

Modalités d'administration des anti-infectieux par voie parentérale



Arnaud Laporte EMA 24 CH Périgueux

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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : LAPORTE Anaud
- **Titre** : Modalités d'administration des anti-infectieux par voie parentérale

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

OUI NON

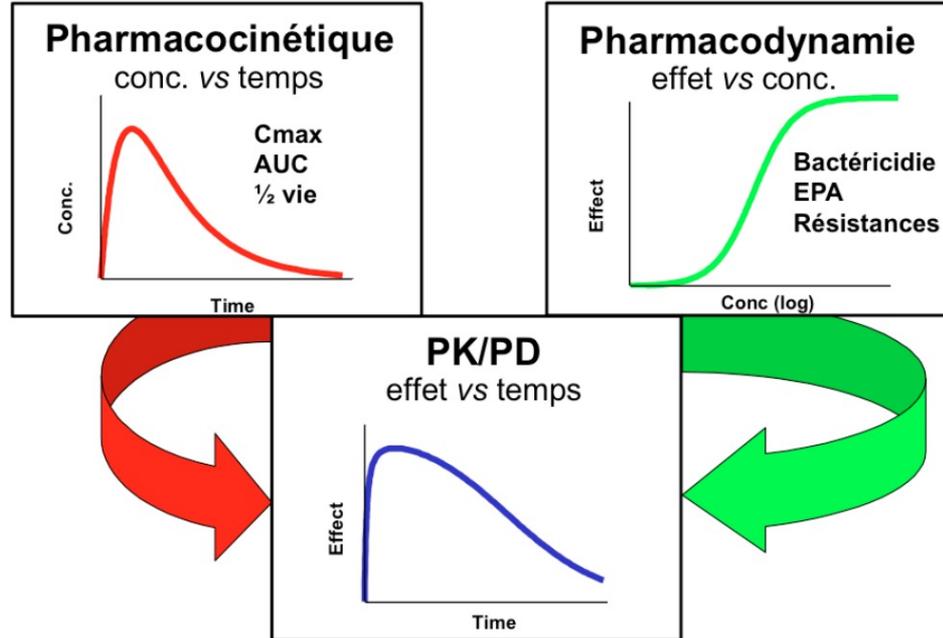
OUI NON

OUI NON

OUI NON

Principes généraux

PK
Devenir du
médicament
dans
l'organisme



PD
Action du
médicament sur
l'organisme

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

Étude de l'effet/dose du médicament dans l'organisme
en fonction du temps

Principes généraux

Selon leurs caractéristiques PK/PD et l'activité antimicrobienne on distingue 2 «types» d'antibiotiques:

- ❖ Antibiotique concentration dépendant: pic plasmatique assure l'effet bactéricide → Administration discontinue, perfusion courte
- ❖ Antibiotique temps dépendant: temps de contact prolongé entre le micro-organisme et l'anti-infectieux → Administration continue ou prolongée si possible

