un **phénomène physico-chimique** lors de **l'administration concomitante** de différents **produits incompatibles** sur la même voie veineuse

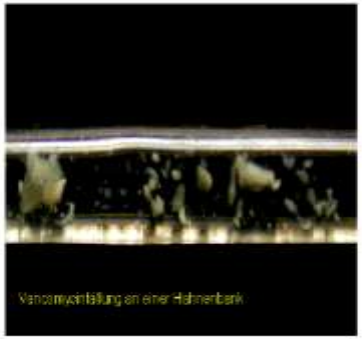
Médic + solvant: Attention au pH!

Cristaux de furosémide dans G5%

Tiré de: Programme KIK 2.1, BBraun, 2002

Précipitation de midazolam dans rampe

Tiré de: Programme KIK 2.1, BBraun, 2002



Précipitation de vancomycine dans tubulure

Tiré de: Programme KIK 2.1, BBraun, 2002

- Obstruction des cathéters
- Perte d'efficacité
- Formation de dérivés toxiques
- Risque d'embolie

Incompatibilités ça veut dire

- **Pas de mélange** dans même conditionnement
- **Rincer** après chaque administration
- Privilégier **voies d'administration différentes** lors d'administrations prolongées ou continues

Paramètres physico-chimiques STABILITE

- **Capacité** d'une solution à **conserver**
- **Ses propriétés chimiques**
  - **au moins 90% de la concentration initiale en principe actif**
  - Avec des produits de dégradation non toxiques
- **Ses propriétés physiques**
  - Pas de signe organoleptique de dégradation (couleur, odeur, goût, …)
  - Maintien des propriétés mécaniques (viscosité, précipitation)
- **Ses propriétés microbiologiques**

Facteurs influençant la stabilité

- **Concentration finale** solution après dilution
- **Solvant** utilisé

A température ambiante

Méropénème

Materiel	Solvant	Concentration perfusion	Temps de stabilité
PVC	NaCl 0.9%	1 g/L	24h
PVC	NaCl 0.9%	20 g/L	10h
PP	NaCl 0.9%	5 g/L	6h
PVC	Glucose	1 g/L	4h
PVC	Glucose	20 g/L	3h

PVC: Polyvinyl chlorure; PP: Polypropylène

Amoxicilline

Solvant	Concentration de perfusion	Temps de stabilité
NaCl 0.9%	10-20 g/L	8h
NaCl 0.9%	50 g/L	3h
Glucose	10 g/L	2h
Glucose	50 g/L	1h

Facteurs influençant la stabilité

- **Température**

Tableau 6 Stabilité de différentes bêta-lactamines en fonction de la température.

Durée de stabilité (heures) : dégradation < 10 %		
	37 °C	25 °C
Aztréonam	> 24	–
Pipéracilline	21	30
PIP + tazobactam	> 24	72
Ceftazidime	8	24
Céfépime	13	20
Cefpirome	7	23
Imipénème	3	3,5
Méropénème	1,5	5

Stability of benzylpenicillin during continuous home intravenous therapy

Jane W. A. Vella-Brincat[1]*,

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004) **53**, 675–677

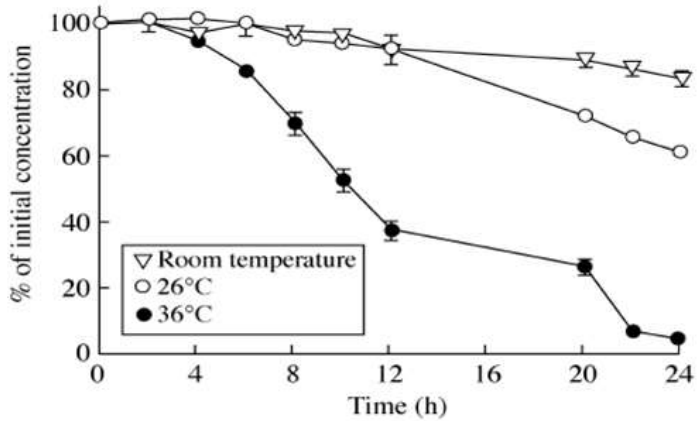


Figure 1. Percentages of the initial concentrations of benzypenicillin stored at 36°C, 26°C and room temperature (21–22°C) for 24 h (means ± S.E.M.).

Paramètres physico-chimiques: STABILITE

La **stabilité** d'une préparation est **spécifique**

- d'un médicament donné
- dans un solvant donné
- à une concentration donnée
- dans un contenant donné
- à une température donnée
- dans des conditions de conservation données

2- Optimisation de l'efficacité des antibiotiques Prise en compte de leur relations PK/PD

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB PK/PD

- **Pharmacocinétique**

  Ce que l'hôte fait avec le médicament….

