

ANNEE 2014

N° 027

**THÈSE
POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Aude LE MAREC

Présentée et soutenue publiquement le 16 mai 2014

**Etude de compatibilité des antibiotiques
dans les poches de dialyse péritonéale
utilisées en pédiatrie au CHU de Nantes.**

Président : Mr PINEAU Alain, professeur des universités et praticien hospitalier

Membres du jury : Mr DESLANDES Guillaume, praticien hospitalier
Mme NAVAS Dominique, praticien hospitalier, maître de conférence associé
Mme ROUSSEY Gwénaëlle, praticien hospitalier
Mr MOREAU Cyrille, pharmacien d'officine

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté la demande que je leur ai formulée. Merci particulièrement à Guillaume de me soutenir et supporter depuis l'été 2012, ce qui n'a pas toujours été chose facile.

Merci également à Mr MOREAU, mon maître de stage de 6^{ème} année pour faire parti de mon jury aujourd'hui mais aussi à l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie Pont-Rousseau pour avoir su me guider lors des 6 mois passés à leurs côtés.

Mes pensées iront ensuite vers mes proches :

En premier lieu mes parents, merci d'être ceux que vous êtes. Maman, Papa, vous m'aidez encore chaque jour à me construire et à faire de moi un pharmacien compétent mais également respectueux de mes confrères et de la profession. Vous m'avez certainement fait découvrir les facettes du métier qui m'intéressent le plus et votre soutien sans faille m'aura permis d'arriver au bout de ces études, ce qui était loin d'être gagné. J'espère être à la hauteur de ce que vous nous montrez à chaque instant.

Romain, merci de m'avoir boostée sur ce dernier « exam » et malgré la distance, de participer à chacun des moments importants de nos vies.

Mikaël, merci de ta présence en chaque instant, de ta patience et de tes encouragements.

Martine, Quentin, Amaury et Frédéric : merci de votre présence et de la place que vous m'avez faite chez vous. Enfin, à l'ensemble de la famille, ainsi qu'à ceux partis trop tôt, merci d'y avoir cru jusqu'au bout.

Je pense également à toutes les personnes rencontrées depuis la première année mais également plus récemment : Loren, Fanny, Sabine, Clotilde, Juliette, Justine, Emilie, Hélène, Emilie, Maïder entre autres, les anciens comme les actuels membres de la corpo, le bureau de l'ONAGA et tous ceux que je ne nomme pas ici. J'espère que l'amitié ira au-delà de nos études.

Une pensée pour les amis de toujours, ceux du collège et ceux du lycée.

Merci également à tout le personnel enseignant ou non de l'UFR de Pharmacie de Nantes pour leur disponibilité et leurs réponses à nos nombreuses questions durant ces dernières années.

Tables des matières

Remerciements	2
Tables des matières	3
Liste des abréviations	7
Liste des figures	8
Liste des tableaux	11
Introduction	13
I. L'initiative de l'étude.....	14
A. La dialyse péritonéale.....	14
1. Histoire	14
2. Le principe	14
3. Le matériel et la réalisation	16
a. Les cathéters	16
b. Les dialysats	17
c. La réalisation pratique	18
4. Les différents types de dialyse péritonéale.....	18
a. La dialyse péritonéale continue ambulatoire.....	18
b. La dialyse péritonéale automatisée.....	19
5. Les risques et les complications	22
a. Les complications non infectieuses.....	22
b. Les complications infectieuses.....	23
B. La péritonite	25
1. Physiopathologie	25
2. Diagnostic et épidémiologie	25
a. Diagnostic.....	25
b. Epidémiologie	26
c. Les germes mis en cause	26
3. L'origine de la péritonite	28
4. Les traitements, selon les recommandations	29
a. Le traitement préventif : l'hygiène quotidienne.....	29
b. L'antibioprophylaxie.....	30
c. L'antibiothérapie en cas de péritonite	32
5. Les modalités d'administration	36
C. Les traitements, en pratique.....	38
1. Ce qui était fait à Nantes avant notre étude	38

a.	Antibiothérapie probabiliste	38
b.	Traitement adapté aux résultats cytbactériologiques.....	39
c.	Les modalités d'administration	40
d.	Prévention des infections sur cathéter de dialyse péritonéale	41
2.	Comparaison des protocoles (pédiatrie au CHU de Nantes vs recommandations internationales).....	41
a.	Antibiothérapie probabiliste	42
b.	Antibiothérapie selon les germes	43
II.	L'étude	44
A.	Les bases	44
1.	Pourquoi ? Comment ?	44
2.	Choix des poches	46
a.	Physioneal [®]	46
b.	Extraneal [®]	48
3.	Choix des antibiotiques	49
B.	Matériel et méthode.....	53
1.	Protocole de préparation des poches avec antibiotiques	53
2.	Conditions de stockage	54
3.	Protocole de prélèvement	54
4.	Méthode de dosage	55
a.	Dosage	55
b.	Mesure de pH	57
c.	Différence de concentration entre la concentration réelle et la concentration cible	57
d.	Observation des caractères organoleptiques.....	58
e.	Influence des associations sur la stabilité.....	58
C.	Résultats	59
1.	Amoxicilline	59
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	59
b.	Stabilité.....	59
2.	Céfazoline	61
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	61
b.	Stabilité.....	61
3.	Imipenem	63
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	63
b.	Stabilité.....	64
4.	Cotrimoxazole	68
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	68
b.	Stabilité.....	68
5.	Cefepime.....	71
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	71

b.	Stabilité.....	71
6.	Vancomycine	73
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	73
b.	Stabilité.....	73
7.	Tobramycine	75
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	75
b.	Stabilité.....	75
8.	Ceftazidime seule	77
a.	pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T ₀	77
b.	Stabilité.....	77
9.	Les associations avec la Ceftazidime	79
a.	Ceftazidime et Vancomycine	79
b.	Ceftazidime et Tobramycine	81
c.	Les associations en fonction de la solution étudiée.....	84
10.	Tableaux synthétiques.....	88
a.	Résultats de stabilité.....	88
b.	Résultats de pH.....	89
c.	Différence de concentration à T ₀	90
III.	Discussion	91
A.	Comparaison avec la bibliographie	91
1.	Amoxicilline	91
a.	Synthèse	91
b.	Conséquences pour la pratique.....	92
2	Cefazoline.....	93
a.	Synthèse	93
b.	Conséquences pour la pratique.....	94
3	Imipenem	94
a.	Stabilité dans d'autres solutions	94
b.	Stabilité dans les autres solutions de DP	94
c.	Synthèse	95
d.	Conséquences pour la pratique.....	95
4	Cotrimoxazole	96
a.	Synthèse	96
b.	Conséquences pour la pratique.....	97
5	Cefepime.....	97
a.	Stabilité dans les autres solutions de DP	97
b.	Synthèse	98
c.	Conséquences pour la pratique.....	99
6.	Vancomycine	100
a.	Synthèse	100
b.	Conséquences pour la pratique.....	101
7.	Tobramycine.....	102
a.	Synthèse	102

b.	Conséquences pour la pratique.....	103
8.	Ceftazidime.....	104
a.	Stabilité dans les autres solutions de DP	104
b.	Synthèse	105
c.	Conséquences pour la pratique.....	105
9.	Ceftazidime et Vancomycine.....	106
a.	Stabilité dans d'autres solutions	106
b.	Stabilité dans les autres solutions de DP	106
c.	Synthèse	107
d.	Conséquences dans la pratique.....	107
B.	Mécanismes de dégradation	108
1.	Les facteurs de dégradation	108
a.	La température.....	108
b.	La lumière	108
2.	Les produits de dégradation.....	108
a.	Amoxicilline.....	109
b.	Cefazoline.....	109
c.	Ceftazidime	110
d.	Imipenem.....	112
	Conclusion.....	114
	Liste des annexes.....	115
	Bibliographie.....	131

Liste des abréviations

IRT : Insuffisance Rénale Terminale
PMH : Par Million d'Habitants
EER : Epuration Extra Rénale
HD : hémodialyse
DP : Dialyse Péritonéale
DPA : Dialyse Péritonéale Automatisée
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPI : Dialyse Péritonéale Intermittente
DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire
UF : UltraFiltration
IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat
DPCC : Dialyse Péritonéale Continue Cyclique
DPCO : Dialyse Péritonéale Continue Optimisée
DPIN : Dialyse Péritonéale Intermittente Nocturne
ISPD : International Society for Peritoneal Dialysis
IP : intrapéritonéal(e)
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
IV : intraveineux/se
IM : intramusculaire
BLSE : β -Lactamases à Spectre Etendu
SAMS : *S.aureus* méticilline sensible
VO : voie orale
CMI : concentration minimale inhibitrice
HAS : Haute Autorité de Santé
PA : Principe Actif
PVC : PolyChlorure de Vinyl
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
EPP : Eau Pour Préparation
UV : UltraViolet
EPPI : Eau Pour Préparations Injectables
G5 : Glucose 5%
MMTD : 5-Méthyl-1,3,4-Thiadiazol-2-Thiol

Liste des figures

Figure 1 : Echanges par diffusion à travers une membrane de dialyse

Figure 2 : Représentation schématique d'un cathéter de DP

Figure 3 : Schéma d'un cathéter dit « en queue de cochon »

Figure 4 : Placement du cathéter dans le cul de sac de Douglas

Figure 5 : Représentation schématique d'une dialyse péritonéale

Figure 6 : Schéma d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire

Figure 7 : Schéma d'une dialyse péritonéale continue cyclique

Figure 8 : Schéma d'une dialyse péritonéale continue optimisée

Figure 9 : Schéma d'une dialyse péritonéale automatisée intermittente nocturne

Figure 10 : Composition de l'Amuchina[®]

Figure 11 : Photo d'une poche bi-compartmentale de Physioneal[®]

Figure 12 : Composition du Physioneal[®]

Figure 13 : Photo d'une poche d'Extraneal[®]

Figure 14 : Composition de l'Extraneal[®]

Figure 15 : Molécule de Ceftazidime

Figure 16 : Molécule de Cefepime

Figure 17 : Molécule de Vancomycine

Figure 18 : Molécule de Cefazoline

Figure 19 : Molécule d'Amoxicilline

Figure 20 : Molécule de Tobramycine

Figure 21 : Molécule d'Imipénem

Figure 22 : Molécules de Sulfaméthoxazole + Triméthoprime

Figure 23 : Formule du test de Student

Figure 24 : Evolution des concentrations (en %) de l'Amoxicilline dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures)

Figure 25 : Concentration (en %) de la Cefazoline dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

Figure 26 : Photographies des prélèvements et des poches de DP contenant l'Imipenem+ cilastatine

Figure 27 : Concentration (en %) de l'Imipenem concentré à 200 mg/L dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures)

Figure 28 : Concentration (en %) de l'Imipenem concentré à 50mg/L dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures)

Figure 29 : Concentration (en %) de l'Imipenem concentré à 50 et à 200 mg/L en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 1.36%

Figure 30 : Concentration (en %) de l'Imipenem en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 3.86%.

Figure 31 : Concentration (en %) de l'Imipenem en fonction du temps (en heures) dans l'Extraneal[®]

Figure 32 : Evolution de la concentration(en %) du Trimethoprime dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

Figure 33 : Evolution de la concentration (en %) du Sulfamethoxazole dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures)

Figure 34 : Concentration (en %) du Cefepime dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

Figure 35 : Evolution de la concentration (en %) de Vancomycine dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures)

Figure 36 : Evolution de la concentration(en %) de tobramycine en fonction du temps (en heures).

Figure 37 : Evolution de la concentration (en %) de la Ceftazidime dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures)

Figure 38 : Evolution de la concentration (en %) de la ceftazidime dans les différentes solutions de DP en présence de vancomycine en fonction du temps (en heures).

Figure 39 : Evolution de la concentration (en %) de la vancomycine dans les différentes solutions de DP en présence de ceftazidime en fonction du temps (en heures).

Figure 40 : Evolution de la concentration (en %) de ceftazidime dans les différentes solutions de DP en présence de tobramycine en fonction du temps (en heures)

Figure 41 : Evolution de la concentration (en %) de tobramycine dans les différentes solutions de DP en présence de ceftazidime en fonction du temps (en heures).

Figure 42 : Comparaison de l'évolution des concentrations (en %) de la Ceftazidime seule ou associée en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 1.36%.

Figure 43 : Comparaison de l'évolution des concentrations (en %) de la Ceftazidime seule ou associée en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 1.36%.

Figure 44 : Comparaison de l'évolution des concentrations (en %) de la Ceftriaxone seule ou associée en fonction du temps (en heures) dans l'Extraneal®.

Figure 45 : Chromatogramme de la cefazoline

Figure 46 : Structure de la pyridine

Figure 47 : Concentration de la ceftriaxone (étoiles) et d'un produit de dégradation (ronds) en fonction du temps en jours

Figure 48 : Mécanisme de dégradation envisagé à pH12.7, et 25°C

Figure 49 : Dégradation spontanée de l'Imipénem

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif de l'antibioprophylaxie selon ISPD 2012

Tableau 2 : Récapitulatif des recommandations de l'ISPD concernant les bactéries Gram positif

Tableau 3 : Récapitulatif des recommandations de l'ISPD concernant les bactéries Gram négatif

Tableau 4 : Doses des antibiotiques en cas de péritonite

Tableau 5 : Comparaison des protocoles pour l'antibiothérapie probabiliste

Tableau 6 : Comparaison entre les protocoles pour les bactéries Gram positif

Tableau 7 : Comparaison entre les protocoles pour les bactéries Gram négatif

Tableau 8 : Concentrations des antibiotiques analysés

Tableau 9 : Conditions HPLC

Tableau 10 : Résultats obtenus pour l'Amoxicilline

Tableau 11 : Résultats obtenus pour la cefazoline

Tableau 12 : Résultats obtenus pour l'Imipenem dans le Physioneal[®] 1.36%

Tableau 13 : Résultats obtenus pour l'Imipenem dans le Physioneal[®] 3.86%

Tableau 14 : Résultats obtenus pour l'Imipenem dans l'Extraneal[®]

Tableau 15 : Résultats obtenus pour le Cotrimoxazole dans le Physioneal[®] 1.36%

Tableau 16 : Résultats obtenus pour le Cotrimoxazole dans le Physioneal[®] 3.86%

Tableau 17 : Résultats obtenus pour le Cotrimoxazole dans l'Extraneal[®]

Tableau 18 : Résultats des dosages du Cefepime

Tableau 19 : Résultats des dosages de la Vancomycine

Tableau 20 : Résultats obtenus pour la Tobramycine

Tableau 21 : Résultats des dosages de la ceftazidime

Tableau 22 : Résultats des dosages de la ceftazidime en présence de vancomycine

Tableau 23 : Résultats des dosages de la vancomycine en présence de ceftazidime

Tableau 24 : Résultats des dosages de la ceftazidime en présence de tobramycine.

Tableau 25 : Résultats des dosages de la tobramycine en présence de ceftazidime.

Tableau 26 : Résultats du Test de Student pour la comparaison du délai de dégradation de la ceftazidime seule ou associée à la vancomycine ou la tobramycine

Tableau 27 : Résultats obtenus pour les dosages de la Cefazidime seule ou en association dans le Physioneal[®] 1.36%

Tableau 28 : Résultats obtenus pour les dosages de la Ceftazidime seule ou en association dans le Physioneal[®] 3.86%.

Tableau 29 : Résultats obtenus pour la Ceftazidime seule ou en association dans l'Extraneal[®]

Tableau 30 : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude de stabilité

Tableau 31 : Résultats des mesures de pH effectuées à T0, T12 et T24 pour chaque antibiotique étudié.

Tableau 32 : Résultats concentrations et pourcentages des antibiotiques dans les poches de DP à T₀.

Tableau 33 : Tableau synthétique concernant la stabilité de l'Amoxicilline.

Tableau 34 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la Cefazoline

Tableau 35 : Tableau synthétique concernant la stabilité du Cotrimoxazole

Tableau 36 : Tableau synthétique concernant la stabilité du Cefepime

Tableau 37 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la vancomycine

Tableau 38 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la Tobramycine

Tableau 39 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la ceftazidime

Tableau 40 : Tableau synthétique concernant la stabilité de l'association ceftazidime et vancomycine.

Introduction

En 2008, la prévalence de l'insuffisance rénale terminale (IRT) est de 866 par million d'habitants (pmh). A ce stade, il faut envisager une épuration extra rénale (EER). Deux principales méthodes d'EER sont mises à disposition des patients : l'hémodialyse (HD) (92%) et la dialyse péritonéale (DP) (8%) [1, 2]. Les deux méthodes ont les mêmes objectifs : ôter du sang du patient les substances nocives qu'il ne peut éliminer de lui-même du fait de son insuffisance rénale et essayer de maintenir l'équilibre hydroélectrolytique.

La dialyse péritonéale est la technique de choix chez l'enfant puisqu'elle est possible dès la naissance, et ne nécessite pas d'abord vasculaire. Sa prescription est facilitée par la persistance d'une diurèse résiduelle. En France, dans la population pédiatrique, c'est la dialyse péritonéale automatisée (DPA) avec un cycleur qui est majoritairement prescrite surtout chez les plus jeunes [3].

Son efficacité en terme d'épuration est peut-être moindre que celle de l'HD et les séances doivent avoir lieu quotidiennement, mais elle permet de réaliser des séances nocturnes avec un retour au domicile une fois la formation des parents effectuée.

C'est au cours de ma 4^{ème} année de pharmacie que j'ai eu l'occasion de rencontrer pour la première fois les néphropédiatres à l'origine de ce projet, dans un premier temps pour participer au programme d'éducation thérapeutique auprès des parents d'enfants greffés du rein. Lors de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire, la chance m'a été donnée de retourner en pédiatrie. Et c'est au cours de ce dernier stage qu'il m'a été proposé de travailler avec un pharmacologue/toxicologue pour une étude de stabilité des antibiotiques dans les poches de dialysats utilisés en DP.

Nous présenterons dans un premier temps ce qu'est la dialyse péritonéale, son fonctionnement et ses inconvénients, puis nous aborderons le cas de la péritonite, complication majeure de cette méthode d'épuration ainsi que les traitements recommandés pour traiter cette infection. Par la suite nous parlerons de l'étude expérimentale réalisée au sein du laboratoire de pharmacologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. Les résultats de cette étude seront exposés et comparés à la littérature. Enfin, nous verrons l'impact de cette étude sur la pratique quotidienne des néphropédiatres à Nantes et ailleurs.

I. L'initiative de l'étude

A. La dialyse péritonéale

La dialyse est le procédé physique par lequel on élimine du sang du patient les substances toxiques qui s'y accumulent à cause de l'insuffisance rénale.

C'est la technique privilégiée chez les jeunes enfants notamment avant deux ans car elle ne nécessite pas d'abord vasculaire. Des recommandations strictes sont émises concernant les volumes, les solutés et surtout la prévention des risques infectieux.

Les limites de la DP sont liées aux antécédents de chirurgie abdominale pouvant entraîner un dysfonctionnement du cathéter, aux risques infectieux majeurs, en particulier chez ces mêmes enfants, et à la compréhension des parents.

Le risque de dénutrition par perte protidique et par perte de sel en raison du caractère hyperperméable du péritoine des enfants est un des inconvénients de la méthode [4].

1. Histoire

La première dialyse a été réalisée en 1923, mais malgré le soulagement des symptômes, le patient décède peu après. Entre 1924 et 1938, plusieurs équipes médicales américaines et allemandes réussirent à réaliser des séances de dialyse intermittente et utilisèrent la méthode en remplacement de la fonction rénale sur du court terme. La dialyse péritonéale intermittente (DPI) ne devint pas à ce moment une méthode de choix dans le traitement en cas de pathologie rénale chronique.

En 1978, Popovich et ses collègues publièrent les premiers résultats de dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) [5], dont les principes avaient été énoncés deux ans plus tôt. C'est l'équipe d'Oreopoulos (24/05/1936-25/04/2012) qui propose une méthode simplifiée de DPCA utilisant des poches de matière plastique. La DP est alors acceptée comme méthode de choix dans le traitement de l'IRT [6].

2. Le principe

Le principe de la dialyse péritonéale est d'utiliser le péritoine comme une membrane perméable permettant un échange d'eau, d'électrolytes et de toxines selon un gradient de

concentration d'une part, et selon un gradient osmotique et de pression hydrostatique d'autre part.

Plusieurs principes physico-chimiques sont mis en jeu :

La diffusion est un phénomène passif. Elle dépend d'un gradient de concentration avec un passage des molécules du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré jusqu'à l'équilibre des concentrations. La dialyse est bidirectionnelle selon la composition du dialysat et du sang.

- Du plasma vers la cavité péritonéale pour les toxines « urémiques » telles que l'urée, la créatinine, la β_2 -microglobuline, le phosphore, le sodium, le potassium...
- De la cavité péritonéale vers le plasma pour le bicarbonate et les lactates.
- Dans un sens ou l'autre pour le glucose et le calcium, selon la concentration du dialysat

Un état d'équilibre est atteint dans un temps donné, en fonction de la taille et du poids moléculaire de la substance considérée. [7].

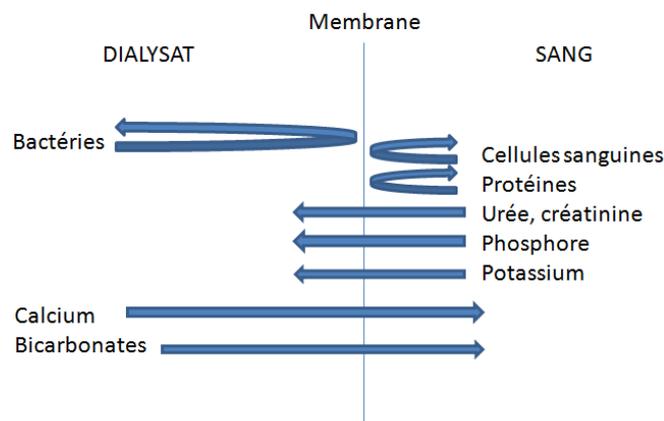


Figure 1 : Echanges par diffusion à travers une membrane de dialyse [8]

La convection est un phénomène actif, elle est la conséquence d'un gradient osmotique induisant une ultrafiltration (UF) avec attraction d'eau et de solutés en fonction de la pression hydrostatique dans la cavité péritonéale. La pression osmotique peut être d'origine cristalloïde (induite par le glucose) ou colloïde (polymères du glucose ou icodextrine). L'UF correspond à la différence entre le volume de dialysat drainé et le volume de dialysat infusé.

Le modèle des trois pores apporte une explication aux échanges d'eau. D'après cette théorie il existerait trois types de pores de taille différente au niveau de l'endothélium des capillaires péritonéaux.

- Les petits pores, intercellulaires sont le siège du passage de l'eau et des molécules de faible poids moléculaire : électrolytes, urée, créatinine, glucose
- Les ultrapetits pores seraient caractérisés par des canaux transcellulaires ou aquaporines. Ils assurent le transport exclusif de l'eau libre. Ils sont les plus nombreux
- Les grands pores, peu nombreux permettent le passage de substances de grande taille : les protéines, l'icodextrine [7].

3. Le matériel et la réalisation

a. Les cathéters

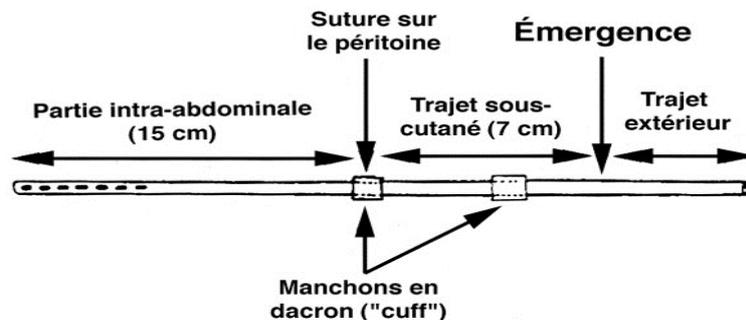


Figure 2 : Représentation schématique d'un cathéter de DP [9]

Ils sont de taille adaptée à l'enfant. La plupart du temps, l'extrémité est en queue de cochon.

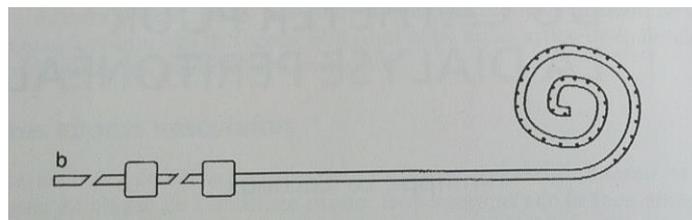


Figure 3 : Schéma d'un cathéter dit en queue de cochon [8]

La pose du cathéter est effectuée sous anesthésie générale par un chirurgien. Une extrémité est placée au fond du cul-de-sac de Douglas, l'autre sort par un trajet tunnelisé sous cutané latéralement et orienté vers le bas.

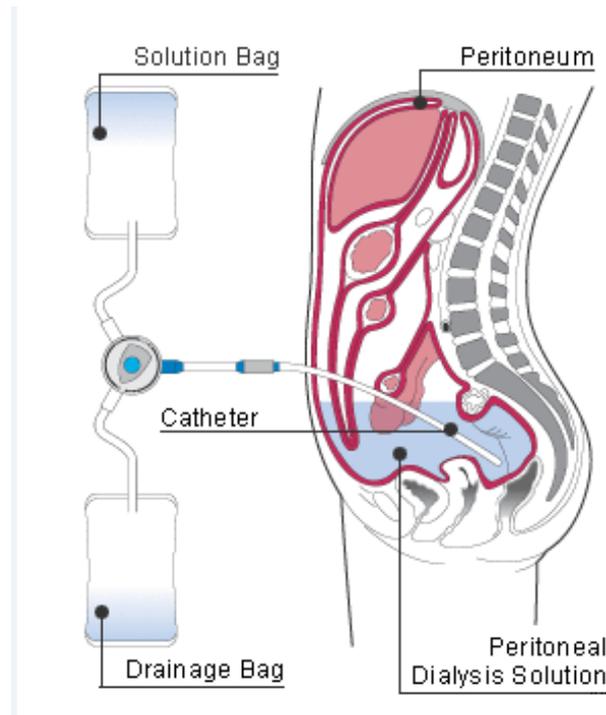


Figure 4 : Placement du cathéter dans le cul de sac de Douglas [5]

La prévention des infections étant primordiale, une antibioprophylaxie pré-opératoire est administrée [10] et une attention toute particulière est portée sur le changement des pansements.

Le premier pansement est fait au bloc et ne doit pas être ouvert pendant les huit à dix premiers jours, à moins d'être souillé. La première réfection est réalisée par une infirmière expérimentée selon un protocole strict d'asepsie associée à une surveillance du trajet du cathéter et de l'orifice de sortie. Par la suite, les parents réalisent le pansement à domicile après avoir été formés [4].

b. Les dialysats

Les solutés utilisés sont identiques à ceux utilisés chez l'adulte et la prescription est adaptée à chaque enfant selon ses besoins dialytiques et la perméabilité péritonéale.

Il en existe 3 types, classés en fonction de leur concentration en glucose : 15, 25 ou 45 g/L (1.36, 2.27 ou 3.86%).

En raison du gradient osmotique qu'elles induisent, ces concentrations de glucose permettent l'extraction d'eau du sang vers la cavité péritonéale. Cependant, plus le dialysat est riche en glucose, plus il irrite le péritoine, à long terme, en risquant de diminuer les performances péritonéales (par glycosylation des protéines). Il faut réduire l'administration des dialysats hypertoniques, ce qui s'avère parfois difficile chez les patients anuriques.

S'il persiste une diurèse, un dialysat isotonique suffit généralement, la diurèse résiduelle permettant d'éliminer l'eau en excès.

La poche est munie d'un site d'injection permettant l'administration de médicaments (héparine, insuline, antibiotiques) qui nous intéresse pour la suite.

c. La réalisation pratique

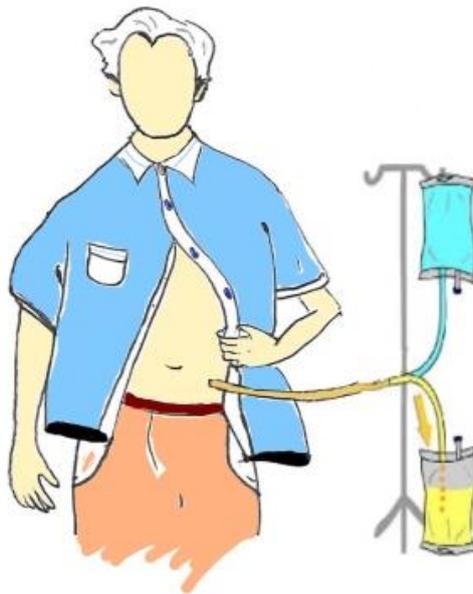


Figure 5: Représentation schématique d'une dialyse péritonéale [11].

4. Les différents types de dialyse péritonéale

a. La dialyse péritonéale continue ambulatoire

Il s'agit d'une méthode manuelle, à régime continu, avec présence constante de dialysat dans la cavité péritonéale. La solution de dialyse est le plus souvent changée quatre fois par jour.

La répartition habituelle se caractérise par l'utilisation de trois poches de dialysat isotonique et une poche d'hyperotonique. Cette dernière peut être remplacée par une poche contenant de l'icodextrine lors du long échange nocturne.

L'infusion du dialysat préalablement réchauffé à 37°C se fait habituellement en dix à vingt minutes, elle est suivie d'une phase de diffusion d'une durée de quatre à six heures le jour et de dix à douze heures la nuit. Enfin la période de drainage prend dix à vingt minutes.

En DPCA, les changements de poches sont réalisés de jour, et nécessitent l'intervention d'une infirmière au domicile pour les patients non autonomes. Chez les sujets jeunes, les changements de poches diurnes peuvent entraver la qualité de vie et l'activité professionnelle. Deux variables peuvent alors être proposées : l'adjonction d'un échange automatisé au milieu de la nuit ou la suppression de l'échange nocturne [7].

Cette méthode n'est pas adaptée à la pédiatrie en raison de la durée des cycles, elle n'est réalisée que chez le patient adulte.



Figure 6 : Schéma d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire [8]

b. La dialyse péritonéale automatisée

Le *cycler*, machine pour la dialyse péritonéale [12]

Les *cyclers* modernes utilisent des solutions préformées, contenues dans des récipients en plastique souple. Elles sont infiltrées par gravité sans l'aide de pompes et après avoir été réchauffées. Grâce aux progrès de l'électronique il a été possible de construire des machines capables d'exécuter des programmes de dialyse même relativement complexes en les adaptant aux exigences des patients. Le prescripteur peut ainsi modifier les volumes employés et les temps de remplissage et de drainage de l'abdomen et réaliser tous les types de DPA avec la même machine. Les *cyclers* disposent d'un système de sécurité et d'alarme ce qui garantit au traitement et donc au patient le maximum de sécurité.

Ces conditions permettent de réaliser le traitement à domicile dans des conditions tout à fait sûres après avoir expliqué le fonctionnement et après avoir formé le malade dialysé et/ou son partenaire, voire les parents dans le cas des enfants.

Certains *cyclers* ont des balances, pour mesurer les volumes traités, d'autres utilisent des systèmes volumétriques. Leur dimension et leur poids sont minimisés ce qui permet au patient de ne pas envahir la chambre. Le silence pendant le fonctionnement, est indispensable pour le patient et les personnes qui l'entourent pour passer une nuit tranquille.

Ces progrès, aussi minimes qu'ils puissent paraître, apportent des avantages cliniques, sociaux et économiques pour le patient ainsi que pour les structures sanitaires. En effet, ces améliorations permettent une meilleure acceptabilité de son traitement au patient ainsi qu'une meilleure qualité de vie.

Quelle que soit la procédure prévue, la dialyse est une répétition de cycles divisés en trois temps :

- L'injection
- La stase ou stagnation
- Le drainage [13]

La DPA avec des cycles nocturnes et un cycle long diurne (un cycle supplémentaire est parfois nécessaire dans la journée) présente l'avantage du maintien à domicile de l'enfant (notamment pour les familles vivant à longue distance du CHU [4]. De plus, en pédiatrie la durée des cycles est comprise entre quarante minutes et une heure et demie en raison du caractère hyper-perméable du péritoine et ce type de dialyse est donc tout à fait adapté.

Elle fait appel à l'assistance d'un cycleur et permet une individualisation de la prescription afin d'obtenir une dialyse adéquate. Elle permet de réaliser plusieurs échanges nocturnes. Cependant elle nécessite un niveau suffisant de compréhension et de compliance. Elle ne s'applique habituellement pas aux sujets âgés et non autonomes sauf si l'aide d'un infirmier diplômé d'état (IDE) est envisagée.

Elle peut être continue ou intermittente :

- La dialyse péritonéale continue cyclique (DPCC) comporte plusieurs échanges courts nocturnes et un long échange diurne.



Figure 7 : Schéma d'une dialyse péritonéale continue cyclique [8]

- La dialyse péritonéale continue optimisée (DPCO) est identique à la DPCC avec un échange diurne supplémentaire

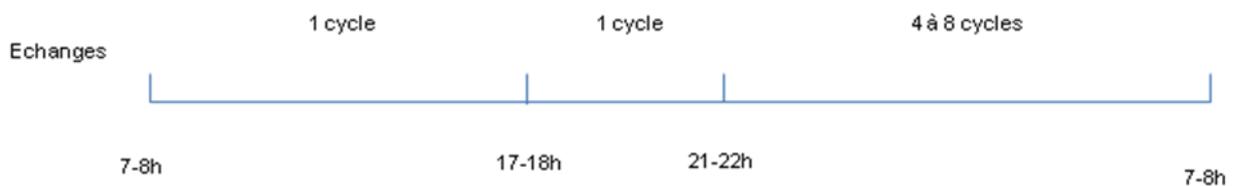


Figure 8 : Schéma d'une dialyse péritonéale continue optimisée [8]

- La dialyse péritonéale intermittente nocturne (DPIN) comporte plusieurs échanges courts nocturnes, la cavité péritonéale étant vide le jour



Figure 9 : Schéma d'une dialyse péritonéale automatisée intermittente nocturne [8]

- La dialyse péritonéale intermittente (DPI) se compose de trois séances hebdomadaires de dix à douze heures chacune, avec 30 à 40 L de dialysat par séance.

Toutes les modalités de la DPA existent sur un mode fluctuant caractérisé par la présence permanente de dialysat dans la cavité péritonéale à la fin de la phase de drainage, permettant ainsi de diminuer le temps de drainage et d'accroître le nombre de cycles.

Un mode de traitement particulier pourra être proposé, selon la fonction rénale résiduelle et la perméabilité péritonéale [14].