Principes généraux

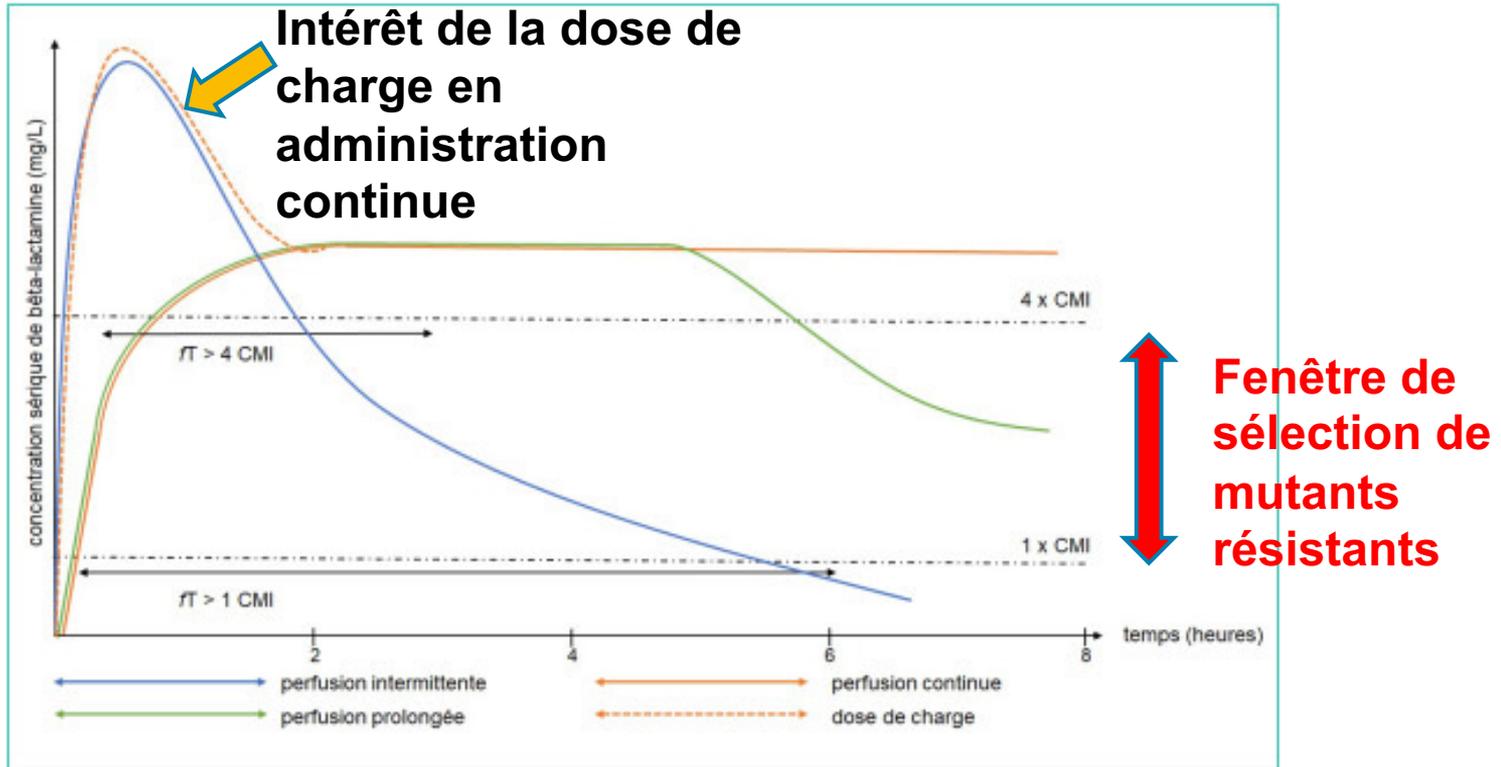
Plusieurs facteurs peuvent influencer les paramètres PK/PD:

- ❖ Le patient: poids, fonction rénale, capital veineux
- ❖ La molécule: IV/PO/SC/IM, mode d'action, stabilité
- ❖ Les contraintes techniques: voie veineuse, matériel et médicament disponible, prix, facteur humain

Principes généraux

- ❖ Optimisation en fonction du PK/PD propre à chaque situation
- ❖ Privilégier au maximum l'administration continue ou prolongée pour les antibiotiques temps-dépendants (bêtalactamines ++, glycopeptides)
- ❖ Dose de charge avant l'administration continue (permet d'atteindre des concentrations plasmatiques plus rapidement)
- ❖ Monitoring: dosage sérique, tolérance biologique et clinique

Principes généraux: Modélisation cinétique



Pharmacokinetic modifications and pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of beta-lactams in ICU

En pratique:

❖ Administration continue:

- Dose de charge +++
- Pour la plupart des bêtalactamines et la Vancomycine
- Nécessité de matériel adéquat (pousse seringue, pompe volumétrique...)

❖ Administration discontinue:

- En bolus, perfusion courte sur 30 à 60 min selon la molécule

Stabilité des solutions d'antibiotiques

❖ Principes généraux:

- Concentration $> 90\%$ de la solution initiale ou variation n'excédant pas $\pm 5\%$ au terme d'un temps défini
- Conservation des propriétés physico-chimiques, microbiologiques (précipités...)
- Absence de produits de dégradation avec des taux toxiques pour l'organisme

Stabilité des solutions d'antibiotiques

❖ Dépend de beaucoup de paramètres dont:

- **Produits de reconstitution et de dilution**
- **Concentration de la molécule active**
- Température
- Exposition aux UV
- PH

Importance du solvant

- ❖ Impact majeur sur la stabilité du produit
- ❖ Incompatibilités à connaître:
 - NaCl 0,9% avec Rovamycine, Dalbavancine
 - G5% avec Amox/acide clavulanique, Daptomycine, Ertapénème (également en administration en Y)
- ❖ Ou stabilité altérée:
 - NaCl 0,9% avec Cloxacilline
 - G5% avec Amoxicilline, Meropénème

