

Stabilité de la ceftazidime administrée à l'aide d'un diffuseur portable chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Christelle Rossire

Travail de Master

Février à Juin 2012



Introduction

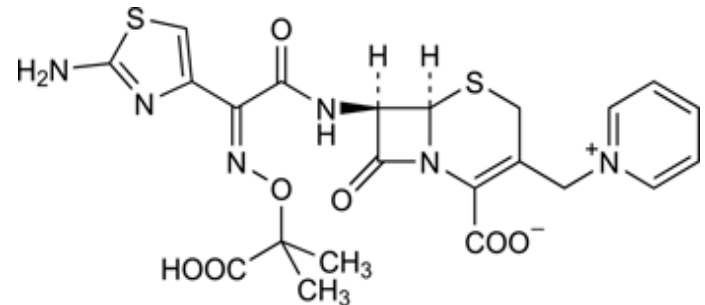
La Mucoviscidose

- Terrain pulmonaire propice au développement bactérien (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Cure antibiotique sur 14 jours, plusieurs fois par année



La Ceftazidime CEF (céphalosporine de 3^{ème} génération)

- Courtes perfusions tri-quotidienne ou perfusion continue sur 24h à l'aide de pompes portables chez les patients atteints de mucoviscidose (150mg/kg/j)
- Conservée, après reconstitution, pendant 7j au frigo ou 18h à température ambiante
- Se dégrade à partir de 25°C, libérant de la pyridine (PYR), produit neuro- et hépatotoxique



Objectifs



- Evaluation de la stabilité de la ceftazidime

Evaluation *in vitro*

- ✓ Dans un diffuseur élastomérique AutoSelector®
- ✓ En condition de stockage à 25°C et au frigo avec administration simulée *in vitro*
- ✓ En condition d'utilisation simulée chez des volontaires sains

Evaluation en clinique

- ✓ Dans une pompe électrique CADD-Legacy® 1
- ✓ Tests préliminaires chez deux patients pédiatriques

Méthode

Stabilité de la ceftazidime *in vitro*



- Solution à 60 mg/ml dans le diffuseur AutoSelector[®] d'Acemedical/Corée (n=3)

Conditions expérimentales	Prélèvements
7j au frigo	t_0 , t_{24h} , t_{48h} et t_{7j}
7j au frigo + administration simulée à 35°C	t_{0+24h} à 35°C t_{24h} frigo + 24h à 35°C t_{48h} frigo + 24h à 35°C t_{7j} + 24h à 35°C
24h à 25°C	t_0 et t_{24h}
24h porté près du corps *	t_0 et t_{24h}

* Enregistrement de la température toutes les 30 minutes

Analyse par HPLC par une méthode validée selon les recommandations de la SFSTP.

Méthode

Stabilité de la ceftazidime en clinique



- Perfusion à l'aide du perfuseur CADD-Legacy[®]1 de Smiths Medical. Conservation des cassettes au frigo jusqu'à l'administration.
- Enregistrement de T chaque 30 minutes durant l'administration.
- Récupération des soldes de solution après administration.

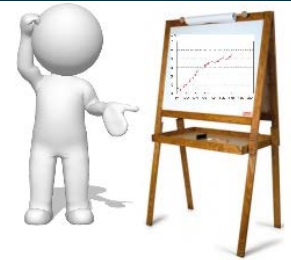
Patient A (90 mg/ml)	Patient B (56 mg/ml)
t_0	t_0
t_{1j} (24h d'administration)	t_{1j} (24h d'administration)
t_{2j} (24h au frigo + 24h d'administration)	t_{2j} (24h au frigo + 24h d'administration)
t_{3j} (24h au frigo + 24h d'administration)	t_{3j} (2j au frigo + 24h d'administration)
	t_{4j} (3j au frigo + 24h d'administration)
	t_{5j} (4j au frigo + 24h d'administration)
	t_{6j} (5j au frigo + 24h d'administration)
	t_{7j} (6j au frigo + 24h d'administration)