A noter qu'en pédiatrie, on peut également utiliser la dialyse manuelle utilisée initialement pour tout petit enfant, et particulièrement chez les nouveau-nés, les enfants de petit poids ou en cas d'infection péritonéale.

5. Les risques et les complications

Parmi les complications de la dialyse péritonéale, il convient de distinguer les complications infectieuses et les complications non infectieuses.

a. Les complications non infectieuses

Les complications mécaniques

Elles sont liées au cathéter. Un défaut de drainage au décours de la pose est en rapport avec un mauvais placement. Le diagnostic est fait sur une radiographie de l'abdomen. Parfois le cathéter peut être repositionné en accélérant le transit intestinal, sinon, il est remplacé sous cœlioscopie.

L'épiploon peut également obstruer les orifices du cathéter empêchant un drainage correct. Une omentectomie (l'ablation de cet épiploon) peut donc être réalisée soit préventivement lors de la pose du cathéter soit secondairement en cas de dysfonctionnement du cathéter par des brides d'épiploon.

Des fuites de dialysat peuvent également être constatées au niveau de l'orifice de sortie ou en interpariétal (œdème de la paroi abdominale). Un arrêt momentané de la dialyse est alors nécessaire, le fait de ne pas utiliser le cathéter pendant dix à vingt jours permet de diminuer la fréquence de survenue des fuites de dialysat.

Rarement, il peut être question de la fissuration, de la perforation du cathéter ou de l'extériorisation du manchon superficiel [7].

Les complications pariétales

Il s'agira principalement d'hernies inguinales ou ombilicales. La recherche d'hernie pré-existante doit être faite de manière méticuleuse avant l'implantation de cathéter [7].

Une hydrocèle pré-existante peut se majorer lors d'une dialyse péritonéale avec une gêne fonctionnelle importante nécessitant alors un traitement chirurgical.

Pertes d'ultrafiltration

Elles se caractérisent par une rétention hydrosodée avec prise de poids, syndrome œdémateux, drainage insuffisant. Il faut alors déterminer s'il y a oui ou non une hyperperméabilité péritonéale ce qui peut engendrer un changement de DP comme un passage de la DPCA à la DPA ou de la DPA à l'HD [7].

La dénutrition

Elle est fréquente chez le sujet âgé [15]. Une supplémentation en acides aminés peut être mise en place pour atteindre les 1,2 à 1,5g de protéines associés aux 30 à 35 kcal/kg de poids corporel, et ce par jour, dès que la dialyse est adéquate.

Une supplémentation par voie orale ou péritonéale doit être envisagée [7].

Les anomalies lipidiques

Elles sont plus sévères qu'en HD, notamment l'hypertriglycéridémie en raison des apports en sucre, par les dialysats utilisés.

Des mesures diététiques et médicamenteuses peuvent alors s'avérer nécessaires.

L'aggravation ou la découverte d'un diabète induit par la DP peuvent entraîner le renforcement ou la mise en route d'une insulinothérapie.

L'inconfort abdominal ou l'exacerbation de lombalgies par la DP sont parfois résolus par une diminution du volume intrapéritonéal. Une mauvaise tolérance psychologique, personnelle ou familiale peut nécessiter le transfert en HD [7].

b. Les complications infectieuses

La difficulté principale de la DP est liée au taux élevé de péritonite, environ 50% des enfants feront un épisode de péritonite dans les 24 premiers mois [16]. Si les épisodes de péritonites se répètent, il faudra envisager un changement de méthode et passer à l'HD.

La prévention des infections passe par une surveillance rigoureuse de l'émergence du cathéter. Les parents sont généralement formés (par l'éducation thérapeutique) aux règles

d'asepsie et aux signes précurseurs de la péritonite [4]. La péritonite sera détaillée dans le prochain point.

L'infection du cathéter

L'infection de l'orifice de sortie du cathéter est suspectée en présence de signes locaux à type de rougeur péri-orificielle, œdème ou induration, douleur ou écoulement.

L'isolement d'un germe associé à la présence de pus impose des soins locaux et une antibiothérapie adaptée par voie générale d'une durée de 10 à 15 jours.

La prophylaxie des infections repose sur le dépistage systématique du portage nasal de *S.aureus* et sur un traitement local par Bactroban® (mupirocine en application nasale) en cas de positivité [17].

L'infection du tunnel sous-cutané ou «tunellite » correspond à un véritable abcès situé entre les deux manchons du cathéter. Elle impose l'ablation immédiate du cathéter [7].

B. La péritonite

Les infections péritonéales chez les patients traités par DP sont cent fois plus fréquentes que dans la population générale et représente la seconde cause de mortalité [1].

1. Physiopathologie

Il s'agit d'une inflammation aiguë du péritoine, par une inoculation septique ou chimique :

- Le plus souvent iatrogène dans les suites d'une DP ou d'une coloscopie [18, p217] ;
- A partir d'un organe intrapéritonéal, par perforation d'un organe creux ou associée à une cholécystite, une infection gynécologique, une tumeur, une maladie de Crohn, une fièvre typhoïde...
- Par voie systémique

Une péritonite grave ou prolongée peut entraîner une perte de fonction du péritoine [1], avec la nécessité de changer de méthode d'épuration, avec un passage en HD.

Sa survenue entraîne la synthèse de cytokines pro-inflammatoires via la stimulation des cellules mésothéliales et des macrophages péritonéaux. Les cytokines et les chémokines produites vont recruter des polynucléaires neutrophiles afin d'éradiquer l'agent pathogène. La réaction inflammatoire engendre la dilatation des capillaires du péritoine qui augmente sa perméabilité, engendrant une réabsorption plus importante de dialysat et une surcharge hydrosodée. Puis une fibrose peut se développer, diminuant cette fois à moyen terme la perméabilité du péritoine et la perte de ses capacités d'épuration et d'UF [1].

2. Diagnostic et épidémiologie

a. Diagnostic

Les causes de péritonites sont le plus souvent infectieuses, il s'agit d'une urgence thérapeutique.

Pour diagnostiquer une péritonite, deux des trois éléments suivants doivent être présents :

- Douleur abdominale diffuse [1, 10, 18, 19, 20].
- Turbidité du dialysat drainé avec plus de 100 neutrophiles par millilitre.

- Examen de culture positif [10, 12]

Une infection du liquide de dialyse doit être suspectée devant des douleurs abdominales inconstantes et d'intensité variable, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) voire de la fièvre [1, 10].

Les douleurs abdominales étant à la fois les signes précurseurs et les plus manifestes de la péritonite ainsi que des symptômes fréquemment rencontrés particulièrement chez l'enfant, il faut savoir les différencier d'autres causes : constipation, gastro-entérite, crise d'appendicite ou de pancréatite (les douleurs sont généralement localisées dans ces deux derniers cas) [10].

Un dialysat drainé trouble est un élément majeur de suspicion de péritonite. Une bandelette réactive permet la détection de leucocytes dans le dialysat. Cela doit être confirmé par un examen cytot bactériologique du dialysat dans lequel seront retrouvés plus de 100 éléments/mm³ dont plus de la moitié sont des polynucléaires neutrophiles.

Un examen bactériologique direct permet de retrouver des germes à Gram positif ou négatif, permettant alors d'orienter l'antibiothérapie.

b. Epidémiologie

L'infection péritonéale est la complication la plus fréquente et la première cause d'arrêt de la technique de la DP avec une moyenne d'un épisode tous les 20 à 30 mois/patient [21]. La moitié des patients présenterait leur premier épisode avant le neuvième mois de traitement [22]. Il s'agit de la première cause d'hospitalisation des enfants en DP [23].

Le risque de péritonite est augmenté chez les enfants par rapport aux adultes. Selon les études, ce risque est estimé entre 0.48 et 0.68 épisode/patient/an [24]. La fréquence varie également selon l'âge de l'enfant, ainsi, le risque est majoré chez les enfants de moins de deux ans [23].

Il est à noter que dans une étude coréenne, les épisodes de péritonite chez les enfants traités par DPA sont moins fréquents que chez ceux traités par DPCA [23, 24].

c. Les germes mis en cause

La mise en culture permet d'isoler le plus souvent

- des cocci à Gram positif, dans 50 à 70% [7, 12, 24, 25].

- Un peu moins de 50% des Gram positif étaient des Staphylocoques à coagulase négative type *Staphylococcus epidermidis*, présents dans la flore cutanée normale.
- Dans 10% des cas [26], le responsable est *Staphylococcus aureus*, germe virulent qui a la capacité de se répandre à travers des lésions cutanées, et de coloniser les tissus. Les tableaux cliniques associés à cette bactérie peuvent être dramatiques.
- 10 à 15% des cas de péritonite ont pour agent causal un *Streptocoque*
- 6% des cas sont dus à *Entorococcus* [10].

Un récent déclin a été constaté quant à l'incidence de péritonites liées à des bactéries Gram positif grâce aux mesures prophylactiques mises en place comme lors d'un portage nasal de *S.aureus*. Cette diminution est parallèlement associée à une augmentation de l'incidence des péritonites liées à une bactérie Gram négatif. [27, 28, 29].

Ceci a également été rapporté dans la population pédiatrique, les responsables des péritonites sont les suivants :

- des bactéries Gram positif dans 44% [30]
- des bactéries Gram négatif dans 12,5% à 20% [7, 12, 24].
 - il s'agit généralement d'une voie de contamination transmurale, en hausse actuellement.
 - le plus fréquemment isolé a été *Pseudomonas aeruginosa*
- des levures dans 1,8 à 5% [7, 10, 12, 24].
 - Chez l'enfant, le chiffre est même inférieur à 2% [27, 31].
 - Le plus souvent, elles sont liées à *Candida*. Elles sont graves et nécessitent souvent l'ablation du cathéter péritonéal. Leur incidence est probablement en diminution actuellement.
- Dans 10 à 20% des cas, aucun germe n'est mis en évidence. [7, 24].

Un antibiogramme est réalisé en parallèle de l'hémoculture, il permettra d'adapter l'antibiothérapie.

La présence d'un germe à Gram négatif ou une infection polymicrobienne doit faire évoquer une origine digestive. Elle impose la réalisation rapide d'une échographie abdominale, voire d'une tomodensitométrie [7].

3. L'origine de la péritonite

Elle est surtout d'origine **endoluminale** secondaire à une erreur de manipulation (contamination manuportée), plus rarement d'origine **pérluminale** en relation avec une infection de l'orifice de sortie du cathéter ou **transmurale** à point de départ digestif [7].

- Une contamination endoluminale exogène, c'est-à-dire passage des germes à travers la lumière du cathéter serait responsable d'environ 50 à 75% des péritonites. Elle a généralement lieu par contact accidentel du circuit ouvert avec les mains, avec la surface ou avec les objets.

Il peut aussi se produire pendant l'injection d'éventuels produits pharmaceutiques dans la poche, ou par des déconnexions accidentelles du circuit [12].

- La contamination exogène pérluminale correspond à la diffusion d'une infection de l'émergence cutanée du cathéter qui progresse par le tunnel sous cutané (tunellite) jusqu'à la cavité péritonéale. Les péritonites d'origine exogène pérluminale représentent entre 20 et 30% des cas de péritonites. [12]
- La voie de contamination endogène transmurale est suspectée lorsque les germes isolés sont d'origine digestive. Le passage des germes au travers de la paroi intestinale ou d'autres viscères abdominaux infectés (diverticulite, appendicite, colite ischémique, cholécystite, salpingite) entraîne alors la péritonite. Cette voie de contamination constitue 5 à 10% des péritonites. [12].
- Les voies hématogène et lymphatique sont rarement impliquées.

Une évolution favorable est obtenue dans 50 à 60% des cas [7].

En cas de persistance d'un dialysat trouble, l'ablation du cathéter est préconisée [7].

4. Les traitements, selon les recommandations

a. Le traitement préventif : l'hygiène quotidienne

Pour prévenir l'apparition de la péritonite, le patient ainsi que ses proches appliquent des règles d'hygiène strictes à chaque échange :

- Lavage des mains effectué avant chaque opération
- Utilisation des solutés hydro-alcooliques
- Port du masque couvrant la bouche et le nez
- Environnement et plan de travail propres
- Limiter le nombre de personnes présentes dans la pièce au moment des manipulations.
- Ne pas toucher avec les doigts les connexions entre les poches et les lignes.
- Eviter les douches et plus encore les bains pendant toute la phase de cicatrisation de l'émergence du cathéter de DP. Cela permet d'éviter la colonisation par des micro-organismes flottants ainsi que la macération de la peau [10].

Des précautions sont à prendre lors de la réfection des pansements de l'émergence du cathéter :

- Nettoyer avec des compresses stériles et une solution antiseptique (autre que la povidone iodée et le peroxyde d'hydrogène) l'émergence cutanée du cathéter, l'objectif étant de la garder propre, sèche, sans croûte, non douloureuse et non inflammatoire, l'utilisation d'Amuchina[®] était dernièrement recommandée au niveau international, c'est un antiseptique local du groupe chimique des chlorés à large spectre d'activité [10, 32].

Principe actif :

Chlorure de sodium (soumis à action électrolytique).....0.9 g
(Traces d'acide hypochloreux)

Excipients :

Eau purifiée.....q.s.p 100 ml.

Figure 10 : Composition de l'Amuchina[®] [32]

- Le fait d'immobiliser l'extrémité du cathéter optimise la cicatrisation et limite les mouvements et donc les traumatismes [10].

Le traitement rapide d'une infection primitive de l'émergence cutanée et du tunnel sous-cutané est nécessaire afin de limiter le risque de péritonite.

b. L'antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est mise en place lors de situation à **risque de péritonite**, voici un résumé des recommandations établies par la Société Internationale pour la Dialyse Péritonéale ou International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD), elles dépendent de la situation [10, tableau 4]:

Lors d'une déconnexion du système de dialyse ou d'une rupture du système en cours de dialyse :

- Cefazoline, Cefazoline[®] 125mg/L en intrapéritonéal (IP)
- Ou si colonisation par un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) :
Vancomycine, Vancocine[®] 25mg/L en IP

Lors de soins dentaires invasifs :

- Amoxicilline, Clamoxyl[®] per os 50mg/kg, avec un maximum de 2g ou
- Ampicilline, IV ou IM 50 mg/kg, avec un maximum de 2g
- Cefazoline, Cefazoline[®] per os 25 mg/kg, avec un maximum d'1g
- Ceftriaxone, Rocephine[®], Triacefan[®] intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) 50 mg/kg avec un maximum d'1g
- Clindamycine, Dalacine[®] per os 20 mg/kg, avec un maximum de 600 mg
- Clarithromycine, Naxy[®] ou Zeclar[®] per os 15mg/kg avec un maximum de 500 mg
- Azithromycine, Zithromax[®] per os 15 mg/kg, avec un maximum de 500mg

Lorsque l'origine est digestive, deux situations:

Lors de **protocole à haut risque** (rétrécissement d'une dilatation œsophagienne, traitement de varices œsophagiennes, endoscopies digestives) :

- Cefazoline, Cefazoline[®] en IV 25mg/kg, avec un maximum de 2g ou

Clindamycine, Dalacine[®] en IV, 10mg/kg, avec un maximum de 600mg ou
Vancomycine, Vancocine[®] en IV, 10mg/kg, avec un maximum d'1g s'il y a un risque
élevé de contamination par un SARM

Lors d'autres **protocoles digestifs ou génito-urinaires** :

Cefoxitine/Cefotetan en IV 30 à 40 mg/kg, avec un maximum de 2g ou

L'association Cefazoline et Metronidazole

Cefazoline, Cefazoline[®] en IV 25mg/kg avec un maximum de 2g

Metronidazole, Flagyl[®] en IV 10mg/kg avec un maximum d'1g

L'association Clindamycine et Aztreonam

Clindamycine, Dalacine[®] en IV, 10mg/kg avec un maximum de 600mg

Aztreonam, Azactam[®] en IV 30mg/kg, avec un maximum de 2g

Quand il existe un risque pour une péritonite fongique, deux situations :

- S'il existe une forte proportion de péritonites d'origine fongique dans le service de DP
: Nystatine Mycostatine[®] per os 10 000U/kg/j
- Lors de la mise en place d'une gastrostomie : Fluconazole, Triflucan[®] per os ou en IV
3 à 6mg/kg toutes les 24 à 48 heures

SITUATION		ANTIBIOTIQUES RECOMMANDÉS
Déconnexion ou rupture du système de DP		Cefazoline 125 mg/L IP
	si colonisation SARM	Vancomycine 25 mg/L IP
Soins dentaires invasifs		Amoxicilline 50 mg/kg PO
		Ampicilline 50 mg/kg IV ou IM
		Cefazoline 25 mg/kg PO
		Ceftriaxone 50 mg/kg IV ou IM
		Clindamycine 20 mg/kg PO
		Clarithromycine 15 mg/kg PO
		Azithromycine 15 mg/kg PO
Origine digestive	Protocole à haut risque	Cefazoline 25 mg/kg IV
		Clindamycine 10 mg/kg IV
		Vancomycine (si SARM) 10 mg/kg IV
	Autres protocoles digestifs et génito-urinaires	Cefoxitine 30-40 mg/kg en IV
		Cefazoline 25 mg/kg IV + Metronidazole 10 mg/kg IV
		Clindamycine 10 mg/kg IV + Aztreonam 30 mg/kg IV
Risque de péritonite fongique	Fort proportion dans service	Nystatine 10 000 U/kg/j PO
	MEP Gastrostomie	Fluconazole 3-6 mg/kg PO ou IV

Tableau 1 : Récapitulatif de l'antibioprophylaxie selon ISPD 2012 [10, tableau 4]

c. L'antibiothérapie en cas de péritonite

La péritonite est une urgence thérapeutique. Lorsque les symptômes apparaissent, le patient doit prévenir au plus vite le service de néphrologie pour la mise en place du traitement probabiliste dès que possible.

Les traitements cités par la suite sont une synthèse des recommandations 2012 émises par l'ISPD.

L'antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste doit pouvoir traiter la plupart des péritonites dues à des bactéries Gram positif et Gram négatif chez les enfants en DP et se base sur l'historique du patient et sur celui du centre de soins dans lequel il est traité.

Le **cefepime** sera utilisé en première intention si la proportion de SARM dans le centre de soins dépasse 10% ou si le patient a présenté par le passé une infection ou une colonisation par un SARM. Un glycopeptide (la **teicoplanine** ou la **vancomycine**) pourra être associé au cefepime ou le remplacer en cas d'allergie connue aux pénicillines et céphalosporines.

Lorsque l'utilisation du cefepime n'est pas possible, s'il s'agit d'une bactérie Gram positif : une **céphalosporine de première génération** ou, en cas d'allergie, un **glycopeptide** assurera la couverture antibiotique.

S'il s'agit d'une bactérie Gram négatif, l'antibiotique administré sera la **ceftazidime** ou un **aminoglycoside**. [10, figure 1].

Le cefepime est un antibiotique appartenant aux céphalosporines de quatrième génération, antibiotique actif sur les bactéries Gram positif y compris les *S. aureus* non SARM et sur la plupart des Gram négatif incluant le *P.aeruginosa*. Son utilisation en monothérapie en traitement de péritonite amène à 81% de réponse favorable au traitement [33]. De plus, contrairement aux céphalosporines de troisième génération, le cefepime n'est pas associé à la production de β -lactamases à spectre étendu (BLSE).

Une fois le germe isolé, on peut modifier le traitement en tenant compte de la bactérie et de l'antibiogramme.

Bactéries Gram positif

Les traitements et leur durée varient selon la bactérie [10, tableau 6] :

- Tableau synthétique :

BACTERIE		ANTIBIOTIQUES RECOMMANDES	DUREE
<i>S.aureus</i>	SARM	Clindamycine ou Vancomycine ou Teicoplanine	3 semaines
	Non SARM	Cefazoline ou Cefepime	
<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative		Cefazoline ou Cefepime ou Clindamycine ou Vancomycine ou Teicoplanine	2 semaines
<i>Enterococcus</i>	Sensible à Vancomycine	Ampicilline ou Vancomycine ou Teicoplanine	2-3 semaines
	Résistant à Vancomycine	Ampicilline ou Linezolide	
<i>Streptococcus</i>		Ampicilline ou Cefazoline ou Cefepime	2 semaines

Tableau 2 : Récapitulatif des recommandations de l'ISPD concernant les bactéries Gram positif [10]

Bactéries Gram négatif

Lorsqu'une bactérie Gram négative est identifiée, il est recommandé de stopper le traitement de Vancomycine ou de teicoplanine éventuellement mis en place auparavant puisque ces antibiotiques ne sont pas efficaces sur les bactéries Gram négatif. Ensuite, le traitement varie selon la bactérie [10]:

BACTERIE		ANTIBIOTIQUES RECOMMANDES	DUREE
<i>E.coli</i> <i>Klebsiella sp.</i>		Cefepime	2 semaines
		Cefazoline	
		Ceftazidime	
		Ceftriaxone	
		Cefotaxime	
	si résistance C3G	Imipenem	3 semaines
	Cefepime		
	Fluoroquinolone		
<i>Enterobacter</i> <i>Citrobacter</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Proteus sp.</i>		Cefepime	2-3 semaines
		Ceftazidime	
		Imipenem	
<i>Acinetobacter</i>		Cefepime	2-3 semaines
		Ceftazidime	
		Imipenem	
<i>Pseudomonas sp.</i>		Cefepime	3 semaines
		Ceftazidime	
		Piperacilline	
		Ticarcilline	
		Imipenem +aminoglycoside ou +fluoroquinolone	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		Cotrimoxazole	3 semaines
		Ticarcilline +acide clavulanique	

Tableau 3: Récapitulatif des recommandations de l'ISPD concernant les bactéries Gram négatif [10]

Un retrait du cathéter péritonéal peut être réalisé en cas de péritonite réfractaire aux traitements [10]

Péritonites d'origine fongique

L'origine fongique est peu fréquente mais est une dangereuse complication de la DP. Elle est moins fréquente du fait de la prophylaxie antifongique recommandée en cas d'antibiothérapie.

La péritonite fongique provoque souvent un changement de modalités de dialyse sauf chez l'enfant pour qui, si le traitement est adapté, la DP pourra être poursuivie dans la plupart des cas [34].

Historiquement, le traitement de la péritonite fongique chez les patients en DP est l'**amphotéricine B**, mais le passage au péritoine est faible par voie systémique [35]. Son injection en IP est connue pour être irritante pour le péritoine et pour provoquer de sévères douleurs abdominales, elle est donc contre-indiquée.

A contrario le **fluconazole** présente une excellente biodisponibilité ainsi qu'un excellent passage au péritoine, c'est désormais le traitement de choix pour les péritonites liées à *Candida sp.*

Les **échinocandines** (caspofungine, micafungine et anidulafungine) ainsi que le **posaconazole** et le **voriconazole** peuvent être utilisés en fonction de l'espèce identifiée.

Ainsi le posa- et le voriconazole sont préférentiellement utilisés pour traiter les péritonites dues à des champignons filamenteux tels qu'*Aspergillus sp* tandis que les échinocandines ont été prescrites à l'occasion d'une infection liée à un *Aspergillus* ou d'un *Candida non-albicans* après échec d'un précédent traitement [36].

Quant au retrait du cathéter, les autorités recommandent de le faire dès l'établissement du diagnostic de péritonite fongique. Parfois le retrait du cathéter a même été avancé comme étant le seul traitement [10].

Le traitement devra durer au moins deux semaines après retrait du cathéter ou deux semaines après l'absence de symptômes.

5. Les modalités d'administration

Lors de l'infection, la dialyse est poursuivie et souvent même intensifiée initialement. Lorsqu'elle est automatisée, on passe en dialyse manuelle pour pouvoir injecter l'antibiotique extemporanément.

Initialement quelques échanges sans temps de stase sont effectués pour éliminer les médiateurs de l'inflammation et atténuer la douleur [8, 26].

L'antibiothérapie est toujours initiée à l'hôpital, la voie IP est privilégiée puisque les hautes concentrations bactéricides sont immédiatement sur le lieu de l'infection. De plus, la plupart des antibiotiques sont absorbés immédiatement par la cavité péritonéale ce qui permet

d'atteindre les doses suffisantes dans le sang rapidement en évitant un abord vasculaire [10]. Il est à noter que l'absorption des antibiotiques serait meilleure durant un épisode de péritonite, pour exemple la vancomycine passe de 50 à 90% en raison de l'hyperperméabilité due à l'inflammation péritonéale. Les poches de dialysats possèdent des sites d'injection dans lesquels il suffit d'injecter l'antibiotique après reconstitution. Il faudra homogénéiser la poche pour que l'antibiotique soit présent en même concentration en tout point de la poche.

Il vaut mieux éviter de laisser le ventre vide [26].

De l'héparine peut être associée aux antibiotiques (850 à 1000 UI/L) tant que le dialysat demeure trouble.

Lorsque des fautes de manipulation sont suspectées, il est important de reprendre l'éducation thérapeutique de manière à éviter qu'elles ne se reproduisent.

C. Les traitements, en pratique

1. Ce qui était fait à Nantes avant notre étude

Il s'agit ici d'une synthèse du protocole de prise en charge d'une péritonite en dialyse péritonéale (Annexe 1)

a. Antibiothérapie probabiliste

A Nantes, sont distingués deux groupes de patients parmi les enfants présentant une péritonite :

- Ceux présentant un signe de gravité : enfant de moins de deux ans, enfants présentant une douleur abdominale sévère ou montrant des signes d'infection systémique.
La **Vancomycine** et la **Ceftazidime** sont alors injectées dans les poches.
- Ceux sans signe de gravité présentant une anomalie du liquide sans symptômes sévères pour lesquels on injecte une **céphalosporine de première génération** et **Ceftazidime** dans les poches de DP.

De plus, si le liquide est trouble, on double la dose d'héparine, passant de 500 UI/litre à 1000 UI/litre.

Enfin, si l'enfant présente des troubles hémodynamiques on évite la voie IP et on reste sur une injection IV en tenant compte de l'insuffisance rénale et en réalisant des dosages des antibiotiques afin d'en vérifier les concentrations sanguines.

Antibiotique	Dose de charge	Dose d'entretien
Vancomycine	1000 mg/L	30 mg/L
Teicoplanine	400 mg/L	20 mg/L
Cefazoline	500 mg/L	125 mg/L
Cefalotine	500 mg/L	125 mg/L
Cefuroxime	250 mg/L	125 mg/L
Cefotaxime	500 mg/L	250 mg/L
Ceftazidime	250 mg/L	125 mg/L
Amikacine	25 mg/L	12 mg/L
Gentamicine	8 mg/L	4 mg/L
Netilmicine	8mg/L	4 mg/L
Tobramycine	8 mg/L	4 mg/L
Amoxicilline		50 mg/L
Ampicilline	250-500 mg/L	125 mg/L
Oxacilline		125 mg/L
Pipéracilline		250 mg/L
Ciprofloxacine		50 mg/L
Clindamycine	300 mg/L	150 mg/L
Amphotéricine B	1 mg/kg en IV	
Imipenem/ Cilastatine	500 mg/L	200 mg/L
Amipicilline/ Sulbactam	1000 mg/L	100 mg/L
Bactrim®	320/1600mg/L	80/400 mg/L
Flagyl®	35-50 mg/kg/j VO en 3 prises	
Rifadine	20 mg/kg/j VO, max : 600 mg/j	
Aztréonam	1000 mg/L	250 mg/L

Tableau 4 : Doses des antibiotiques en cas de péritonite [Annexe 1, tableau]

NB : Bactrim® : Trimetoprim et sulfaméthoxazole

b. Traitement adapté aux résultats cyto bactériologiques

Lorsque les résultats des examens cyto bactériologiques sont reçus, le traitement initialement envisagé peut être modifié, ainsi :

Bactérie Gram positif

Le traitement durera quinze jours sauf s'il s'agit d'un *S.aureus* pour lequel il sera prolongé à trois semaines.

- Arrêt Ceftazidime
- Si *S.aureus* non SARM (ou *S.aureus* méticilline sensible (SAMS)) : céphalosporine de première génération
- Si SARM : continuer avec le précédent traitement ou substituer par un glycopeptide ou la clindamycine s'il y a une intolérance.

- Si Strepto- ou entérocoque : arrêt du traitement initialement mis en place et relais par pénicilline A (Amoxicilline, Ampicilline...)

Bactérie Gram négatif

- Arrêt du glycopeptide ou de la Céphalosporine de première génération
- Si *Pseudomonas* association de la Ceftazidime avec un deuxième antibiotique : Aminoside ou Ciprofloxacine pour trois semaines
- Si *E.coli* ou *Proteus* continuer Ceftazidime seule sur quinze jours.
- Si plusieurs micro-organismes sont identifiés voire des anaérobies : ajouter du métronidazole. Le traitement est alors prolongé à trois semaines.

Culture négative

Prolonger le traitement mis en place initialement pour une durée de quinze jours aux doses d'entretien.

c. Les modalités d'administration

Dès le diagnostic, le traitement empirique est donc mis en place, ainsi le protocole demande à passer en dialyse manuelle, et à effectuer successivement deux ou trois lavages péritonéaux sans phase de stagnation et évidemment sans injecter l'antibiotique. Suite aux lavages, un cycle long avec une phase de stase d'une durée de quatre heures est demandée, cette fois, la dose « de charge » est injectée dans la poche de dialyse.

Suite à cette stase de quatre heures, l'enfant passe en DP en continu, avec les doses d'antibiotiques dites « d'entretien » injectées dans les poches. Si c'est possible, la DP repasse par le cycleur.

Les volumes de dialyse restent les mêmes sauf s'ils sont mal tolérés par l'enfant, auquel cas, ils sont diminués de 25 à 50% et les posologies sont à adapter en fonction des volumes utilisés.

Conseils ajoutés sur ce protocole : ne jamais injecter d'amphotéricine B et ne pas associer Ceftazidime et aminosides dans les mêmes poches.

d. Prévention des infections sur cathéter de dialyse péritonéale

D'autres mesures, préventives cette fois sont avancées dans le service de pédiatrie, ainsi la première concerne la lutte contre le portage nasal de SARM : il est conseillé d'appliquer de la Mupirocine quatre jours par mois.

Concernant la surveillance de l'orifice de sortie, le personnel de santé surveille l'apparition d'une quelconque rougeur, une douleur ou un œdème sur le trajet ou au niveau de l'orifice cutané. De plus, il est nécessaire, toujours pour éviter l'infection, de faire les pansements en respectant le protocole établi.

Le traitement antibiotique préventif lors de la pose du cathéter est une dose de Cefazoline ou de cefuroxime dosé à 15 mg/kg administré en IV avant de partir au bloc ou dans les six heures suivant la sortie. Cette prophylaxie est à poursuivre durant deux jours.

En prévention d'une péritonite lors d'une chirurgie : une prophylaxie combinant la ceftazidime et l'ampicilline est administrée pendant deux jours.

En cas de fissuration du cathéter, deux jours de traitement par une céphalosporine en IP sont préconisés.

En cas de péritonite récidivante : si l'antibiogramme informe que la souche est sensible au traitement mis en place, ce dernier est prolongé pendant six à huit semaines, si la réponse au traitement n'est pas satisfaisante, le retrait du cathéter est discuté.

Concernant les péritonites fongiques, le cathéter est retiré dans les trois jours suivant le diagnostic puis un traitement par fluconazole est administré à raison de 3 à 6 mg/kg par voie orale (VO) pour une durée de huit semaines.

2. Comparaison des protocoles (pédiatrie au CHU de Nantes vs recommandations internationales)

La partie sur la péritonite inclut un résumé des dernières recommandations émises l'ISPD.

La manière de procéder au CHU de Nantes dans le service de pédiatrie apparaît également précédemment. Ces dernières recommandations sont comparées à ce qui se fait au CHU de Nantes en pédiatrie selon trois axes : l'antibiothérapie probabiliste, l'antibiothérapie établie selon les résultats cyto bactériologiques et les modalités d'administration.

a. Antibiothérapie probabiliste

CHU NANTES	RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES
Ceftazidime+ C1G	Cefepime (si risque SARM) si allergies : teicoplanine ou Vancomycine
Ceftazidime+ Vancomycine si signes de gravité	si ATCD SARM (patient ou service de soin) cefepime en 1ère intention asso cefepime ac teicoplanine ou la vancomycine ou le remplacer en cas d'allergie connue aux pénicillines et céphalosporines. Si utilisation cefepime impossible ou si BG+ : C1G ou glycopeptide si allergie Si BG- : ceftazidime ou un aminoglycoside

Tableau 5 : Comparaison des protocoles pour l'antibiothérapie probabiliste

Là où au niveau international, l'utilisation du Cefepime est recommandée, à Nantes c'est la Ceftazidime qui est utilisée. Ces deux molécules sont des C3G ayant une activité antibactérienne sur les bactéries Gram négatif avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) basses. Elles sont résistantes à beaucoup de β -lactamases [37]. Le cefepime présente un intérêt thérapeutique dans la prise en charge des infections à bacilles aérobies Gram négatif et à Gram positif ainsi qu'à anaérobies sensibles d'après la Haute Autorité de Santé (HAS) [38].

A Nantes, il y a une faible proportion de BLSE, l'utilisation du Cefepime en empirique n'est donc pas justifiée. Les infectiologues considèrent que plus le Cefepime est utilisé, plus le risque de voir apparaître des résistances augmente.

Ainsi, à Nantes, il n'est actuellement pas justifié de donner du Cefepime en première intention.

b. Antibiothérapie selon les germes

Bactéries Gram positif

		CHU NANTES	RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES
S. aureus	SARM	3 semaines traitement précédent ou substituer par glycopeptide ou Clindamycine si intolérance.	3 semaines de Clindamycine, de Vancomycine ou de Teicoplanine.
	non SARM	3 semaines C1G	3 semaines Cefazoline ou Cefepime.
Staphylocoque à coagulase négative			2 semaines Cefazoline, Cefepime, Clindamycine, Vancomycine ou Teicoplanine.
Streptocoque		arrêt du traitement initial et relais 15j Amoxicilline, Ampicilline	2 semaines Ampicilline Cefazoline ou Cefepime.
Entérocoque		arrêt du traitement initial et relais 15j Amoxicilline, Ampicilline	2 à 3 semaines Ampicilline, Vancomycine ou Teicoplanine. Si entérocoque résistant à Vancomycine, Ampicilline ou Linézolid.

Tableau 6 : Comparaison entre les protocoles pour les bactéries Gram positif

Pour un *S.aureus* non SARM, le traitement correspond. En revanche, si le cefepime est disponible en ville, la cefazoline est réservée à l'usage hospitalier.

Pour les Streptocoques et les entérocoques l'intention à Nantes est la même qu'au niveau international, il suffira d'étendre les possibilités de traitement pour le protocole nantais en fonction des sensibilités des bactéries aux antibiotiques, disponibilités des traitements et du coût de traitement journalier.