  - Absorption → Cmax
  - Métabolisme → ASCourbe
  - Élimination → demi-vie

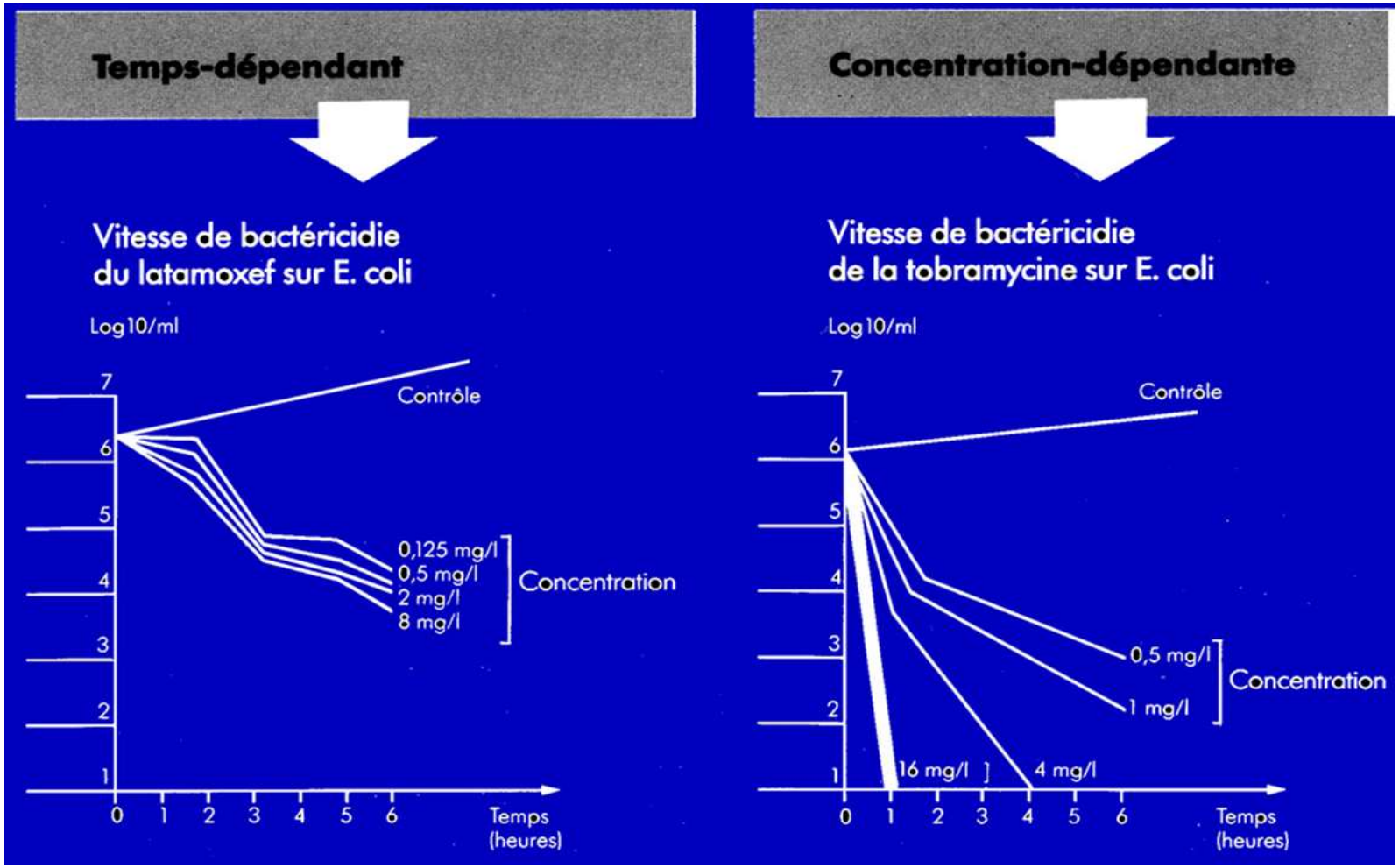
- **Pharmacodynamie**

  Ce que le médicament fait au micro-organisme….