Influence de la Température

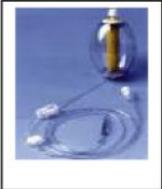
- ❖ Milieu hospitalier considéré comme stable (si bâtiment récent, climatisé)
- ❖ Domicile: moins de surveillance, peu d'information sur les condition d'administration des ATB
- ❖ Prendre en compte les activités du patient, la saison et potentiellement les pics de chaleur, canicule en saison estivale qui peuvent influencer sur la stabilité de certains produits

Matériel pour l'administration continue

Matériel pour administration continue

- ❖ **Perfuseur gravitaire avec ou sans régulateur de débit:**
 - Peu coûteux
 - Peu précis, débit instable, pas d'alarme en cas d'obstruction
- ❖ **Pousse seringue électrique:**
 - Dispositif d'administration le plus précis, alarme en cas d'obstruction
 - Petit volume de dilution
- ❖ **Pompe volumétrique:**
 - Un peu moins précis que le PSE
 - Possibilité de plus grand volume de dilution
- ❖ **Diffuseur portable elastomérique:**
 - Possibilité d'administration continue à domicile
 - Débit variant selon la viscosité du produit

Matériel pour administration continue

Dispositif	Principe de régulation du débit	Avantages	Inconvénients	Marges d'erreur	
Perfuseur par gravité	Gravité à partir d'un liquide placé en hauteur Débit réglé par compression de la tubulure par clamp à roulette ou régulateur rotatif	Simple d'emploi Bon marché	Pas de réglage précis Instabilité du débit	20 à 40 %	
Pousse seringue	Pression constante sur le piston de la seringue à une vitesse dépendant du débit programmé	Précision importante du débit Intérêt pour les dosages de précision, les débits faibles, les molécules nécessitant un débit très précis Alarmes de pression	Volume de dilution limité à 50 ml	3 %	
Pompe volumétrique	Débit assuré par une pompe placée entre le réservoir et l'extrémité de la tubulure	Alarmes Maintien de la veine ouverte Mode séquentiel avec bolus possible Perfusion de grands volumes possible	Attention à la stabilité du produit en cas d'utilisation du mode séquentiel car la solution n'est préparée qu'une seule fois/24h	5 %	
Diffuseur portable	Dispositif non programmable Débit continu par l'intermédiaire d'un réservoir ballon contenant la solution à administrer et constitué <ul style="list-style-type: none"> - d'une membrane élastomérique qui fournit l'énergie et - d'un régulateur de débit pré-réglé Le choix du diffuseur dépend du débit prescrit et de la durée d'administration	Pression positive en fin de perfusion (prévention du risque de thrombose du cathéter) Grands volumes possibles Permet perfusions prolongées/continues ET perfusions courtes (30 à 60 mn)	La précision du débit dépend de la viscosité de la solution et de la température	15 %	

Exemples d'administration continue

Vancomycine (IV) (rétrocédable, pharmacie hospitalière)

- ❖ Concentration de perfusion à respecter +++:
 - 5mg/mL max sur VVP
 - 80mg/mL max sur VVC
- ❖ Produit très acide (PH=3,5), donc mauvaise tolérance en voie veineuse périphérique (accentué par une mauvaise dilution)
- ❖ Dose de charge +++: ne pas dépasser un débit de 1g/h (risque de Redman Syndrom)
- ❖ Stabilité de 24h à 25°C dans NaCl0,9% ou G5%
- ❖ Incompatibilité physico-chimique avec de nombreux produits (bêta lactamines, IPP, furosémide etc...)
- ❖ Vancocinémie (pas de prélèvement sur le membre ou le KT perfusé)
- ❖ De principe perfusion sur voie exclusive (si possible VVC)

Amoxicilline (pharmacie de ville en flacon de 1g)



FORTE POSOLOGIE = RISQUE DE CRISTALLURIE

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Alerte ANSM: « Il s'agit de l'utilisation de l'amoxicilline à de fortes posologies, d'une préparation et/ou d'une administration non conformes, d'un pH urinaire acide et d'une faible diurèse. »
<https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-du-bon-usage-de-lamoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries>

- ❖ Stabilité de l'amoxicilline dépend de:
 - Concentration → max 20mg/mL
 - Produit de dilution (altéré par le G5%) → Uniquement avec du NaCl 0,9% en perfusion continue
 - La température →  Utilisation en période estivale, canicule
- ❖ En condition optimale, dilué dans du NaCl 0,9% à 25°C: stabilité prouvée pendant 12h
- ❖ Utilisation d'une pompe volumétrique car nécessité d'une dilution et d'une hydratation importante

Ceftazidime (pharmacie de ville sur prescription hospitalière)

