



*JFN Bruxelles - 10 décembre 2014*

---

# Impact de la filtration en ligne

**Damien LANNOY**

Pharmacien MCU-PH

Laboratoire de biopharmacie, pharmacie galénique et  
hospitalière

EA 4481 GRIIOT

Faculté de pharmacie Lille 2

Secteur Préparatoire

Institut de Pharmacie - CHRU LILLE

# Conflits d'intérêts

- non

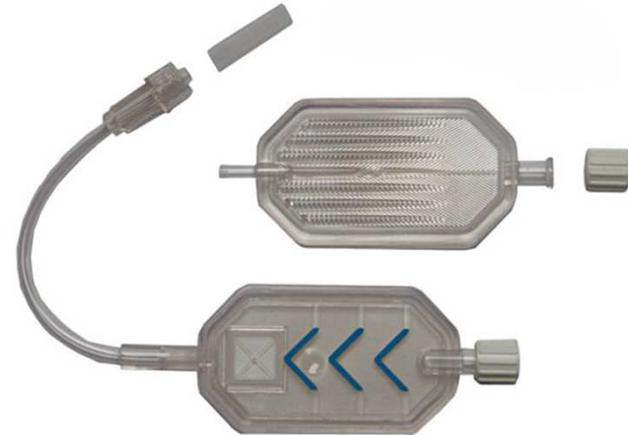
# Caractéristiques des Filtres

- Constitution

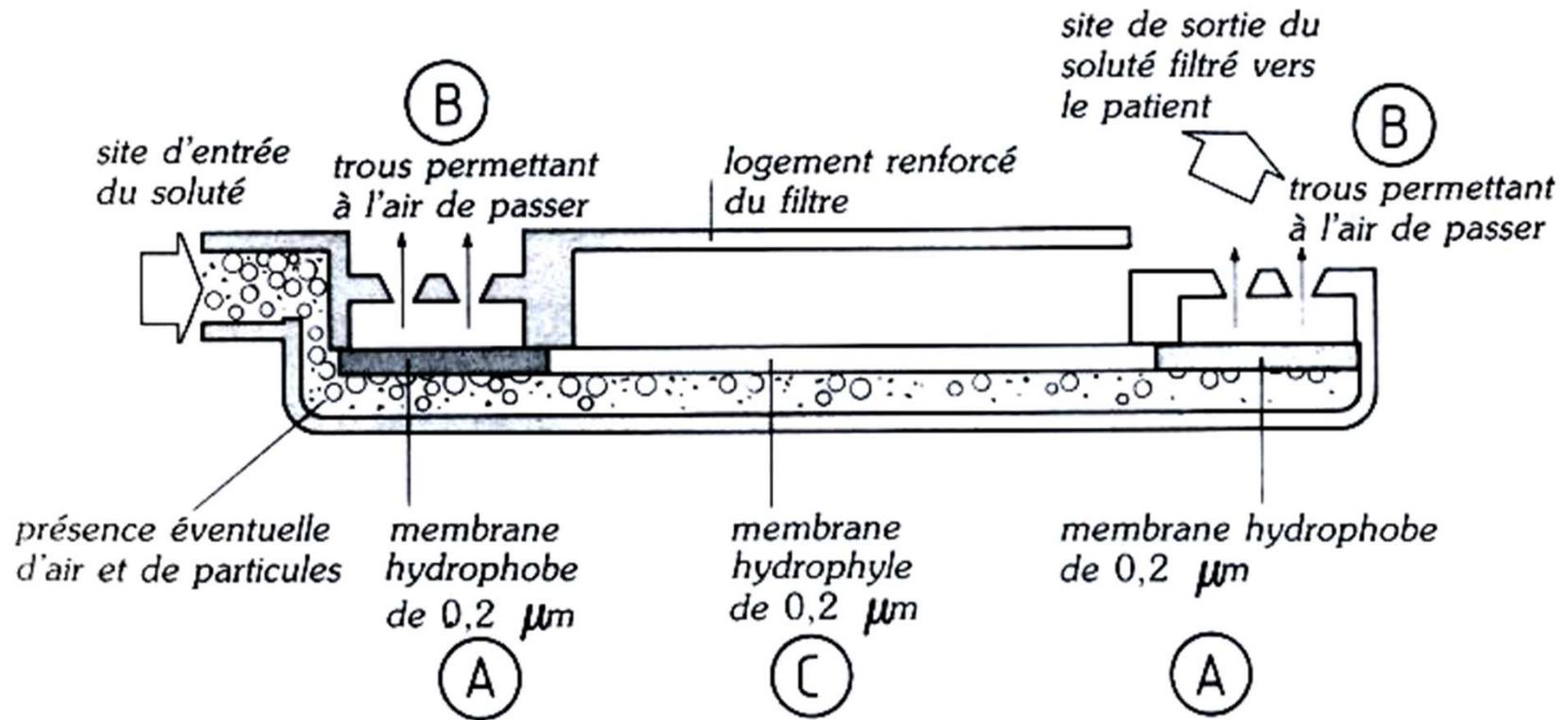
- Embout d'entrée luer-lock (femelle)
- Chambre
  - Membrane hydrophobe (0,2 $\mu$ m)
  - Membrane hydrophile
    - Porosité :
      - 0,45 $\mu$ m à 0,8 $\mu$ m voire 1,2  $\mu$ m
      - 0,22 $\mu$ m
    - Charge positive pour la rétention des endotoxines
    - Faible affinité aux protéines
- Embout de sortie luer-lock (mâle) avec ou sans prolongateur
- Prendre en compte le volume résiduel

- Composition

- Polycarbonate & Polystyrène (boîtier)
- Polyamide 6-6 & ester de cellulose (membrane hydrophile)
- Polytétrafluoroéthylène (membrane hydrophobe)