  - Effets directs → E_{max}, vitesse de bactéricidie
  - Effets post-exposition → PAE…
  - Sélection / induction → résistance

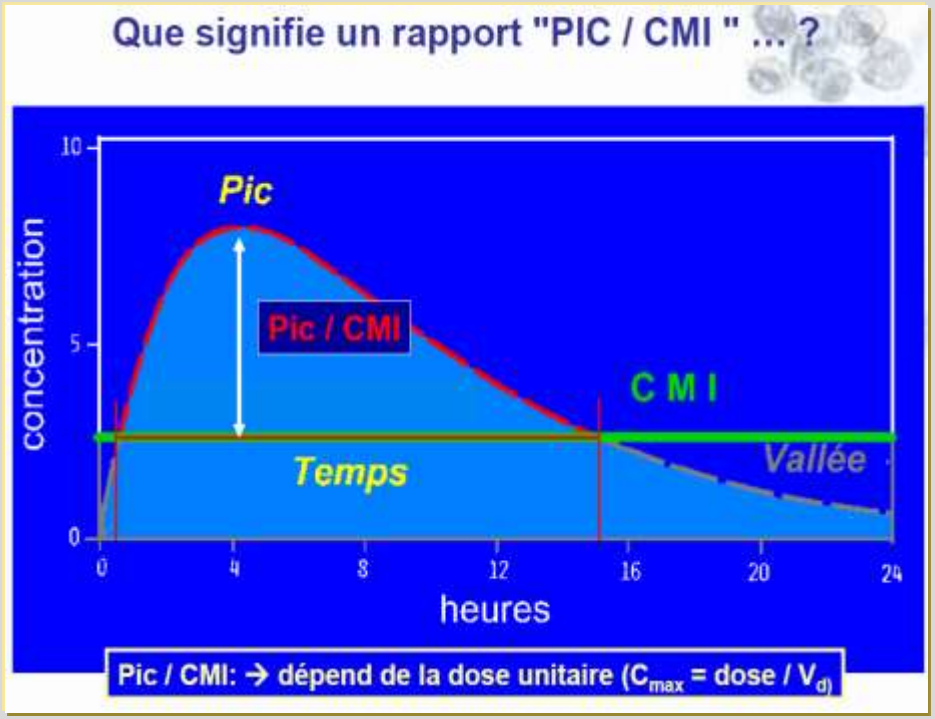
Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000

