

Stabilité et produits de dégradation des perfusions de ceftazidime chez les patients pédiatriques avec mucoviscidose

Ahmed Jibril^{1,2}, Berger Markoulina¹, Di Paolo Ermindo¹, Hafen Gaudenz³, Pannatier André^{1,2}

¹ Service de Pharmacie, CHUV, Lausanne

² Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, Genève

³ Service de Pédiatrie, Unité de pneumologie, CHUV, Lausanne

Introduction

- La mucoviscidose est une maladie héréditaire fréquente chez les individus de type Caucasiens (1/2900) se caractérisant par une déshydratation des fluides de l'épithélium respiratoire et par une altération de la clairance mucociliaire. Les bactéries ne pouvant pas être éliminées, des infections pulmonaires sont fréquentes dues en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*.
- Le traitement de choix consiste en une administration de ceftazidime (CFZ) et de tobramycine sur 14 jours. Au CHUV la CFZ est préparée en cassette et administrée à l'aide d'une pompe de perfusion sur 24 h.
- Du fait du risque de libération de pyridine (PYR) en cas de dégradation de la CFZ, le fabricant donne une stabilité de 18 h à 25°C. La PYR étant suspectée d'être hépato- et néphrotoxique, il était donc pertinent d'étudier sa libération sur 24 h dans les conditions d'utilisation clinique.

Objectif

Etudier la stabilité de la CFZ, et suivre la formation de la PYR sur 24 h en fonction des conditions de stockage et d'utilisation en clinique



Matériel et méthode

- Tests de laboratoire** : préparation de solutions de CFZ à 15, 60 et 120 mg/ml (concentrations utilisées en clinique); stockage à 4, 25 et 30° C avec dosage par HPLC de la CFZ et de la PYR à t0, t12 et t24 selon la méthode de la PH. EUR 7.
- En conditions cliniques** : récupération de 24 cassettes contenant de la solution résiduelle après administration et dosage par HPLC de la CFZ et de la PYR. Chez 4 patients, enregistrement toutes les 30 minutes de la température durant les 24h d'administration.
- Résultats conformes si teneur en CFZ > 90% et taux de pyridine < 0.4% (selon la USP 36) de la concentration initiale de CFZ.

Resultats

- Tests de laboratoire** : à 4°C, les solutions étaient stables jusqu'à t24. A 25°, elles l'étaient également pour la teneur en CFZ, mais pas pour la PYR. A 30°C les teneurs étaient dans les limites fixées jusqu'à t12 pour la CFZ, mais hors des limites pour la PYR (tableau 1 et 2).
- En conditions cliniques** : la teneur en CFZ était conforme pour 86% des cassettes récupérées alors que le taux de PYR était trop élevé pour 57% d'entre elles (tableau 3).
- Chez les 4 patients pour lesquels la température a été enregistrée, les variations sur 24 h. sont visualisées dans la figure 1. Si les teneurs en CFZ étaient conformes, les taux en PYR étaient quant à eux trop élevés pour les 4 patients (tableau 4).

Tableau 1 : Evolution de la teneur en CFZ en fonction de la température et du temps

	4°C	
	Teneur en CFZ [%]	Ecart-type [%]
t0	100.0%	0.4%
t12h	101%	2%
t24h	97%	1%
25°C		
t0	100%	0.2%
t12h	94%	1%
t24h	93%	1%
30°C		
t0	100.0%	0.4%
t12h	91%	1%
t24h	85%	2%

Tableau 2 : Evolution de la formation de PYR en fonction de la température et du temps

	4°C	
	Teneur en PYR [%]	Ecart-type [%]
t0	-	-
t12h	0.14	0.01
t24h	0.15	0.00
25°C		
t0	-	-
t12h	0.39	0.01
t24h	0.71	0.01
30°C		
t0	-	-
t12h	0.51	0.05
t24h	0.84	0.01

Tableau 3 : Teneur en CFZ et taux de PYR dans les 24 cassettes récupérées après administration sur 24 h.

Cassettes	Teneur en CFZ [%] ^{a)}	Teneur en PYR [%] ^{a)}
C1	89.00 ± 0.05	-
C2	87.00 ± 0.03	0.44 ± 0.01
C3	91.00 ± 0.11	0.34 ± 0.00
C4	90.00 ± 0.16	-
C5	90.00 ± 0.11	0.47 ± 0.01
C6	81.00 ± 0.03	0.38 ± 0.00
C7	100.00 ± 0.06	0.57 ± 0.00
C8	-	0.47 ± 0.01
C9	100.00 ± 0.05	0.53 ± 0.00
C10	-	0.52 ± 0.01
C11	91.00 ± 0.08	0.45 ± 0.00
C12	97.00 ± 0.12	0.41 ± 0.00
C13	98.00 ± 0.12	0.44 ± 0.01
C14	101.00 ± 0.10	0.41 ± 0.00
C15	106.00 ± 0.06	0.50 ± 0.00
C16	105.00 ± 0.53	0.28 ± 0.00
C17	105.00 ± 0.07	0.40 ± 0.00
C18	97.00 ± 0.05	0.35 ± 0.01
C19	92.00 ± 0.01	0.41 ± 0.00
C20	98.00 ± 0.01	0.34 ± 0.01
C21	102.00 ± 0.01	-
C22	110.00 ± 0.05	0.37 ± 0.01
C23	91.00 ± 0.03	0.29 ± 0.00
C24	99.00 ± 0.01	0.30 ± 0.00