Bactéries Gram négatif

	CHU NANTES	RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES
	Arrêt du glycopeptide ou C1G	Arrêt vancomycine et teicoplanine
<i>E.coli et Proteus</i>	2 semaines Ceftazidime	Cefepime, Cefazoline, Ceftazidime, Ceftriaxone ou Cefotaxime si sensible. si R C3G : imipenem ou cefepime ou FQ (Ciprofloxacine) imipenem réservé aux BGN hautement R car large spectre.
<i>Klebsiella sp.</i>		Cefepime, Cefazoline, Ceftazidime, Ceftriaxone ou Cefotaxime si sensible. si R C3G : imipenem ou cefepime ou FQ (Ciprofloxacine) imipenem réservé aux BGN hautement R car large spectre.
<i>Pseudomonas</i>	3 semaines Ceftazidime + Aminoside ou Ciprofloxacine	3 semaines Cefepime, Ceftazidime, Piperacilline, Ticarcilline ou Imipenem associé à aminoglycoside ou FQ.
<i>Enterobacter, Citrobacter, Serratia</i>		2 à 3 semaines Cefepime, Ceftazidime ou Imipenem
<i>Acinetobacter</i>		2 à 3 semaines Cefepime, Ceftazidime ou Imipenem
<i>Streptomonas maltophilia</i>		3 semaines Bactrim® ou Ticarcilline + acide clavulanique

Tableau 7 : Comparaison entre les protocoles pour les bactéries Gram négatif

Le traitement de glycopeptide est de toute façon interrompu, puisqu'inefficace sur les bactéries Gram négatif, les recommandations internationales permettent aussi de déterminer quel traitement mettre en place si une résistance est constatée.

II. L'étude

A. Les bases

1. Pourquoi ? Comment ?

Comme nous l'avons vu précédemment, l'administration d'antibiotiques par voie IP est un des traitements de la péritonite infectieuse. Cependant, suite à l'échec d'un traitement par Tienam[®] chez un enfant ayant conduit à la réévaluation de son traitement antibiotique, les néphropédiatres nantaises se sont demandées si l'antibiothérapie par voie IP était toujours efficace. C'est ainsi qu'a été lancée cette étude de compatibilité des antibiotiques dans les poches de DP.

L'étude de la stabilité d'un principe actif (PA) regroupe les instabilités chimiques ainsi que les instabilités et incompatibilités physiques :

- Les instabilités chimiques se résument par différentes réactions chimiques : l'hydrolyse du PA, l'oxydo-réduction, la photolyse ainsi que la racémisation et l'épimérisation en ce qui concerne les molécules chirales.
- Les instabilités et incompatibilités physiques parmi lesquelles sont retrouvés :
 - la précipitation qui peut avoir lieu à n'importe quel moment, et qui n'est pas forcément immédiate.
 - Le phénomène de « sorption »: il s'agit des interactions contenant/contenu :
 - l'adsorption qui est un phénomène de fixation de la molécule à la surface du matériau
 - l'absorption qui est la pénétration de la molécule au sein du matériau, l'adsorption sur les surfaces polymériques (comme le polychlorure de vinyl (PVC)) est très courante.

L'effet de la concentration initiale du PA est primordial, comme les sites de liaison sont limités en nombre, si la concentration du PA est basse l'impact relatif sur la quantité disponible sera plus importante que si la concentration initiale est plus élevée.

- Le relargage : les matériaux peuvent être constitués d'additifs susceptibles de migrer au sein de la préparation. Ce phénomène concerne en particulier le PVC ainsi que les huiles de silicone.
- La chélation, la complexation
- Le changement de couleur [39].

Lors d'une étude dite de compatibilité, sont inclus bien sûr l'étude de stabilité des antibiotiques qui mesure l'évolution des concentrations au cours du temps, mais aussi :

- La mesure du pH (qui doit être le plus stable possible puisqu'il est à l'origine de nombre des réactions citées précédemment) : un changement de celui-ci au cours du temps pourrait être indicateur d'une instabilité
- La surveillance des caractères organoleptiques (couleur, formation de précipité, de trouble)
- La différence entre la concentration attendue et la concentration mesurée à T_0 qui mesure l'adsorption sur le contenant [40]. (différence qui doit être inférieure à 4%).

La stabilité en elle-même mesure donc l'évolution de la concentration en fonction du temps. Ici nous avons fixé la concentration à T_0 à 100% et avons comparé les concentrations obtenues aux différents temps par la suite.

Une molécule est dite stable si la concentration reste supérieure ou égale à 90% au cours de l'étude, ce qui sous-entend que la dégradation est inférieure à 10% [41].

Une méthode d'analyse utilisée lors d'une étude de stabilité doit permettre d'identifier et de quantifier le ou les PA concernés afin de suivre l'évolution des concentrations dans le temps mais également de repérer les éventuels produits de dégradation et d'en faire une analyse semi-quantitative.

Pour ce qui est de l'analyse du PA, la méthode doit être spécifique et ainsi permettre de distinguer le PA des excipients ou des produits de dégradation. Elle devra impérativement être **indicatrice de stabilité**. Si possible, cette méthode doit également permettre de visualiser les produits de dégradation et d'en faire une analyse semi-quantitative.

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) répond à tous ces critères et paraît donc adaptée à cette étude.

2. Choix des poches

Nous avons choisi les dialysats habituellement utilisés en pédiatrie au CHU de Nantes: le Physioneal® 40 concentré à 1.36 et 3.86% de glucose en conditionnement de deux litres et demi et l'Extraneal® en conditionnement de deux litres (Baxter).

a. Physioneal®

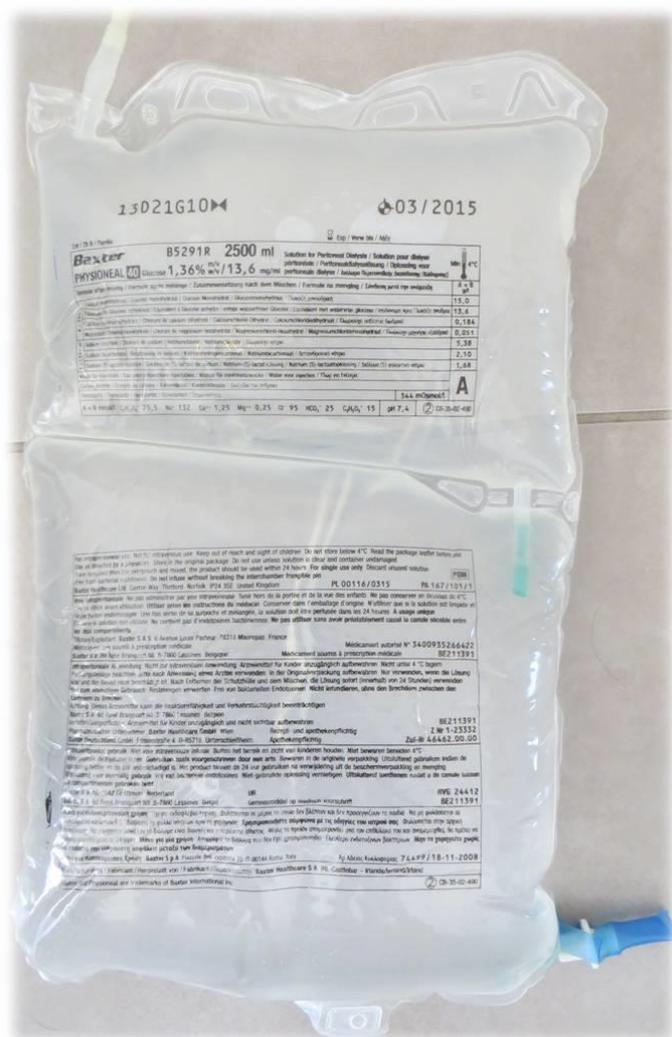


Figure 11 : Photo d'une poche bi-compartmentale de Physioneal®

C'est un soluté de dialyse qui se présente dans une poche bi-compartmentale en PVC plastifié de grade médical. Elle est hermétiquement scellée. Il existe trois concentrations différentes de glucose : 1.36, 2.27 et 3.86%. Le nombre « 40 » dans la dénomination correspond à la concentration en tampon de la solution (15 mmol/L de lactate + 25 mmol/L de bicarbonates =

40 mmol/L). Nous avons volontairement choisi de ne travailler que sur les concentrations extrêmes 1.36 et 3.86% de glucose, considérant que par extrapolation, il serait possible d'estimer la stabilité dans les poches de solution à 2.27% de glucose.

Le patient, immédiatement après avoir enlevé le suremballage doit mélanger les deux compartiments, en vidant le contenu du A dans le B après avoir cassé la canule intercompartimentale. La solution obtenue après mélange est de pH 7.4.

Le compartiment supérieur comporte un site d'injection par lequel est ajouté l'antibiotique analysé. Le compartiment inférieur comporte lui un site pour la connexion avec les tubulures pour la dialyse.

Cette poche bi-compartimentale est conditionnée dans une surpoche transparente thermo-scélée et constituée de copolymères multicouches.

<u>Avant mélange</u>	
Solution d'électrolytes (petit compartiment « A »)	
Glucose monohydraté.....	41,250 g/l
Equivalent à glucose anhydre.....	37,500 g/l
Chlorure de calcium dihydraté.....	0,507 g/l
Chlorure de magnésium hexahydraté.....	0,140 g/l
Solution tampon (grand compartiment « B »)	
Chlorure de sodium.....	8,43 g/l
Bicarbonate de sodium.....	3,29 g/l
(S)-Lactate de sodium.....	2,63 g/l
<u>Après mélange</u>	
Solution finale	
Glucose monohydraté.....	15,000 g/l
Equivalent à glucose anhydre.....	13,600 g/l
Chlorure de sodium.....	5,380 g/l
Chlorure de calcium dihydraté.....	0,184 g/l
Chlorure de magnésium hexahydraté.....	0,051 g/l
Bicarbonate de sodium.....	2,100 g/l
(S)-Lactate de sodium.....	1,680 g/l
1000 ml de solution finale après mélange correspond à 362,5 ml de solution A et 637,5 ml de solution B.	
Le pH de la solution finale est pH = 7,0 – 8,0.	
Composition de la solution finale après mélange en mmol/l :	
Glucose anhydre (C ₆ H ₁₂ O ₆).....	75,5 mmol/l
Sodium (Na ⁺).....	132 mmol/l
Calcium (Ca ⁺⁺).....	1,25 mmol/l
Magnésium (Mg ⁺⁺).....	0,25 mmol/l
Chlorure (Cl ⁻).....	95 mmol/l
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻).....	25 mmol/l
Lactate (C ₃ H ₅ O ₃ ⁻).....	15 mmol/l
Osmolarité : 344 mOsmol/l.	

Figure 12 : Composition du Physioneal® [42]

Le seul excipient est l'EPP (eau pour préparation).

Avant administration, les poches sont chauffées à 37°C [42].

L'ensemble de nos mesures a été effectué sur les poches mélangées.

b. Extraneal®

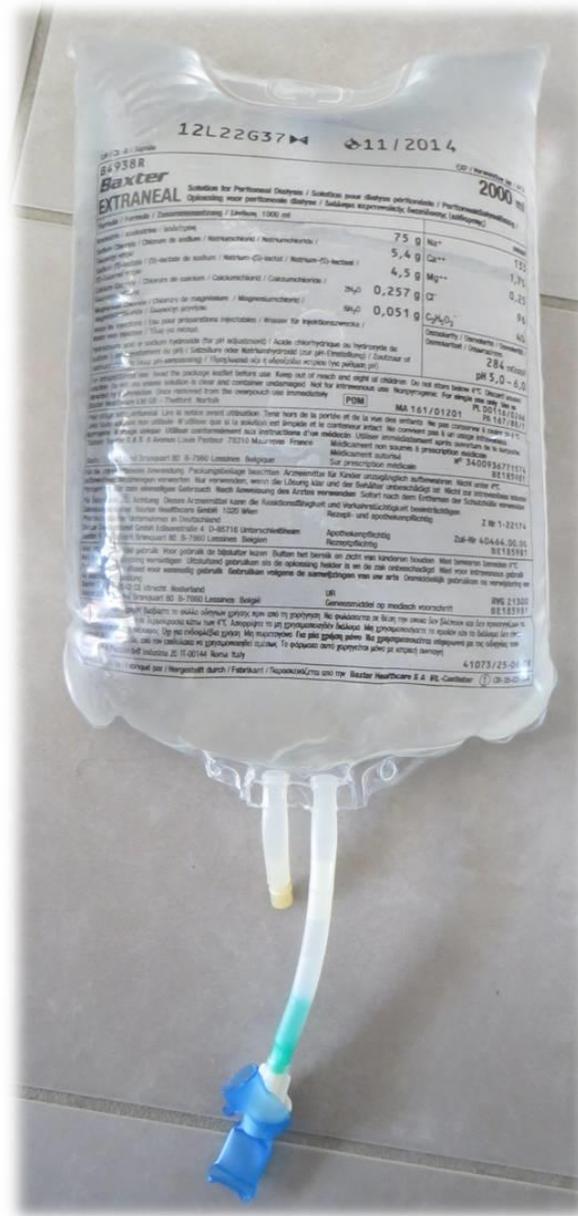


Figure 13 : Photo d'une poche d'Extraneal®

Il s'agit d'une solution de dialyse à base d'icodextrine, un polymère de glucose. Les poches seront réchauffées à 37°C pendant douze heures après être restées à température ambiante les douze heures précédentes.

Il s'agit de poches de PVC.

Iodextrine	75,000 g
Chlorure de sodium	5,400 g
(S)-Lactate de sodium	4,500 g
Chlorure de calcium	0,257 g
Chlorure de magnésium	0,051 g
Pour 1000 ml.	
Osmolarité théorique : 284 mOsm/l	
Osmolalité théorique : 301 mOsm/kg	
Formule Ionique	
Sodium	133 mmol/l
Calcium	1,75 mmol/l
Magnésium	0,25 mmol/l
Chlorure	96 mmol/l
Lactate	40 mmol/l
pH = 5 à 6	

Figure 14 : Composition de l'Extraneal® [43]

Les excipients sont l'EPP et de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)

3. Choix des antibiotiques

De la même façon que le choix des poches de dialyse, celui des antibiotiques analysés s'est fait en concertation avec les néphropédiatres, l'intérêt était de tester ceux qui sont le plus souvent utilisés au CHU de Nantes en cas de péritonite. Nous avons donc suivi le protocole utilisé à l'hôpital (auquel ont été ajoutés dans un second temps le cefepime et le cotrimoxazole), ainsi, nous avons étudié :

- La ceftazidime (C3G), disponible sous forme pentahydratée.

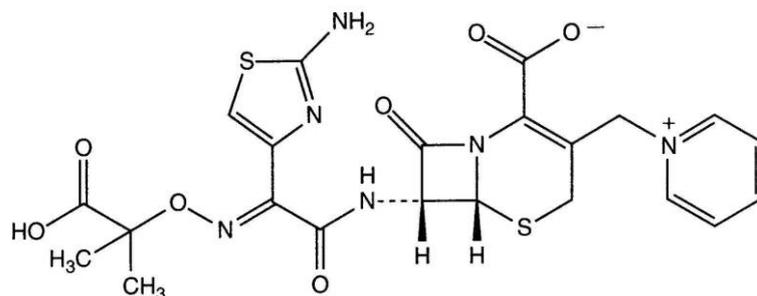


Figure 15 : Molécule de ceftazidime [44]

- Le cefepime (C3G), disponible sous forme de chlorhydrate monohydraté

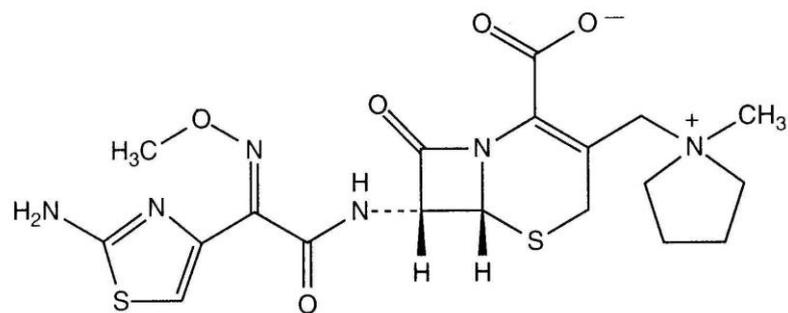


Figure 16 : Molécule de Cefepime [44]

- La vancomycine (glycopeptide), disponible sous forme de chlorhydrate

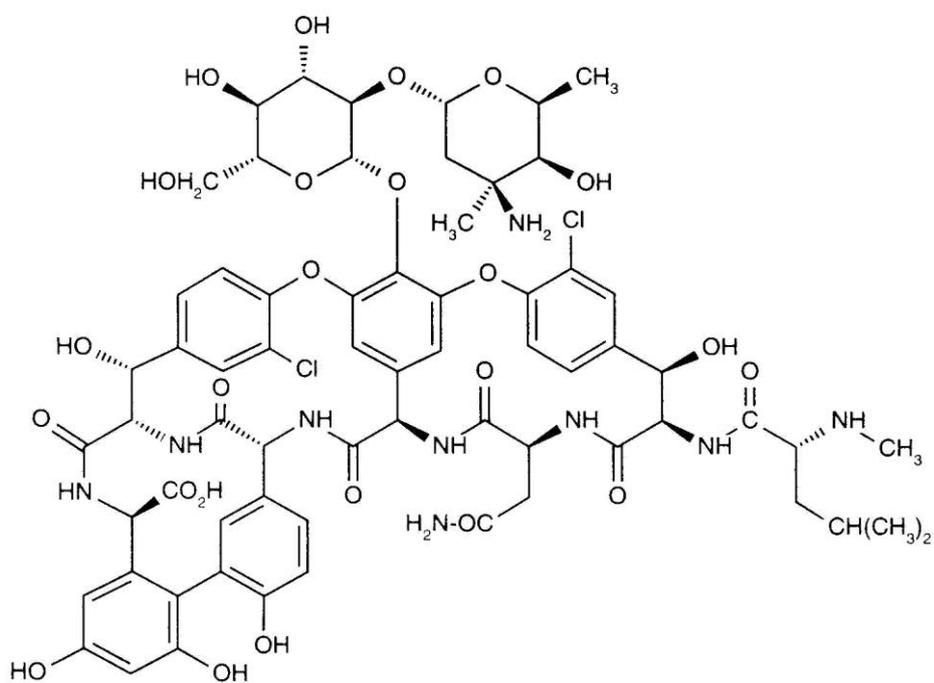


Figure 17 : Molécule de Vancomycine [44]

- La cefazoline (C1G) disponible sous forme sodique

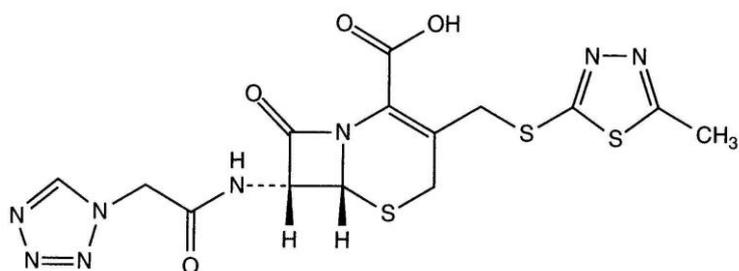


Figure 18 : Molécule de Cefazoline [44]

- L'amoxicilline (pénicilline), disponible sous forme de sel de sodium.

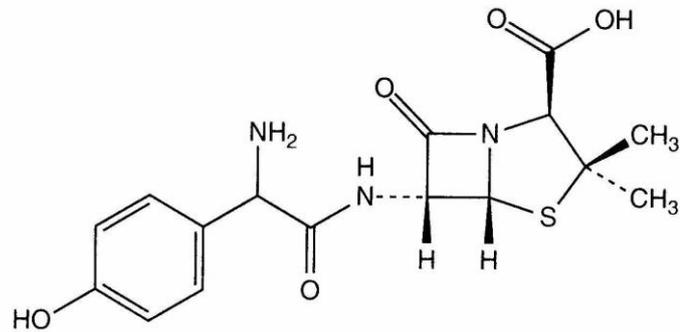


Figure 19 : Molécule d'Amoxicilline [44]

- La tobramycine (aminoside), disponible sous forme de sulfate

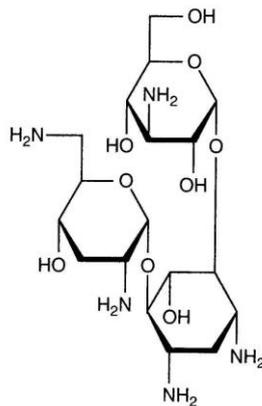


Figure 20 : Molécule de Tobramycine [44]

- L'imipenem (carbapénème), disponible sous forme monohydraté + cilastatine sodique

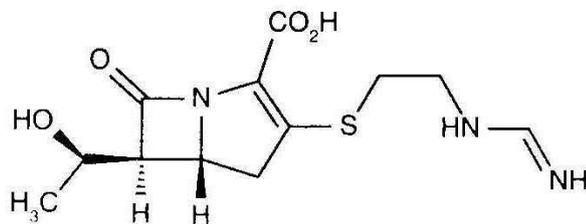


Figure 21: Molécule d'Imipénem [44]

- Le cotrimoxazole : sulfaméthoxazole (sulfamide) associé au triméthoprime : Bactrim[®]

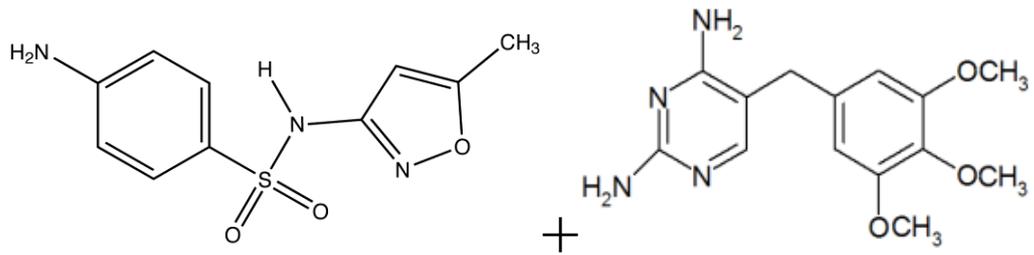


Figure 22 : Molécules de Sulfaméthoxazole + Triméthoprim

- L'association Ceftazidime + Vancomycine
- L'association Ceftazidime + Tobramycine

B. Matériel et méthode

Chaque antibiotique a été dosé dans chacun des trois types de poches juste après l'injection (T_0), puis à 2h (T_2), à 4h (T_4), à 6h (T_6), à 12h (T_{12}), à 24h (T_{24}). Chaque fabrication a été réalisée dans trois unités afin d'obtenir trois mesures indépendantes et ainsi de limiter la variabilité expérimentale.

1. Protocole de préparation des poches avec antibiotiques

Une fois tout le matériel récupéré, les antibiotiques sont injectés dans les poches afin de pouvoir faire les prélèvements aux différents temps.

Lorsque le médicament se trouve sous forme de poudre, celui-ci est reconstitué, selon la molécule, par un volume donné d'eau distillée dans le flacon.

Dans un deuxième temps, le médicament reconstitué est prélevé pour cette fois être injecté dans la poche de solution de dialyse afin d'obtenir la concentration dite « d'entretien » (tableau 8).

Seuls la tobramycine et le cotrimoxazole se présentent déjà sous forme liquide, il faut alors effectuer une dilution.

Une fois l'antibiotique reconstitué, celui-ci est injecté dans la poche par le site d'injection. Lorsque toute la dose a été injectée, il faut simplement homogénéiser pour que la concentration d'antibiotique soit la même en tout point de la poche. Cela se fait de manière simple pour l'Extraneal[®] alors que pour le Physioneal[®] cela implique de devoir vider le contenu du compartiment A dans le B en comprimant pour faire passer le contenu à travers la canule intercompartimentale, préalablement cassée. Par la suite, il faut s'assurer que le contenu de la poche reste bien dans le compartiment B.

	Physioneal 40		Extraneal
	1.36%	3.86%	
Amoxicilline 50 mg/L	X	X	X
Cefepime 125 mg/L	X	X	X
Ceftazidime 125 mg/L	X	X	X
Tobramycine 4 mg/L	X	X	X
Vancomycine 30 mg/L	X	X	X
Cefazoline 125 mg/L	X	X	X
Imipenem 200 mg/L	X	X	X
Imipenem 50 mg/L	X	X	X
Cotrimoxazole 400/80 mg/L	X	X	X
Ceftazidime 125 mg/L + Vancomycine 30mg/L	X	X	X
Ceftazidime 125 mg/L + Tobramycine 4 mg/L	X	X	X

Tableau 8 : Concentrations des antibiotiques analysés

2. Conditions de stockage

Les conditions de stockage ont été établies afin de se rapprocher au mieux des conditions d'utilisation en cours de traitement.

Le Physioneal[®] est chauffé à 37°C sur un réchauffeur avant d'être injecté, ainsi, nous l'avons mis, et ce pour 24 heures, dans une étuve réglée à une température de 37°C.

L'Extraneal[®] est la dernière solution à être injectée, généralement elle reste 12 heures à température ambiante avant d'être chauffée à 37°C pour les 12 heures suivantes. Pour respecter cette utilisation en traitement, une fois les antibiotiques injectés, les poches d'Extraneal[®] restaient 12 heures à température ambiante, puis étaient placées dans l'étuve réglée à 37°C pour les 12 heures suivantes.

3. Protocole de prélèvement

Les temps de prélèvements sont fonction de la durée maximale de l'étude. Un nombre minimal de cinq prélèvements entre T0 et le délai maximal envisagé est souhaitable. Généralement $1/24^{\text{ème}}$, $1/12^{\text{ème}}$, $1/4$, $1/2$, $3/4$ de la durée maximale. Pour les études de courte durée, il est préférable de respecter au maximum les heures de prélèvement [39]. A chaque prélèvement, environ 2 mL étaient récupérés puis stockés au congélateur [-26 ; -30°C] sauf pour l'imipenem qui fut stocké en chambre froide à -70°C. Un volume total prélevé de 12 mL

par poche sur 24 heures, soit 0.48% pour 2.5L pour le Physioneal[®] et 0.6% pour 2L concernant l'Extraneal[®].

Lors d'une étude stabilité le volume prélevé est fonction de la préparation, de son usage et de la quantité nécessaire aux analyses. Si cela est possible, il est préférable de réaliser une unité de préparation pour chaque temps de prélèvement [39]. Pour des raisons économiques, pratiques (impossibilité de préparer dix-huit poches pour chaque molécule testée) et étant donné le faible volume prélevé (à chaque temps) par rapport au volume total de la poche, les trois mêmes poches étaient utilisées tout au long de l'expérience.

4. Méthode de dosage

a. Dosage

Les méthodes de dosage des antibiotiques utilisées lors de cette étude s'inspirent largement des méthodes utilisées en routine au laboratoire du CHU de Nantes.

Ils ont été faits par méthode de HPLC en mode inverse, qui est la méthode de choix dans les études de stabilité [39, 40].

La chromatographie permet, au sein d'un mélange, de séparer les différents composants en vue de les quantifier. Ainsi, il est possible de séparer PA, produits de dégradation et excipients contenus dans la formulation pharmaceutique et de les doser. Leur séparation repose sur les différences de distribution des solutés entre deux phases non miscibles : la phase stationnaire représentée par un support solide, la colonne et d'une phase mobile composée d'eau et/ou de solvants organiques.

Le choix de la colonne est conditionné par la nature des composés à analyser. C'est un tube long de 5 à 30 cm dont le diamètre interne est compris entre 1 et 4 mm. Pour notre étude il s'agissait d'une colonne BEH C18, 150 x 2.1 ; 1.7 μm (Waters[®]).

L'injecteur est automatique et réfrigéré à 10°C.

La pompe fonctionne à débit constant quelque soit la pression enregistrée dans le système chromatographique et permet l'élution régulière de l'éluant. Le débit est conditionné par le

diamètre de la colonne utilisée en garantissant une bonne efficacité sans générer de pression trop haute dans le système de chromatographie liquide. Il existe deux types de pompes :

- isocratique : elle délivre la phase mobile avec une composition constante tout au long de l'analyse. Elle est utilisée pour la séparation de mélanges simples (rassemblant 2-3 composés différents)
- binaire, tertiaire ou quaternaire : elle permet de délivrer deux, trois ou quatre types de phases mobiles simultanément. Elle est capable de travailler en mode « gradient », c'est-à-dire que sa composition évolue en fonction du temps, préféré pour un mélange complexe. ou en mode isocratique.
- Celle utilisée dans cette étude est quaternaire.

La colonne est maintenue à 50°C dans un four.

En ce qui concerne le détecteur, il en existe une grande variété, le plus courant est la spectrophotométrie ultra-violet (UV)/visible grâce à laquelle près de 80% des substances médicamenteuses peuvent être détectées, il en existe trois types :

- A longueur d'onde (μ) fixe
- A longueur d'onde variable, qui peut enregistrer les absorbances à une ou plusieurs longueurs d'onde fixées par l'opérateur entre 190 et 700 nm. C'est le modèle le plus fréquent.
- A barrette de diode qui enregistre l'absorbance sur toute une gamme de longueurs d'onde, c'est ce type de détecteur qui était dans l'appareil de chromatographie utilisé.

Le prélèvement de solution de dialyse contenant l'antibiotique est mis en solution dans un solvant, c'est sous cette forme qu'il est appelé « échantillon ». Il est alors introduit dans la phase mobile, elle-même constituée par un mélange de tampon actétate d'ammonium et d'acétonitrile (mélange qui diffère en proportion et en pH selon l'antibiotique travaillé).

Selon la molécule et ses affinités avec la phase stationnaire (la colonne) et la phase mobile, l'antibiotique « migrera » plus ou moins, cela détermine le temps de rétention.

Un détecteur, placé en sortie de colonne permet de caractériser les différents composants du mélange étudié par un pic. On peut régler le détecteur sur une longueur d'onde précise sur laquelle l'antibiotique sera « visible ». L'ensemble de ces pics forme un chromatogramme sur lequel peuvent être trouvés l'antibiotique étudié ainsi que ses produits de dégradation, des excipients ou des impuretés.

Ainsi pour chaque antibiotique, il faut déterminer la composition de la phase mobile, la longueur d'onde du détecteur (μ_{\max} de l'antibiotique en nm) et le temps de rétention.

		phase A (%)	phase B (%)	Phase C (%)		
	débit (mL/min)	tampon acétate ammonium, 5mM, pH=3.6	tampon acétate ammonium, 5mM, pH=10	Acétonitrile	Temps de rétention (min)	longueur d'onde du détecteur (nm)
Vancomycine	0,5	90	0	10	2,26	200
Ceftazidime	0,5	90	0	10	1,6	260
Cefepime	0,5	95	0	5	2,415	270
Imipenem	0,5	0	95	5	1,4	270
Amoxicilline	0,5	95	0	5	3,1	220
Cefazoline	0,5	75	0	25	2,58	270
Tobramycine	0,5	80	0	20	2,6	271
Sulfamethoxazole	0,5	70	0	30	6,4	270
Trimethoprime					2,2	220

Tableau 9 : Conditions HPLC

b. Mesure de pH

Le pH se mesure à l'aide d'un pH-mètre, l'appareil utilisé lors de cette étude est le suivant: HANNA Instrument[®] HI 2210 pHmeter.

Le pH est mesuré à T_0 , T_{12} et T_{24} afin de s'assurer que l'antibiotique ne modifie pas le pH de la poche pour deux raisons :

- un changement subit du pH reflèterait un changement de constitution du mélange, autrement dit une dégradation de l'antibiotique injecté
- une modification du pH de la poche pourrait aussi être agressive voire toxique pour le péritoine.

c. Différence de concentration entre la concentration réelle et la concentration cible

La concentration cible est celle attendue en calculant la dose d'antibiotique injectée par rapport au volume de la poche, alors que la concentration réelle est celle mesurée dans la poche à T_0 .

Cette différence reflète l'adsorption des médicaments sur le contenant. Il faut évidemment qu'elle soit la plus réduite possible afin de valider la manipulation. **Ainsi si la différence est inférieure à 4%, il est possible de déduire qu'il n'y a pas d'adsorption [40]**

Elle a été mesurée sur trois poches pour chaque antibiotique.

d. Observation des caractères organoleptiques

Il s'agit d'observer à T_0 ainsi qu'à chaque prélèvement l'aspect macroscopique du liquide de la poche : formation d'un trouble, formation d'un précipité ou un changement de couleur.

e. Influence des associations sur la stabilité

Nous avons cherché à démontrer que le fait d'associer la tobramycine ou la vancomycine à la ceftazidime n'influençait pas sa concentration et donc sa stabilité dans les poches de DP étudiées par l'application d'un Test de Student.

C'est un test permettant de déterminer si deux résultats sont significativement différents en terme de statistique. Si la différence est non significative on admet que les chiffres « se valent ».

$$t = \frac{m - \mu}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

Où m =moyenne de l'échantillon ; μ = moyenne théorique ;
 s = écart-type de l'échantillon et n = effectif de l'échantillon.

Figure 23 : Formule du test de Student [46].

C. Résultats

1. Amoxicilline

L'amoxicilline est une pénicilline A, appartenant au groupe des β -lactames.

a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T_0

pH : pas de changement brutal du pH de la poche.

Caractères organoleptiques : pas de changement dans les poches de T_0 à T_{24} .