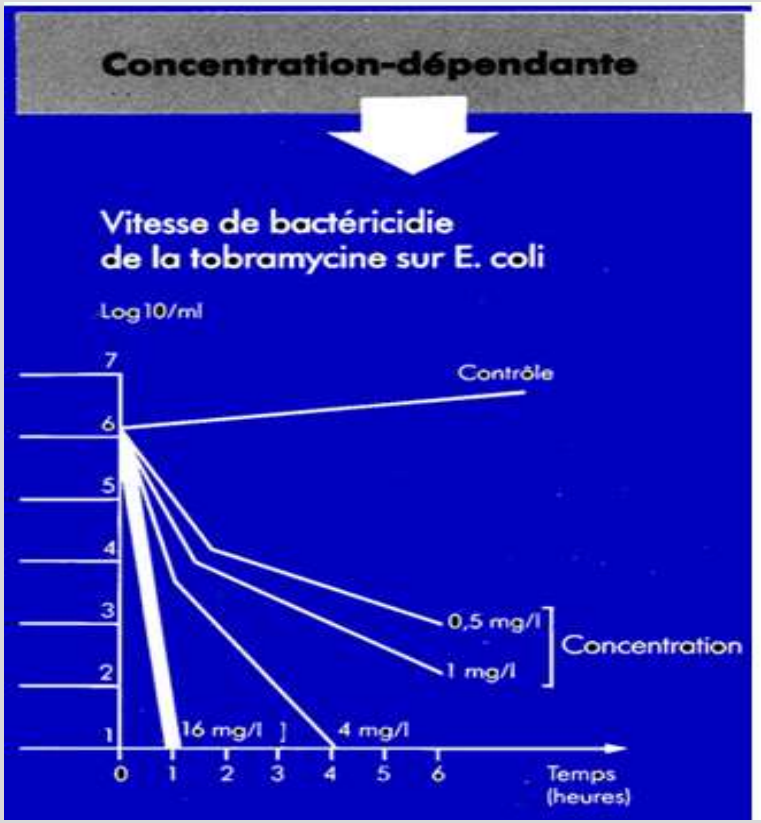
2 grandes familles d'antibiotiques



Antibiotiques concentration-dépendants

Pic élevé >>> CMI

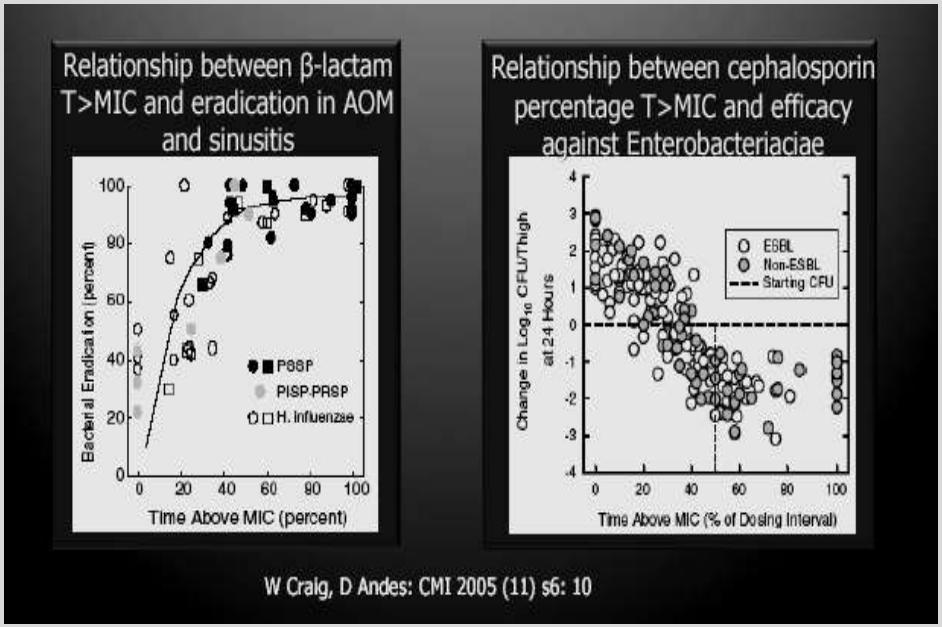