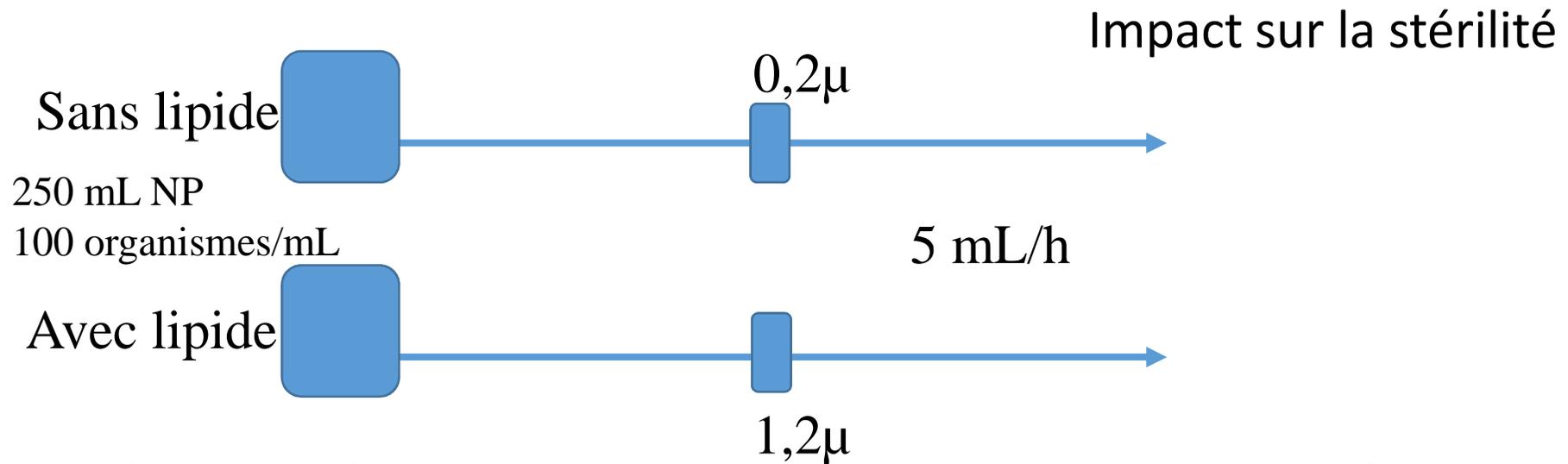


# Filtres terminaux à perfusion



# 3 questions

- Impact de la filtration en termes de stérilité ?
- Impact de la filtration en termes de rétention de particules (en général et dans le cas de la nutrition parentérale) ?
- Impact de la filtration sur la nutrition parentérale :
  - en termes de rétention de nutriments ?
  - sur l'émulsion lipidique ?



- Observation à  $T_0, T_6, T_{24}, T_{48}, T_{72}$  ; croissance des germes avant le filtre
- à 0,2  $\mu\text{m}$  : Réduction de la charge microbienne post filtre ( $p < 0,001$ )
  - 1 colonie post filtre de *Staphylococcus* et de *E. coli*
- à 1,2  $\mu\text{m}$  :
  - Rétention des *Candida* sur filtres
    - Dimension de 3 à 6  $\mu\text{m}$
  - Passage des 2 types de bactérie
  - Réduction du nombre de bactérie ( $p < 0,001$ ) :
    - 80 % *Staphylococcus*
    - 72% *E. coli*
  - Rétention de *Malassezia furfur* au moins 48 h

## The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants

RA van Lingen<sup>1</sup>, W Baerts<sup>1</sup>, ACM Marquering<sup>1</sup> and GJHM Ruijs<sup>2</sup>

*Department of Paediatrics Princess Amalia<sup>1</sup>, Division of Neonatology<sup>2</sup> and Laboratory for Medical Microbiology and Infectious Diseases, Isala Clinics, Zwolle, The Netherlands*

- Etude prospective contrôlée randomisée monocentrique chez le nouveau né avec utilisation d'un cathéter central
- Changement des lignes tous les 4 jours dans groupe Filtre vs tous les jours dans le groupe contrôle
- N=44 pts avec Filtre 0,2 µm vs 44 sans filtre

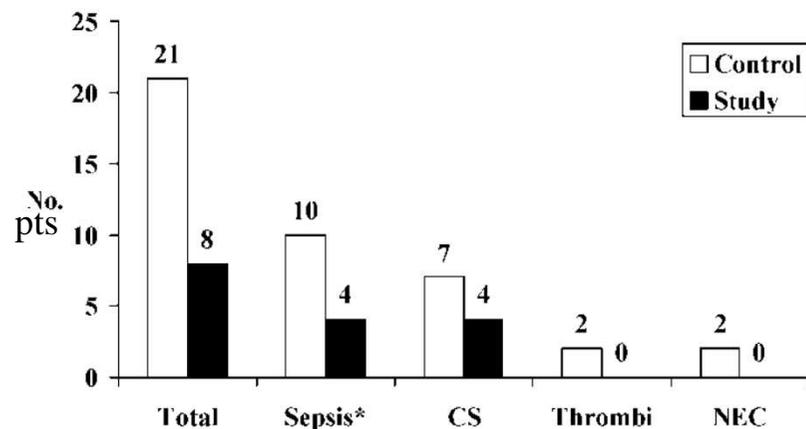


Fig. 1. Major complications. CS: clinical sepsis; NEC: necrotizing enterocolitis; \* blood-culture positive.

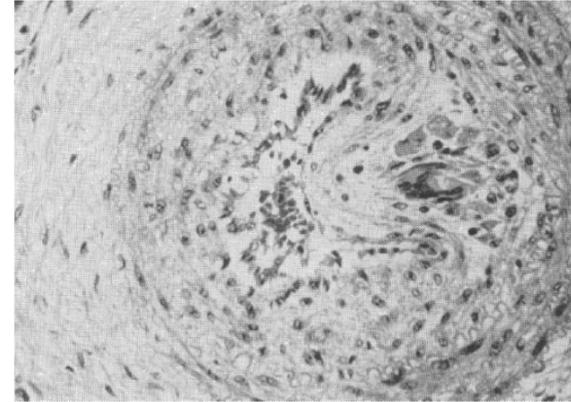
Table 2. Costs/infant with or without filter (in €).

	Study group with filter	Control group without filter
i.v. line	$8 \times 0.54 = 4.32$	$32 \times 0.54 = 17.28$
Filter	$2 \times = 16.00$	
3-way stopcock	$6 \times 0.54 = 3.24$	$24 \times 0.54 = 12.96$
Stopper	$2 \times 0.13 = 0.26$	$8 \times 0.13 = 1.04$
Disposables costs	€23.82	€31.28
Including nursing time	€13.62	€54.47
Total costs	€37.44	€85.75

# Impact sur les particules

- Exposition de l'ordre d'un million de particules (non visibles) par jour en soins intensifs
- Sources multiples lors de la préparation et de l'administration
- Risque clinique
  - Syndrome de réponse systémique inflammatoire (SIRS)
  - Blocage mécanique des vaisseaux
  - Granulomes pulmonaires