- ❖ Stabilité sensible à:
 - La température
 - La lumière
- ❖ Production de pyridine à taux toxique si paramètres non respectés
- ❖ Pyridine: toxicité hépatique, plus rarement rénale
- ❖ Usage parfois problématique pour le domicile car relai en diffuseur (T° moyenne 32°C) et risque de taux de pyridine supérieur au seuil autorisé au-delà de 8h donc nécessité de 3 passages IDE
- ❖ Principe de précaution: perfusion sur 8h

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ceftazidime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	<i>Pseudomonas</i> spp. et <i>Burkholderia pseudomallei</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

Méropénème (pharmacie de ville sur prescription hospitalière)

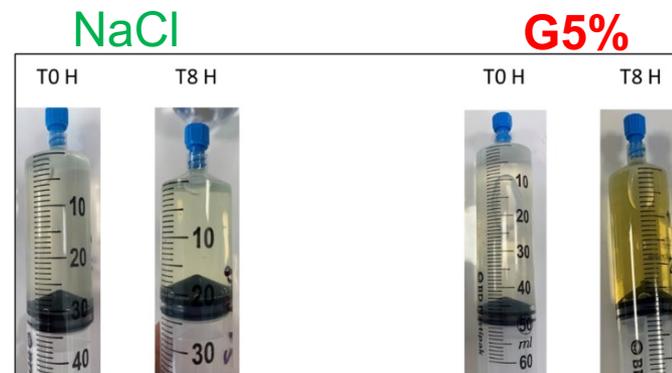
Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Méropénème	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	La posologie de 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min ne permet pas d'atteindre les objectifs d'efficacité PK/PD pour les souches catégorisées « SFP ». Anaérobies stricts : forte posologie uniquement.

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2022 V.1.0 Mai ANNEXE 8: Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

		10 mg/ml	25°C		8 	4326 B
---	---	----------	------	---	---	-----------

<https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=340>

- ❖ En perfusion continue ou prolongée pour les souches SFP de 3 à 8h
- ❖ Stabilité (C>90%) jusqu'à 8h max à 25°C
- ❖ Altéré par le G5%



Réalisation d'études de stabilité d'antibiotiques, ceftolozane/tazobactam, méropénem, témocilline, céfidérocol, ceftazidime, ceftazidime/avibactam et pipéracilline/tazobactam en seringue et en diffuseur portable dans le cadre de l'optimisation de ces molécules en administration continue en réanimation et en ambulatoire - Guillaume Loeuille - 2021

Céfazoline (non rétrocédable)

- ❖ Préparation stable 24h à 25°C
- ❖ Dilution NaCl ou G5%
- ❖ Concentration max 100mg/mL
- ❖ Perfusion continue: fréquent en PSE ne pas dépasser 5g/50mL:
 - Jusqu'à 5g: 1 PSE sur 24h
 - De 6 à 10g: 2 PSE sur 12h
 - > 10g: 3 PSE sur 8h
- ❖ Dose de charge

Conclusion

Conclusion:

- ❖ Optimisation de l'administration en fonction des paramètres PK/PD primordiale dans certaines situations:
 - Infections graves et invasives (endocardites, spondylodyscite...)
 - Présence de certains micro-organismes (*Pseudomonas Aeruginosa*, ...)

- ❖ En pratique l'administration continue:
 - Nécessite du matériel adapté
 - Pas plus chronophage pour les IDE
 - Moins de manipulations sur les cathéters donc potentiellement moins d'IAS
 - Attention aux solutions d'antibiotiques préparés à l'avance...
 - Pour le domicile recommandations actualisées 2021:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20307599?via%3Dihub>

Perspectives:

- ❖ DU paramédical TAI à Rennes: tous les 3 ans, 23 IDE diplômés
- ❖ Développement des EMA sur le territoire, avec nomination d'un IDE au sein de ces EMA
- ❖ Mai 2023: 4 EMA disposaient de temps IDE dédié à l'EMA
- ❖ 2024: Déjà 3 ETP IDE en NoA
- ❖ Elargissement des compétences: AMI élaboration d'un protocole national de coopération: « gestion d'une stratégie thérapeutique dans le champ de l'antibiothérapie par les infirmiers experts exerçant dans les services d'infectiologie et des équipes multidisciplinaires en antibiothérapie (EMA) »
- ❖ Ouverture (à venir) de l'adhésion à la SPLIF pour les IDE

Remerciements:

Aux équipes médicales et paramédicales du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CH-Périgueux pour leur participation et leur soutien dans l'élaboration de cette présentation.

Merci....