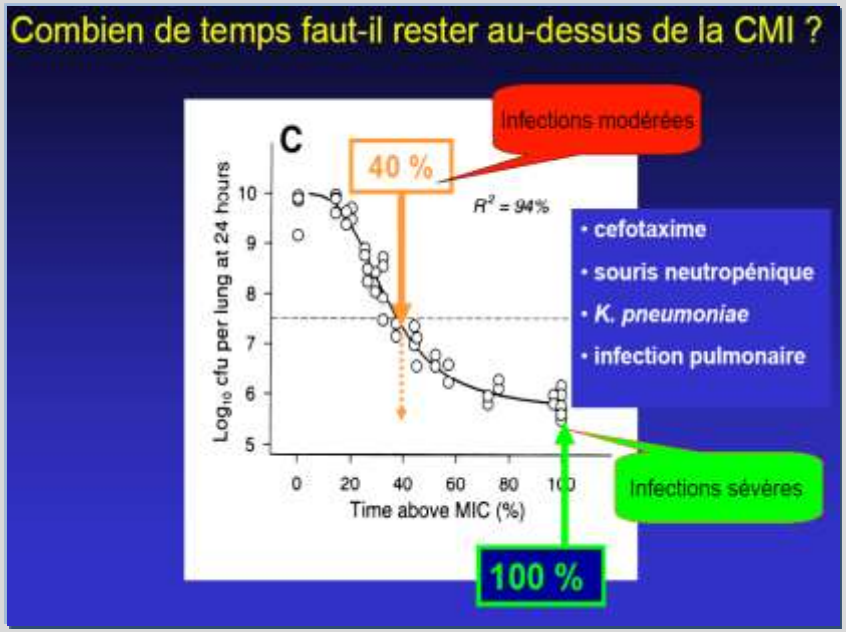


Dose unique journalière

Antibiotiques temps-dépendant

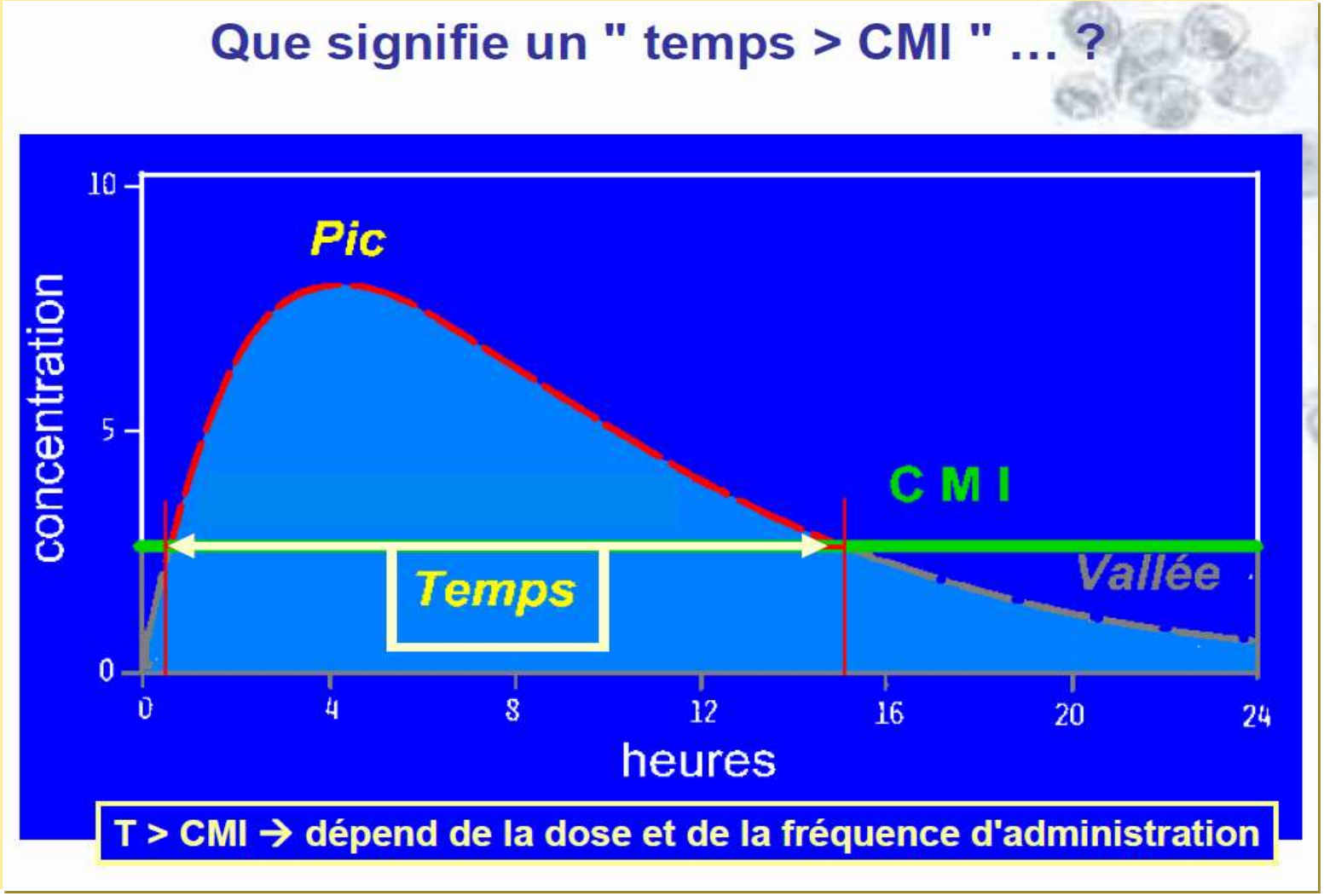
- Concentration **le plus longtemps possible > à CMI**