Concentration à T_0 (tableau 32): il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T_0 pour l'Amoxicilline, il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

b. Stabilité

Les résultats obtenus sur 24 heures sont les suivants :

Amoxicilline 50 mg/L		Hours					
		0	2	4	6	12	24
Physioneal 1.36%	mg/L	48,5	47,6	45,9	44,0	36,0	20,1
	%	100	98,2	94,6	90,6	74,2	41,4
	Sd	3,6	4,9	3,9	2,1	2,2	2,1
Physioneal 3.86%	mg/L	47,5	45,0	43,0	39,6	30,4	15,2
	%	100	94,8	90,5	83,4	64,0	32,0
	Sd	6,0	7,5	8,7	1,6	7,5	2,3
Extraneal	mg/L	52,8	51,2	46,5	50,5	44,4	43,1
	%	100	97,0	88,1	95,7	84,1	81,6
	Sd	7,2	6,3	4,0	4,0	3,5	3,6

Tableau 10 : Résultats obtenus pour l'Amoxicilline

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

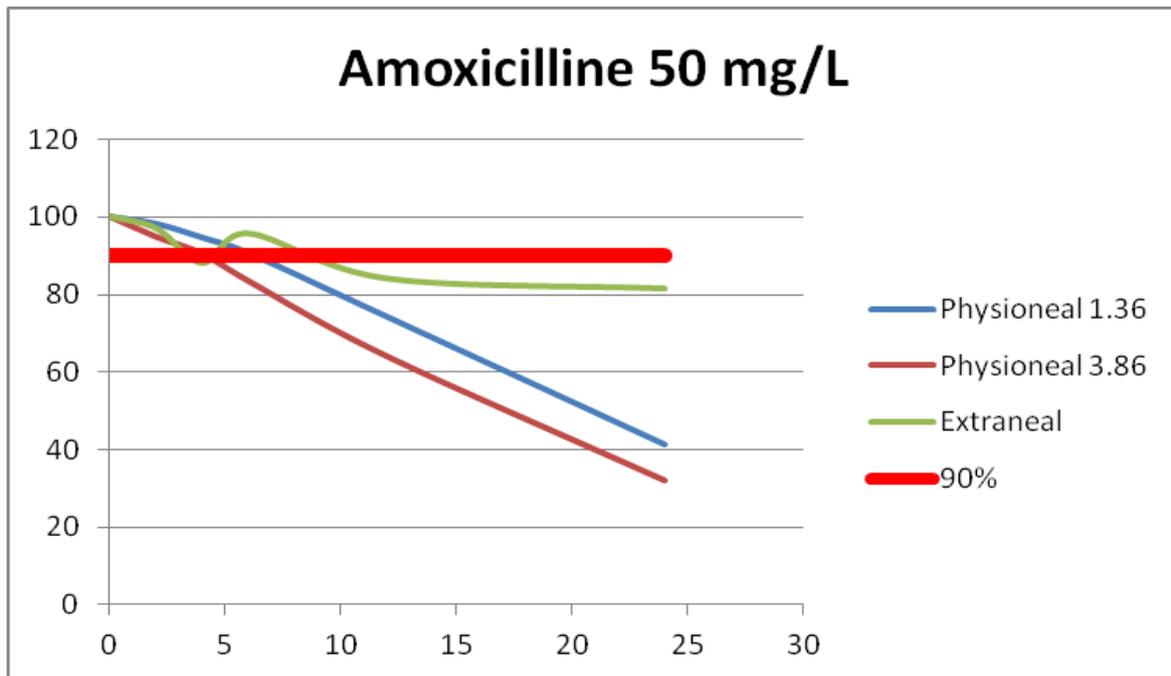


Figure 24: Evolution des concentrations (en %) de l'Amoxicilline dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures)

Dans le Physioneal[®] 1,36%, à T₆, il reste environ 90% de la quantité initiale.

Dans le Physioneal[®] 3,86%, à T₄, il reste 90% de l'Amoxicilline initialement injectée.

Plus la solution contient de glucose, plus la dégradation est rapide.

Dans l'Extraneal[®], à T₆ il reste plus de 90% de la quantité initiale

Ainsi l'Amoxicilline peut être utilisée seulement 4 heures dans le Physioneal[®] 3,86%. Et jusqu'à 6 heures dans le Physioneal[®] 1,36%. Dans l'Extraneal[®] il est préférable de ne pas l'utiliser

2. Céfazoline

La céfazoline est une céphalosporine de 1^{ère} génération injectable.

Cet antibiotique est disponible sous forme de cefazoline sodique.

a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T₀

pH : pas de changement brutal du pH de la poche.

Caractères organoleptiques : pas de changement dans les poches de T₀ à T₂₄.

Concentration à T₀ (tableau 32) : il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T₀ pour la Cefazoline, il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

b. Stabilité

Les résultats obtenus sur 24 heures sont les suivants :

Cefazoline 125mg/L		Hours					
		0	2	4	6	12	24
physioneal 1.36%	mg/L	121,2	122,4	125,6	123,7	121,4	120,3
	%	100	101,0	103,7	102,0	100,1	99,3
	Sd	7,0	4,7	5,6	4,0	4,8	5,5
physioneal 3.86%	mg/L	118,1	121,3	120,9	120,6	113,0	108,4
	%	100	102,7	102,3	102,1	95,7	91,8
	Sd	7,0	4,7	5,6	4,0	4,8	5,5
Extraneal	mg/L	126,3	127,7	128,5	125,4	118,5	116,2
	%	100	101,1	101,7	99,3	93,8	92,0
	Sd	2,6	2,4	3,1	4,1	3,2	3,2

Tableau 11 : Résultats obtenus pour la Cefazoline.

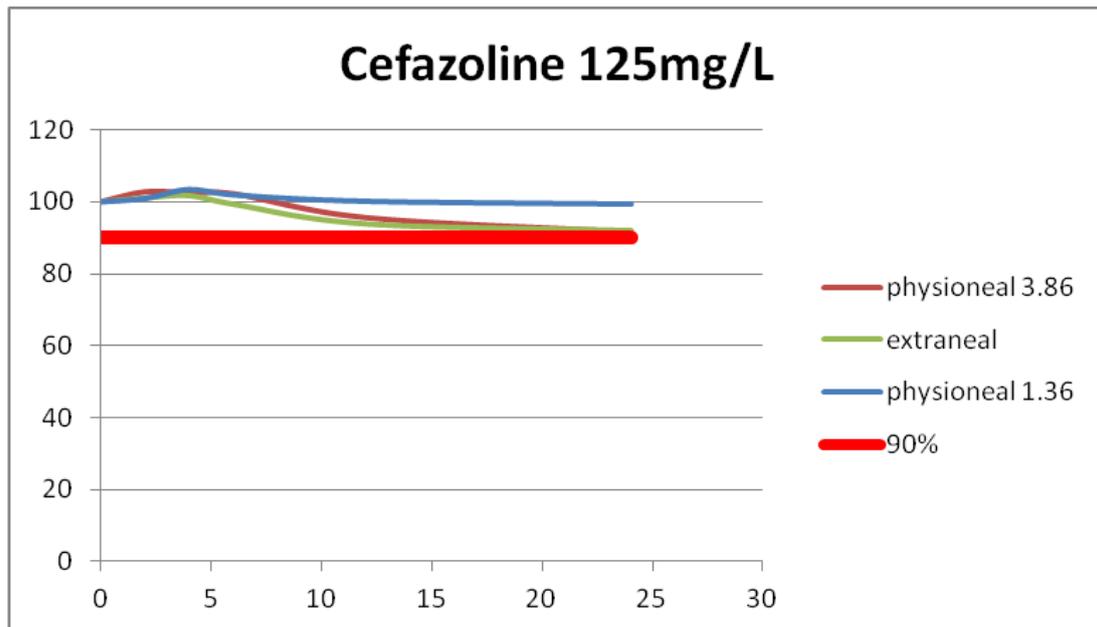


Figure 25 : Concentration (en %) de la Cefazoline dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

Au bout de 24h, la concentration en céfazoline demeure supérieure à 90% quelque soit le liquide de dialyse.

3. Imipenem

Dans le Tienam®, l'imipenem est associé à la cilastatine sodique. C'est un inhibiteur qui a une action compétitive, réversible et spécifique de la déhydropeptidase-I ; enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. Elle ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque et n'affecte pas l'activité antibactérienne de l'Imipenem [45]

L'imipénem, appartient aux carbapénèmes, issus de la famille des β -lactamines.

a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T_0

pH : pas de changement brutal du pH de la poche

Caractères organoleptiques : les changements se constatent au fur et à mesure du temps :



Figure 26 : Photographies des prélèvements et des poches de DP contenant l'Imipenem+cilastatine

Sur la photo de gauche, les tubes sont dans l'ordre suivant : T_0 , T_{12} et T_{24} , tandis que sur celle de droite, une poche « vierge » sert de témoin à la poche de Physioneal® contenant de l'imipénem, la photo est ici prise à T_{24} .

Au fur et à mesure du temps, le liquide de dialyse présent dans la poche se colore en jaune orangé, témoin de la dégradation

Concentration à T_0 (tableau 32) : il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T_0 pour l'Imipénem, il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

b. Stabilité

L'imipénem a été testé à deux concentrations différentes : à 200 mg/L et à 50 mg/L dans les trois types de solutions : Physioneal® à 1.36%, à 3.86% et l'Extraneal®.

Les résultats obtenus sur 24 heures sont les suivants :

		Hours					
Physioneal 1.36		0	2	4	6	12	24
Imipenem 200 mg/L	mg/L	189,0	171,6	153,2	133,6	79,7	22,3
	%	100	90,8	81,0	70,7	42,1	11,8
	Sd	1,1	0,9	2,6	2,9	1,3	0,7
imipenem 50 mg/L	mg/L	48,0	43,8	38,8	33,2	21,3	5,6
	%	100,0	91,3	80,9	69,2	44,3	11,8
	Sd	1,2	0,9	5,2	4,7	1,4	0,9

Tableau 12 : Résultats obtenus pour l'Imipenem dans le Physioneal® 1.36%.

		Hours					
Physioneal 3.86		0	2	4	6	12	24
Imipenem 200 mg/L	mg/L	195,0	174,6	145,7	118,9	55,4	8,5
	%	100,0	89,5	74,7	61,0	28,4	4,4
	Sd	5,0	5,3	6,1	6,9	3,0	0,6
imipenem 50 mg/L	mg/L	52,1	46,5	38,5	32,4	14,0	2,6
	%	100,0	89,2	73,8	62,2	26,8	5,0
	Sd	1,5	0,9	6,4	5,2	5,7	0,8

Tableau 13 : Résultats obtenus pour l'Imipenem dans le Physioneal® 3.86%.

		Hours					
Extraneal		0	2	4	6	12	24
Imipenem 200 mg/L	mg/L	204,0	203,3	193,2	182,9	161,5	53,8
	%	100,0	99,7	94,7	89,7	79,2	26,4
	Sd	4,1	2,8	2,4	2,2	2,4	6,6
imipenem 50 mg/L	mg/L	49,4	48,4	47,6	45,9	41,0	11,7
	%	100,0	97,9	96,4	92,8	83,0	23,6
	Sd	2,5	1,9	2,6	1,6	1,9	3,3

Tableau 14 : Résultats obtenus pour l'Imipenem dans l'Extraneal®

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

Nous verrons dans un premier temps chaque concentration dans les trois solutions étudiées:

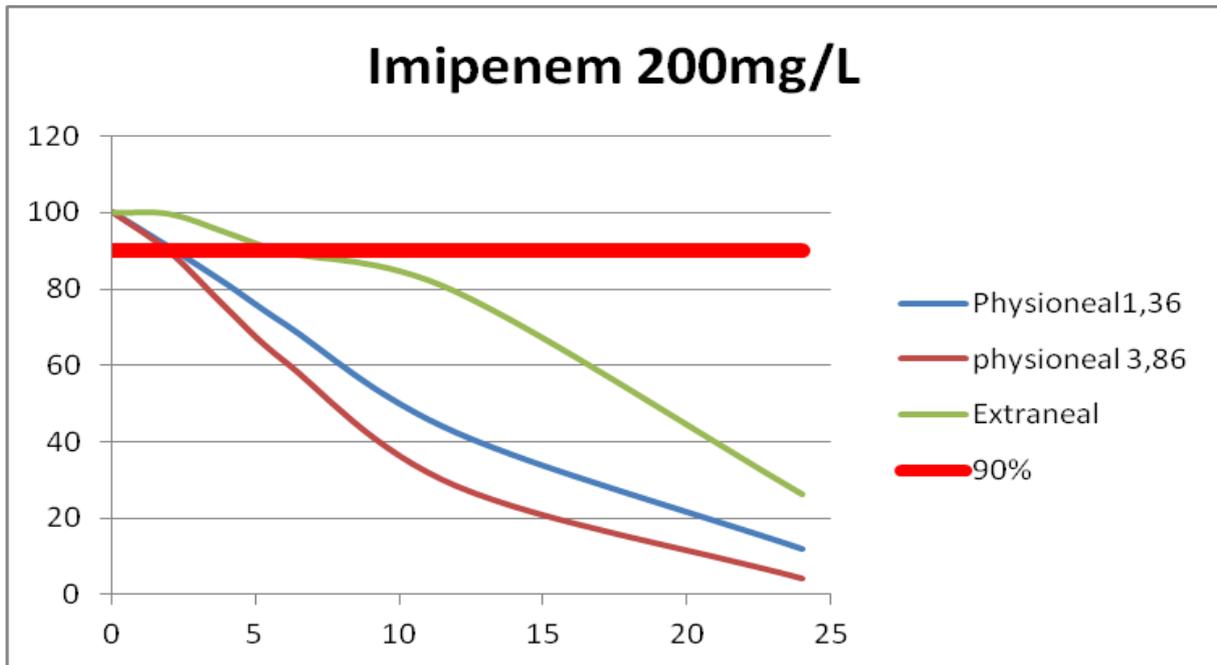


Figure 27 : Concentration (en %) de l'Imipenem concentré à 200 mg/L dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

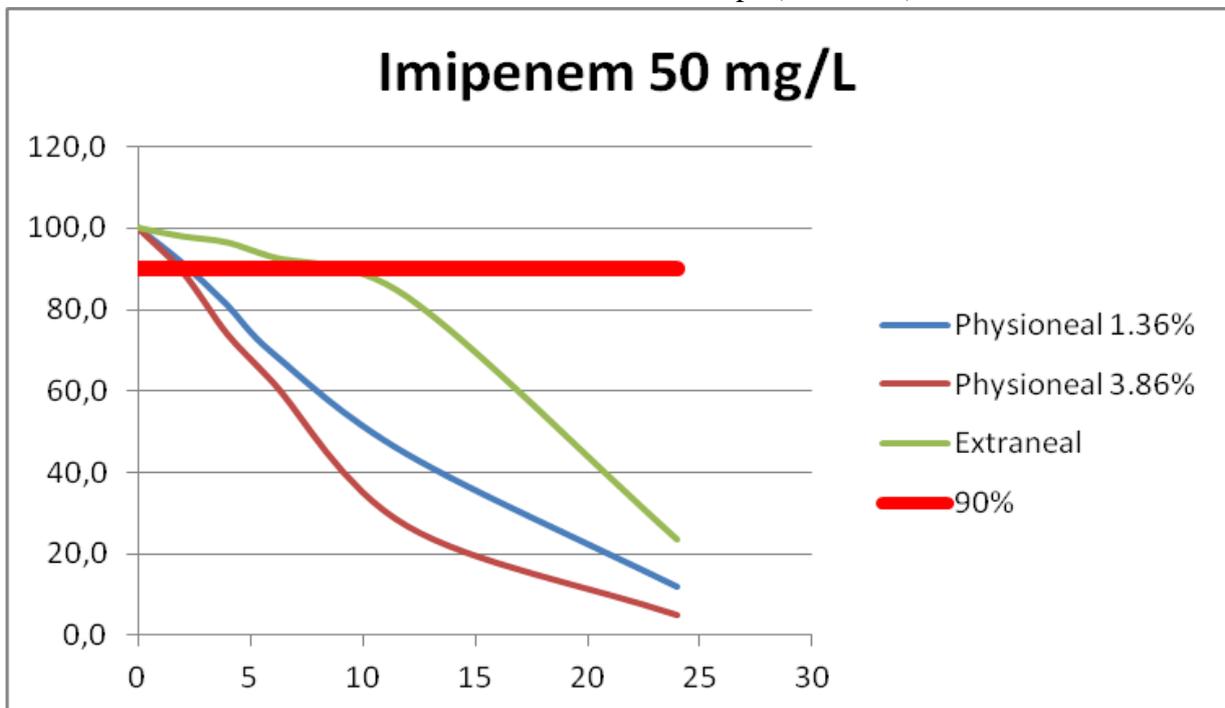


Figure 28 : Concentration (en %) de l'Imipenem concentré à 50mg/L dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

La dégradation est très rapide, d'autant plus dans les poches contenant du glucose (Physioneal®), et accélère encore si la concentration du glucose augmente (3.86 vs 1.36%).

Sont maintenant comparées dans les trois graphiques suivants, les deux concentrations d'Imipénem pour une solution donnée.

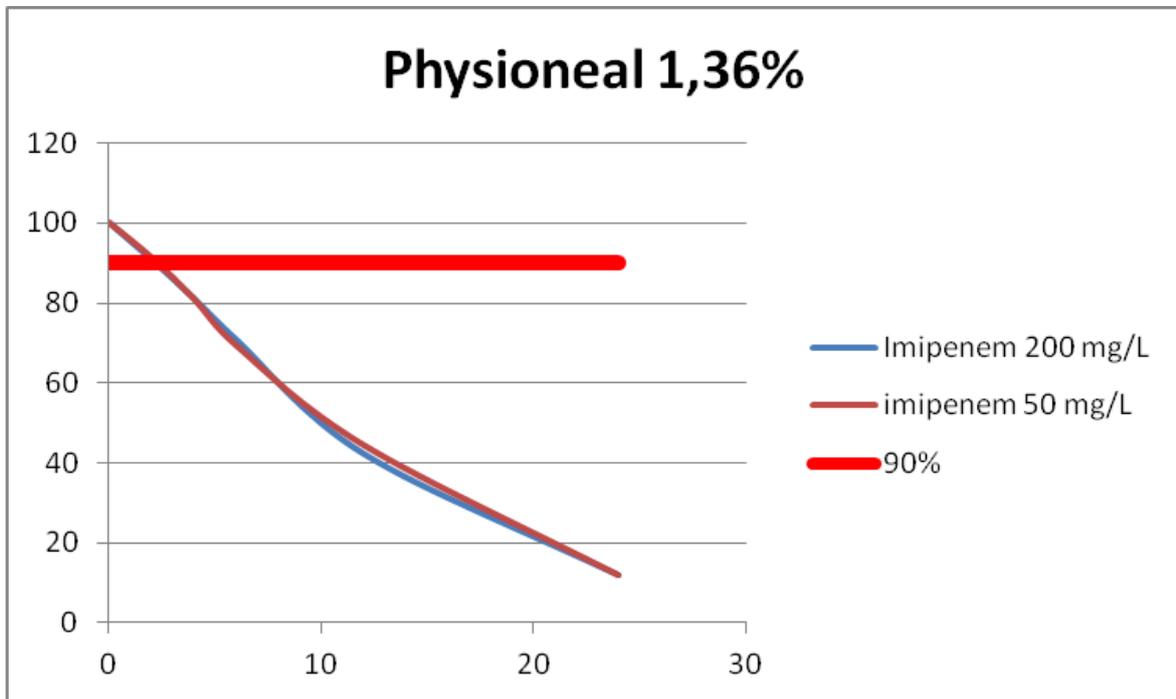


Figure 29 : Concentration (en %) de l'Imipenem concentré à 50 et à 200 mg/L en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 1.36%.

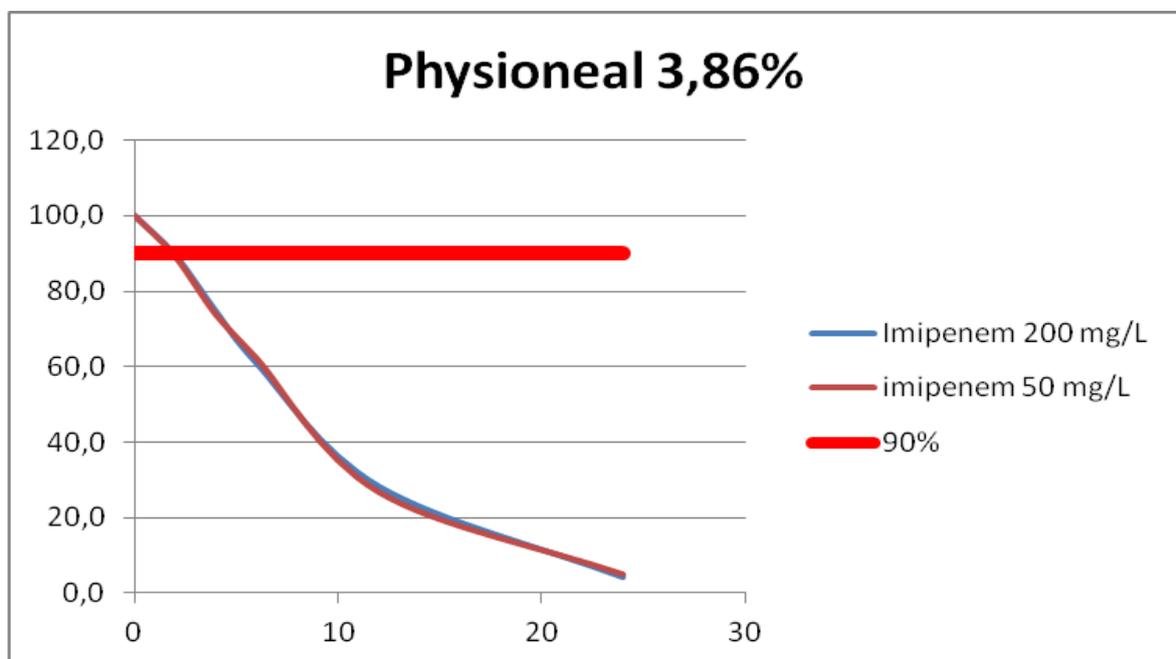


Figure 30 : Concentration (en %) de l'Imipenem en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 3.86%.

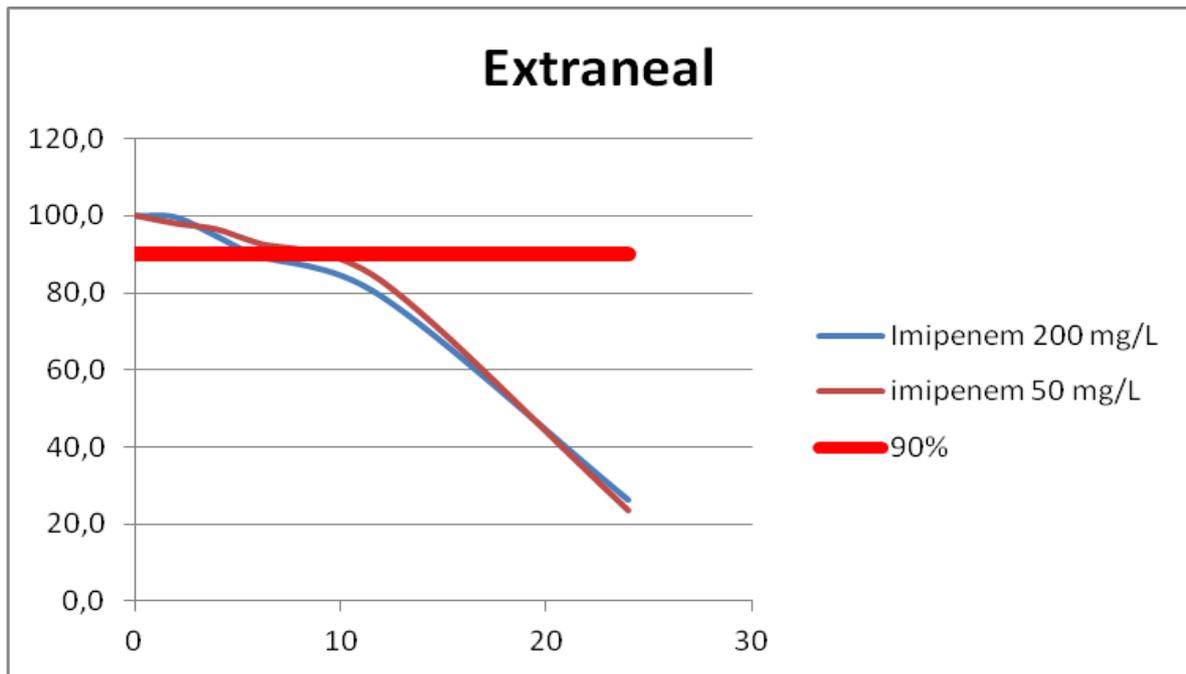


Figure 31 : Concentration (en %) de l'Imipenem en fonction du temps (en heures) dans l'Extraneal®.

Les courbes sont superposables : la concentration de l'antibiotique n'influence pas la dégradation.

Dans le Physioneal®, l'imipenem se dégrade très vite, cependant, plus la solution est concentrée en glucose, plus la dégradation est rapide, ainsi dès T₂ dans le Physioneal® 3.86% et dès T₄ dans le 1.36%, plus de 10% de l'imipenem a été dégradé alors que dans l'Extraneal®, le pourcentage d'antibiotique est supérieur à 90% jusqu'à T₆.

Deux concentrations de cet antibiotique ont été comparées (dont celle recommandée par l'ISPD) pour savoir si cette donnée était intéressante à prendre en compte.

4. Cotrimoxazole

Le cotrimoxazole est une association de deux antibiotiques appartenant aux sulfamides antibactériens : le sulfaméthoxazole et le triméthoprime.

a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T₀

pH : pas de changement brutal du pH de la poche.

Caractères organoleptiques : pas de changement dans les poches de T₀ à T₂₄.

Concentration à T₀ (tableau 32) : il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T₀ pour le Cotrimoxazole, il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

b. Stabilité

Les résultats obtenus sur 24 heures sont les suivants :

		Hours				
Physioneal 1.36%		0	2	6	12	24
Trimethoprime	mg/L	79,9	75,4	80,9	82,0	76,4
	%	100	94,3	101,2	102,6	95,6
Sulfamethoxazole	mg/L	405,5	386,1	408,8	420,3	392,6
	%	100,0	95,2	100,8	103,7	96,8

Tableau 15: Résultats obtenus pour le Cotrimoxazole dans le Physioneal[®] 1.36%

		Hours				
Physioneal 3.86%		0	2	6	12	24
Trimethoprime	mg/L	78,8	75,5	83,8	78,5	79,0
	%	100,0	95,8	106,3	99,7	100,2
Sulfamethoxazole	mg/L	402,3	385,4	423,1	399,9	398,9
	%	100,0	95,8	105,2	99,4	99,2

Tableau 16 : Résultats obtenus pour le Cotrimoxazole dans le Physioneal[®] 3.86%

Extraneal		Hours				
		0	2	6	12	24
Trimethoprime	mg/L	78,8	79,7	72,9	80,6	79,7
	%	100,0	101,2	92,5	102,3	101,1
Sulfamethoxazole	mg/L	403,5	404,5	379,6	412,1	402,7
	%	100,0	100,2	94,1	102,1	99,8

Tableau 17 : Résultats obtenus pour le Cotrimoxazole dans l'Extraneal®

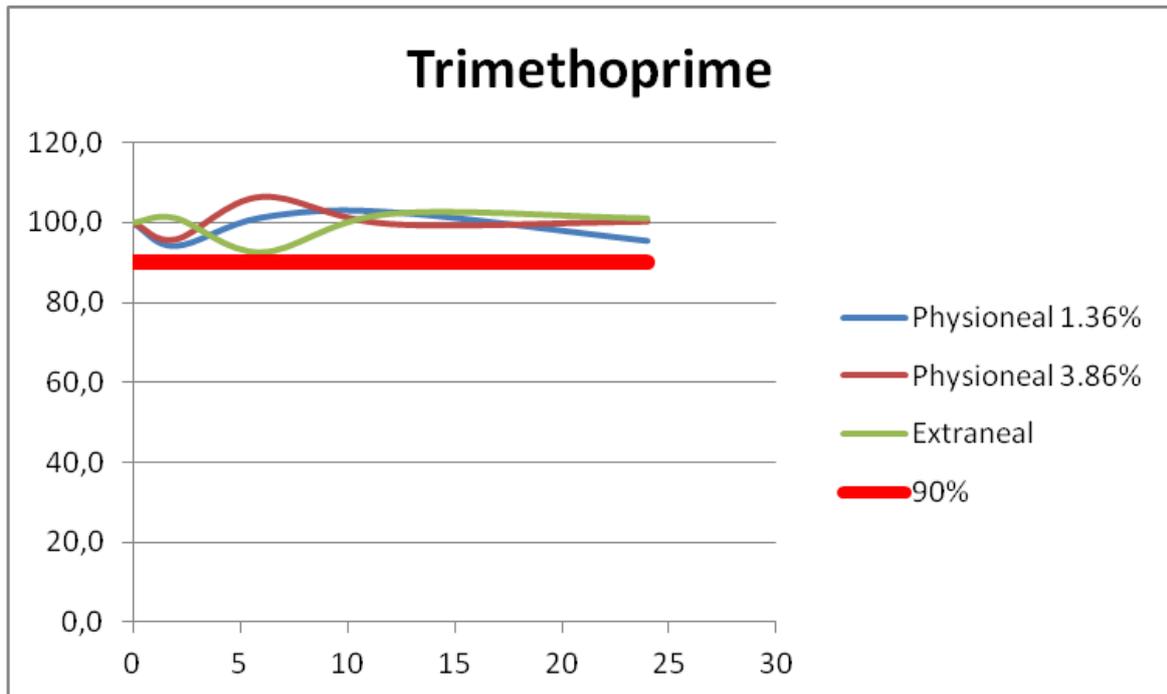


Figure 32 : Evolution de la concentration(en %) du Trimethoprime dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

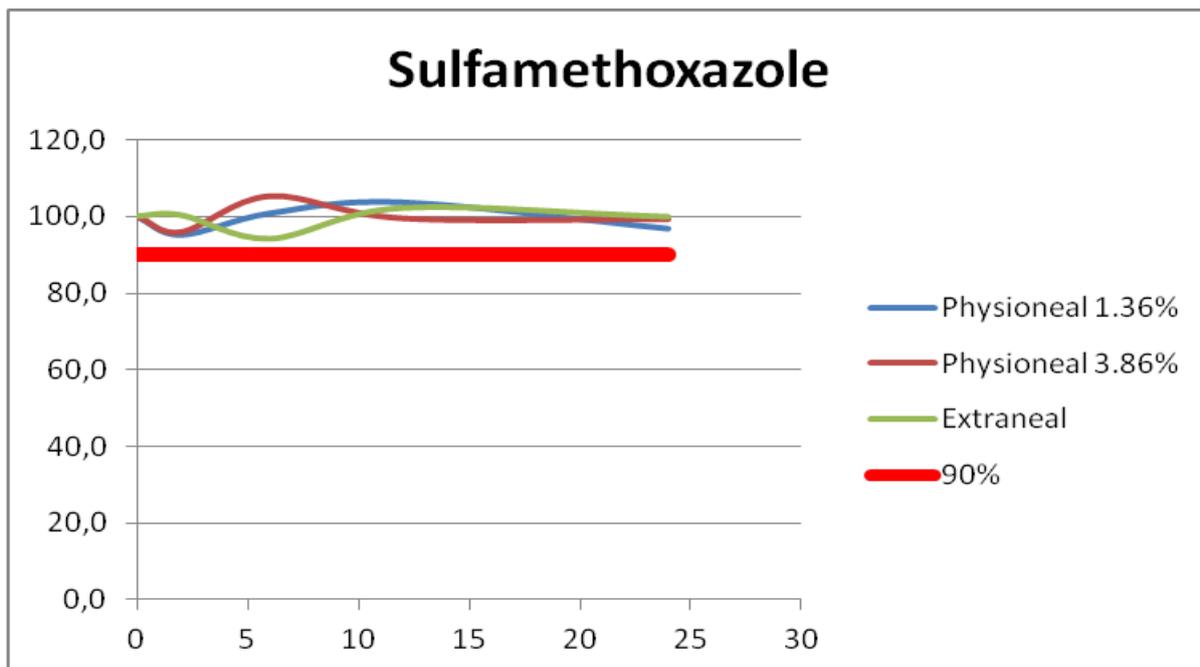


Figure 33 : Evolution de la concentration (en %) du Sulfamethoxazole dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

Que ce soit le Sulfaméthoxazole ou le Triméthoprim, dans chaque solution, la concentration de l'antibiotique demeure supérieure à 90% de la concentration initiale jusqu'à T₂₄.

5. Cefepime

Le cefepime est une céphalosporine de 4^{ème} génération, dite à spectre étendu, disponible sous forme injectable.

a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T₀

pH: pas de changement brutal du pH de la poche

Caractères organoleptiques : pas de changement dans les poches de T₀ à T₂₄.

Concentration à T₀ (tableau 32) : il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T₀ pour le Cefepime il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

b. Stabilité

Les résultats obtenus sur 24h sont les suivants :

		Hours					
		0	2	4	6	12	24
Physioneal 1,36%							
Cefepime 125	mg/L	119	120,6	117,5	114,3	102,5	70,1
	%	100	101,4	98,7	96,1	86,1	58,9
Physioneal 3,86%							
Cefepime 125	mg/L	116	115,4	111,1	101,7	77,6	33,3
	%	100	99,4	95,7	87,7	66,9	28,7
Extraneal							
Cefepime 125	mg/L	123	123,3	122,6	124,5	123,6	118,5
	%	100	100,2	99,6	101,2	100,5	96,3

Tableau 18 : Résultats des dosages du Cefepime.

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

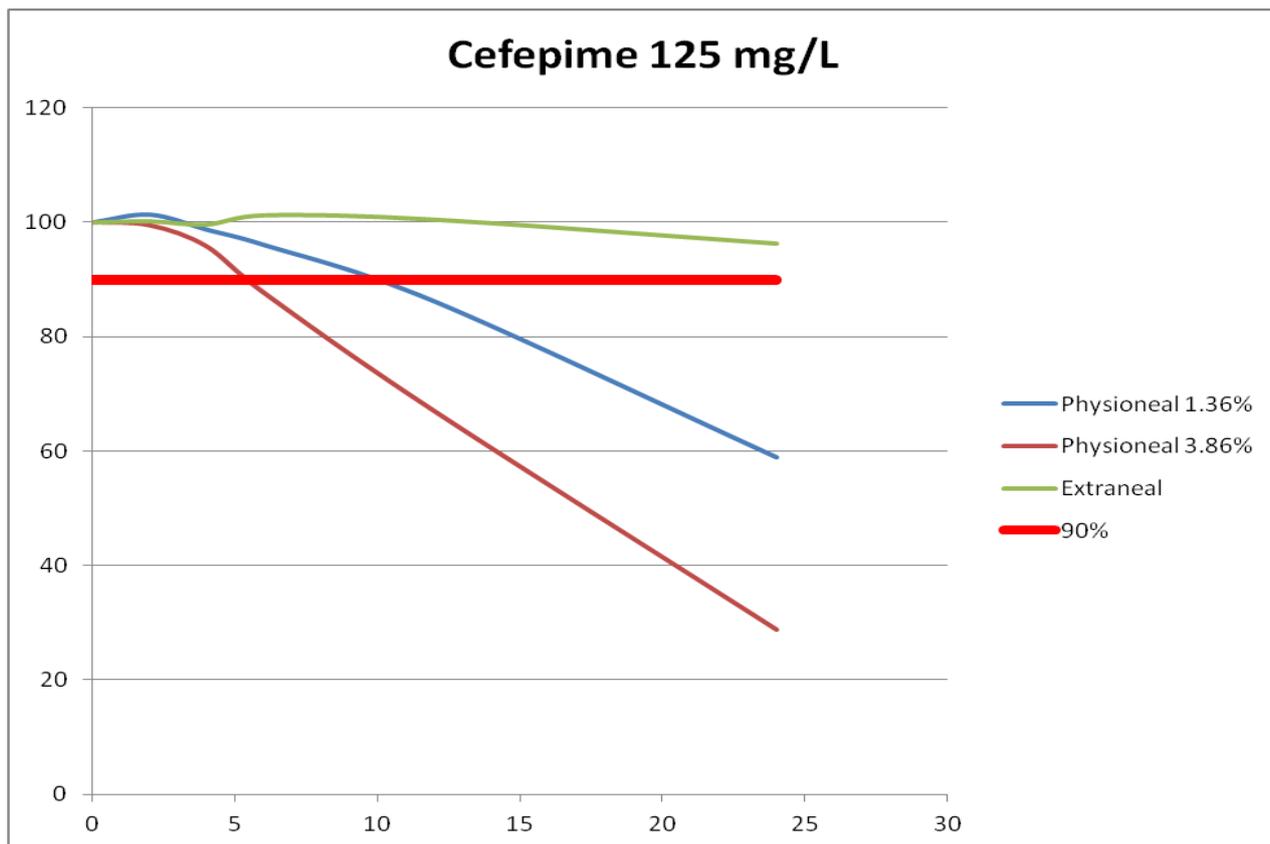


Figure 34 : Concentration (en %) du Cefepime dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

Dans l'Extraneal[®], même au bout de 24h, la concentration du cefepime reste supérieure à 90% de la concentration initiale.