# Faisceaux d'indices ...

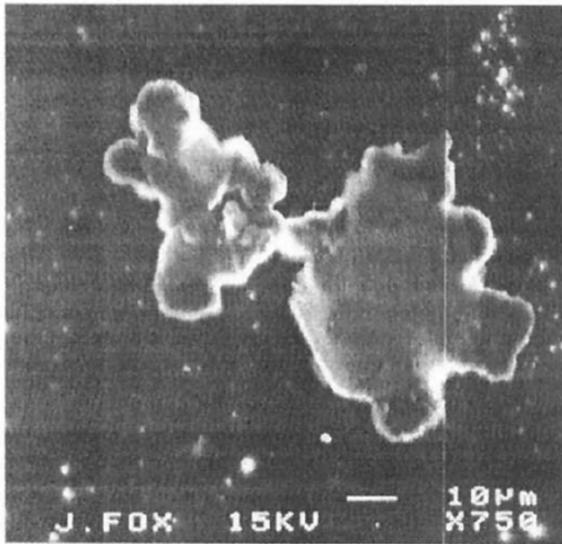


- Autopsie chez 2 enfants : granulomes pulmonaires étendus avec artérite, hypertension artérielle pulmonaire, parmi 41 enfants ayant reçu une nutrition parentérale
- Estimation de 37000 particules liée à la NP chez l'enfant entre 2 et 100  $\mu\text{m}$

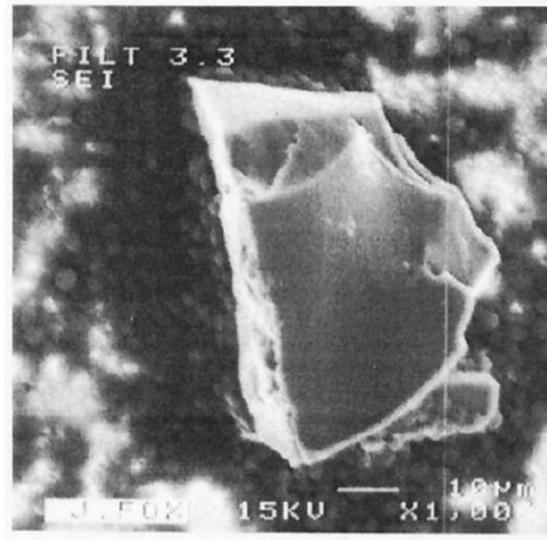
*Puntis JW, Arch Dis Child 1992*

- 2 décès et 2 syndromes de détresse respiratoire liés à la perfusion de nutrition parentérale ternaire dans un établissement fabriqué par automate
  - Parmi les recommandations : filtrer en ligne

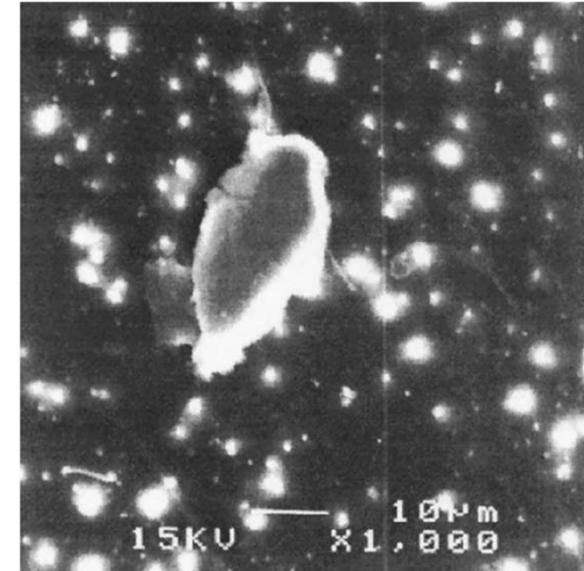
*Hazards of Precipitation Associated With Parenteral Nutrition. FDA 1994*



Issu d'une NPT adulte  
O, Mg, Si



O, Al, Mg, Si  
Verre ?

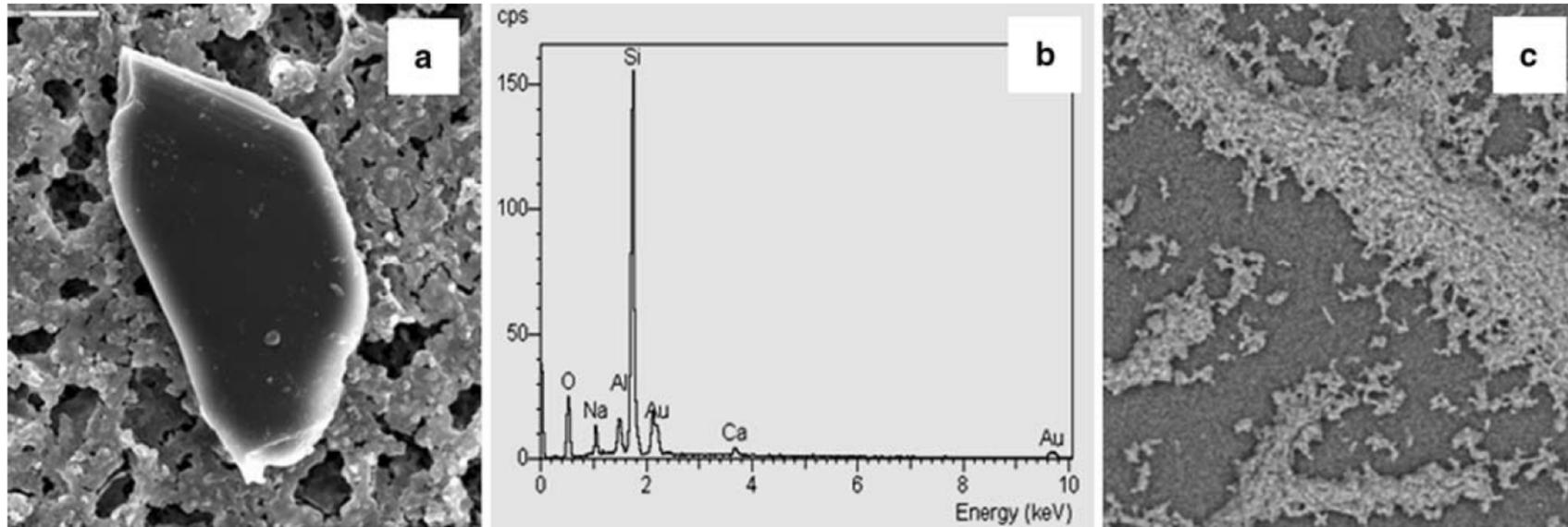


Plastique ?