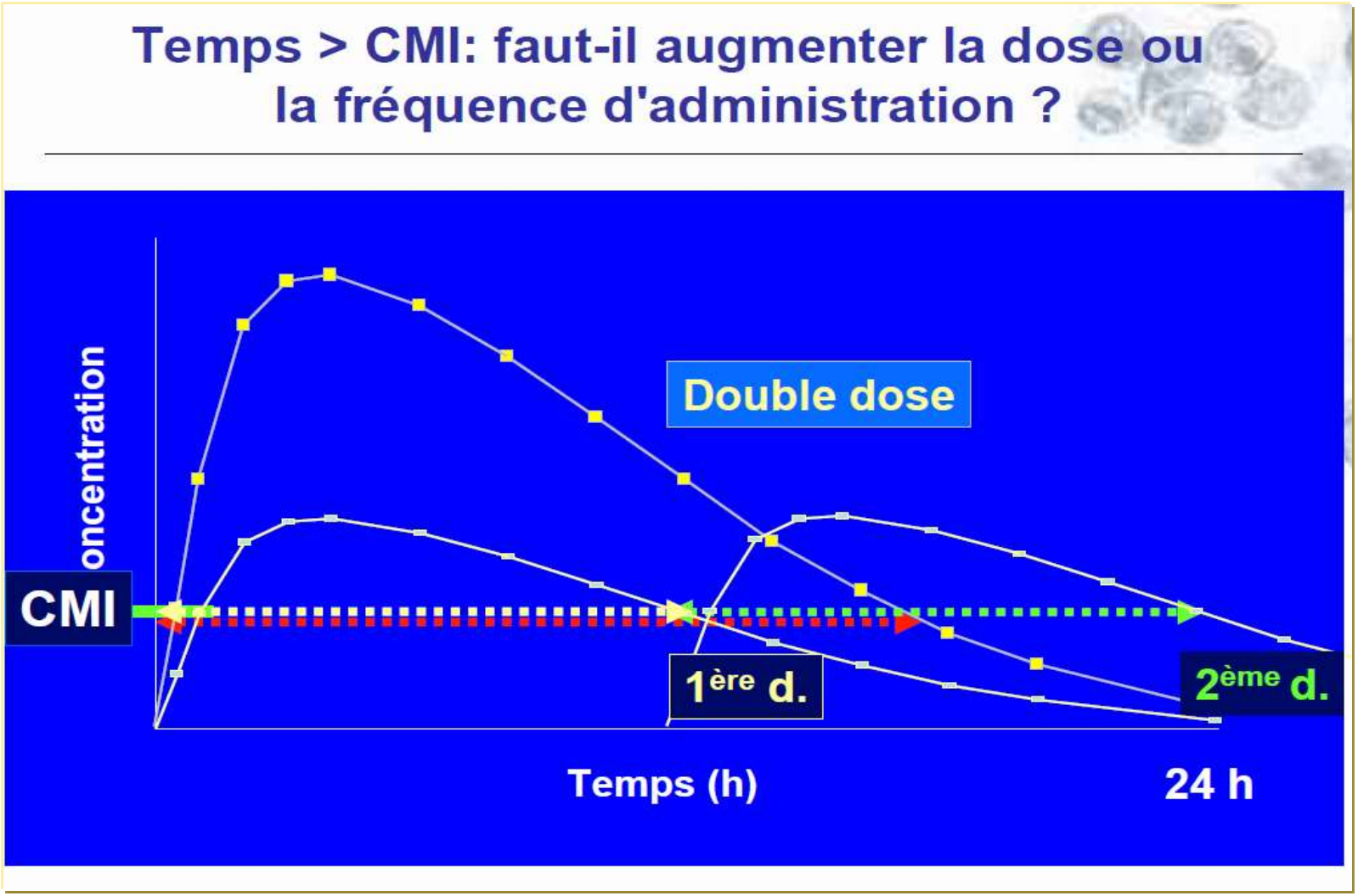


Plusieurs injections intermittentes ou perfusion prolongée ou continue

Antibiotiques temps-dépendants



Antibiotiques temps-dépendants



3 - La marmite : Les dispositifs de perfusion

Dispositif	Avantages	Inconvénients	Marges d'erreur
Perfuseur par gravité	☑ Simple d'emploi ☑ Bon marché	☒ Pas de réglage précis ☒ Instabilité du débit ++	20 à 40%
Pousse seringue	☑ Précision importante du débit ☑ Intérêt pour dosages de précision, débits faibles, molécules nécessitant un débit très précis ☑ Alarmes de pression	☒ Volume de dilution limité à 50 ml	3%
Pompe volumétrique	☑ Alarmes ☑ Maintien de la veine ouverte ☑ Mode séquentiel avec bolus possible ☑ Perfusion de grands volumes possible	☒ Attention à la stabilité du produit lorsque le produit n'est préparé qu'une fois/24h en cas d'utilisation du mode séquentiel	5%
Diffuseur portable	☑ Pression positive en fin de perfusion ☑ Grands volumes possibles ☑ Permet des perfusions courtes (30 à 60 mn) ET des perfusions prolongées/continues	☒ La précision du débit dépend de la viscosité de la solution et de la température	15%

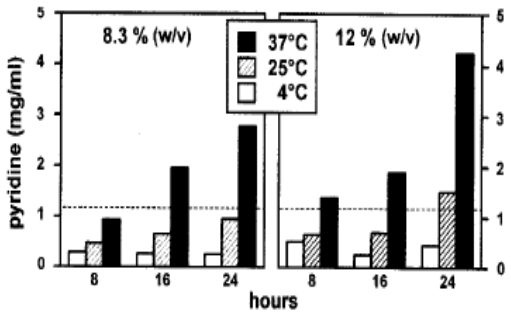
4 - les questions à se poser

Produit suffisamment stable pour envisager ?	ATTENTION A
Une préparation à l'avance Une perfusion prolongée ou continue	Durée de stabilité du produit reconstitué
Une perfusion en diffuseur	Stabilité à Température > 25°C
Une perfusion à la seringue électrique	Problème de volume de dilution finale

Pourquoi ?

Stabilité	Pourquoi ?	Que faire ?
Amoxicilline IVSE continu 8 à 12 g/j en 1 ou 2 fois: concentration finale 80 à 240 mg/ml	Stabilité NaCl 0,9% 25°C 20 mg/ml = 8h	Pompe volumétrique ou seringues électriques plus fréquentes
Amox-acide clav 1g IVL x 3/j	La perfusion doit être terminée au max 60mn après la dilution	Préparation immédiate Surveillance perfusion par gravité
Cefotaxime IVSE continu 8 à 12 g/j en une ou 2 fois: concentration finale 80 à 240 mg/ml	Concentration max de solubilité: 20 mg/ml	Pompes volumétriques

Pourquoi ?