^{a)} Moyenne de 3 mesures

Figure 1 : Variation de la température sur 24 heures chez les 4 patients

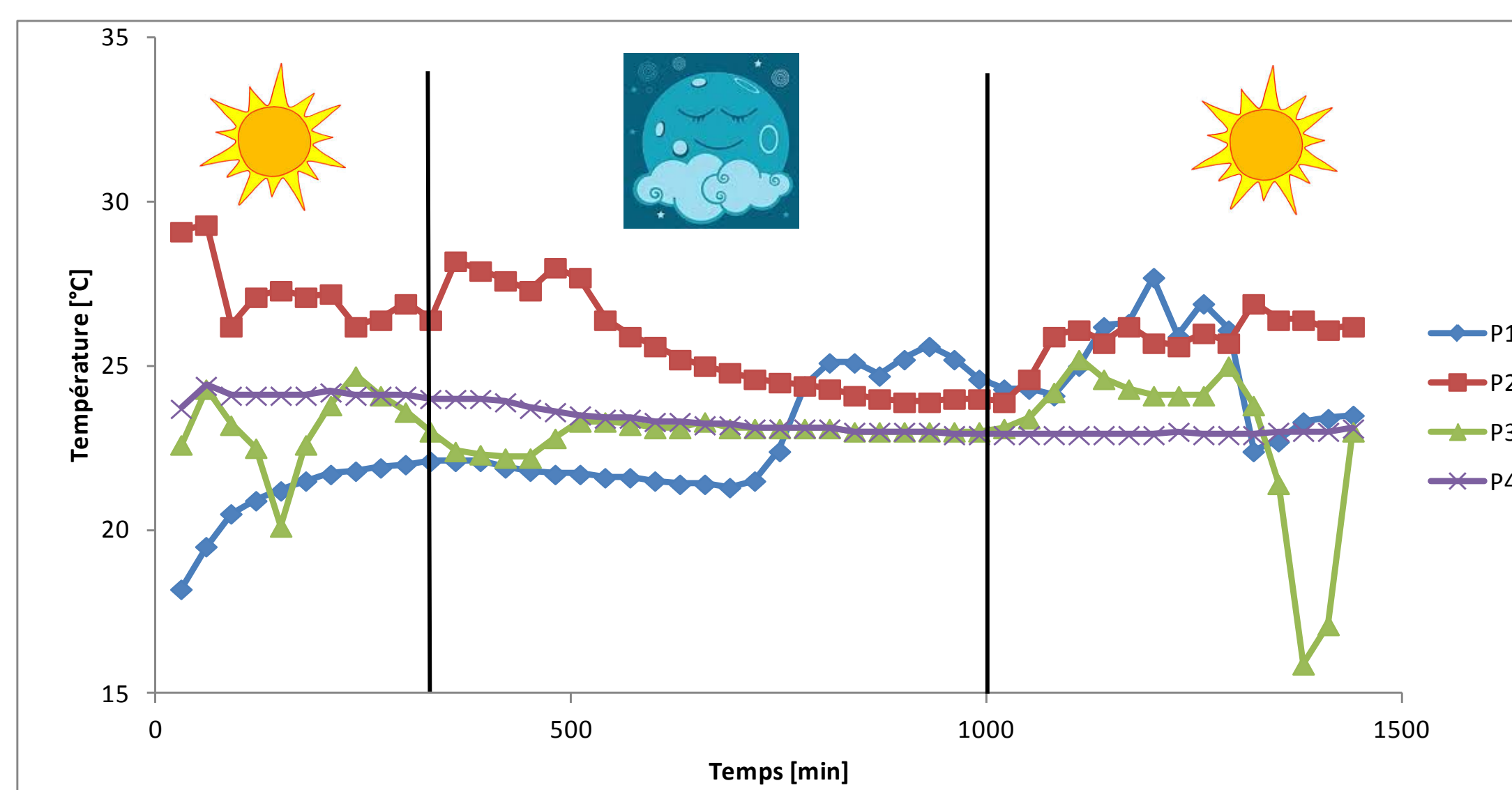


Tableau 4 : Evolution de la teneur de CFZ et de la formation de PYR en fonction de la température et du temps chez les 4 patients monitorés

Patients	Température moyenne [°C]	Teneur en CFZ [%]	Teneur en PYR [%]
P1	23 ± 2	100.00 ± 0.05	0.53 ± 0.00
P2	26 ± 1	91.00 ± 0.08	0.45 ± 0.00
P3	23 ± 2	92.00 ± 0.01	0.41 ± 0.00
P4	23 ± 1	100.00 ± 0.06	0.57 ± 0.00

Discussion-Conclusion

- L'administration sur 24 h de CFZ telle que réalisée au CHUV au moment de cette étude pouvait présenter un risque potentiel pour les patients.
- Des recommandations ont été émises à l'intention des parents et/ou des patients sur les modalités d'utilisation des pompes (ne pas dormir avec la pompe sous le duvet, éviter les sources de chaleur durant l'administration).
- D'autres mesures sont à évaluer: utilisation de systèmes de perfusion munis d'un cold pack, ou encore, et de préférence, recours quotidien à deux cassettes.