Analyse particulière de mélanges de nutrition parentérale  
Davantage de contamination des mélanges destinés à la pédiatrie

## Analyse de 25 filtres 0,2 $\mu\text{m}$ en pédiatrie

Sur le filtre : 550 particules entre 5 et 100  $\mu\text{m}$  vs 45,6 particules si inutilisé



Après injections multiples de médicaments  
Particules de 20x40  $\mu\text{m}$

Après perfusion d'une NP  
Conglomérats avec éléments  
C, Na, Cl, K, Se, Si et P  
Conglomérats dans 50% des  
filtres

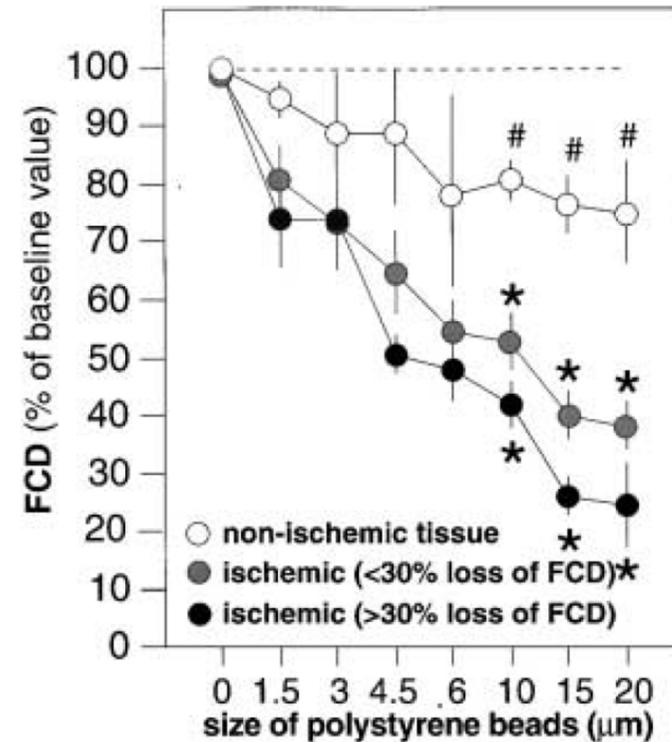
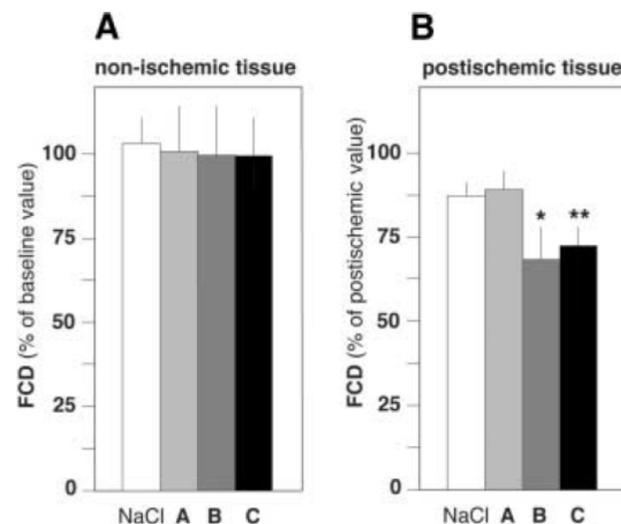
Modification de la régulation des cytokines

# Quel effet de ces particules sur des tissus ischémiés ?

- Comparaison de l'effet d'antibiotiques de charge particulaire différente sur des modèles de tissus ischémiés

	Antibiotic		
	A (Claforan)	B (Cefantral)	C (Taxim)
HIAC (no. of particles)			
> 2 $\mu\text{m}$	539	16,728	17,362
> 10 $\mu\text{m}$	12	87	152
> 25 $\mu\text{m}$	1	10	13
Filter (no. of particles)			
> 25 $\mu\text{m}$	3	32	80
50–100 $\mu\text{m}$	1	9	16
> 100 $\mu\text{m}$	0	2	7

% Densité  
capillaires  
fonctionnels



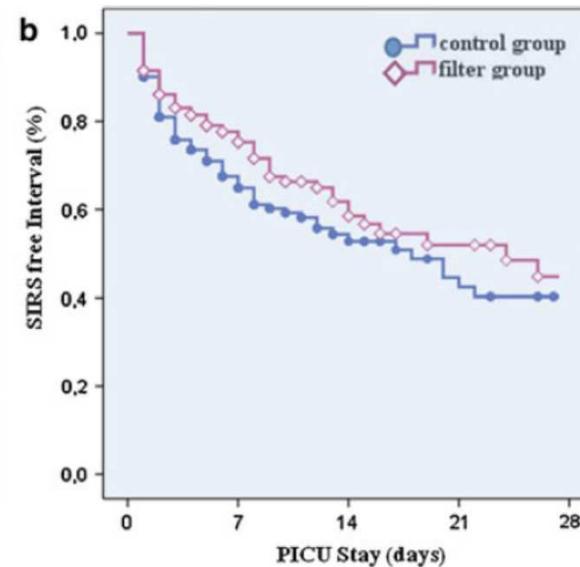
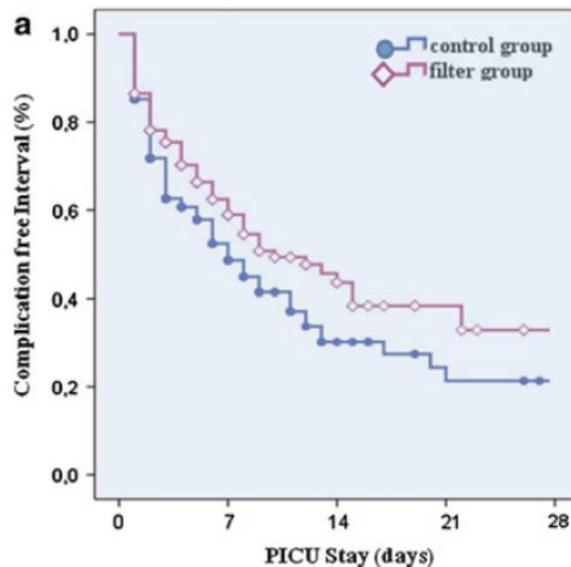
Thomas Jack  
Martin Boehne  
Bernadette E. Brent  
Ludwig Hoy  
Harald Köditz  
Armin Wessel  
Michael Sasse

## **In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial**

- Patients de moins de 18 ans : éligibles pour inclusion
- Groupe filtre (n=401) vs groupe contrôle (n=406)
- Objectif principal : taux de complication globale des événements majeurs, incluant :
  - Incidence de SIRS
  - Sepsis
  - Thrombose
  - Insuffisance hépatique aiguë
  - SDRA
  - Insuffisance rénale aiguë
  - Insuffisance circulatoire
- Objectifs secondaires :
  - Temps de séjour en soins intensifs,
  - Durée de la ventilation mécanique