Toxicité	Pourquoi ?	Que faire ?
Vancomycine Dose totale/24h en continu seringue électrique soit 3000mg dans 50 ml = 60 mg/ml	Veine périphérique : concentration maximale tolérée = 5 mg/ml	Utilisation pompe volumétrique ou seringues électriques plus fréquentes
Ceftazidime en perfusion continue sur 24h préparation 1 ou 2 fois/j	Hydrolyse spontanée, responsable production pyridine, dérivé toxique dont la concentration doit rester < 1,1 mg/ml. Production temps, concentration et température dépendante 	Perfusion continue sur 8h avec concentration finale <80 mg/ml

5 – A l'aide ….
Guide de préparation

ELSEVIER

CrossMark

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 242–268

Recommendation/Recommandations

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God◊

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier

P. Longuet[a], A.L. Lecapitaine[b], B. Cassard[c], R. Batista[d], R. Gauzit[e,*], P. Lesprit[f], R. Haddad[g], D. Vanjak[h], S. Diamantis[i], Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF)

Guide de préparation

Antibiotique DCI Spécialité Présentation	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION (voir protocoles joints)		Remarques	Ville Oui/non	Référence
	Solvant, volume	Solvant Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)	Stabilité ª	Administration	Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée	Diffuseur			
amikacine **Amiklin®** 50/250/500/1000 mg	EPPI 1ml/50mg 2ml/250mg 4ml/500mg 5ml/1000mg	NaCl 0,9%, G5% 20 mg/ml max (500mg dans 25 ml)	24h à 25°C Administration immédiate	Perfusion de 30mn Pas d'IVD ni de SC IM possibles, à éviter	pas d'intérêt	OUI Si perfusion de 30 min	Pic 30mn après fin perfusion Résiduelle si durée> 5j ou insuffisance rénale Néphrotoxicité, ototoxicité	OUI	8,9
amoxicilline **Clamoxyl®** 500mg/1/2g	EPPI 20ml/1g si IV 5ml/1gr si IM	NaCl 0,9% Max 20 mg/ml (1g dans 50 ml)	Nacl 0,9% à 25°C 20mg/ml : 8 h	IVD (3-4mn) : max 1g IVL (30-60mn) : max 2 g chez adulte 50mg/kg chez enfant IM possible	IV continu à la pompe sur 8h x3/j	NON Non rétrocédable	Hyperhydratation si > 2g/perf (cristallurie) Stabilité altérée par le G5%	NON	12,13,18
amoxicilline + acide clavulanique **Augmentin®** 500mg-50mg 1g/100mg 1g/200mg 2g/200mg	EPPI NaCl 0,9% 20ml/g	NaCl 0,9% uniquement Max 20mg/ml (1g/200mg dans 50ml)	Administration immédiate	IVD (3-4mn) : max 1g/injection adulte 25mg/kg/injection enfant IVL (30-60mn) : max 2g/injection adulte 50mg/kg/injection chez enfant Terminer la perfusion au max 60mn après la dilution	Non pour problème de stabilité	OUI Si perfusion de 30 min	Dose max acide clavulanique chez adulte 200mg/injection soit 1200mg/j Si perfusion de solution glucosée, clamper la perfusion avant injection de l'antibiotique	OUI	8,12,13

Guide de préparation

Tableau 4 : Administration prolongée des antibiotiques en ambulatoire, dans des diffuseurs ou par pompe

1) Les diffuseurs et pompes portables sont portés par les patients près du corps, ce qui soumet le contenant à des températures élevées (32-33°)

- Pour quelques antibiotiques, il existe des données de stabilité à des températures au-delà de 25°: pipéracilline + tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam
- Pour les autres antibiotiques, il n'existe pas de données au-delà de 25°. Il est donc souhaitable que les diffuseurs/pompes soient placés dans des sacoches isothermes : pénicilline G, amoxicilline, oxacilline, ticarcilline,ticarcilline + acide clavulanique, cefazoline, cefoxitine, cefotaxime
- En cas de dilution dans du G5, le débit théorique peut varier de 10% environ avec les diffuseurs. La dilution dans du NaCl est donc à privilégier, sauf en cas de meilleure stabilité dans du G5.