Dans le Physioneal[®] 1.36%, la concentration du cefepime reste supérieure à 90% jusqu'à T₆, alors que dans le Physioneal[®] 3.86%, elle est supérieure jusqu'à T₄ seulement.

6. Vancomycine

La vancomycine appartient à la famille des glycopeptides

- a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T₀

pH: pas de changement brutal du pH de la poche

Caractères organoleptiques : pas de changement dans les poches de T₀ à T₂₄.

Concentration à T₀ (tableau 32) : il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T₀ pour la Vancomycine, il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

- b. Stabilité

Les résultats obtenus sur 24 heures sont les suivants :

			Hours					
			0	2	4	6	12	24
vancomycine 30 mg/L	P1.36%	mg/L	29,3	11,9	11,9	11,9	11,6	11,1
		%	100,0	99,2	99,2	99,4	96,5	92,9
	P3.86%	mg/L	28,8	95,5	93,7	91,2	91,3	87,8
		%	100,0	98,9	97,1	94,5	94,5	90,9
	Extraneal	mg/L	29,2	92,8	89,9	89,0	84,1	90,5
		%	100,0	98,2	95,0	94,1	88,9	95,7

Tableau 19 : Résultats des dosages de la Vancomycine.

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

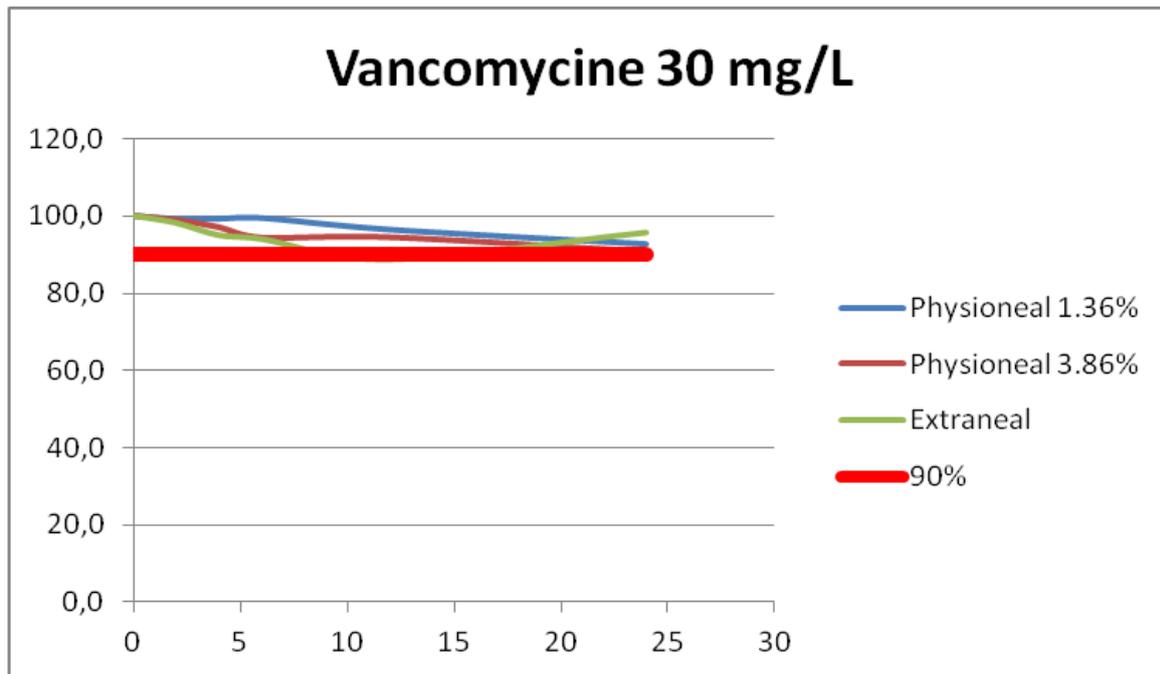


Figure 35 : Evolution de la concentration (en %) de Vancomycine dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

D'après l'étude expérimentale, quel que soit le dialysat dans lequel la vancomycine se trouve, au bout de 24h, on retrouve toujours plus de 90% de la dose initiale injectée.

7. Tobramycine

La Tobramycine appartient aux aminosides antibactériens.

- a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T₀

pH: pas de changement brutal du pH de la poche

Caractères organoleptiques : pas de changement dans les poches de T₀ à T₂₄.

Concentration à T₀ (tableau 32) : il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T₀ pour la Tobramycine, et il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

- b. Stabilité

Les résultats obtenus sur 24 heures sont les suivants :

		Hours					
		0	2	4	6	12	24
Physioneal 1.36							
Tobramycine 4 mg/L	mg/L	4,2	4,2	4,1	4,1	3,9	3,8
	%	100	99,6	97,3	97,4	92,7	91,4
Physioneal 3.86							
Tobramycine 4 mg/L	mg/L	3,8	3,9	3,7	3,7	3,6	3,6
	%	100,0	100,8	96,3	96,3	94,2	92,5
Extraneal							
Tobramycine 4 mg/L	mg/L	4,2	4,0	4,0	4,0	4,0	3,8
	%	100,0	94,9	94,8	94,7	94,1	91,0

Tableau 20 : Résultats obtenus pour la Tobramycine

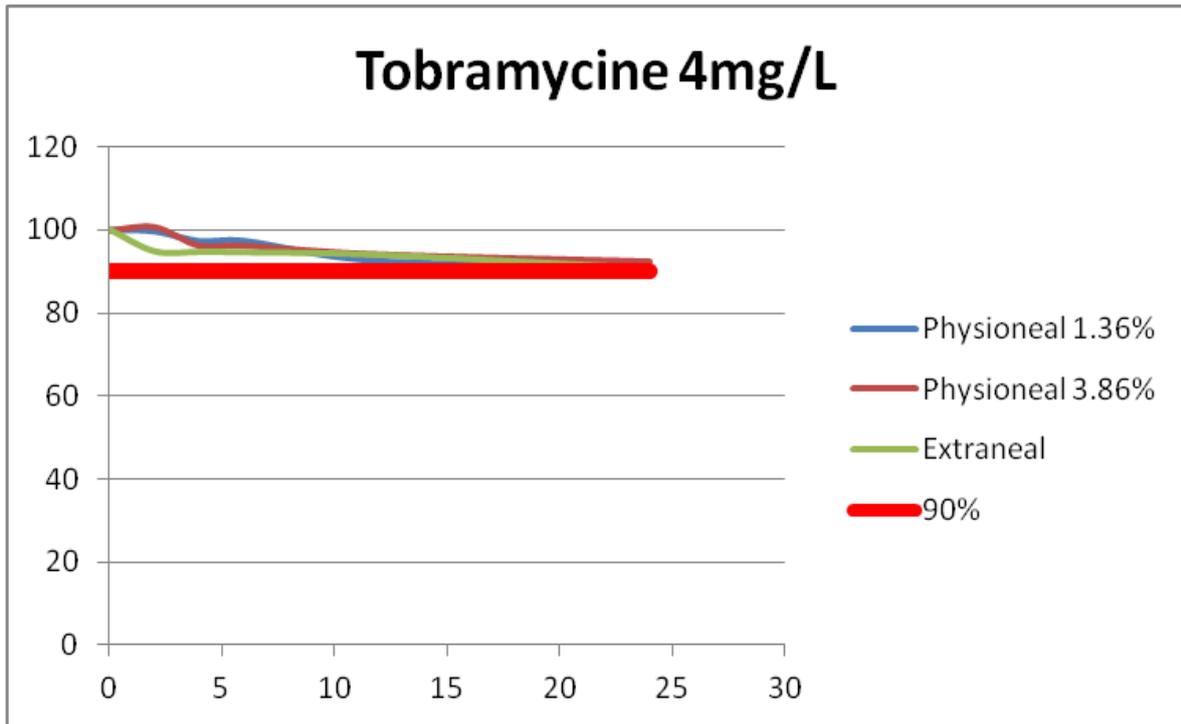


Figure 36 : Evolution de la concentration(en %) de tobramycine en fonction du temps (en heures).

Quel que soit le liquide de dialyse dans lequel elle a été dosée la tobramycine demeure supérieure à 90% de la concentration initiale jusqu'à T₂₄ et peut donc être considérée comme stable.

8. Ceftazidime seule

La ceftazidime est une céphalosporine de 3^{ème} génération, disponible uniquement sous forme injectable.

a. pH, caractères organoleptiques et différence de concentration à T₀

pH : pas de changement brutal du pH de la poche

Caractères organoleptiques : pas de changement dans les poches de T₀ à T₂₄.

Concentration à T₀ (tableau32) : il n'y a pas de différence significative entre la concentration cible et la concentration obtenue à T₀ pour la Ceftazidime, il n'y a donc pas d'adsorption sur le contenant.

b. Stabilité

Les résultats obtenus sur 24 heures sont les suivants :

		Heures					
Ceftazidime 125 mg/L		0	2	4	6	12	24
P1,36%	mg/L	127,9	125,3	125,0	124,6	116,6	98,1
	%	100,0	98,0	97,7	97,4	91,1	76,7
P 3,86%	mg/L	125,8	122,8	115,9	110,1	92,3	60,2
	%	100	97,7	92,2	87,5	73,4	47,9
Extraneal	mg/L	132,4	131,6	131,8	132,2	132,1	121,9
	%	100	99,4	99,6	99,9	99,8	92,1

Tableau 21 : Résultats des dosages de la ceftazidime.

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

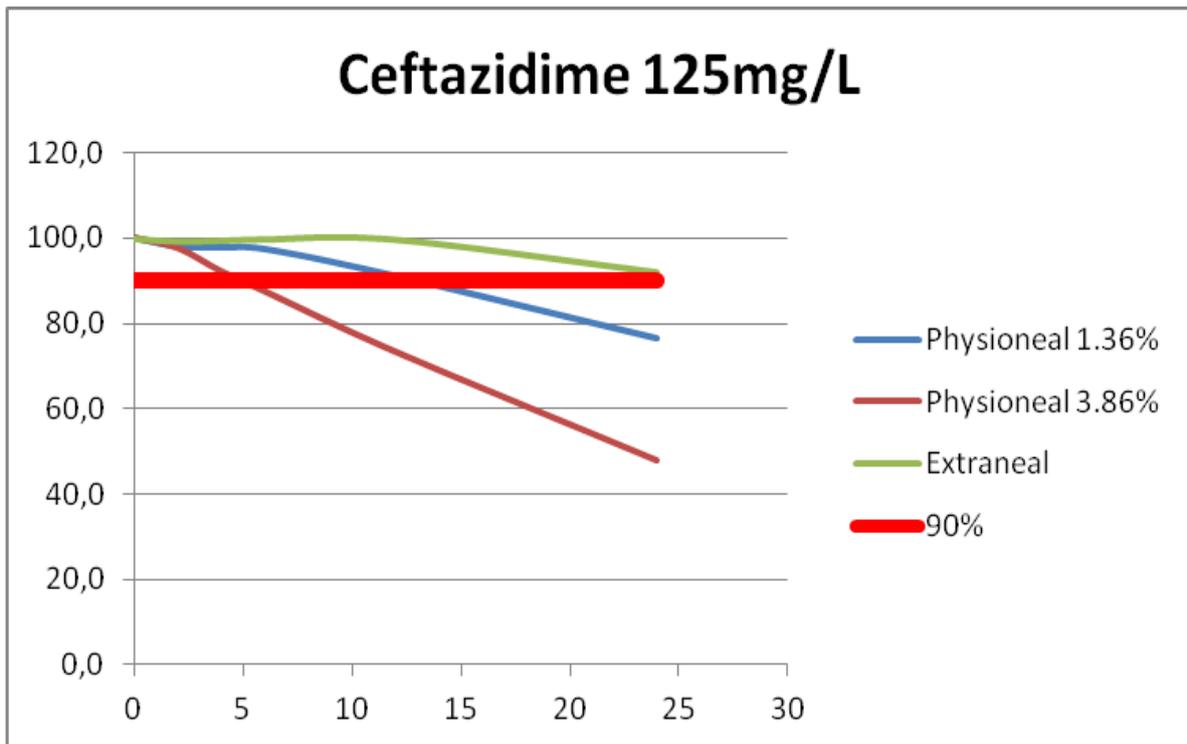


Figure 37 : Evolution de la concentration (en %) de la Ceftazidime dans les différentes solutions de DP en fonction du temps (en heures).

Dans le Physioneal[®] 1,36%, jusqu'à T₁₂ la concentration de la ceftazidime est supérieure à 90% de la concentration initiale.

Dans le Physioneal[®] 3,86%, jusqu'à T₄ on peut utiliser l'antibiotique dans les poches, au-delà, la concentration est trop faible.

Dans l'Extraneal[®] la ceftazidime reste stable (concentration supérieure à 90% de la concentration initiale) jusqu'à T₂₄.

9. Les associations avec la Ceftazidime

a. Ceftazidime et Vancomycine

La ceftazidime et la vancomycine ont été analysées ensemble, les résultats obtenus nous permettront de savoir si ces deux antibiotiques sont compatibles. Nous exposons dans un premier temps le comportement de la ceftazidime puis nous verrons par la suite ce qu'il en est pour la vancomycine :

Ceftazidime 125mg/L + Vancomycine 30 mg/L		Heures					
		0	2	4	6	12	24
P1,36%	mg/L	126,0	123,6	121,2	117,5	114,6	93,8
	%	100,0	98,1	96,2	93,3	90,9	74,5
P 3,86%	mg/L	123,0	123,2	118,8	115,2	97,3	73,2
	%	100	100,2	96,6	93,6	79,1	59,5
Extraneal	mg/L	132,4	131,6	131,8	132,2	132,1	121,9
	%	100	99,4	99,6	99,9	99,8	92,1

Tableau 22 : Résultats des dosages de la ceftazidime en présence de vancomycine.

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

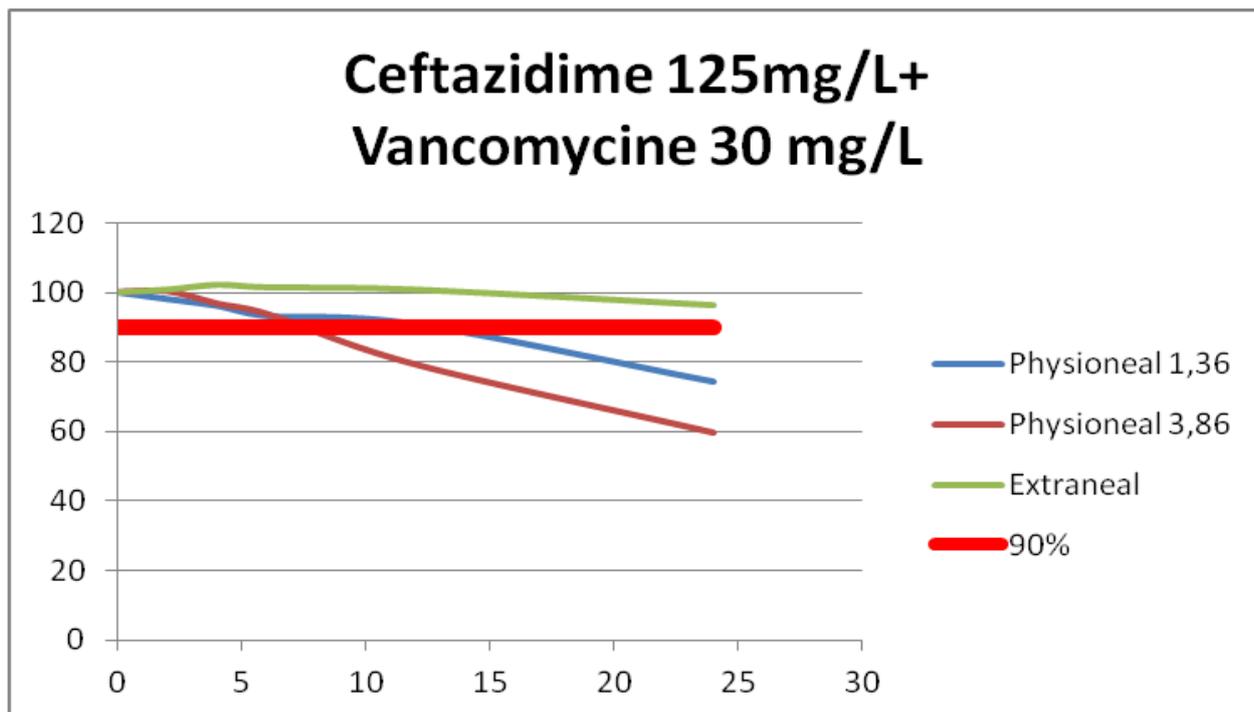


Figure 38 : Evolution de la concentration (en %) de la ceftazidime dans les différentes solutions de DP en présence de vancomycine en fonction du temps (en heures).

La concentration de ceftazidime reste supérieure à 90% de la concentration initiale jusqu'à 12h dans le Physioneal® 1,36%. Pour le Physioneal® 3,86%, la concentration reste supérieure à 90% jusqu'à 6h.

Dans l'Extraneal®, même au bout de 24h, la concentration de ceftazidime reste supérieure à 90%.

Lorsque ces résultats sont comparés à ceux obtenus pour la ceftazidime seule, la vancomycine n'influence pas la concentration de la ceftazidime et ce quelque soit la solution de dialyse considérée.

Le suivi des concentrations de la Vancomycine en présence de Ceftazidime donne les résultats sur 24 heures :

			Hours					
			0	2	4	6	12	24
vancomycine 30mg/L+ ceftazidime 125mg/L	P1.36%	mg/L	29,3	89,6	88,8	86,5	87,4	82,8
		%	100,0	100,8	99,8	97,2	98,2	93,1
	P3.86%	mg/L	28,9	102,5	101,2	99,4	90,9	91,2
		%	100,0	104,4	103,1	101,2	92,6	92,8
	Extraneal	mg/L	28,8	91,3	91,3	91,2	90,6	92,3
		%	100,0	98,7	98,6	98,5	97,8	99,7

Tableau 23 : Résultats des dosages de la vancomycine en présence de ceftazidime.

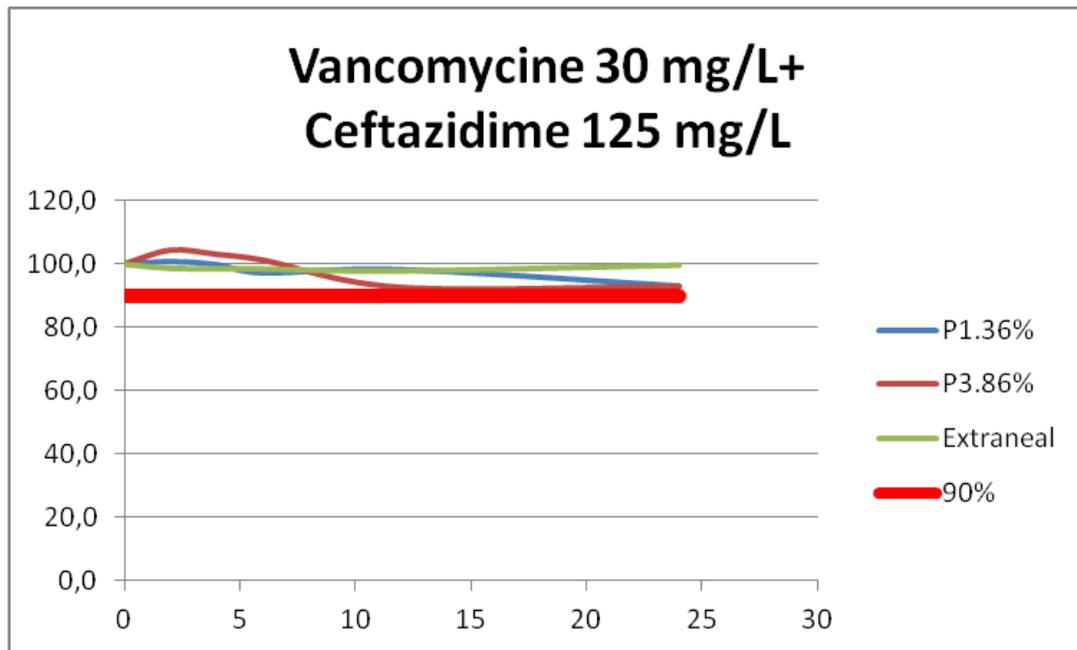


Figure 39 : Evolution de la concentration (en %) de la vancomycine dans les différentes solutions de DP en présence de ceftazidime en fonction du temps (en heures).

Que ce soit dans le Physioneal[®] ou l'Extraneal[®], la concentration de la vancomycine reste supérieure à 90% sur 24 heures.

La ceftazidime n'influence pas la dégradation de la vancomycine.

L'association Ceftazidime et Vancomycine est très stable, aucun des antibiotiques n'a d'influence sur la concentration de l'autre.

b. Ceftazidime et Tobramycine

La ceftazidime et la tobramycine ont également été analysées ensemble, les résultats obtenus nous permettront de savoir si ces deux antibiotiques sont compatibles. Nous exposons dans un premier temps le comportement de la Ceftazidime puis nous verrons par la suite ce qu'il en est pour la Tobramycine :

Ceftazidime 125 mg/L + Tobramycine 4 mg/L		Heures					
		0	2	4	6	12	24
P 1,36%	mg/L	128,3	124,8	122,6		117,3	89,7
	%	100,0	97,2	95,6		91,4	69,9
P3,86%	mg/L	127,1	122,3	118,1		104,5	62,3
	%	100	96,2	93,0		82,2	49,0
Extraneal	mg/L	129,5	129,4	130,3	130,1	129,7	121,4
	%	100	99,9	100,6	100,5	100,2	93,7

Tableau 24 : Résultats des dosages de la ceftazidime en présence de tobramycine.

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

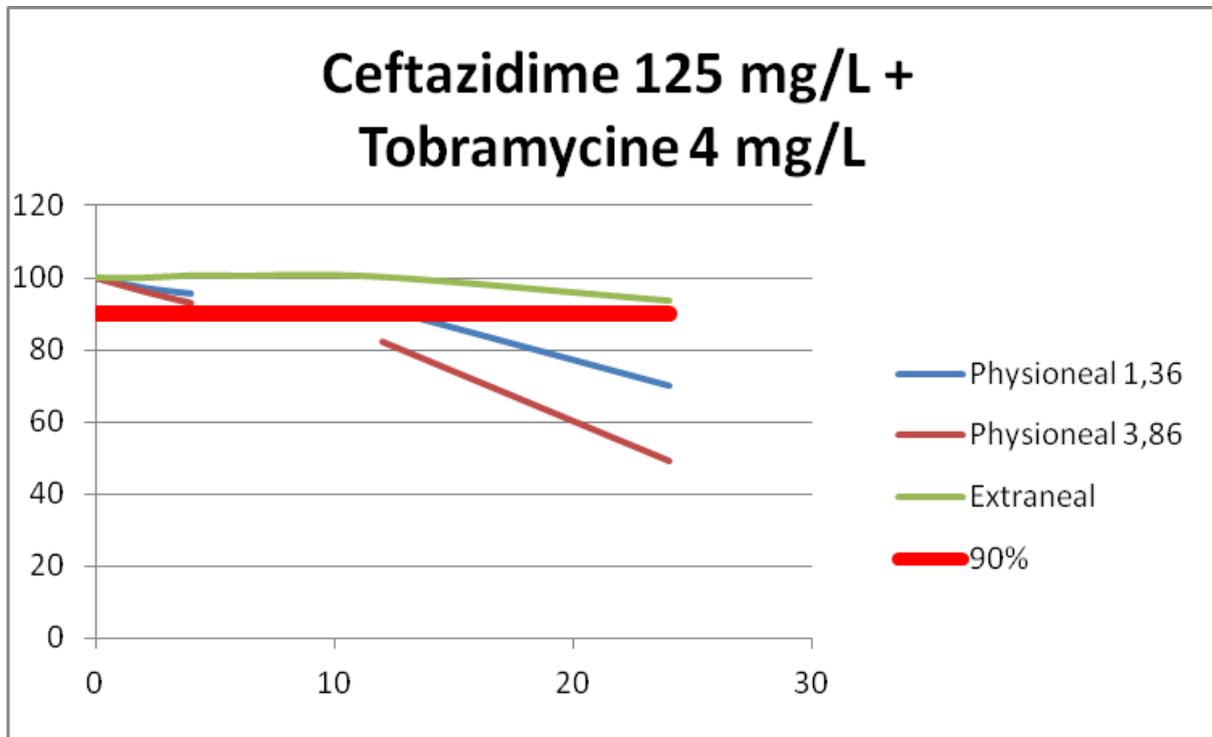


Figure 40 : Evolution de la concentration (en %) de ceftazidime dans les différentes solutions de DP en présence de tobramycine en fonction du temps (en heures).

Dans le Physioneal[®] 1,36%, la concentration de la Ceftazidime reste supérieure à 90% de la concentration initiale jusqu'à T₁₂. pour le 3,86%, jusqu'à 5-6 heures.

Dans l'Extraneal[®] il reste 90% de la ceftazidime initiale même au bout de 24h.

En comparant avec la ceftazidime seule, on constate que la présence de la tobramycine n'influence pas la dégradation de la ceftazidime dans les solutions de dialyse étudiées.

Le suivi des concentrations de la Tobramycine en présence de Ceftazidime a donné les résultats suivants sur 24 heures :

Tobramycine 4 mg/L + Ceftazidime 125 mg/L		Hours					
		0	2	4	6	12	24
P 1,36%	mg/L	4,1	4,1	3,9	4,0	3,8	3,8
	%	100,0	99,7	95,0	96,9	92,2	93,0
P 3,86%	mg/L	4,0	4,0	3,9	3,9	3,8	3,7
	%	100,0	99,3	97,3	96,4	94,3	92,0
Extraneal	mg/L	4,2	4,0	4,1	4,1	4,0	3,9
	%	100,0	95,9	97,0	96,3	94,7	91,7

Tableau 25 : Résultats des dosages de la tobramycine en présence de ceftazidime.

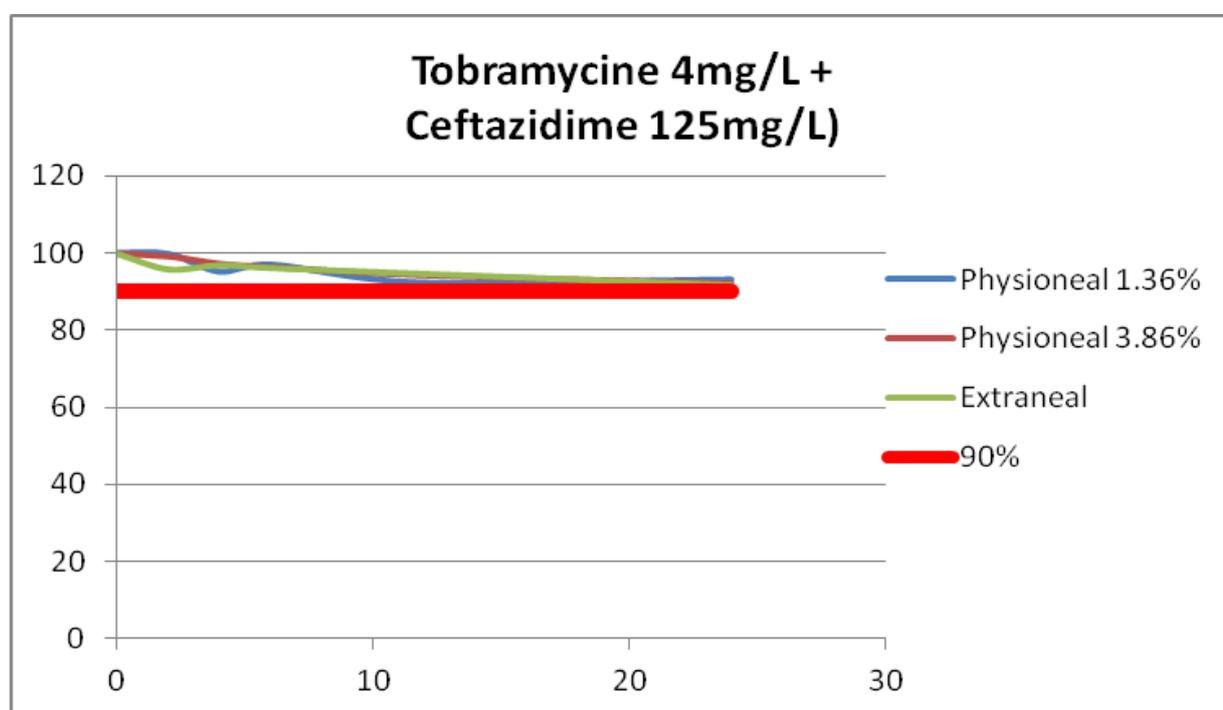


Figure 41 : Evolution de la concentration (en %) de tobramycine dans les différentes solutions de DP en présence de ceftazidime en fonction du temps (en heures).

Quelle que soit la solution de dialyse considérée, la concentration de la Tobramycine reste supérieure à 90% de la concentration initiale et ce jusqu'à T₂₄.

L'association Ceftazidime et Tobramycine est très stable, aucun des antibiotiques n'a d'influence sur la concentration de l'autre.

Nous avons ici choisi de comparer les délais de dégradation de la ceftazidime seule, puis avec la vancomycine et enfin avec la Tobramycine dans chaque solution de DP.

	Délai pour 10% de dégradation									Après 24h								
	P1.36 %			P3.86 %			Extraneal			P1.36 %			P3.86 %			Extraneal		
	Délai (heures)	n	Sd	Délai (heures)	n	Sd	Délai (heures)	n	Sd	Pourcentage de dégradation	n	Sd	Pourcentage de dégradation	n	Sd	Pourcentage de dégradation	n	Sd
Ceftazidime	12,8	3	2,7	4,8	3	4,5	NA			76,7	3,0	4,6	47,9	3,0	16,6	92,1	3,0	9,8
Ceftazidime associée à la Vancomycine	13	3	2,5	7,4	3	0,6	NA			74,5	3,0	0,3	59,5	3,0	2,2	96,2	3,0	4,6
Ceftazidime associée à la Tobramycine	13	3	11	6,8	3	3,7	NA			69,9	3,0	10,2	49,0	3,0	10,0	93,7	3,0	4,4
t	NS			NS			NA			NS			NS			NS		

Tableau 26 : Résultats du Test de Student pour la comparaison du délai de dégradation de la ceftazidime seule ou associée à la vancomycine ou la tobramycine.

D'après les résultats du Test de Student, il n'y a pas de différence significative entre le délai de dégradation de la ceftazidime seule, associée à la vancomycine, ou à la tobramycine.

On peut donc considérer que la présence de vancomycine ou de tobramycine associée à la ceftazidime n'influence pas sa dégradation.

c. Les associations en fonction de la solution étudiée

Nous comparons ici les concentrations de ceftazidime retrouvées seule ou en mélange et faisons une comparaison en fonction de la solution de dialyse :

Dans le Physioneal® :

Physioneal 1.36%	0	2	4	6	12	24
Cefta seule	100	98,0	97,7	97,4	91,1	76,7
Cefta + vanco	100	98,1	96,2	93,3	90,9	74,5
Cefta + tobra	100	97,2	95,6		91,4	69,9
Moyenne	100	97,8	96,5	95,3	91,2	73,7

Tableau 27 : Résultats obtenus pour les dosages de la **Ceftazidime seule ou en association** dans le Physioneal® 1.36%

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

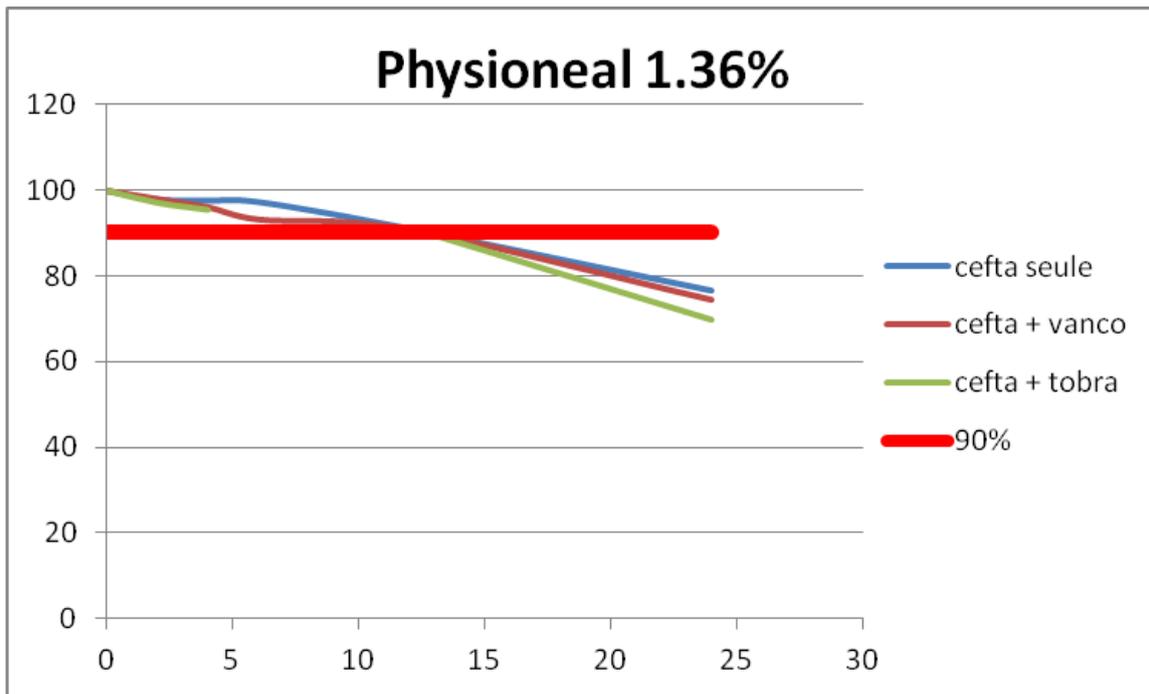


Figure 42 : Comparaison de l'évolution des concentrations (en %) de la Cefazidime seule ou associée en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 1.36%.