# Résultats

Characteristics	Control group (n = 406)	Filter group (n = 401)	P value <sup>a</sup>	95 % Confidence interval
<b>Primary objectives (n)</b>				
Complications (overall)	166	124	0.003	0.484–0.865
Adjusted to PIM II			0.011	0.502–0.914
SIRS	123	90	0.011	0.485–0.913
Adjusted to PIM II			0.026	0.500–0.958
Sepsis	27	20	0.313	0.406–1.337
Circulatory failure	60	57	0.593	0.604–1.334
ARDS	35	22	0.082	0.354–1.069
Acute renal failure	16	14	0.736	0.425–1.831
Acute liver failure	9	7	0.631	0.289–2.125
Thrombosis	11	6	0.230	0.200–1.489
<b>Secondary objectives</b>				
Mortality (n)	27	16	0.093	0.309–1.100
Length of stay (days) <sup>b</sup>	3.89 (2.96–4.81)	2.98 (2.33–3.63)	0.025	
Duration of mechanical ventilation (h) <sup>b</sup>	14.0 (5.6–22.4)	11.0 (7.1–14.9)	0.028	



# Résultats

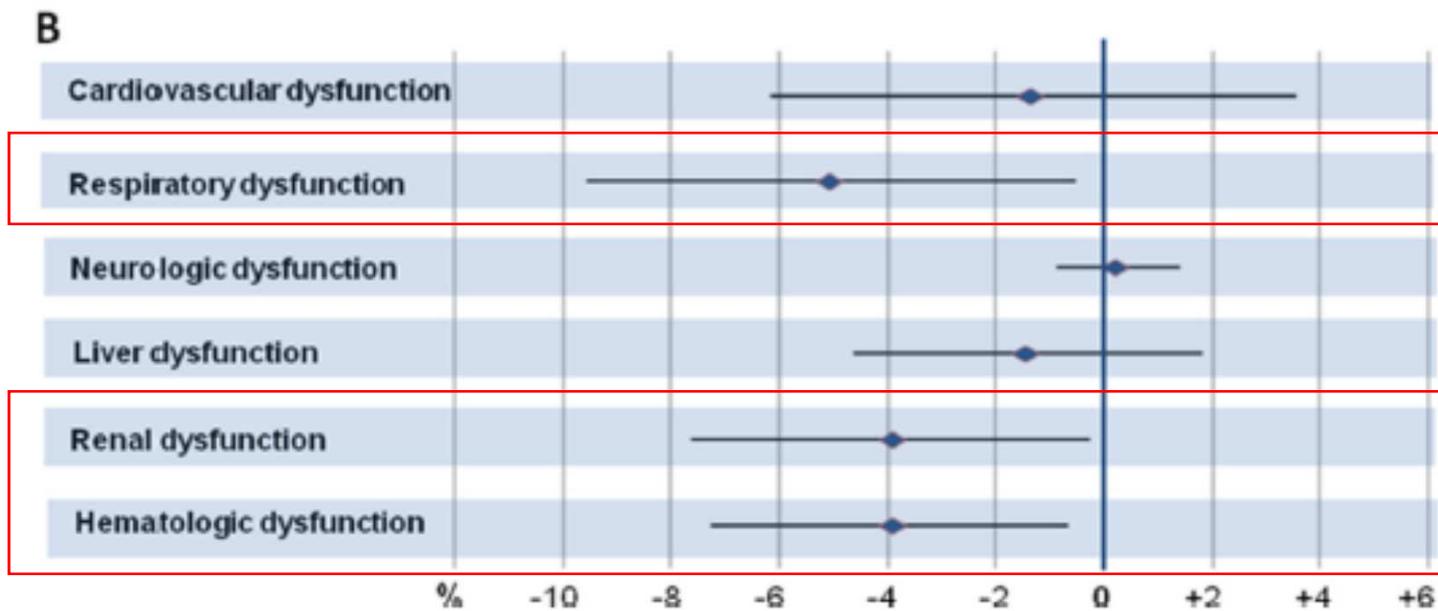
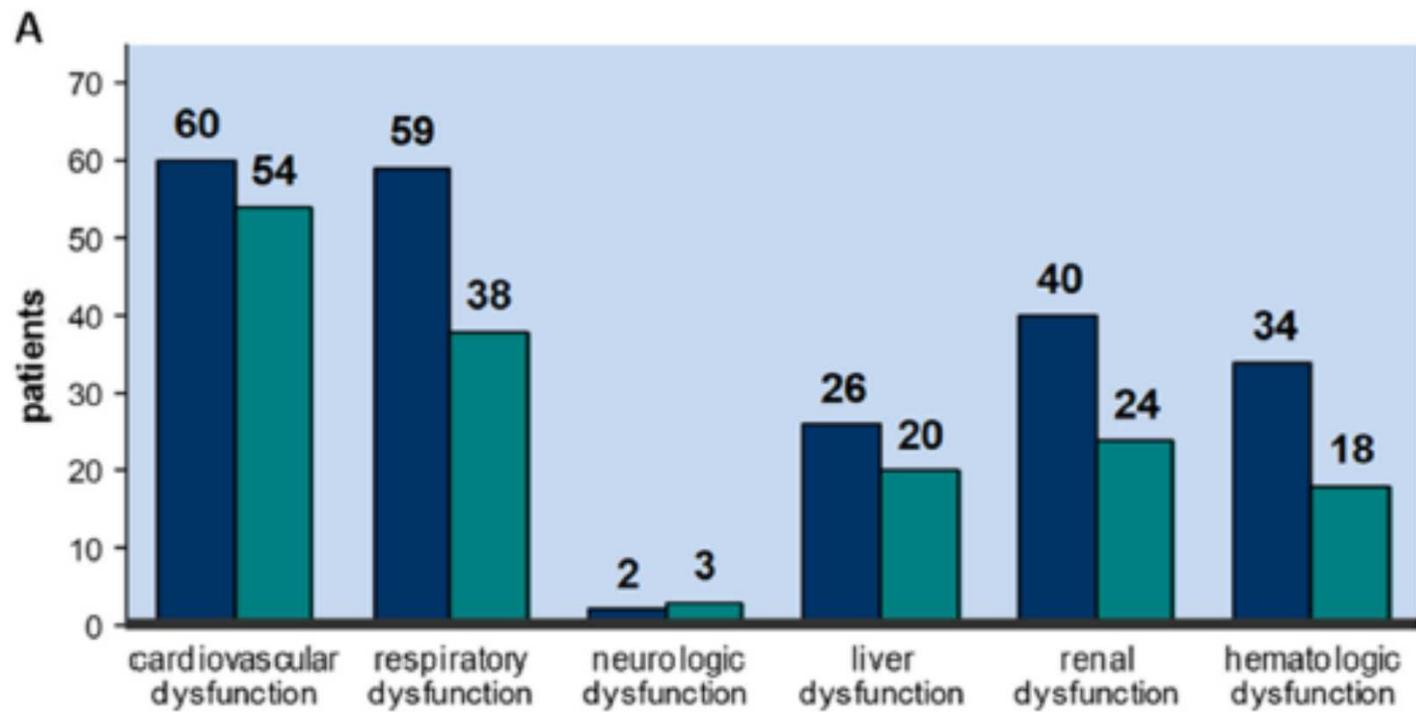
Characteristics	Control group ( <i>n</i> = 406)	Filter group ( <i>n</i> = 401)	<i>P</i> value <sup>a</sup>	95 % Confidence interval
Primary objectives ( <i>n</i> )				
Complications (overall)	166	124	0.003	0.484–0.865
Adjusted to PIM II			0.011	0.502–0.914
SIRS	123	90	0.011	0.485–0.913
Adjusted to PIM II			0.026	0.500–0.958
Sepsis	27	20	0.313	0.406–1.337
Circulatory failure	60	57	0.593	0.604–1.334
ARDS	35	22	0.082	0.354–1.069
Acute renal failure	16	14	0.736	0.425–1.831
Acute liver failure	9	7	0.631	0.289–2.125
Thrombosis	11	6	0.230	0.200–1.489
Secondary objectives				
Mortality ( <i>n</i> )	27	16	0.093	0.309–1.100
Length of stay (days) <sup>b</sup>	3.89 (2.96–4.81)	2.98 (2.33–3.63)	0.025	
Duration of mechanical ventilation (h) <sup>b</sup>	14.0 (5.6–22.4)	11.0 (7.1–14.9)	0.028	