2) Disponibilité : O (en officine) ou R (Rétrocédable) / H : HAD

MOLECULE	CONCENTRATION MAXIMALE SOUHAITEE	SOLUTE DE DILUTION	STABILITE	NOMBRES DE PASSAGES PAR JOUR NECESSAIRES SELON POSOLOGIE JOURNALIERE	DISPONIBILITE DE L'ANTIBIOTIQUE
PENICILLINE G	200 000 U/ml	NaCl	12h à 25°	2 passages/jour	H
AMOXICILLINE*	20 mg/ml	NaCl	8h à 25°	2 à 3 passages/jour	H
CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/jour en l'absence de données au-delà de 23°en HAD	H
TICARCILLINE	100 mg/ml	NaCl	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour	O
TEMOCILLINE	80 mg/ml	Eau PPI**	24h à 25° 24 h à 37	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE	80 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° 21h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
CEFAZOLINE	100 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 4°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
CEFOXITINE	40 mg/ml	NaCl	24 h à 37°	1 à 2 passages/jour, en HAD	R
CEFOTAXIME*	20 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° Limites de stabilité	Privilégier 2 passages/jour En HAD	H
CEFTAZIDIME	80 mg/ml	NaCl ou G5	8h à 21° 8h à 37°	3 passages/jour	O
CEFEPIME*	50 mg/ml	NaCl ou G5	Stable 8h à 25°	Par perfusions intermittentes sur 30 min' uniquement*** 3 passages/jour	O
AZTREONAM	100 mg/ml	NaCl	24h à 25° 24h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
VANCOMYCINE	5 mg/ml**** sur VVP 80 mg/ml sur VVC	NaCl	24h à 25°	Possibilité un seul passage par jour	R
CLINDAMYCINE	60 mg/ml	NaCl	24 h à 25°	Possibilité un seul passage par jour, En HAD	H

Guide de préparation

Tableau 3 : Administration des antibiotiques en perfusion prolongée / continue a l'hopital

- Chaque médicament doit être administré sur une voie veineuse dédiée. Dans le cas contraire, le prescripteur doit vérifier que la co-administration est possible. L'administration en continu peut être remplacée par la perfusion prolongée (sur 3-4h) pour permettre d'utiliser la voie veineuse pour d'autres administrations, en cas d'incompatibilité
- L'administration continue ou prolongée doit être précédée d'une dose de charge

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
PENICILLINE G POMPE en continu	100 000 U /ml	NaCl	20 MU	2 perfusions de 10 MU dans 100 cc sur 12h	Stable 12h à 25°
	100 000 U/ml	NaCl	30 MU	2 perfusion de 15 MU dans 150 cc sur 12h	Stable 12h à 25°
	100 000 U /ml	NaCl	40 MU	2 perfusion de 20 MU dans 200 cc sur 24h	Stable 12h à 25°
AMOXICILLINE* POMPE en continu	20 mg/ml	NaCl	6 g	3 perfusions de 2 g dans 100 cc sur 8h, Soit 2 g dans 100 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
	20 mg/ml	NaCl	9 g	3 perfusions de 3 g dans 150 cc sur 8h, Soit 3 g dans 150 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
	20 mg/ml	NaCl	12 g	3 perfusions de 4 g dans 200 cc sur 8h, Soit 4 g dans 200 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
CLOXACILLINE POMPE en continu	50 mg/ml	G5	6 g	1 perfusion de 6 g dans 120 cc sur 24h, Soit 6 g dans 120 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
	50 mg/ml	G5	8 g	1 perfusion de 6 g dans 160 cc sur 24h, Soit 8 g dans 160 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
	50 mg/ml	G5	10 g	1 perfusion de 10 g dans 200 cc sur 24h, Soit 6 g dans 200 cc sur 24h	Stable 24 h à 23°
	50 mg/ml	G5	12 g	1 perfusion de 12 g dans 240 cc sur 24h, Soit 12 g dans 240 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
TEMOCILLINE IVSE continue	80 mg/ml	Eau PPI**	6 g	1 seringue de 6 g sur 24 h Soit 6 g dans une seringue de 48 cc, sur 24h	Stable 24h à température ambiante
TICARCILLINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl	15 g	3 seringues de 5 g sur 8h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 8h x 3/j	Stable 24h à 24°
PIPERACILLINE IVSE continue	80 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 8h	Stable 24h à 24°
	80 mg/ml	NaCl ou G5	16 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 24°
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM IVSE continue	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	12 g + 1,5 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°

Causes évitables d'échec des AB et d'émergence de la résistance

- Inactivation avant administration par non respect des propriétés physico-chimiques
- Mauvaise prise en compte des propriétés PK/PD
- Incidents de perfusion en rapport avec l'incompatibilité

Exigez de bonnes prescriptions !