Quel que soit le mélange, dans le Physioneal[®] 1.36%, on peut le laisser 12h sans que la dégradation de la ceftazidime n'excède 10%.

Les résultats suivants sont ceux des différentes associations dans le Physioneal[®] 3.86% :

Physioneal 3.86%	0	2	4	6	12	24
Cefta seule	100	97,7	92,2	87,5	73,4	47,9
Cefta + vanco	100	100,2	96,6	93,6	79,1	59,5
Cefta + tobra	100	96,2	93,0		82,2	49,0
Moyenne	100	98,0	93,9	90,6	78,2	52,1

Tableau 28 : Résultats obtenus pour les dosages de la Cefazidime seule ou en association dans le Physioneal[®] 3.86%.

Les valeurs en rouge sont celles pour lesquelles la concentration obtenue est inférieure à 90% de la concentration initiale.

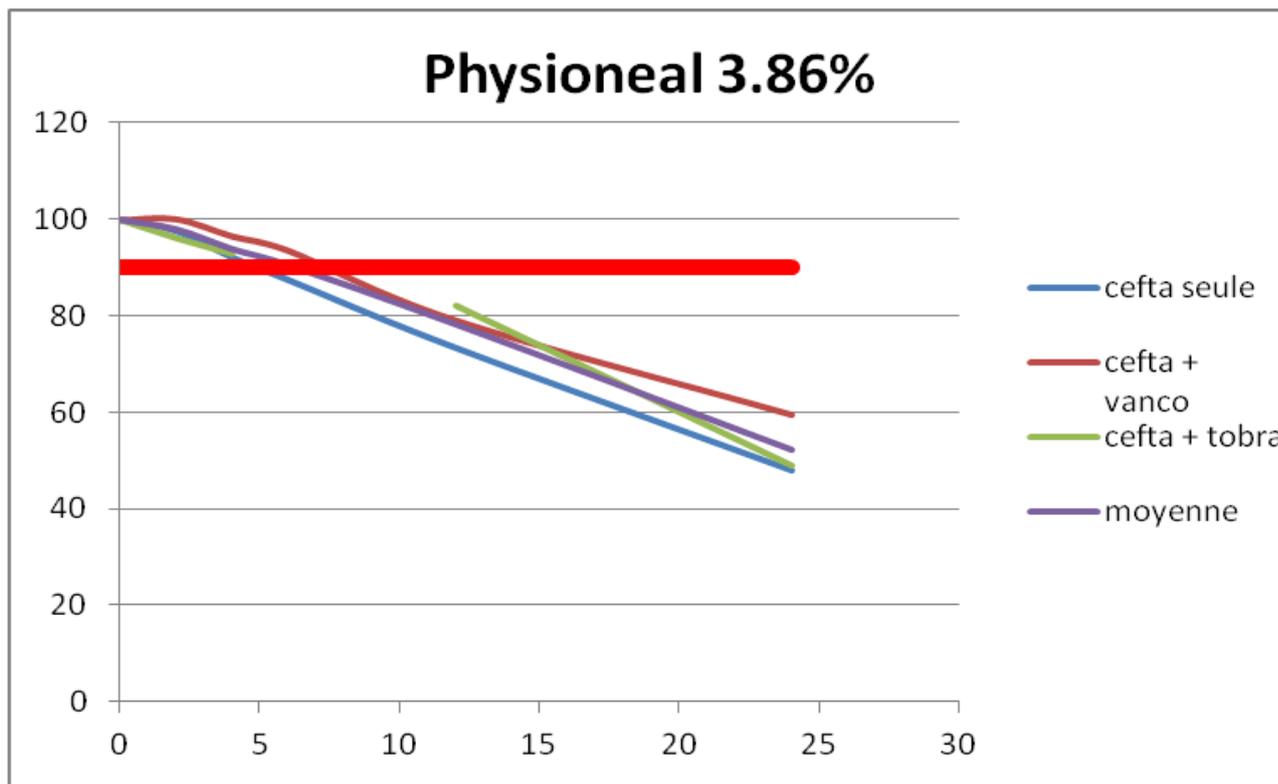


Figure 43 : Comparaison de l'évolution des concentrations (en %) de la Cefazidime seule ou associée en fonction du temps (en heures) dans le Physioneal[®] 1.36%.

Dans le Physioneal[®] 3.86%, jusqu'à T₆, la dégradation de la ceftazidime est inférieure à 10%, on peut l'utiliser dans ces poches en mélange ou non mais préférentiellement lors de cycles courts.

En comparant avec le Physioneal[®] 1.36%, on note l'influence de la concentration de glucose sur la dégradation de la ceftazidime.

Ainsi, plus la concentration en glucose est élevée plus la dégradation de la ceftazidime sera rapide.

Dans l'Extraneal[®] :

Extraneal	0	2	4	6	12	24
Cefta seule	100	99,4	99,6	99,9	99,8	92,1
Cefta + vanco	100	100,8	102,1	101,4	100,7	96,2
Cefta + tobra	100	99,9	100,6	100,5	100,2	93,7
Moyenne	100,0	100,0	100,8	100,6	100,2	94,0

Tableau 29 : Résultats obtenus pour la Cefazidime seule ou en association dans l'Extraneal[®]

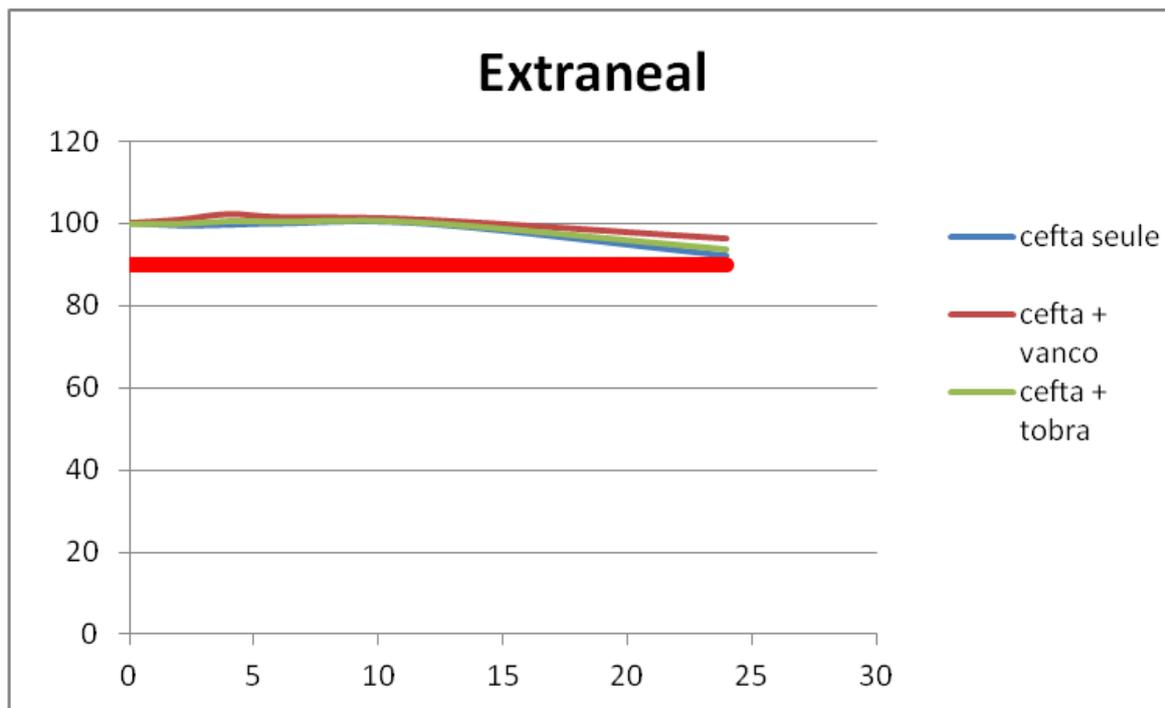


Figure 44 : Comparaison de l'évolution des concentrations (en %) de la Cefazidime seule ou associée en fonction du temps (en heures) dans l'Extraneal®.

Dans l'Extraneal®, la concentration de la ceftazidime reste stable et supérieure à 90% de la concentration initiale pour chacune des associations.

Ces antibiotiques peuvent donc être associés, mais c'est la dégradation de la ceftazidime qui sera limitante, effectivement, pour prendre le maximum de précautions, il sera préférable de rester dans le Physioneal® 1.36% pour une durée maximale de 12 heures, ou opter pour l'Extraneal®.

10. Tableaux synthétiques

a. Résultats de stabilité

ANTIBIOTIQUE	Physioneal 1,36%	Physioneal 3,86%	Extraneal
Amoxicilline 50 mg/L	6h	4h	>6h
Cefazoline 125 mg/L	>24h	>24h	>24h
Imipenem 50 et 200 mg/L	2h	<2h	5h
Cotrimoxazole (400/8)	>24h	>24h	>24h
Cefepime 125 mg/L	6h	4h	24h
Vancomycine 30 mg/L	>24h	>24h	>24h
Tobramycine 4 mg/L	>24h	>24h	>24h
Ceftazidime 125 mg/L	12h	5h	24h
Ceftazidime 125 mg/L+ Tobramycine 4mg/L	12h	4h	>24h
Ceftazidime 125 mg/L+ Vancomycine 30 mg/L	12h	6h	24h

Tableau 30 : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude de stabilité.

Finalement, la stabilité de la Céfazoline, la Vancomycine, la Tobramycine et du Cotrimoxazole ne pose pas problème et ces antibiotiques peuvent être utilisés dans toutes les poches pour une durée maximale de 24 heures.

- Le cefepime, pourtant cité comme l'antibiotique probabiliste dans les dernières recommandations n'est pas un exemple de stabilité : en effet, sa concentration demeure supérieure à 90% seulement 6h dans le Physioneal[®] 1.36% et diminue à 4h dans le 3.86%. Cependant dans l'Extraneal[®], il peut être utilisé jusqu'à 24h sans se dégrader.
- L'utilisation de la Ceftazidime nécessite des précautions dans le Physioneal[®], ainsi elle peut être utilisée 12 heures dans le 1.36%, 6 heures dans le 3.86% et doit donc être évitée dans cette dernière solution. Il est à noter que le fait de mélanger dans la même poche Ceftazidime et Tobramycine ou Vancomycine n'influence la stabilité d'aucun des antibiotiques.

- L'Amoxicilline ne devrait pas être utilisée. Elle n'est stable que 6 heures dans le Physioneal[®] 1.36% et l'Extraneal[®] et 4 heures dans le Physioneal[®] 3.86%.
- Il est conseillé de ne pas prescrire non plus l'Imipénem puisqu'il ne reste stable que 2 heures dans le Physioneal[®] et 6 heures dans l'Extraneal[®].

b. Résultats de pH

Les résultats obtenus pour les mesures de pH sont les suivants :

		Physioneal 1.36%	Physioneal 3.86%	Extraneal
Amoxicilline 50 mg/L	T0	8,00	8,00	5,46
	T12	8,01	7,96	5,48
	T24	7,92	8,02	5,52
Cefazoline 125 mg/L	T0	7,96	7,94	5,36
	T12	7,94	7,95	5,38
	T24	7,80	7,89	5,40
Cefepime 125 mg/L	T0	8,00	7,90	5,70
	T12	7,85	8,00	5,40
	T24	7,87	7,87	5,30
Ceftazidime 125mg/L	T0	7,99	7,93	5,45
	T12	7,82	7,90	5,46
	T24	7,70	7,85	5,48
Tobramycine 4 mg/L	T0	8,07	7,90	5,38
	T12	7,90	7,86	5,36
	T24	7,80	7,85	5,39
Bactrim*(400/80)	T0	8,00	8,10	6,06
	T12	8,01	8,00	6,03
	T24	7,99	8,07	6,04
Imipenem 50mg/L	T0	7,80	8,00	5,45
	T12	7,77	8,03	5,60
	T24	7,72	7,82	5,72
Vancomycine 30mg/L	T0	8,10	8,05	5,35
	T12	8,03	8,00	5,38
	T24	7,76	7,75	5,38

Tableau 31 : Résultats des mesures de pH effectuées à T₀, T₁₂ et T₂₄ pour chaque antibiotique étudié.

Aucune modification de pH n'est à relever. On ne peut pas conclure à une réaction de dégradation.

c. Différence de concentration à T₀

	CONCENTRATION CIBLE (mg/L)	CONCENTRATIONS MESUREES (différence avec la cible)		
		P 1,36%	P 3,86%	E
Amoxicilline	50	48,45 (-3,1%)	47,5 (-5,1%)	52,8 (+5,5%)
Cefepime	125	119 (-4,8%)	116 (-7,2%)	123 (-1,6%)
Cefazoline	125	121,2 (-3%)	118,1 (-5,5%)	126,3 (+1%)
Imipenem	200	189 (-5,5%)	195 (-2,5%)	204 (+2%)
Imipenem	50	48 (-4%)	52,1 (+4,2%)	49,4 (-1,2%)
Sulfaméthoxazole	400	405,4 (+1,4%)	402,3 (+0,6%)	403,5 (+0,9%)
Triméthoprime	80	79,9 (-0,1%)	78,8 (-1,5%)	79,8 (-0,3%)
Ceftazidime	125	127,9 (+2,3%)	125,8 (+0,7%)	132,2 (+5,8%)
Ceftazidime (+ Vancomycine)	125	126 (+0,8%)	123 (-1,6%)	127,5 (+2%)
Ceftazidime (+ Tobramycine)	125	128,3 (+2,6%)	127,1 (+1,7%)	129,5 (+3,6%)
Tobramycine	4	4,2 (+4,6%)	4 (-3,8%)	4,2 (+5,4%)
Tobramycine (+ ceftazidime)	4	4,1 (+2,5%)	4 (+0,6%)	4,2 (+5,4%)
Vancomycine	30	29 (-3,3%)	28,4 (-5,5%)	28,9 (-3,9%)
Vancomycine (+Ceftazidime)	30	29,3 (-2,3%)	28,9 (-3,7%)	28,8 (-4%)

Tableau 32 : Résultats des concentrations et des pourcentages des antibiotiques dans les poches de DP à T₀.

III. Discussion

A. Comparaison avec la bibliographie

La stabilité des antibiotiques dans les poches de DP est peu étudiée, des données dans le sérum physiologique (Chlorure de sodium NaCl 0.9%), dans l'eau pour préparations injectables (EPPI), dans des solutions glucosées (comme Glucose 5% (G5)) ainsi que dans d'autres solutions de DP existent, le but de cette discussion est de voir si les résultats obtenus dans le Physioneal® et dans l'Extraneal® dans notre étude sont comparables à ceux publiés dans la littérature.

Dans chacune des études nommées par la suite, la stabilité d'une molécule est le temps t jusqu'auquel sa concentration reste supérieure ou égale à 90% de sa concentration initiale.

1. Amoxicilline

a. Synthèse

AMOXICILLINE				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
EPPI et NaCl 0,9%	10 et 20mg/mL	25°C	8h	[47]
	50 mg/mL		3h	
Glucose 5%		0°C	12,5h	[48]
		6,5°C	2,5h	
		-19,2°C	8,4h	
NaCl 0,9%		0°C	252h	
		6,5°C	8h	
		-19,2°C	14h	
Physioneal® 1,36%	50 mg/L	37°C	6h	[Etude nantaise]
Physioneal® 3,86%		37°C	4h	
Extraneal®		25 + 37°C	6h	

Tableau 33 : Tableau synthétique concernant la stabilité de l'Amoxicilline.

La stabilité de l'amoxicilline est influencée par [47, 48] :

- Le solvant : l'amoxicilline est plus stable dans le NaCl 0.9% que dans le G5
- Température
 - o La stabilité diminue quand la température augmente
 - o Stabilité moindre à -20°C qu'à 0°C

Seule une étude [49] mentionne la stabilité de l'amoxicilline dans les poches de DP (Dianeal[®] PD 4 à 2.5% de glucose) celle-ci y est qualifiée de non significative.

Lors de notre étude, l'Amoxicilline est restée stable 6h dans le Physioneal[®] 1.36%, 4 h dans le Physioneal[®] 3.86% et 6h dans l'Extraneal[®] avant même qu'il ne soit chauffé. Les résultats sont donc cohérents par rapport à ceux qui avaient été publiés ; ce n'est pas un antibiotique que l'on peut considérer comme stable.

Les résultats trouvés concernant les solutions de DP concordent avec ceux obtenus expérimentalement.

b. Conséquences pour la pratique

Il est préférable d'éviter d'utiliser cette pénicilline. Si c'est vraiment nécessaire (traitement des péritonites dues à Entérocoques, Streptocoques, et associé à l'acide clavulanique, son usage doit être limité à 6 heures et l'antibiotique doit préférentiellement être injecté dans le Physioneal[®] 1.36%.

2 Cefazoline

a. Synthèse

CEFAZOLINE				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
EPPI	73,2mg/mL	-20°C	30 jours	[50,51]
G5%	100 mg/mL	-20°C	30 jours	[50, 52, 53]
NaCl 0,9%		4°C		
G5%		20 mg/mL		
Extraneal®	125-500 mg/L	38°C	2 jours	[56]
		4°C	30 jours	[57]
		25°C	7 jours	
		37°C	24h	
Physioneal® 3,86%		25°C	24h	[58]
Extraneal®	750 mg/mL	25°C	>24h	[59]
Physioneal® 40		25°C + 37°C	>28h	
		25°C	>24h	
		25°C + 37°C	>28h	
Dianeal®PD 1 1,5 et 4,25% glucose	0,5 mg/mL	4°C	14 jours	[60]
		25°C	8 jours	
		37°C	24h	
Dianeal® PD2 1,5% glucose	0,333 mg/mL	4°C	20 jours	[61]
		25°C	11 jours	
		37°C	24h	
Physioneal®40 1,36%	125mg/L	37°C	>24h	[Etude nantaise]
Physioneal®40 3,86%		37°C		
Extraneal®		25°C + 37°C		

Tableau 34 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la Cefazoline

Dans les poches de DP [56, 57, 58, 59], la stabilité est supérieure à 24 heures quelles que soient la température et la solution.

La cefazoline apparaît stable également dans tous les solvants et à toutes les températures étudiées quelle que soit la concentration de l'antibiotique [50, 51, 52, 53]

Lors de notre étude la céfazoline est restée stable 24h dans toutes les solutions de DP.

Ces résultats sont cohérents avec ceux publiés dans la littérature.

b. Conséquences pour la pratique

C'est un antibiotique qui peut être considéré comme étant stable et peut être utilisé pour le traitement des péritonites en injection dans les poches de dialyse, et ce, même pour un cycle long.

3 Imipenem

a. Stabilité dans d'autres solutions

Pour l'Imipénem, des modifications de pH et de couleur de la solution ont été constatées, de plus, la concentration ainsi que la température influencent la stabilité de cet antibiotique.

Effectivement, une étude effectuée dans des solutions destinées à des injections IV révèle qu'une solution à 2.5mg/mL se montre plus stable qu'une seconde dosée à 5 mg/mL. De la même façon une meilleure stabilité est notée à 4°C plutôt qu'à 25°C [63].

La stabilité de l'imipenem est influencée par sa concentration et par la température.

Ainsi une augmentation de concentration ou de température diminue la stabilité de cet antibiotique.

b. Stabilité dans les autres solutions de DP

Peu de données sur la stabilité dans les poches de DP sont accessibles, cependant une étude japonaise sur la stabilité de l'imipénem dans des mélanges à injecter en IV rapporte que les facteurs influençant la stabilité de cet antibiotique qui ont été trouvés sont le pH, la concentration en sodium bisulfite ainsi que la concentration en L-cystéine [63].

C'est un antibiotique, comme toute la famille des carbapénèmes, dont la stabilité est limitée en solution après dilution. Mais l'administration pour une infusion prolongée paraît être une stratégie pratique pour une meilleure efficacité [64].

Lors de notre étude, l'Imipénem était stable 2h dans le Physioneal® 1.36%, et même moins de 2h dans le 3.86%. Cette stabilité augmente à 5h dans l'Extraneal®.

c. Synthèse

Pour l'Imipenem notre étude apporte des durées de stabilité très courtes, cette stabilité n'est pas influencée par la concentration. **C'est un antibiotique qu'il faudra éviter d'injecter en IP.**

d. Conséquences pour la pratique

On ne peut utiliser que pendant quelques heures l'Imipenem dans les poches de DP, il ne faut pas injecter le produit avec le dialysat dans les poches destinées à une longue stase dans l'abdomen du patient.

Si l'utilisation de l'Imipénem est nécessaire (lors de péritonites dues à des bactéries Gram négatif présentant de nombreuses résistances) il faut opter pour des poches de Physioneal® 1.36% dans lesquelles l'imipenem se montre un peu plus stable.

Il est aussi envisageable de le passer en IV ou de faire des cycles très courts avec une injection de l'antibiotique en début de cycle.

4 Cotrimoxazole

a. Synthèse

COTRIMOXAZOLE				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
Dextrose 5%	sulfaméthoxazole 400 mg/mL		48 h	[65]
NaCl 0,9%				
NaCl 0,9% 1/25e	Trimethoprim 80 mg		48h	[65]
NaCl 0,9% 1/20e			14h	
NaCl 0,9% 1/15e			2h	
NaCl 0,9% 1/10e			1h	
Dextrose 5% 1/25e	Trimethoprim 80mg		48h	[65]
Dextrose 5% 1/20e			20h	
Dextrose 5% 1/15e			4h	
Dextrose 5% 1/10e			1h	
Dianeal® 4,25% glucose	Sulfaméthoxazole 100mg/L		<12h	[58]
	Trimethoprim 20 mg/L		48h	
Physioneal® 40 1,36%	Sulfaméthoxazole 400 mg/mL Trimetoprim 80 mg/mL	37°C	>24h	[Etude nantaise]
Physioneal® 40 3,86%		37°C	>24h	
Extraneal®		25 + 37°C	>24h	

Tableau 35 : Tableau synthétique concernant la stabilité du Cotrimoxazole.

D'après la littérature, le sulfaméthoxazole est un antibiotique très stable dans le dextrose et le NaCl 0.9%. Le triméthoprim s'avère plus stable dans une solution plus diluée [58, 65].

Dans les poches de DP : une étude datant des années 90 aborde la stabilité du cotrimoxazole dans une solution de dialyse Dianeal® composée de glucose 4.25%, le sulfaméthoxazole y est dosé à 100 mg/L et le trimethoprim est 20 mg/L, lorsqu'on considère les analyses effectuées dans des poches de PVC, la concentration du sulfamethoxazole passe à 89.1% au bout de 12h alors que le triméthoprim est considéré comme stable jusqu'à 48 heures [58].

Dans une étude visant à déterminer quel contenant est le meilleur pour assurer la stabilité du cotrimoxazole, l'antibiotique a été considéré comme stable pour une durée de 24 heures dans des poches de PVC alors que dans des flacons en verre, certains des échantillons testés

formaient un précipité dès 12 heures pour les concentrations les plus élevées (1.60 au lieu de 1.08mg/mL), il est préférable d'**utiliser des contenants en PVC** [66].

b. Conséquences pour la pratique

Le Bactrim[®] (spécialité contenant le Cotrimoxazole) peut donc être injecté dans tous les types de poches de DP étudiées et ce même pour un cycle long, en préférant des contenants en PVC.

5 Cefepime

a. Stabilité dans les autres solutions de DP

Une étude réalisée sur le cefepime, concentré à 500 mg/L dans l'Extraneal[®], dans des contenants de PVC, par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse révèle que lors de leurs expériences, l'antibiotique restait stable 7 jours à 4°C, 2 jours à 20°C et 4h à 37°C [70].

Les résultats d'une autre étude réalisée cette fois dans une solution d'icodextrine à 7.5% révèlent qu'à 4°C 95.7% de la concentration initiale de cefepime restent au bout de 168h (7j), à 25°C il reste 92% à 48h, enfin à 37°C 92.2% demeurent au bout de 4h [70].

Une étude, réalisée cette fois dans du Deflex[®] PD, concentré à 1.5% de glucose sur du cefepime concentré à 0.1 mg/mL donne les résultats suivants : à 4°C à l'obscurité l'antibiotique reste stable 14 jours, à 25°C et exposé à la lumière le cefepime est stable 7 jours, et à 37°C seulement 48h [71].

b. Synthèse

CEFEPIME				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
NaCl 0,9%	2,5 mg/mL	4°C	7 jours	[63]
	5 mg/mL			
	10 mg/mL			
	20 mg/mL			
	2,5 mg/mL	22-24°C	6 jours	
	5 mg/mL		3 jours	
	10 mg/mL		24h	
	20 mg/mL		3 jours	
G5%	2,5 mg/mL	4°C	7 jours	[63]
	5 mg/mL			
	10 mg/mL			
	20 mg/mL			
	2,5 mg/mL	22-24°C	4 jours	
	5 mg/mL		24h	
	10 mg/mL		2 jours	
	20 mg/mL		3 jours	
Dextrose 5% et NaCl 0,9%	20 mg/mL	5°C	23 jours	[64]
		25°C	5 jours	
NaCl 0,9%	8 mg/mL	4°C	15 jours	[70]
		24°C	3 jours	
G 5%	8mg/mL	4°C	15 jours	
		24°C	2-3 jours	
Extraneal®	500mg/L	4°C	7 jours	[40]
		20°C	2 jours	
		37°C	4h	
Icodextrine 7,5%		4°C	>7 jours	[47]
		25°C	>48h	
		37°C	4h	
Deflex® PD 1,5% glucose	0,1 mg/mL	25°C	7 jours	[71]
		37°C	48h	
Dextrose 1,5%		4°C	14 jours	[71]
		25°C	7 jours	
		37°C	48h	
Physioneal® 1,36%	125mg/L	37°C	6h	[Etude nantaise]
Physioneal® 3,86%		37°C	4h	
Extraneal®		25 + 37°C	12h	

Tableau 36 : Tableau synthétique concernant la stabilité du Cefepime.

Dans le NaCl 0.9% ou le G5%, le cefepime se montre plus stable à 4°C qu'à 22-24°C, et sa durée de stabilité diminue pour des concentrations en antibiotiques croissantes ainsi lorsque la température ou sa concentration augmente, la stabilité de la cefepime diminue [40, 47, 63, 64, 70, 71]

Les résultats obtenus lors de notre étude expérimentale sont du même ordre que ceux publiés dans la littérature.

c. Conséquences pour la pratique

Cette céphalosporine à spectre étendu peut être utilisée dans le traitement des péritonites comme prévu dans les recommandations, cependant dans le Physioneal[®], il faudra rester sur des cycles courts, alors que la stabilité supérieure à 24h dans l'Extraneal[®] n'est pas limitante quant à la durée d'un cycle après injection dans la poche d'icodextrine.

6. Vancomycine

a. Synthèse

VANCOMYCINE				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
G5%	10 g/L	37°C	> 3 jours	[72]
EPPI	10 mg/mL	25°C	> 29 jours	[73]
NaCl 0,9%	10 mg/mL	25°C	> 34 jours	
Dextrose 5%	10 mg/mL	25°C	> 33 jours	
G5%	2 mg/mL	25°C	48h	[74]
NaCl 0,9%		2-8°C	7 jours	
Extraneal®	1 g/L	4°C	7 jours	[75]
		24°C		
		37°C	24h	
Extraneal®	1 g/L	25°C	>24h	[59]
		25 puis 37°C	>24h	
Physioneal® 40	1 g/L	25°C	>24h	
		25 puis 37°C	>24h	
Dianeal® PD 1 glucose 1,36%	0,025mg/mL	4°C	8 jours	[76]
		20°C	7 jours	
		37°C		
Dianeal® PD 1 glucose 3,86%	0,025 mg/mL	4°C	28 jours	
		20°C	5 jours	
		37°C		
Dianeal PD 2 dextrose 1,5%		4°C	5-6 jours	[77]
		25°C		
		37°C		
Physioneal® 1,36%	30 mg/L	37°C	>24h	[Etude nantaise]
Physioneal® 3,86%		37°C	>24h	
Extraneal®		25 + 37°C	>24h	

Tableau 37 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la vancomycine.

La vancomycine est plus stable dans le NaCl 0.9% et une température plus faible favorise sa stabilité [59, 72, 73, 74, 75, 76, 77].

Dans les poches de DP (Dianeal[®], Extraneal[®], Physioneal[®]), la stabilité est toujours supérieure à 24 heures quelles que soient la concentration et la température considérées.

Lors de notre étude la vancomycine s'est montrée stable sur les 24 heures dans chaque solution considérée. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature.

b. Conséquences pour la pratique

Il s'agit d'un antibiotique qui peut être utilisé dans tous les dialysats étudiés, y compris pour des cycles longs.

7. Tobramycine

a. Synthèse

TOBRAMYCINE				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
EPPI	40 mg/mL	4°C	60 jours	[78]
		25°C	60 jours	
NaCl 0,9%	1 mg/mL	25°C	3 jours	[79]
	10 mg/mL			
	1 mg/mL	5°C	14 jours	
	10 mg/mL			
Extraneal®	60 mg/L	25°C	>24h	[59]
		25 puis 37°C	>24h	
Physioneal® 40	60 mg/L	25°C	<24h	
		25 puis 37°C	<24h	
Icodextrine 7,5%		4°C	14 jours	[80]
		25°C	7 jours	
		37°C	24h	
Physioneal® 1,36%	4 mg/L	37°C	>24h	[Etude nantaise]
Physioneal® 3,86%		37°C	>24h	
Extraneal®		25 + 37°C	>24h	

Tableau 38 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la Tobramycine

La stabilité de la tobramycine est influencée par la température, elle sera meilleure pour une basse température.

D'après les résultats publiés dans la littérature, la tobramycine se montre plus stable dans l'Extraneal® que dans le Physioneal® à 60 mg/L.

Alors que dans notre étude elle est restée stable 24h dans l'Extraneal® et dans le Physioneal® à 8mg/L.

La concentration semblerait influencer la stabilité.

b. Conséquences pour la pratique

Cet aminoside peut être utilisé en IP lors des traitements des péritonites.

8. Ceftazidime

a. Stabilité dans les autres solutions de DP

Une étude a été réalisée dans une solution de DP à base d'icodextrine à 7.5%, ici la ceftazidime a pu être considérée comme stable plus de 14j à 4°C, 48h à 25°C et entre 8 et 12h à 37°C [80].

Une étude de stabilité réalisée sur la ceftazidime et la vancomycine dans le Dianeal® PD-2 (solution à base de Dextrose 1.5%), montre que la ceftazidime est stable 6 jours à 4°C, 4 jours à 25°C et moins de 12h à 37°C [77].

La ceftazidime concentrée à 100 µg/mL dans une solution de Dianeal® PD-2 à 1.5% de dextrose a été mise dans deux situations de stockage, ainsi dans la première : stockage à 25°C pour 24h, puis à 37°C pour 8h, l'ATB reste stable 24h à 25°C, mais seulement 2h lorsque la température augmente à 37°C. La ceftazidime est restée stable tout au long de l'analyse dans la deuxième situation, lorsque l'échantillon est placé 7 j à 4°C, puis 16h à 25°C et enfin 8h à 37°C [83].

b. Synthèse

CEFTAZIDIME				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
G 5%		4°C	7 jours	[81]
NaCl 0,9%		25°C	24h	
EPPI	30 et 60 mg/mL	-20°C	30 jours	[78]
		3°C	10 jours	
Icodextrine 7,5%		4°C	14 jours	[80]
		25°C	48h	
		37°C	8-12h	
Dianeal® PD 2 Dextrose 1,5%		4°C	6 jours	[77]
		25°C	4 jours	
		37°C	<12h	
Dianeal PD 2 dextrose 1,5%	100 µg/mL	25°C (24h) puis 37°C (8h)	24h à 25°C, 2h à 37°C	[83]
		4°C (7j) puis 25°C (16h) et 37°C (8h)	192h	
Physioneal® 1,36%	125 mg/L	37°C	12h	[Etude nantaise]
Physioneal® 3,86%		37°C	4h	
Extraneal®		25 + 37°C	24h	

Tableau 39 : Tableau synthétique concernant la stabilité de la ceftazidime

La ceftazidime montre une meilleure stabilité dans l'Icodextrine que dans le dextrose ou le glucose (en solution de DP), de plus une augmentation de température diminue la stabilité de l'antibiotique. Enfin, plus la concentration en glucose de la solution de DP augmente, moins l'antibiotique sera stable.

Les résultats sont donc cohérents par rapport à ceux constatés au cours de l'étude.

c. Conséquences pour la pratique

La ceftazidime seule peut être utilisée pour des cycles longs dans l'Extraneal® si c'est possible pour le patient. En cas d'impossibilité, utiliser le Physioneal®, mais opter pour le moins concentré en glucose (1,36%).

9. Ceftazidime et Vancomycine

a. Stabilité dans d'autres solutions

Une incompatibilité physique est régulièrement citée dans nombreux articles sans être détaillée davantage. Un article sur l'injection intravitréenne de Ceftazidime et de vancomycine détaille un peu plus ceci avançant que la ceftazidime (4mg/0.1 mL) forme un précipité instantané lorsqu'elle est dans une burette qui contenait auparavant de la vancomycine (1 mg/0.1 mL). Ce précipité semblerait se former à cause du pH alcalin lié à la présence de carbonates de sodium dans la formulation de la ceftazidime [84].

b. Stabilité dans les autres solutions de DP

Il existerait une interaction entre la ceftazidime et la vancomycine, ce serait une précipitation qui aurait lieu à haute concentration [10 ou 20 mg/mL] avec la ceftazidime (entre 10 et 200mg/mL) dans les solutés de DP

Alors qu'elle apparaît compatible à la concentration de 2mg/mL avec la ceftazidime entre 1 et 200 mg/mL [85].