# In-line filtration minimizes organ dysfunction: New aspects from a prospective, randomized, controlled trial

Martin Boehne, Thomas Jack\*, Harald Köditz, Kathrin Seidemann, Florian Schmidt, Michaela Abura,  
Harald Bertram and Michael Sasse

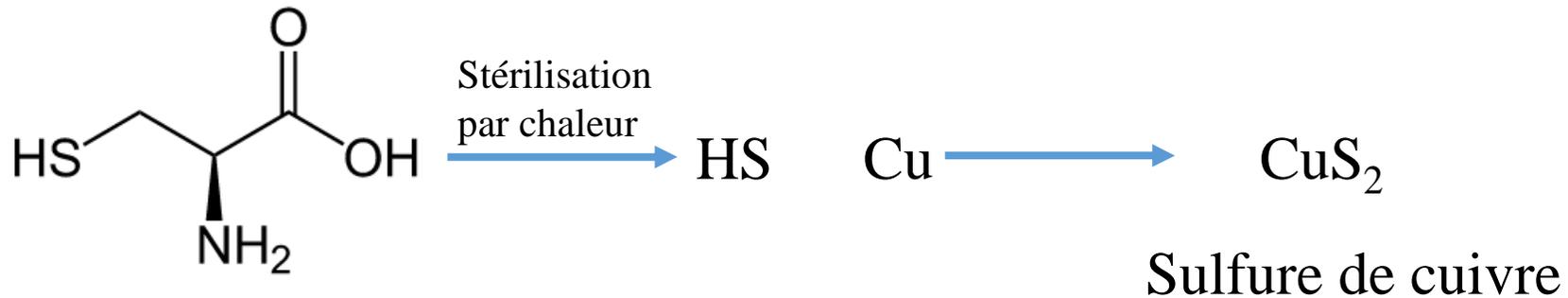
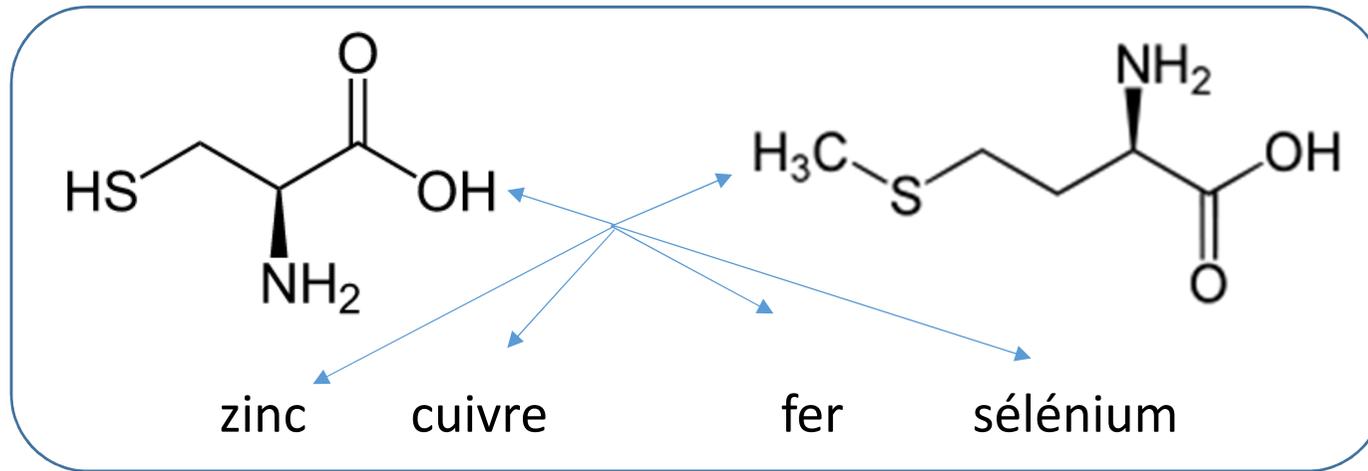
Mêmes données issues de l'essai HANOVRE-1  
Évaluation de l'occurrence d'une dysfonction :

- cardiovasculaire,
- respiratoire,
- neurologique,
- hématologique,
- rénal et
- hépatique



# Quelles réactions potentielles pouvant générer une coloration du filtre lors de l'administration d'un mélange binaire ?