Conformité

Ceftazidime :
90-110%
Pyridine :
< 0.4%

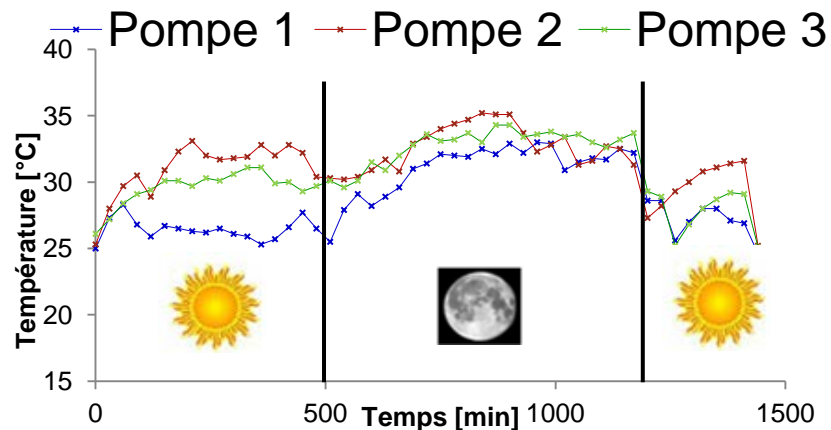
Résultats et Discussion

Stabilité de la ceftazidime *in vitro*



	7j au frigo	7j au frigo + 24h à 35 ± 1°C	24h à 25 ± 1°C	24h porté près du corps
CEF [%]	94.3 ± 4.3	74.3 ± 6.6	92.9 ± 4.4	90.4 ± 2.0
PYR [%]	0.13 ± 0.09	1.10 ± 0.15	0.38 ± 0.003	0.55 ± 0.01

➤ Température du diffuseur lors de l'expérience 24h porté près du corps

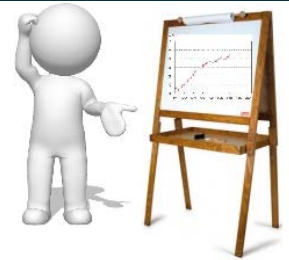


Moyenne [°C] 30.9 ± 2

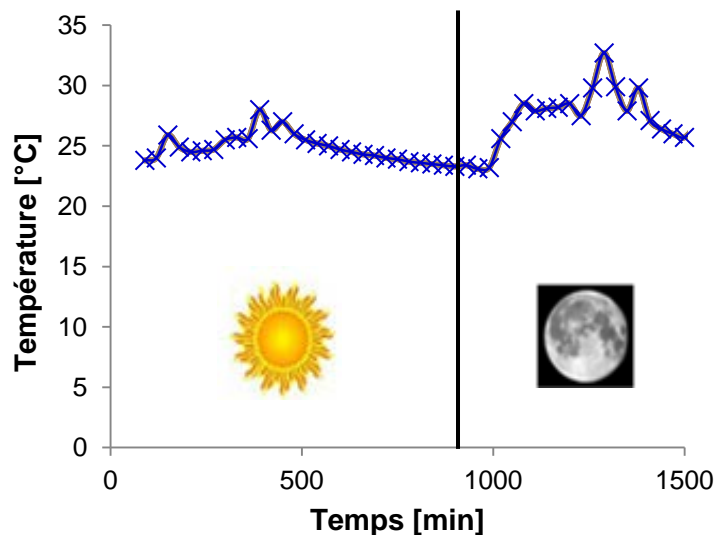
Maximum [°C] 34.3

Résultats et Discussion

Stabilité de la ceftazidime en clinique



- Température des cassettes de ceftazidime lors d'une administration à l'aide du perfuseur CADD-Legacy[®]1



Patient A

	Patient A	Patient B
Moyenne [°C]	25.6 ± 2.4	24.4 ± 2.2
Maximum [°C]	32.7	31.1

Résultats et Discussion

Stabilité de la ceftazidime en clinique



	Patient A (90mg/ml)		Patient B (56mg/ml)	
	CEF [%]	PYR [%]	CEF [%]	PYR [%]
t ₀	100	0.12	100	0.12
t _{1j}	101.14	0.49	108.08	0.41
t _{2j}	107.75	0.60	99.76	0.40
t _{3j}	105.20	0.59	104.41	0.52
t _{4j}	-	-	96.98	0.58
t _{5j}	-	-	98.34	0.52
t _{6j}	-	-	88.54	0.56
t _{7j}	-	-	98.01	0.70

Conformité
Ceftazidime :
 90-110%
Pyridine :
 < 0.4%

Conclusion



- Libération importante de pyridine lors de la dégradation de la ceftazidime
- Nécessité d'utiliser un *cold pack* ou un sac isolant.

Perspectives



- Poursuivre l'étude de stabilité en clinique et effectuer une partie des mesures en été
- Trouver un sac réfrigérant adéquat et vérifier que sa température reste inférieure à 25°C pendant au moins 24h
- Effectuer de plus amples recherches sur la toxicité de la pyridine