Lors d'une étude de stabilité réalisée sur la ceftazidime et la vancomycine en présence ou non d'héparine dans le Dianeal[®] PD-2 (solution à base de Dextrose 1.5%), lorsqu'on considère la concentration de la vancomycine en présence de ceftazidime, elle était stable 6 jours à 4°C et 25°C, et descendait à 4-5 jours à 37°C. Pour la ceftazidime, en présence de Vancomycine, elle demeure stable 6 jours à 4°C, 2-3 jours à 25°C et passe à 12h à 37°C. [77].

c. Synthèse

CEFTAZIDIME + VANCOMYCINE				
SOLUTION	CONCENTRATION	TEMPERATURE	STABILITE	SOURCE
Dianeal® PD 2 Dextrose 1,5%	Vancomycine (+cefta)	4°C	6 jours	[77]
		25°C		
		37°C	4-5 jours	
	Ceftazidime (+vanco)	4°C	6 jours	
		25°C	2-3 jours	
		37°C	12h	
Physioneal® 1,36%	Ceftazidime (+ vanco)	37°C	12h	[Etude nantaise]
	Vancomycine (+cefta)	37°C	24h	
Physioneal® 3,86%	Ceftazidime (+ vanco)	37°C	6h	
	Vancomycine (+cefta)	37°C	24h	
Extraneal®	Ceftazidime (+ vanco)	25 + 37°C	24h	
	Vancomycine (+cefta)	25 + 37°C	24h	

Tableau 40 : Tableau synthétique concernant la stabilité de l'association ceftazidime et vancomycine.

Lorsque les résultats de l'association ceftazidime et vancomycine sont comparés à ceux obtenus pour chaque antibiotique étudié séparément, il n'y a pas de grosses différences dans leur stabilité, ainsi la littérature confirme ce que nous avons constaté lors de notre étude, la présence de l'un des antibiotiques n'influe pas la stabilité de l'autre.

d. Conséquences dans la pratique

Pas de conséquence à l'association de ces 2 antibiotiques, on retrouve des résultats très proches de ceux obtenus lors de l'étude de ces antibiotiques pris séparément.

Il faut donc se fier à l'utilisation de l'antibiotique le moins stable : la ceftazidime et préférer l'Extraneal®.

Si ce n'est pas compatible avec l'état du patient, opter pour la plus faible concentration de glucose dans les Physioneal® (1,36%).

B. Mécanismes de dégradation

1. Les facteurs de dégradation

a. La température

La température influence grandement toutes les réactions chimiques. Lorsque la température augmente, les molécules bougent plus rapidement et créent une énergie cinétique, proportionnellement, le nombre de collisions entre les molécules augmente. Il est généralement admis qu'une **élévation de 10°C de la température multiplie par deux à cinq la décomposition** [86].

b. La lumière

La lumière peut elle aussi avoir des effets sur le principe actif dans la formule d'un médicament. Cela peut être visible sur la décoloration ou le jaunissement d'un composé. Evidemment, le résultat le plus parlant de la photodégradation est la perte de puissance du médicament, et mener à un médicament inactif, ou pire à un produit devenu toxique.

Les molécules peuvent subir une irradiation, l'énergie est transférée à la substance puis transmise à la molécule active qui se dégrade.

Les molécules photo-sensibles peuvent être dégradées par la lumière naturelle (surtout les UV) mais aussi par la lumière artificielle.

La photodégradation de la substance active engendre des changements dans les propriétés physicochimiques du produit, se traduisant macroscopiquement par une décoloration ou un jaunissement, l'apparition d'un trouble, un changement de viscosité, une précipitation...

Beaucoup de substances médicamenteuses sont blanches, la dégradation par la lumière dépend surtout de la quantité de rayons UV absorbés. Les substances colorées captent, elles, dans la partie visible du spectre [86].

2. Les produits de dégradation

Les impuretés ainsi que les produits de dégradation d'un produit pharmaceutique peuvent influencer son efficacité voire sa sécurité. Ces molécules peuvent modifier les propriétés

chimiques, pharmacologiques et toxicologiques des médicaments et ont un impact important sur sa qualité [86].

a. Amoxicilline

L'amoxicilline peut subir une hydrolyse en milieu aqueux par attaque nucléophile sur le cycle β -lactame qui provoque l'ouverture du cycle.

Une étude réalisée sur la dégradation de l'amoxicilline aborde le phénomène de photodégradation : l'amoxicilline 104 mg/L à pH 5, placée sous radiation UV pendant 5 heures, il en résulte une dégradation de 2.9% [87].

b. Cefazoline

Une étude de dégradation de la cefazoline a été réalisée en milieu acide, en milieu basique, en présence de peroxyde, à haute température, à l'exposition lumineuse et à l'humidité. Un produit de dégradation a été trouvé en milieu acide et en cas d'exposition lumineuse, un deuxième est observé en milieu basique. Les autres impuretés majeures observées lorsque les échantillons sont placés dans des conditions de dégradation accélérée sont l'épimère 7 de la cefazoline, le 5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (MMTD), le lactone cefazoline et l'acide cefazoloïque, listés dans la Pharmacopée européenne [88]. On retrouve les deux produits de dégradation nommés « impurity-I » et « impurity-II » sur le chromatogramme suivant :

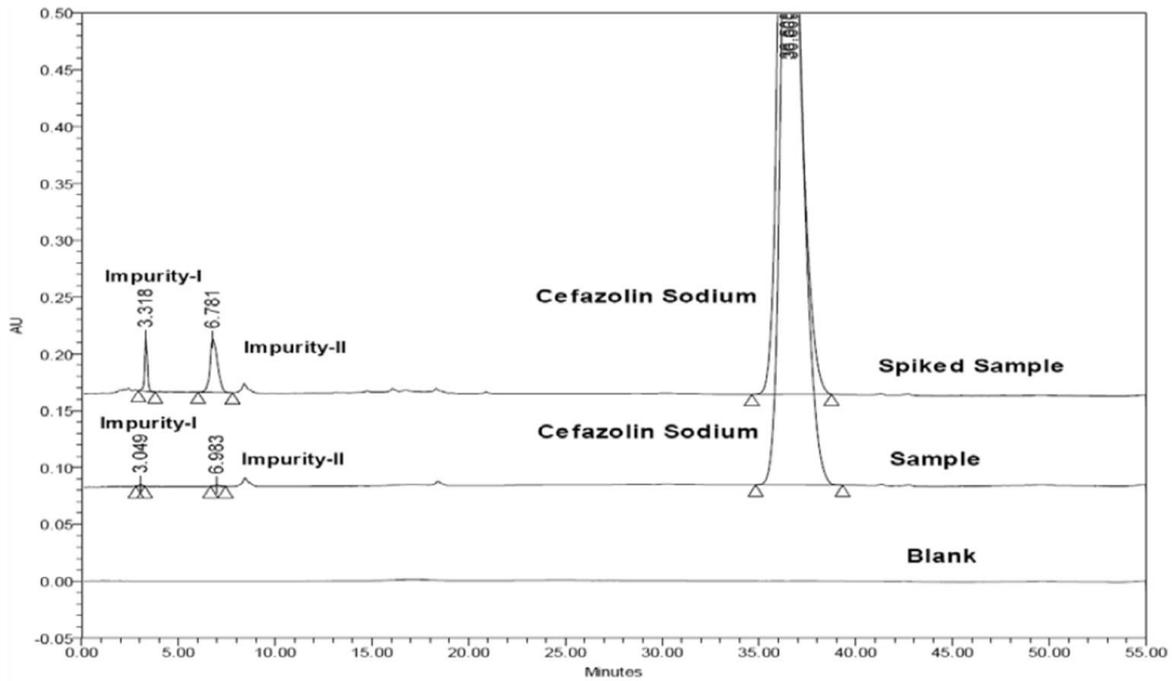


Figure 45 : Chromatogramme de la cefazoline [88]

c. Ceftazidime

La ceftazidime est un antibiotique connu pour se dégrader en solution aqueuse [86, 89], en effet une étude de dégradation de la ceftazidime montre qu'environ 85% de dégradation a été observé après 24 heures d'exposition à 45°C ou suite aux radiations UV ou visibles pour la ceftazidime une fois reconstituée en solution aqueuse, alors que sous forme de poudre elle n'a montré une dégradation que de 5% après 28 jours d'exposition à 45°C, aux radiations UV et visibles.

De plus une couleur jaunâtre apparaît après exposition à la chaleur ou au rayonnement UV [86].

Lors de l'étude de sa dégradation, la formation de produits de dégradation est observée et suivie par HPLC.

Dans le graphique suivant (figure 47), on constate qu'au fur et à mesure du temps, la concentration de la ceftazidime diminue au profit d'un de ses produits de dégradation ; identifié comme étant la pyridine, un composé toxique [89].

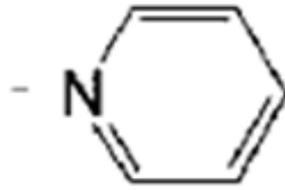


Figure 46 : Structure de la pyridine [89]

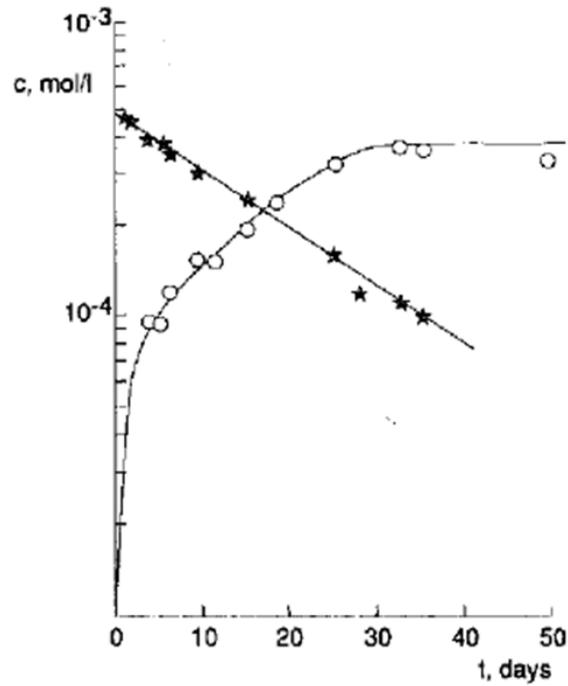


Figure 47 : Concentration de la ceftazidime (étoiles) et d'un produit de dégradation (ronds) en fonction du temps en jours [89].

Une suggestion du mécanisme envisagé pour la dégradation de la ceftazidime en milieu alcalin est schématisée sur la figure suivante :

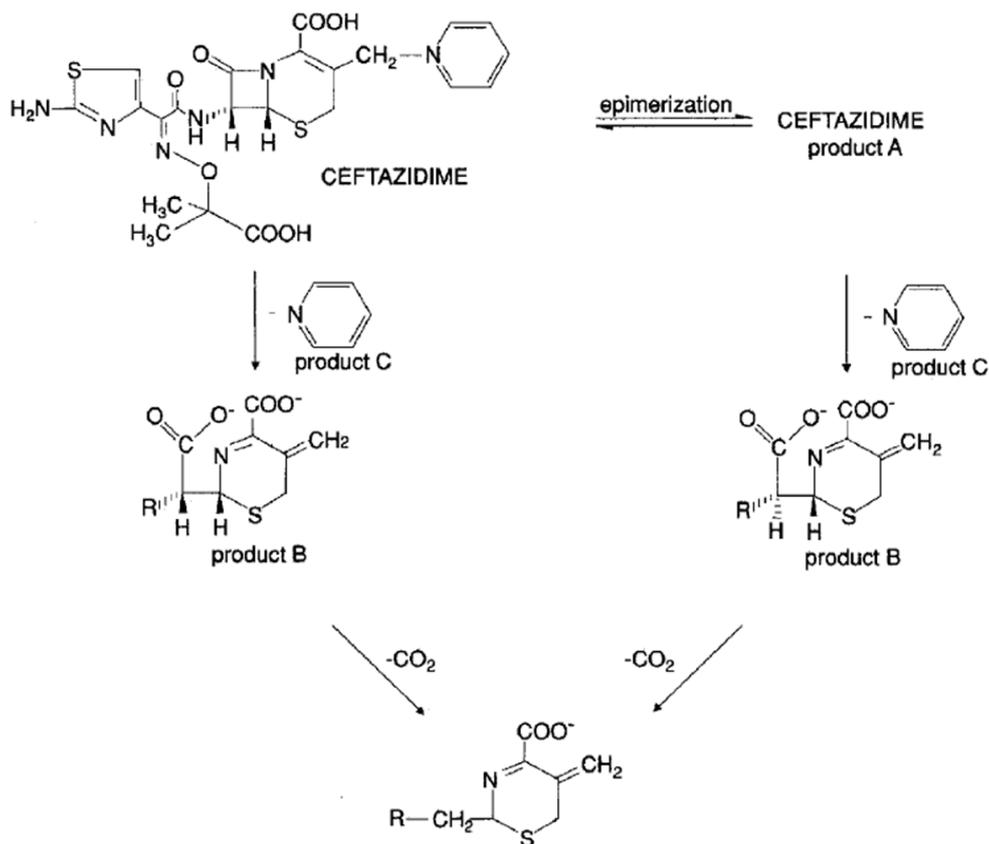


Figure 48 : Mécanisme de dégradation envisagé à pH12.7, et 25°C [89]

d. Imipenem

L'imipenem est connu pour sa dégradation spontanée, ainsi comme dans la figure 49, grâce aux spectres obtenus par HPLC en phase inverse, nous pouvons différencier le spectre A, représentant l'imipenem dit « standard » à 0.1 mg/mL dissout dans l'eau qui ne forme qu'un pic. Alors que sur le spectre B représentant l'imipenem conservé 48 heures à température ambiante, on constate la formation de 2 pics : celui de l'imipenem (le plus grand) et ceux de ses produits de dégradation (nommés 2a et 2b) dont les maximums d'absorption sont 275 ou 308 nm, là où celui de l'imipenem est à 298 nm) [90].

Ces métabolites apparaissent spontanément sous l'effet d'une enzyme rénale, la dipeptidase. Cette enzyme, qui dégrade l'imipenem est totalement inhibée lorsque l'antibiotique est associé à un inhibiteur de dipeptidase ; la cilastatine.

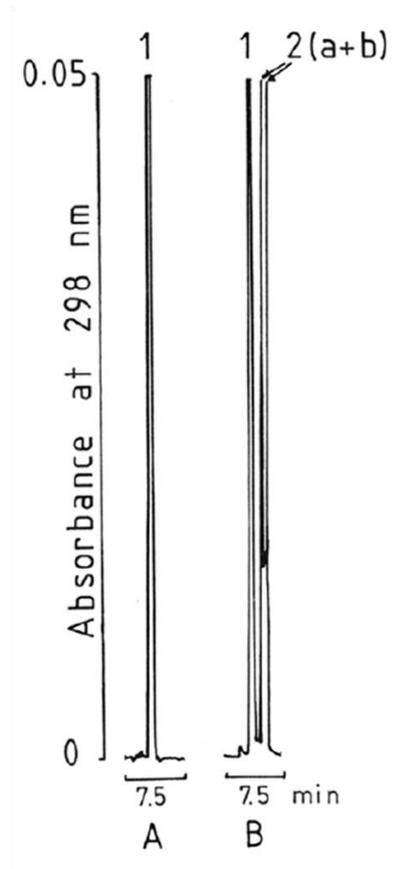


Figure 49 : Dégradation spontanée de l'imipénem [90]

Dans une solution faiblement acide, la molécule d'imipenem est dégradée par une attaque du groupement carboxyle sur la fonction β -lactame de l'antibiotique.

Dans une solution faiblement basique, une réaction survient entre le β -lactame de l'antibiotique et un groupement formimidoyl. Ces deux fonctions sont également hydrolysées à pH différents [91].

Conclusion

L'objectif principal de cette étude, qui était d'étudier la compatibilité d'un certain nombre d'antibiotiques dans les solutions de DP utilisées au CHU de Nantes, a été atteint.

Les résultats obtenus lors de cette étude vont permettre au niveau local, de mettre à jour le protocole de prise en charge d'une péritonite en DP pédiatrique non seulement par rapport aux recommandations de la société savante, l'ISPD, mais aussi avec les données expérimentales.

L'exploitation des résultats permet aussi la réalisation des travaux suivants :

Des communications orales :

- Le congrès de la Société des Néphropédiatres (SNP) : Genève, du 21 au 23 novembre 2013 : Annexe 2, Annexe 3 et Annexe 4
- Le 15^{ème} congrès de l'ISPD : Madrid, du 7 au 10 septembre 2014 (abstract soumis)

Une communication affichée :

- Le 24^{ème} congrès européen de la microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ECCMID : European congress of clinical microbiology and infectious diseases) : Barcelone, du 10 au 13 mai 2014 : Annexe 5 et Annexe 6

Un article scientifique : « Compatibility of antibiotics in peritoneal dialysis solution taking into account pediatric use » (en cours de rédaction).

Ces différents travaux permettent de diffuser nos résultats, et peut-être, si besoin, faire changer les pratiques des néphropédiatres et des néphrologues dans les cas de péritonite toujours dans l'objectif d'une meilleure prise en charge du patient.

Liste des annexes

Annexe 1 : Protocole de prise en charge d'une péritonite en dialyse péritonéale, Pédiatrie, document interne CHU Nantes, Allain-Launay E, 28/06/05 MAJ 12/05/10

Annexe 2 : Programme du congrès de la SNP 2013

Annexe 3 : Programme des communications orales de la SNP 2013

Annexe 4 : Résumé de l'étude proposé à la SNP lors du congrès 2013

Annexe 5 : Programme de l'ECCMID 2014

Annexe 6 : Poster affiché à l'ECCMID 2014

Annexe 1

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE D'UNE PERITONITE EN DIALYSE PERITONEALE

AUTEUR : Dr E ALLAIN-LAUNAY DATE : 28/06/05 MISE A JOUR : 12/05/2010

1. Diagnostic

- Liquide de drainage trouble
- Clinique : douleur abdominale ou fièvre ou difficultés à drainer ou vomissements, diarrhées (peu spécifiques)
- GB > 100 millions/L ($100/\text{mm}^3$) dans le liquide de drainage de DP (dont 50% de PNN)
- Le liquide de drainage peut être clair si les échanges sont de courte durée

2. Conduite à tenir, EN URGENCE

- Prélever un échantillon du premier liquide de drainage, (prévoir bouchon bétadiné pour fermer le KT de DP → dans la réserve de pédiatrie au 4^{ème} étage)
- Demander un examen direct avec coloration de Gram en urgence : appeler le laboratoire de bactériologie de garde (interne 260734) pour faire cytologie (lecture identique à un ECBU)
- Bilan infectieux (NFS, PCT, CRP + ions bicarbonates phosphore)
- Traitement ATB empirique dans les poches de liquide de dialyse : *distinguer 2 groupes de patients* :
 - **Facteur de gravité** : tous les enfants < 2ans ou douleur abdominale sévère ou signes d'infection systémique :
 - Vancomycine et Fortum
 - **Sans signe de gravité** : anomalie du liquide sans symptôme sévère :
 - C1G associée à Fortum
 - Si liquide trouble : mettre héparine 1000UI/L (sinon 500 UI/L)
 - Si troubles hémodynamiques : pas d'ATB dans les poches : ATB IV adaptée à l'insuffisance rénale (+ dosages pharmaco)

1^{ère} dose de charge :

- Passer en dialyse manuelle (tubulures et poches dans l'arsenal de réa pédiatrique ; coquilles bétadinées dans la réserve du 4^{ème})
- Faire 2 ou 3 lavages péritonéaux SANS antibiotique (pas de stagnation)
- Puis un cycle long (stagnation de 4h) avec la dose de charges (cf tableau)

Relais entretien :

- Prendre ensuite le relais par DP en continu avec les doses d'entretien (cf tableau) dans les poches (si possible repasser sur le cycleur, sinon laisser en dialyse manuelle).
- Volumes : volumes habituels si la tolérance est bonne. Sinon diminuer les volumes (25 à 50%)
- Posologies à augmenter du même pourcentage que la diminution de volume de chaque cycle

POSOLOGIES (pour des cycles de 1000 à 1200 mL/m²)

ATB	Charge	Entretien
Vancomycine	1000 mg/L	30 mg/L
Teicoplanine (Targocid)	400 mg/L	20 mg/L
Cefazoline/cefalotine (C1G)	500 mg/L	125 mg/L
Cefuroxime	250 mg/L	125 mg/L
Cefotaxime	500 mg/L	250 mg/L
Ceftazidime (Fortum)	250 mg/L	125 mg/L
Amikacine	25 mg/L	12 mg/L
Gentamicine	8 mg/L	4 mg/L
Netilmicine	8 mg/L	4 mg/L
Tobramycine	8 mg/L	4 mg/L
Amoxicilline	250 - 500 mg/L	50 mg/L
Ampicilline	/	125 mg/L
Oxacilline		125 mg/L
Piperacilline		250 mg/L
Ciprofloxacine	50 mg/L	25 mg/L
Clindamycine	300 mg/L	150 mg/L
Amphotéricine	1 mg/kg IV	1 mg/kg/j IV
Imipenem / Cilastatine (=Tienam)	500 mg/L	200 mg/L
Ampi/Sulbactam (unacim = augmentin)	1000 mg/L	100 mg/L
Bactrim (TMP/SMX)	320/1600 mg/L	80/400 mg/L
Flagyl : per os 35 -50 mg/kg/j en 3 prises		
Rifadine per os 20 mg/kg/j, max 600 mg/j		
Aztreonam	1000 mg/L	250 mg/L

Ne pas associer Fortum et Aminosides dans les poches. Jamais d'amphotericine dans les poches.

3. Dans un deuxième temps :

- Evaluer la réponse sur l'amélioration clinique (douleurs abdominales, fièvre, liquide clair) et biologique
- Faire un contrôle de l'examen cyto bactériologique et de la formule leucocytaire sur le liquide de drainage de DP à H24, H48 et H72. Cette amélioration doit se faire dans les 72 heures suivant le début du traitement.

1/ Modification du traitement si péritonite à Gram + :

Arrêt du Ceftazidime

Si staphylocoque méti S: C1G	Si Staphylocoque méti R : continuer ou substituer pour un glycopeptide (ou Clindamycine si intolérance)	Si Enterocoque ou Streptocoque : arrêt du traitement empirique, relais par Pénicilline A
---------------------------------	---	--

DUREE 15 jours pour tous les Gram +, sauf Staphylocoque Aureus : 3 semaines

2/ Modification du traitement si péritonite Gram - :

Arrêt C1G ou glycopeptide

Si <i>Pseudomonas</i> : Associer un 2ème ATB au ceftazidime (ex : aminoside ou ciflox)	Si <i>E.coli, Proteus</i> : continuer Ceftazidime seul	Si plusieurs micro- organismes, ou anaérobies : ajout du métronidazole
---	--	---

Durée du traitement : 15 jours pour *E.coli* et *Proteus* (ou autre sensible au Ceftazidime), et 3 semaines pour *Pseudomonas*, culture mutli-microbienne, ou anaérobies.

3/ Si péritonite à culture négative :

Continuer le traitement empirique pendant 15 jours aux doses d'entretien

Prévention des infections sur KT DP :

- Lutte contre le portage de SARM intra-nasal : Bactroban[®] (Mupirocine) dans les narines 4 jours/mois
 - Surveillance de l'orifice de KT : rougeur, douleur, trajet du tunnel du KT, œdème et faire des pansements selon le protocole IDE
 - Lors de la pose du KT de DP : une dose de Cefazoline de 15 mg/kg IV ou Zinnat 15 mg/kg IV avant le bloc ou dans les 6h post op. Discuter Vancomycine si pas de récupération rénale excomptée. Poursuivre prophylaxie 48h.
 - Prévention des péritonites lors d'une chirurgie (gastrostomie, hernie inguinale) : prophylaxie de 2 jours recommandée IP (combinaison Ampicilline et Fortum)
 - En cas de fissuration du KT : 2 jours de cephalosporine IP
 - En cas de péritonite récidivante répondant au traitement ATB, continuer le traitement 6 à 8 semaines. En cas de non réponse au traitement, discuter retrait du KT
 - Cas particulier des péritonites fongiques : gravité+++, retrait du KT dans les 3 jours et traitement par Triflucan[®] 3 à 6 mg/kg PO toutes les 24/48h pendant 8 semaines
- En cas de difficulté de déroulement de la dialyse péritonéale, il faut contacter un néphrologue pédiatre afin de changer les paramètres de dialyse : astreinte 0661414206.

Annexe 2 :

Congrès annuel SNP 2013 à Genève Programme

Jeudi 21 novembre 2013

14h00 – 16h30

Modérateurs : Tim Ulinski (Paris) et Eric Girardin (Genève)
Discussion des protocoles

16h30 – 16h50

Pause café

16h50 – 18h20

Modérateurs : Georges Deschênes (Paris) et Elsa Gonzalez (Genève)

16h50 – 17h20

Jérôme Harambat (Bordeaux)
Registre ESPN/ERA-EDTA: mode d'emploi et résultats

17h20 – 17h50

Justine Bacchetta (Lyon)
Interface os/vaisseau et maladie rénale chronique

17h50 – 18h20

Arnaud Garnier (Toulouse)
Immunoabsorption en pédiatrie

19h00

Musée de la Réforme
Apéritif de bienvenue et visite du musée
Soirée libre

Vendredi 22 novembre 2013

8h30-9h30 : Tubulopathies

Modérateurs: Pierre-Yves Martin (Genève) et Hassib Chehade (Lausanne)

8h30-9h00

Sophie DeSeigneux (Genève)
Excrétion du phosphate et maladie rénale chronique: nouvelles perspectives

9h00-09h30

Olivier Devuyst (Zürich)
Maladies du tubule proximal: Progrès et perspectives

9h30 – 10h30

Modérateurs : Marie-Hélène Saïd-Menthon (Thonon) et François Cachat (Lausanne)
Visite active des posters

10h30-11h45 Ciliopathies

Modérateurs : Michel Tsimaratos (Marseille) et Vincent Guignonis (Limoges)

10h30 – 10h50

Tania Attie-Bitach (Paris)

Des cils aux ciliopathies : hétérogénéité clinique et génétique

10h50-11h10

Rémy Salomon (Paris)

Atteinte rénale au cours des ciliopathies

11h10 – 11h30

Sophie Saunier (Paris)

Apport des nouveaux outils génétiques pour le clinicien : le ciliome

11h30 – 11h45

Discussion

11h45 -12h55

Modérateur : Gwenaëlle Roussey (Nantes) et Jérôme Harambat (Bordeaux)
8 communications libres

13h00 – 14h00 Modérateur: Eric Girardin (Genève)

Lunch Symposium Amgen : Transitioning The Renal Patient

How our Kids grow to be Adults

Guido Laube (Zürich): the pediatrician point of view

Rudolf Wüthrich (Zürich): the adult nephrologist point of view

14h20 – 15h15 : Greffe rénale

Modérateurs : Bruno Ranchin (Lyon) et Paloma Parvex (Genève)

14h20 - 14h40

Jean Villard (Genève)

Cross match virtuel et PRA calculé pour l'allocation des reins: le modèle suisse

14h40 – 15h00

Karine Hadaya (Genève)

Greffes rénales en provenance de donneurs vivants : ABO incompatibilité et crossover

15h00 – 15h15

Discussion

15h15 – 15h30

Pause café Visite des Posters

15h30 – 17h30

Modérateur : Brigitte LLanas (Bordeaux) et Amélie Ryckewaert (Rennes)
14 communications libres

17h30 – 18h45

Assemblée générale de la SNP

19h45

Repas au restaurant du Parc des Eaux-Vives

Samedi 23 novembre 2013

7h30 – 9h00

Modérateurs: Pierre Cochat, (Lyon) Etienne Bérard (Nice)
DIU : réunion de travail
réservée aux enseignants du DIU

9h00 – 10h00

Modérateur : Denis Morin (Montpellier) et Khalid Ismaili (Bruxelles)

9h00 – 9h30

Menno Pruijm (Lausanne)
Apport de la Bold MRI en néphrologie

9h30 – 10h00

Pierre Mouriquand (Lyon) et Jacques Birraux (Genève)
Dysfonctionnements vésicaux non-neurologiques

10h00 – 11h05

Modérateur : Valérie Leroy (Lille) et Etienne Bérard (Nice)
8 communications libres

11h05 -11h30

Café et visite des posters

11h30 – 13.00 : Mesure de la fonction rénale et communications libres
Modérateurs : Pierre Cochat (Lyon) et François Nobili (Besançon)

11h30-11h50

L. Dubourg (Lyon)
Mesures de la fonction rénale: quelle méthode choisir?

11h50-13h00

8 communications libres
13h00 Repas

Annexe 3 :

Communications orales

Vendredi 11.45 - 12.55

(Provenance du 1er auteur)

- 11.45 - 11.56 Efficacité de l'Eculizumab dans le traitement des syndromes hémolytiques et urémiques atypiques sur reins natifs
Fila M , Morin D , Kwon T, Baudouin V, Taque S, Salomon R, Fischbach M, Deschenes G, Harambat J, De Launay E, Frémeaux- Bacchi V, Loirat C (Paris)
- 11.56 - 12.07 Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant : suivi de la cohorte NEPHROVIR
C. Dossier, AL. Leclerc, N. Lapidus, A. Rousseau, F. Madhi, S. Azib, S. Nathanson, F. Carrat, G. Deschênes (Paris)
- 12.08 - 12.16 Devenir à long terme des enfants traités par Rituximab pour un syndrome néphrotique idiopathique corticosensible corticodépendant.
Stéphanie Tellier, Karine Brochard, Arnaud Garnier, Flavio Bandin, Brigitte Llanas, Vincent Guignonis, Mathilde Cailliez, Christine Pietrement, Olivier Dunans, Sylvie Nathanson, Aurélia Bertholet-Thomas, Lydia Ichay, Stéphane Decramer (Toulouse)
- 12.16 - 12.24 Place de l'immunoabsorption dans le syndrome néphrotique corticorésistant de l'enfant : reins, natifs et transplantés
T. Kwon, L. Morin, MA. Macher, V. Baudouin, A. Maisin, G. Deschênes
(Paris)
- 12.24 - 12.32 SAQUINAVIR dans le syndrome néphrotique corticorésistant et corticodépendant de l'enfant
Laborde N, Decramer S, Bandin F, Garnier A, Tellier S, Berard E, Deschenes G, Brochard K (Toulouse)
- 12.32 - 12.40 Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant de moins de 1 an : présentation clinique, évolution et facteurs prédictifs d'une cohorte française.
T.Khalifeh, V.Baudouin, T.Kwon, M.Fila, B.Ranchin, F.Nobili, M.Cailliez, S.Taque, M.Dehennault, B.Llanas, O.Boyer, T.Ulinski, H.Nivet, G.Deschênes
(Paris)
- 12.40 - 12.48 Impact of cumulative doses of cortisone on growth and bone mineral density in patients with Nephrotic syndrome
Ribeiro D, Zawadynski S, Pittet L, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (Genève)
- 12.48 - 12.53 Vaccine evaluation and immunity induction against Streptococcus pneumoniae and varicella zoster virus in children with nephrotic syndrome

L. Pittet, H. Chehade, C. Rudin, K. Posfay-Barbe, A. Wilhelm-Bals, M. Rodriguez, C-A. Siegrist, E. Girardin, P. Parvex (Genève)

Vendredi 15.30 - 17.30

- 15.30 - 15.41 Arterial pressure determinants at 4 years old – results of the birth cohort generation 21
Liane Correia Costa, A. Caldas Afonso, A. Guerra, Henrique Barros, Ana Azevedo (Porto)
- 15.41 - 15.52 Left ventricular hypertrophy: incidence, prevalence and its relationship with blood pressure control in non hypertensive children with pre dialysis CKD.
J Stojanovic, J M Simpson, C J Booth, S Polubothu, P Rasmussen, C Turner, C J D Reid, P Chowienczyk, M D Sinha (London)
- 15.52 - 16.00 Etude des disparités d'accès à la liste d'attente de transplantation et à la transplantation rénale chez les moins de 18 ans en France
Julien Hogan, Emilie Savoye, Marie-Alice Macher, Justine Bachetta, Florentine Garaix, Annie Lahoche, Tim Ulinski, Jérôme Harambat, Cécile Couchoud (Paris)
- 16.00 - 16.08 Enfants venus de l'étranger pour une greffe rénale : étude épidémiologique en France au cours des 20 dernières années.
Ma Macher (Paris)
- 16.08 - 16.16 Devenir des enfants ayant débuté un traitement de suppléance rénale avant l'âge de 2 ans en France
Julien Hogan, Cécile Couchoud, Marie-Alice Macher (Paris)
- 16.16 - 16.24 Les abords vasculaires pour hémodialyse(HD) en pédiatrie, expérience sur 10 ans
T. Kwon, S. Malbezin, P. Bourquelot, MA. Macher (Paris)
- 16.24 - 16.32 Dialyse en situation d'urgence chez l'enfant
Souilmi Fz, Bourouhou H, Arrayhani M, Sqalli Houssaini T, Hida M (Fès)
- 16.32 - 16.40 Importance des infirmières dans la prévention des péritonites en dialyse Péritonéale.
Amélie Ferdinand, Marie-Laure Valdeyron, Justine Bacchetta, Rim Somrani, Christelle Julien, Delphine Demede, Aurelia Bertholet-Thomas, Anne Laure Leclerc, Yves Gillet, Anne Tristan, Pierre Cochat, Bruno Ranchin (Lyon)
- 16.40 - 16.48 Anticoagulation régionale au citrate a l'aide d'un logiciel sécurisé en hémofiltration veineuse continue: expérience en réanimation pédiatrique au chu de Nantes.
JM Liet, E Allain-Launay, G Roussey, B Gaillard-Le Roux, F Barrière, A Chenouard, JM Dejode, N Joram (Nantes).