- Réactions redox décrits entre éléments trace et acides aminés

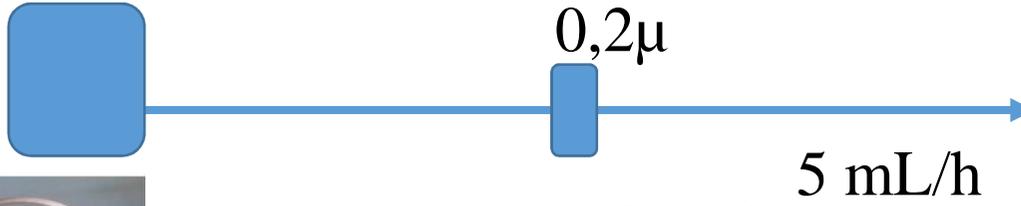


- Réaction de Maillard : acides aminés et sucres réducteurs

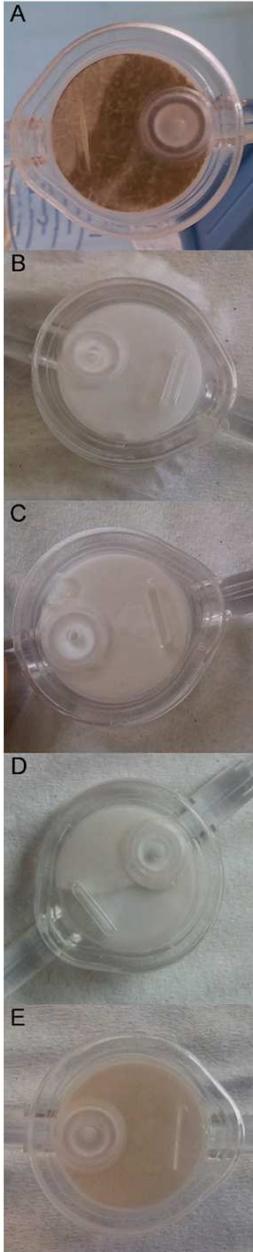
Allwood MC, Nutrition 1998 : 697-706

Thibault M, Can J Hosp Pharm 2014 : 160-164

Allwood MC, Clin Nutr 1998 : 223-6



Maintien en place 72h



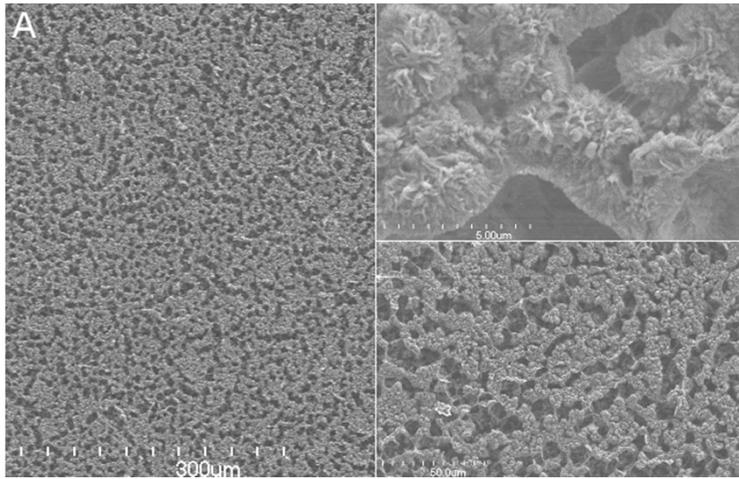
Mélange de nutrition binaire

Mélange de nutrition binaire sans acide aminé