16.48 - 16.56 Suivi thérapeutique du Mycophenolate Mofetil : profil des patients pédiatriques transplantés rénaux présentant un rejet aigu cellulaire précoce
E.Delage, A.-L. Adra, J. Tenenbaum, L. Ichay, F. Dalla-Vale, F. Saint-Marcoux, D. Morin (Montpellier)

16.56 - 17.04 Stabilité des antibiotiques dans les solutés de dialyse péritonéale pédiatriques
Guillaume Deslandes , Aude Le Marec , Dominique Navas , Emma Allain-Launay Gwenaelle Roussey (Nantes)

17.04 - 17.12 Evolution de la masse ventriculaire gauche (MVG) à long terme chez des enfants et adolescents après transplantation rénale
Aurélien Galerne, Isabelle Tillous-Borde, Tim Ulinski (Paris)

17.12 - 17.17 Epidémiologie des lithiases urinaires de l'enfant : expérience d'un centre
Adeline Giraudon, Emmanuel Richard, Aurore Bouty, Astrid Godron, Eric Dobremez, Brigitte Llanas, Jérôme Harambat (Bordeaux)

17.17 - 17.28 World Transplant Games Federation
O. Coustere (Paris)

Samedi 10.00 - 11.05

10.00 - 10.08 Formes prénatales de polykystose autosomique dominante : étude moléculaire au locus PKD1-PKD2
C Corbiere , S Decramer, F Broux, F Louillet, M Fischbach, A Zaloszcyc, S Cloarec, E Meriaux, S Boudouin, G Roussey, C Abel, A Lahoche, H Randrianaivo, L Bessenay, D Mekahli, J Ouertani, O Boyer, R Salomon , MP Audrezet , C Ferec, L Heidet (Paris)

10.08 - 10.16 Données clinico-biologiques des patients homozygotes et hétérozygotes mutés pour CYP24A1
ML Figueres, E Allain-Launay, G Roussey-Kesler, Agnes Linglart, Frank Bienaimé, Bertrand Isidor, Bertrand Knebelmann, Sébastien Kury, Anne-Sophie Lambert, Sylvie Nathanson, Dominique Prier, Amélie Ryckewaert, Jean-Claude Souberbielle, Marie-Laure Kottler, Maryvonne Hourmant (Nantes)

10.16 - 10.24 Hypercalcémie Hypocalciurie Familial – Analyse du gène AP2S1 dans une cohorte pédiatrique
Rosa Vargas-Poussou, Lamisse Mansour-Hendili, Caroline Travers, Françoise Broux, Odile Camard, Maria-Alice Macheret, Xavier Jeunemaitre (Paris)

10.24 - 10.32 Mutations de LMX1B: une cause inattendue de hyalinose segmentaire et focale sans syndrome Nail-Patella
Olivia Boyer, Stéphanie Woerner, Edward J. Oakeley, Olivier Gribouval, Marie-Josèphe Tête, Amy J. Damask, Joseph D. Szustakowski, Françoise Heibel, Marie Matignon, Véronique Baudoin, Marie-Claire Gubler, Keith J. Johnson, Corinne Antignac (Paris)

- 10.32 - 10.40 Un traitement par hormone de croissance augmente les concentrations circulantes de FGF23 intact chez l'enfant normorénal
Justine Bacchetta, Laurence Chardon, Marc Nicolino, Ingrid Plotton, Bruno Ranchin, Pascaline Arzac, Behrouz Kassai, Pierre Cochat (Lyon)
- 10.40 - 10.48 Glycation et carbamylation dans le diabète et l'insuffisance rénale chronique.
C Nicolas, S Jaisson, L Gorisse, C Pietrement, P Gillery (Reims)
- 10.48 - 10.56 Atteinte rénale de l'enfant dans la sclérose tubéreuse de Bourneville
A. Robert, A. Ricquet, R. Novo, F. Avni, V. Leroy (Lille)
- 10.56 - 11.04 Altération précoce de la fonction rénale chez des enfants avec oxalose de type 3
Lise Allard, Justine Bacchetta, Anne-Laure Leclerc, François Cachat, Christine Fichtner, Vandr a Carla De Souza, Clotilde Druck Garcia, Marie-Christine Camoin-Schweitzer, Marie-Alice Macher, Cécile Acquaviva-Bourdain, Pierre Cochat (Lyon)

Samedi 11.50 - 13.00

- 11.50 - 12.02 New combined serum creatinine and cystatin C Quadratic formula for glomerular filtration rate assessment in children
Chehade H., Cachat F., Jannot AS., Meyrat BJ., Mosig D., Bardy D, Parvex P., Girardin E (Lausanne)
- 12.02 - 12.10 Fonction rénale à long terme chez les patients ayant eu un diagnostic prénatal de valve de l'urètre postérieur ou de reflux vésico-urétéral de haut grade : corrélation avec les paramètres biochimiques urinaires prénataux.
A Durandy , S Cloarec, F Perrotin, E Allain-Launay , S Taque , A Ryckewaert , L Dubourg, M Tsimaratos, MP Lavocat, G Champion, S Couderc, D Morin, G Audry, JP Bertheleme, E Sapin, JB Courcet, S Descramer, G Deschênes, G Bourdat-Michel, A Lahoche, T Blanc, R Salomon, F Muller, L Heidet (Paris)
- 12.10 - 12.18 Evaluation rénale à 5 ans de l'enfant prématuré
Rachel Vieux (Nancy)
- 12.18 - 12.26 Hyperéchogénicité rénale anténatale: Facteurs de risques et devenir à long terme.
Julien Hogan, Cécile Morin, Constance Borie, Véronique Baudouin (Paris)
- 12.26 - 12.34 Augmentation de l'incidence du syndrome hémolytique et urémique post infection à pneumocoque en Aquitaine
Catherine Monet, Emilie Bess de, Astrid Godron, Brigitte Llanas, Jérôme Harambat (Bordeaux)
- 12.34 - 12.42 Rémission prolongée du SHU atypique avec anticorps anti-facteur H après mini-bolus de cyclophosphamide

Gwenaëlle Sana, Marie-Agnès Dragon-Durey, Marina Charbit , Karim Bouchireb , Caroline Rousset-Rouvière, Etienne Bérard, Rémi Salomon, Véronique Frémeaux-Bacchi, Patrick Niaudet & Olivia Boyer (Paris)

12.42 - 12.50 Le rôle de la voie AhR dans la régulation du promoteur du facteur tissulaire
Alix de Macedo, Stephane Burtey et Michel Tsimaratos (Marseille)

12.50 - 12.55 Varicelle grave chez un enfant de 3 ans traité par eculizumab pour un syndrome hémolytique et urémique typique
M. Mizzi, S. Tellier, P. Broué, S. Breinig, V. Guignonis, A. Garnier (Toulouse)

Annexe 4 :

Stabilité des antibiotiques dans les solutés de dialyse péritonéale pédiatriques

Guillaume Deslandes¹, Aude Le Marec¹, Dominique Navas², Emma Allain-Launay³, Gwenaëlle Roussey³

¹Laboratoire de Pharmacologie, ²Pharmacie clinique, ³Service de Pédiatrie

Introduction : Les péritonites représentent la complication infectieuse majeure en dialyse péritonéale (DP). Leur traitement repose sur une antibiothérapie adaptée, et la voie intra-péritonéale est privilégiée autant que possible. Néanmoins la stabilité de certains antibiotiques est peu connue dans les solutés de DP, alors que la pratique de DP automatisée est courante en pédiatrie.

Matériels et Méthodes : Les antibiotiques étudiés sont : amoxicilline, ceftazidime, tobramycine, vancomycine, cefazoline, imipenèm, cotrimoxazole et les associations ceftazidime+ vancomycine et ceftazidime + tobramycine. Les antibiotiques ont été injectés, aux concentrations recommandées, dans du Physioneal® 1,36%, 3,86% et de l'Extraneal® (Baxter). Les concentrations ont été mesurées à H0-H2-H4-H6-H12 et H24 dans les poches de solutés, maintenues 24H à 37°C pour le Physioneal® et 12H à 20°C puis 12H à 37°C pour l'Extraneal®. Les dosages étaient réalisés en triplicate par HPLC. La stabilité de l'antibiotique était définie par le maintien d'une concentration > 90% de la concentration initiale.

Résultats et discussion : La cefazoline, la tobramycine, le cotrimoxazole et la vancomycine sont stables dans les solutés étudiés jusqu'à plus de 24H. La ceftazidime reste stable 24H dans l'Extraneal®, 12H dans le Physioneal® 1,36% et seulement 6H dans le Physioneal® 3,86%. Ces résultats étaient comparables quand la ceftazidime était associée à la tobramycine et à la vancomycine. L'amoxicilline n'est stable que 6H, 4h et 8H dans le Physioneal® 1,36%, 3,86% et Extraneal® respectivement. L'imipenèm n'est stable que 2h dans le Physioneal® et 6H dans l'Extraneal®.

Conclusion : La cefazoline, la tobramycine, le cotrimoxazole et la vancomycine peuvent être utilisés dans des solutés de DP biocompatibles habituels pour le traitement des péritonites, même dans des conditions de DP automatisée. En revanche l'amoxicilline et l'imipenèm risquent d'être inefficaces car rapidement dégradés dans les solutés. La ceftazidime peut être administrée dans les solutés isotoniques (1,36%) pour des durées habituelles de dialyse (12H) et dans l'Extraneal®, mais pas dans des solutés hypertoniques, à moins de diminuer le temps de dialyse.

Annexe 5 :

PROGRAMME - SESSION DETAILS

Back

SATURDAY - MAY 10, 2014

15:30-16:30	Antibiotic interactions, formulations and administration	Poster Area
PRESENTATIONS		
P0267	<p>Poster: Evaluation of drug interactions in hospitalised patients and antimicrobials' role assessment</p> <p>Abstract Speaker: Mahin Jamshidi Makiani, Iran Author(s): Jamshidi Makiani M.; Mahboobi Hajaqa A.ZA.; Shafea M.; Mohebbi N.; Zangeneh M. Affiliation(s): Infectious Disease, Iran university of medical science (Tehran, Iran); Pharmacology, Iran university of medical science (Tehran, Iran); Clinical Pharmacy, Tehran university of medical science (Tehran, Iran); Infectious Disease, Azad university of medical science (Tehran, Iran) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	
P0268	<p>Poster: Antibiotic use in psychiatric hospitals: pattern of antibiotic prescribing and potential of interaction between antibiotics and psychotropic drugs</p> <p>Abstract Speaker: Bojana Beovic, Slovenia Author(s): Stuhec M.; Beovic B.; Kores Plesnicar B.; Potocan M.; Zmitek A.; Winkler V.; Celan Stropnik S.; Topolovec J.; Prasnicki M. Affiliation(s): Pharmacy, Psychiatric hospital Ormož (Ormož, Slovenia); Department of infectious diseases, University medical centre Ljubljana (Ljubljana, Slovenia); Centre for clinical psychiatry, University psychiatric hospital (Ljubljana, Slovenia); Hospital, Psychiatric hospital Begunje (Begunje, Slovenia); Hospital, Psychiatric hospital Vojnik (Vojnik, Slovenia); Department of psychiatry, University medical centre Maribor (Maribor, Slovenia) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	
P0269	<p>Poster: Recording of weight in patients being administered antibiotics with a narrow therapeutic index – a prospective cross-sectional study from acute care</p> <p>Abstract Speaker: Esmia Charani, United Kingdom Author(s): Charani E.; Gharbi M.; Frost G.; Holmes A.H. Affiliation(s): The National Centre for Infection Prevention and Management, Imperial College (London, United Kingdom); Medicine - Investigative Sciences, Imperial College (London, United Kingdom) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	
P0271	<p>Poster: Worldwide availability and pricing of antifungal drugs</p> <p>Abstract Speaker: Matthew John Kneale, Author(s): Davies E.; Kneale M.; Bartholomew J.S.; Denning D.W. Affiliation(s): Faculty of Humanities, University of Leiden (The Hague, Netherlands); National Aspergillosis Centre, University Hospital of South Manchester (Manchester, United Kingdom); Institute of Inflammation and Repair, University of Manchester (Manchester, United Kingdom); Antifungal access, Global Action Fund for Fungal Infections (Geneva, Switzerland) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	
P0275	<p>Poster: Pharmaceutical quality and integrity of eight generics of ceftriaxone preparation for injection in eastern Asia</p> <p>Abstract Speaker: Isabelle Arnet, Switzerland Author(s): Arnet I.; Altermatt M.; Roggo Y.; Schnetzler G. Affiliation(s): Pharmaceutical Care Research Group, University of Basel (Basel, Switzerland); F. Hoffmann-La Roche Ltd, Quality Control (Basel, Switzerland); F. Hoffmann-La Roche Ltd, International Medical Leader (Basel, Switzerland) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	
P0276	<p>Poster: Stability of different brands of meropenem reconstituted in isotonic saline</p> <p>Abstract Speaker: Mieke Carlier, Belgium Author(s): Carlier M.; Stove V.; Verstraete A.; De Waele J. Affiliation(s): Clinical Chemistry Microbiology and Immunology, Ghent University (Ghent, Belgium); Department of Laboratory Medicine Ghent University Hospital, Ghent University Hospital (Ghent, Belgium); Department of Critical Care Medicine Ghent University Hospital, Ghent University Hospital (Ghent, Belgium) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	
P0277	<p>Poster: Lack of stability of amoxicillin, ceftazidime and imipenem in peritoneal dialysis solutions</p> <p>Abstract Speaker: Guillaume Deslandes, France Author(s): Deslandes G.; Allain-Launay E.; Navas D.; Bouquié R.; Dailly E.; Lemarec A.; Jolliet P.; Roussey G. Affiliation(s): Clinical Pharmacology Department, CHU de Nantes (Nantes, France); Pediatric Department, CHU de Nantes (Nantes, France); Pharmacy Department, CHU de Nantes (Nantes, France) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	
P0278	<p>Poster: Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French infectious diseases (SPILF) and geriatric medicine (SFGG) societies' network</p> <p>Abstract Speaker: Jacques Gaillat, France Author(s): Forestier E.; Roubaud-Baudron C.; Fraisse T.; Paccalin M.; Pagani L.; Gaillat J.; Gavazzi G. Affiliation(s): Infectious diseases, Centre Hospitalier (Chambery, France); Geriatric medicine, CHU (Bordeaux, France); Geriatric medicine, Centre Hospitalier (Ales, France); Geriatric medicine, CHU (Poitiers, France); Infectious diseases, Centre Hospitalier (Annecy, France); Geriatric medicine, CHU (Grenoble, France) Session: Antibiotic interactions, formulations and administration</p>	

Annexe 6 :

<p>ECCMID 2013-16th, 2017 ECCMID 2018-20th, 2019 Abstract Reference No: ECCMID-0576</p>		<p>LACK OF STABILITY OF AMOXICILLIN, CEFOTAZIDIME AND IMPENEM IN PERITONEAL DIALYSIS SOLUTIONS Guillaume Deslandes¹, Emma Allain-Launay³, Dominique Navas², Régis Bouquié¹, Eric Dailly¹, Aude Lemarec³, Pascale Jolliet¹, Gwenaëlle Roussey². ¹ Pharmacy department, ² Pharmacy department, ³ Pediatric department, University Hospital of Nantes</p>										
<p>Objectives</p>	<p>Intraperitoneally administration of antibiotics is recommended in peritonitis treatment. Automated peritoneal dialysis (APD) is routinely used and more particularly in pediatric population. One limit of APD is the need to keep dialysis solutions several hours at 37°C. The aim of this work was to assess the stability of amoxicillin, ceftazidime, tobramycine, vancomycine, cotrimoxazole and the following associations: ceftazidime + vancomycine and ceftazidime + tobramycine in three different dialysis solutions : bicarbonate / lactate solution with physiological pH (Physioneal® 40) tested with two glucose concentrations (1.36 and 3.86 %) and an icodextrin-containing solution (Extraneal®).</p>	<p>1</p> <p>Each drug was admixed in dialysis solutions in triplicate. A suitable volume of drug was injected through the injection port in order to reach recommended concentrations*</p> <p>Amoxicillin 50mg/L Ceftazidime 125 mg/L Tobramycine 4 mg/L Vancomycine 30 mg/L Cefazoline 125 mg/L Impenem 50 mg/L and the following associations: ceftazidime 125 mg/L + vancomycine 30 mg/L ceftazidime 125 mg/L + tobramycine 4 mg/L</p>	<p>2</p> <p>Bags were then incubated at 37 °C for 24h, whereas Extraneal® bags were stored 12h at room temperature (22 +/- 2°C) and then 12h at 37°C.</p> <p>24H at 37°C 12H at 22°C then 12h at 37°C</p> <p>Physioneal® 1.36 % Extraneal® 3.86 %</p>	<p>3</p> <p>Samples (2mL) were withdrawn from each bag immediately after preparation (baseline) and at 2, 4, 6, 12 and 24 hours. Each bag was examined visually for signs of cloudiness and precipitation.</p>	<p>4</p> <p>Drug concentrations were determined using HPLC methods</p> <p>T= 0 T= 12 H T= 24 H</p> <p>Chromatographic method; imipenem assay exemple</p> <p>Degradation products imipenem Degradation products imipenem</p>	<p>Method</p>	<p>Cefazoline, cotrimoxazole, tobramycine and vancomycine were stable under studied conditions. Ceftazidime was stable 24H in Icodextrin, 12H in Physioneal® 1.36% and 6H in Physioneal® 3.86%. No influence of the association of tobramycine or vancomycine was found on the stability of ceftazidime. Amoxicillin was stable 6H, 4H and 8H in Physioneal® 1.36%, 3.86% and Extraneal® respectively. The stability of imipenem is very weak; 2H in Physioneal® and 6H in Extraneal®. Moreover an increasingly yellow coloration of imipenem solutions was observed whereas no color change or precipitation occurred in all other bags.</p>	<p>5</p> <p>Stability of antibiotics was defined as less than 10 percent degradation of drug over the time.</p> <p>Stability of Physioneal® 1,36 Ceftazidime (125 mg/L) Amoxicillin (50 mg/L) Extraneal® 3,86 Imipenem (50 mg/L)</p> <p>Concentration evolution for 24 hours in Physioneal® 1.36% and 3.86% and Extraneal®</p>	<p>Results</p>	<p>Cefazoline, cotrimoxazole, tobramycine and vancomycine were stable under studied conditions. Ceftazidime was stable 24H in Icodextrin, 12H in Physioneal® 1.36% and 6H in Physioneal® 3.86%. No influence of the association of tobramycine or vancomycine was found on the stability of ceftazidime. Amoxicillin was stable 6H, 4H and 8H in Physioneal® 1.36%, 3.86% and Extraneal® respectively. The stability of imipenem is very weak; 2H in Physioneal® and 6H in Extraneal®. Moreover an increasingly yellow coloration of imipenem solutions was observed whereas no color change or precipitation occurred in all other bags.</p>	<p>Conclusion</p> <p>For the treatment of peritonitis during automated peritoneal dialysis, the use of ceftazoline, tobramycin, cotrimoxazole, vancomycin is possible in Physioneal® and Extraneal® up to 24H. Precautions must be taken with the use of ceftazidime (maximum of 12h in Physioneal® 1.36% at 37°C). The use of amoxicilline or imipenem can not be recommended because of the lack of stability of these drugs.</p>	<p>* Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. Varady SA, Bakkeviglu S, Newland J, Cantwell M, Verma E, Heu A, Chudha V, Yap HK, Schaefer F, Perit Dial Int. 2012 Jun;32 Suppl 2:532-86.</p>

Bibliographie

- 1 Beaudreuil S, Hebibi H, Charpentier B, Durrbachr A. Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. *Réanimation* 2008 ; 17 : 233-41
- 2 Alexander SR. The demographics of pediatric dialysis. *Seminars in Dialyse* 1994 ; 7 : 386-91
- 3 Fischbach M, Desprez P, Lahlou A et al. Prescription de la dialyse péritonéale automatisée chez l'enfant. *Notions pratiques. Bulletin Dialyse Péritonéale* 1994 ; 4 : 277-80
- 4 Insuffisance rénale chronique de l'enfant. Emma Allain-Launay, Gwénaëlle Roussey-Kesler. *La presse médicale* 2011 ; 40 : 1028-1036
- 5 Site Fresenius Medical Care : <http://www.fmc-ag.com> (consulté le 7/03/2014)
- 6 Peritoneal Dialysis International, Vol. 32, pp. 375–376
- 7 J.P Ryckelynck and all. La dialyse péritonéale. *Néphrologie et thérapeutique* 2005 : 252-263
- 8 « L'insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la dialyse », Le Meur Y, Lagarde C, Charmes JP, Benevent D, Leroux-Robert C 1998
- 9 « L'insuffisance rénale Prévention et traitement », Simon P. 2006
- 10 Bradley A and al. International Society for Peritoneal Dialysis Guidelines/Recommendations *Peritoneal Dialysis International* 2012 ; 32 : S32-S86
- 11 Site echo : <http://www.echo-dialyse.fr> (consulté le 7/03/2013)
- 12 « Guide de la dialyse », Luigi Catizone, traduction de « Guida della dialisi » 1982
- 13 La dialyse péritonéale en réanimation pédiatrique. Rôle infirmier face aux risque de complications infectieuses, S.Lambertand all, *Reanimation* 2011 ; 20 : S642-S645
- 14 Diaz-Buxo JA. Automated peritoneal dialysis. A therapy in evolution. Berlyne GM, Ronco C, editors. *Automated peritoneal dialysis. Contribution to nephrology*. Basel : Karger ; 1999. p.1-14 (129)
- 15 Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and hemodialysis patients. A longitudinal study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995 ; 10 : 2295-305
- 16 North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2008

- 17 Dasgupta M. Exit site and catheter-related infections in peritoneal dialysis : problems and progress. *Nephrology* 2000 ; 5 : 17-25
- 18 « Maladies infectieuses et tropicales », E.Pilly; 2013, 23e edition
- 19 Rees L, Brandt ML. Tube feeding in children with chronic kidney disease : technical and practical issues. *Pediatric Nephrology* 2010 ; 25 : 699-704
- 20 Rocklin MA, Teitelbaum I. Noninfectious causes of cloudy peritoneal dialysate. *Seminars in Dialysis* 2001 ; 14 ; 37-40
- 21 Piraino B. Peritonitis as a complication of peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;9:1956-64
- 22 Fischbach M, Desprez P, Lahlou A et al. La dialyse péritonéale chez l'enfant : notions pratiques à propos d'une expérience de plus de 15 ans. *Bulletin Dialyse Péritonéale* 1994 ; 14 : 22-7
- 23 Fischbach M. La dialyse péritonéale chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 1997 ; 4 : 81-89
- 24 Kyong Ok Lee and al Outcomes of Peritonitis in Children on Peritoneal Dialysis: A 25-Year Experience at Severance Hospital, *Yonsei Med J* 2013; 54(4):983-989
- 25 Houria Ammari, Mohamed Ghaffor. Bactériologie des péritonites chez les maladies sous DPCA. *Revue Française des Laboratoires*, janvier 2005 ; 369
- 26 « Epuración extra-rénal » Liottier J, Mariat C 2012
- 27 Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, Alfa M, Ariano R, Fine A et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 : 1009-13
- 28 Piraino B, Bernardini J, Florio T, Fried L. Staphylococcus aureus prophylaxis and trends in gram negative infections in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 2003; 23 : 456-9
- 29 Mujais S, Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney International Supplements* 2006 ; (103) : S55-62
- 30 Chadha V, Schaefer FS, Warady BA. Dialysis associated peritonitis in children. *Pediatric Nephrology* 2010 ; 25 : 425-40
- 31 Warady BA, Feneberg R, Verrina E, Flynn JT, Müller-Wiefel DE, Besbas N, et al. Peritonitis in children who receive long-term dialysis : a prospective evaluation of therapeutic guidelines. *Journal American of Society of Nephrology* 2007; 18 : 2172-9
- 32 RCP Amuchina®

- 33 Li PK, Ip M, Law MC, Szeto CC, Leung CB, Wong TY, et al. Use of intrapéritonéale cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. *Peritoneal Dialysis International* 2000 ; 20 : 232-4
- 34 Warady BA, Bashir M, Donaldson LA. Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis : a report of the NAPRICS. *Kidney International* 2000 ; 58 : 384-9
- 35 Blowey DL, Garg UC, Kearns GL, Warady BA. Peritoneal penetration of amphotericin B lipid complex and fluconazole in a pediatric patient with fungal peritonitis. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1998 ; 14 : 247-50
- 36 Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Peritoneal Dialysis International* 2009 ; 29 (suppl 2) : S161-5
- 37 « Bactériologie générale et médicale », J.L Fauchere, J.L Avril, 2002, chapitre 10
- 38 Site internet de l'HAS : <http://www.has-sante.fr> (consulté le 29/12/2013)
- 39 « Guide méthodologique des études de stabilité des préparations ».Coord V. Sautou. 1^{ère} édition SFPC/GERPAC, 2013.
- 40 De Vin P, Rutherford P, Faict D. Intraperitoneal administration of drugs in peritoneal dialysis patients : a review of compatibility and guidance for clinical use. *Peritoneal Dialysis International* 2009 ; Vol 29 5-15
- 41 Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs* 13th ed. Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists ; 2005.
- 42 RCP Physioneal[®], Baxter
- 43 RCP Extraneal[®], Baxter
- 44 Site internet Stabilis <http://www.stabilis.org> (consulté le 7/01/2014)
- 45 Vidal[®]
- 46 Site internet : www.pratiquessciencesociales.net (consulté le 13/12 /2013)
- 47 Cook B, Hill SA, Lynn B. The stability of amoxycillin sodium in intravenous infusion fluids. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy*. 1982 Dec;7(4):245-50
- 48 McDonald C, Sunderland VB, Lau H, Shija R. The stability of amoxycillin sodium in normal saline and glucose (5%) solutions in the liquid and frozen states. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1989 Feb;14(1):45-52
- 49 Minh D. Tran; Sharley, Nicholas; Ward, Michael. Stability of Amoxycillin, Clindamycin and Meropenem in Peritoneal Dialysis Solution *Journal of Pharmacy Practice & Research*;Sep2012, Vol. 42 Issue 3, p218
- 50 Dinel BA, Ayotte DL, Behme RJ, Black BL, Whitby JL. Stability of antibiotic admixtures frozen in minibags. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* ; 11: 542-548. 1977

- 51 Stiles ML, Tu YH, Allen LV. Stability of cefazolin sodium, cefoxitin sodium, ceftazidime, and penicillin G sodium in portable pump reservoirs. *American Journal of Health System Pharmacy* ; 1989 Jul;46(7):1408-12
- 52 Galanti LM, Hecq JD, Vanbeckbergen D, Jamart J. Long-term stability of cefuroxime and cefazolin sodium in intravenous infusions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1996 Jun;21(3):185-9.
- 53 Holmes CJ, Ausman RK, Walter CW, Kundsinn RB. Activity of antibiotic admixtures subjected to different freeze-thaw treatments. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1980 May;14(5):353-7
- 54 Senholzi CS, Kerns MP. Crystal formation after reconstituting cefazolin sodium with 0.9% sodium chloride injection *American Journal of Hospital Pharmacy* 1985 Jan;42(1):129-30
- 55 Bornstein M, Templeton RJ Crystal formation after reconstituting cefazolin sodium with 0.9% sodium chloride injection *American Journal of Hospital Pharmacy* 1985 Nov;42(11):2436.
- 56 Robinson RF, Morosco RS, Smith CV, Mahan JD. Stability of cefazolin sodium in four heparinized and non-heparinized dialysate solutions at 38°C. *Peritoneal Dialysis International* 2006; 26 (5)
- 57 Lin YF, Wu CC, Lin SH, Wang DP, Wang CN. Stability of cefazolin sodium in icodextrin-containing peritoneal dialysis solution. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2002 ; 59 (23) : 2362-2364
- 58 Sandra E. Holmes and Stephen Aldous. Stability of Cotrimoxazole in Peritoneal Dialysis Fluid. *Peritoneal Dialysis International*,1990, Vol. 10, pp. 157-160
- 59 Vogues M, Faict D, Lechien G, Taminne M. Stability of drug additives in peritoneal dialysis solution in a new container. *Peritoneal Dialysis International* ; 24 : 590-595
- 60 Nahata MC, Ahalt PA. Stability of cefazolin sodium in peritoneal dialysis solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1991 ; 48: 291-2
- 61 Wu CC, Wang DP, Wong CY, Lin YF. Stability of cefazolin in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solutions. *American Journal of Health-System Pharmacy* ; 59: 1537-1538. 2002
- 62 Bigley FP, Forsyth RJ, Henley MW. Compatibility of imipenem-cilastatin sodium with commonly used intravenous solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1986 Nov; 43(11):2803-9

- 63 Miyako Yoshida, Yuko Takasu, Kaori Shimizu, Keiichi Asahara, and Takahiro Uchida. Prediction of the Stability of Imipenem in Intravenous Mixtures. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 61(1) 1–7 (2013)
- 64 Suchánková H, Rychlíčková J, Urbánek K. Pharmacokinetics of carbapenems *Klinická Mikrobiologie a Infekční Lekarství*. 2012 Jun;18(3):68-74.
- 65 Jarosinski PF, Kennedy PE, Gallelli JF. Stability of concentrated trimethoprim-sulfamethoxazole admixtures. *American Journal of Hospital Pharmacy* : 1989 Apr;46(4):732-7
- 66 Curtis J.M, Edwards D.J. Stability of Trimethoprim in Admixtures of Trimethoprim–Sulfamethoxazole Prepared in Polyvinylchloride Bags and Glass Bottles. *The Canadian Journal Hospital Pharmacy* ; 55, 3: 207-211. 2002
- 67 Stewart JT, Maddox FC, Warren FW. Stability of cefepime hydrochloride injection and metronidazole in polyvinyl chloride bags at 4°C and 22-24°C. *Hosp Pharm* ; 35: 1057-1064. 2000
- 68 Das Gupta V, Maswoswe J, Bailey RE. Stability of cefepime hydrochloride dextrose in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1997; 1: 435-6
- 69 Rabouan-Guyon M et al. *International Journal of Pharmaceutics* 154 (1997) 185-90
- 70 Elwell RJ, Volino LR, Frye RF. Stability of cefepime in icodextrin peritoneal dialysis solution. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002 ; 38(12) : 2041-4
- 71 Williamson JC, Volles DF, Lynch PLM, Rogers PD, Haverstick DM. Stability of cefepime in peritoneal dialysis solution. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999; 33 : 906-9
- 72 Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of Vancomycin for administration by continuous infusion. *The Journal of Antimicrobial chemotherapy*. 2013 May;68(5):1179-82
- 73 Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1995 Dec;20(6):319-25
- 74 Biellmann-Berlaud V., Willemin JC., Stabilité de la vancomycine en poches de polyoléfine ou polychlorure de vinyle et en flacons de verre. *Journal de Pharmacie Clinique* 1998. 17, 3, 145-8
- 75 Normoo AO, Elwell RJ. Stability of vancomycin in icodextrin peritoneal dialysis solution. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006 ; 40 (11) : 1950-4

- 76 Mawhinney WM, Adair CG, Gorman SP, McClurg B. Stability of vancomycin hydrochloride in peritoneal dialysis solution. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1992; 49: 137-9
- 77 Vaughan LM, Poon CY. Stability of ceftazidime and vancomycin alone and in combination in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solution. . *The Annals of Pharmacotherapy*. 1994 May;28(5):572-6
- 78 Seitz DJ, Archambault JR, Brink-Johnsen T. Stability of tobramycin sulfate in plastic syringes. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1980 ; 37 : 1614-5
- 79 Stiles ML, Allen LV. Stability of nafcillin sodium, oxacillin sodium, penicillin G potassium, penicillin G sodium and tobramycin sulfate in polyvinyl chloride drug reservoirs. *American Journal of Health System Pharmacy* ; 54 : 1068-1070. 1997
- 80 Katie E. Pallotta, Rowland J. Elwell A Adwoa O. Nornoo,b and Harold J. Manley. Stability of tobramycin and ceftazidime in icodextrin peritoneal dialysis solution. *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 29 : 52–57
- 81 Faouzi MA, Dine T, Luyckx M, Gressier B, Brunet C, Goudaliez F, Mallevais ML, Cazin M, Cazin JC. Stability and compatibility studies of cefaloridine, cefuroxime and ceftazidime with PVC infusion bags. *Die pharmazie* 1994 Jun;49(6):425-7
- 82 Stiles ML, Allen LV, Fox JL. Stability of ceftazidime (with arginine) and of cefuroxime sodium in infusion-pump reservoirs. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1992 ; 49 : 2761-2764
- 83 Manduru M, Fariello A, White RL, Fox JL, Bosso JA. Stability of ceftazidime sodium and teicoplanin sodium in a peritoneal dialysis solution. *American Journal of Health System Pharmacy* ; 1996 Nov 15;53(22):2731-4
- 84 Richard G. Fiscella, MPH. Physical Incompatibility of Vancomycin and Ceftazidime for Intravitreal Injection. *Archives of Ophtalmology*. 1993;111(6):73
- 85 Wazny LD, Blake PG. Incompatibility of vancomycin and ceftazidime for intraperitoneal use. *Peritoneal Dialysis International*. 2002 Jan-Feb;22(1):93-4
- 86 De Haro Moreno A and al. Stability study and degradation kinetics of ceftazidime in pharmaceutical preparations. *Advances in analytical Chemistry* 2012, 2 (1) : 1-5
- 87 Emad S. Elmolla, Malay Chaudhuri. Degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution by the UV/ZnO photocatalytic process. *Journal of Hazardous Materials* 173 (2010) 445–449
- 88 Sivakumar and al. Isolation and Characterisation of degradation impurities in the cefazolin sodium drug substance. *Scientia Pharmaceutica*. 2013 ; 81 : 933-50

89 Zajac M, SIWEK J et Muszalska I. The mechanism of ceftazidime degradation in aqueous solution. *Acta poloniae Pharmaceutica- Drug research* (1998) vol 55 , N°4, 275-8

90 Köller M, Brom J, Schonfeld W, Knoller J, and König W. Studies on the degradation of Imipenem within serum and a renal kidney fraction. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology* 1986 ; 261 (3) : 330-7.

91 Minh D. Tran; Sharley, Nicholas; Ward, Michael. Stability of Amoxicillin, Clindamycin and Meropenem in Peritoneal Dialysis Solution *Journal of Pharmacy Practice & Research*; Sep 2012, Vol. 42 Issue 3, p218

LE MAREC Aude

Etude de compatibilité des antibiotiques dans les poches de dialyse péritonéale utilisées en pédiatrie au CHU de Nantes.

La péritonite, complication infectieuse majeure en DP est traitée par antibiothérapie administrée par voie intra-péritonéale. La stabilité de certains antibiotiques est peu connue et paraît plus ou moins adaptée à la pratique de DP automatisée, courante en pédiatrie. Les antibiotiques étudiés sont l'amoxicilline, la cefazoline, le cefepime, l'imipenem, le cotrimoxazole, la vancomycine, la tobramycine et la ceftazidime seule ainsi qu'associée à la vancomycine ou à la tobramycine. Ces antibiotiques ont été injectés aux doses recommandées dans du Physioneal[®] 40 à 1.36 et 3.86%, et de l'Extraneal[®]. Les poches de Physioneal[®] ont été placées 24 heures à 37°C, celles d'Extraneal[®] sont restées 12 heures à température ambiante puis 12 heures à 37°C. Les concentrations des divers antibiotiques ont été mesurées par HPLC.

La stabilité est définie par la persistance d'une concentration supérieure à 90% de la concentration initiale. La cefazoline, la tobramycine, le cotrimoxazole et la vancomycine peuvent être utilisés dans les solutés de DP étudiés même dans des conditions de DP automatisée. En revanche l'amoxicilline, la ceftazidime et l'imipenem sont plus rapidement dégradés dans les solutés et nécessitent des précautions d'utilisation.

MOTS CLÉS :

**COMPATIBILITE, ANTIBIOTIQUES,
DIALYSE PERITONEALE,
PHYSIONEAL[®], EXTRANEAL[®]**

JURY

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSEESSEURS : Mr Guillaume DESLANDES

Mme Dominique NAVAS

Mme Gwénaëlle ROUSSEY

Mr Cyrille MOREAU

**Adresse de l'auteur : 57 rue des Maines
85600 ST GEORGES DE MONTAIGU**