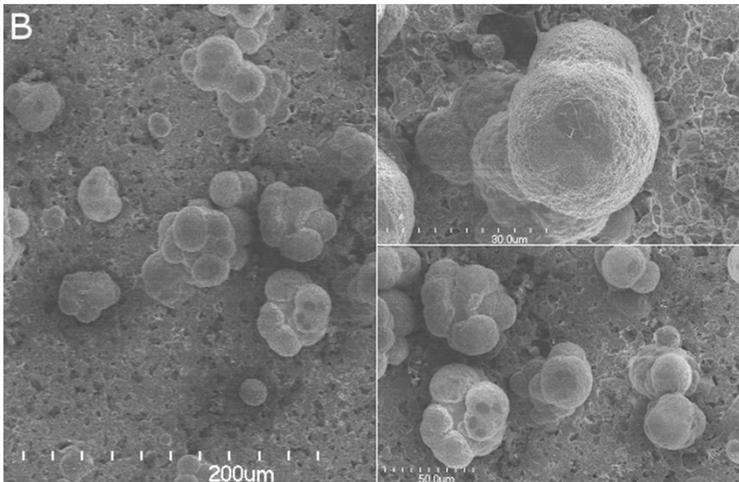
G50% et acides aminés

G50%, héparine et acides aminés

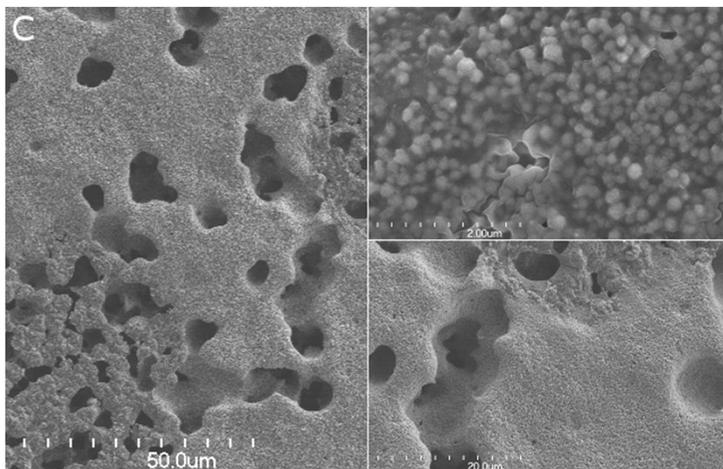
Acides aminés et éléments trace



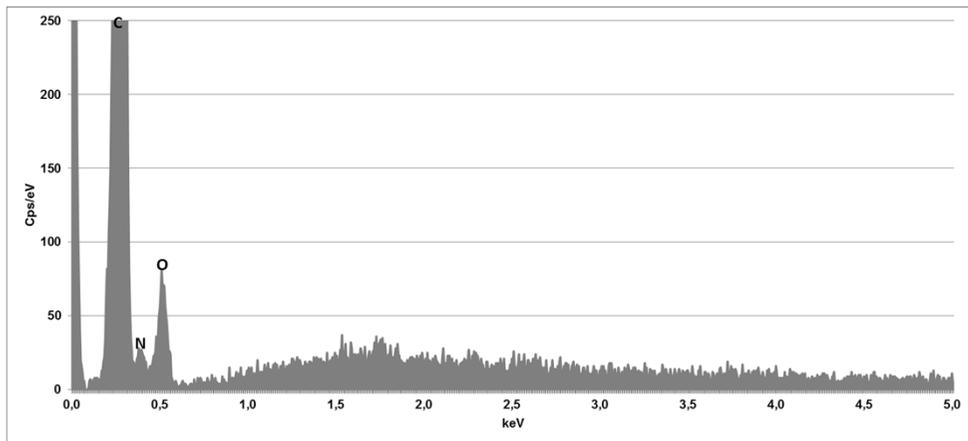
Filtre non utilisé



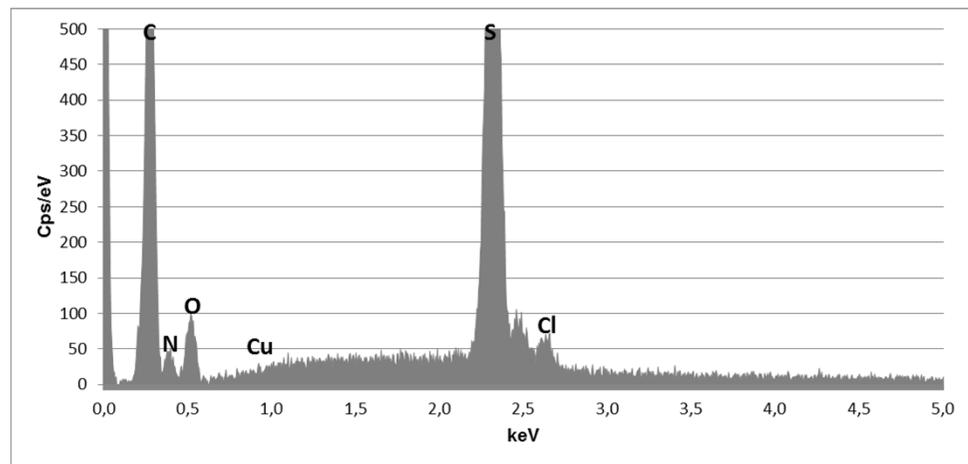
Après perfusion d'un mélange avec acides aminés et éléments trace



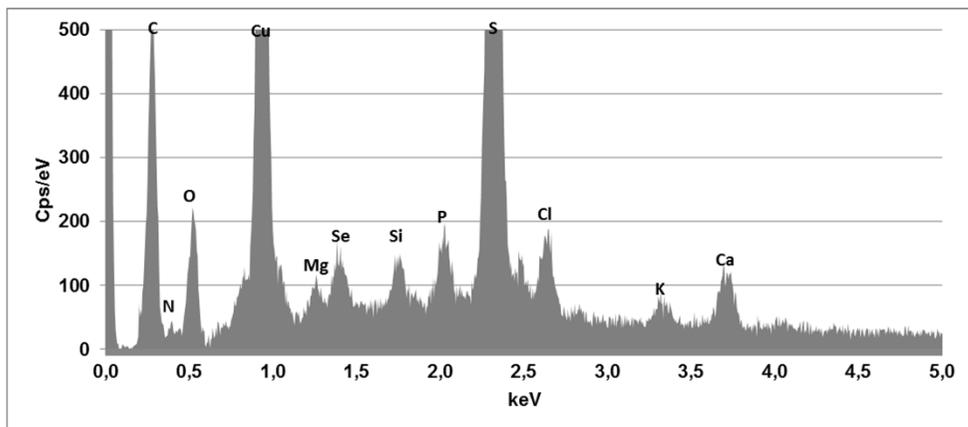
Après perfusion de mélanges conventionnels



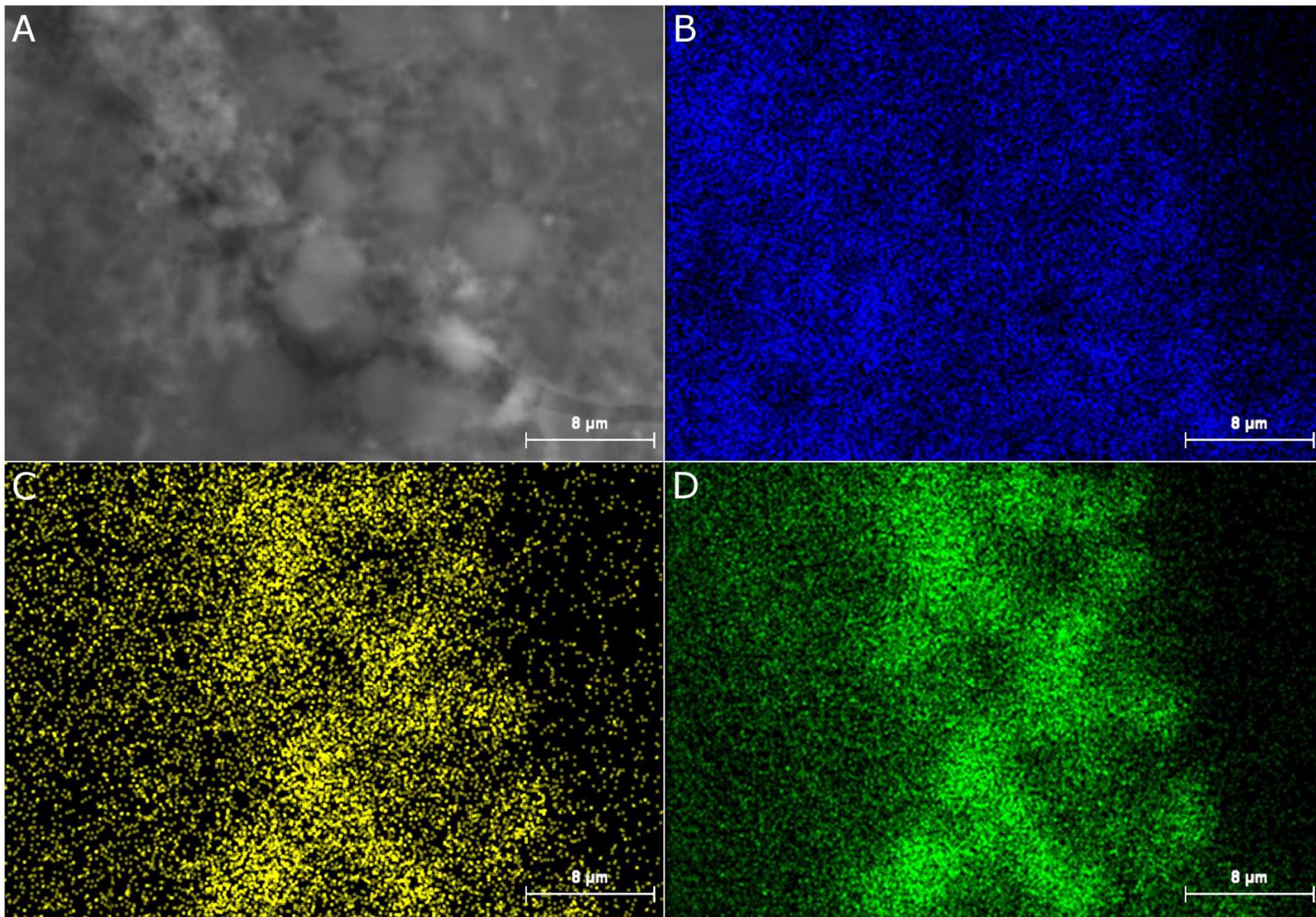
Filtre non utilisé



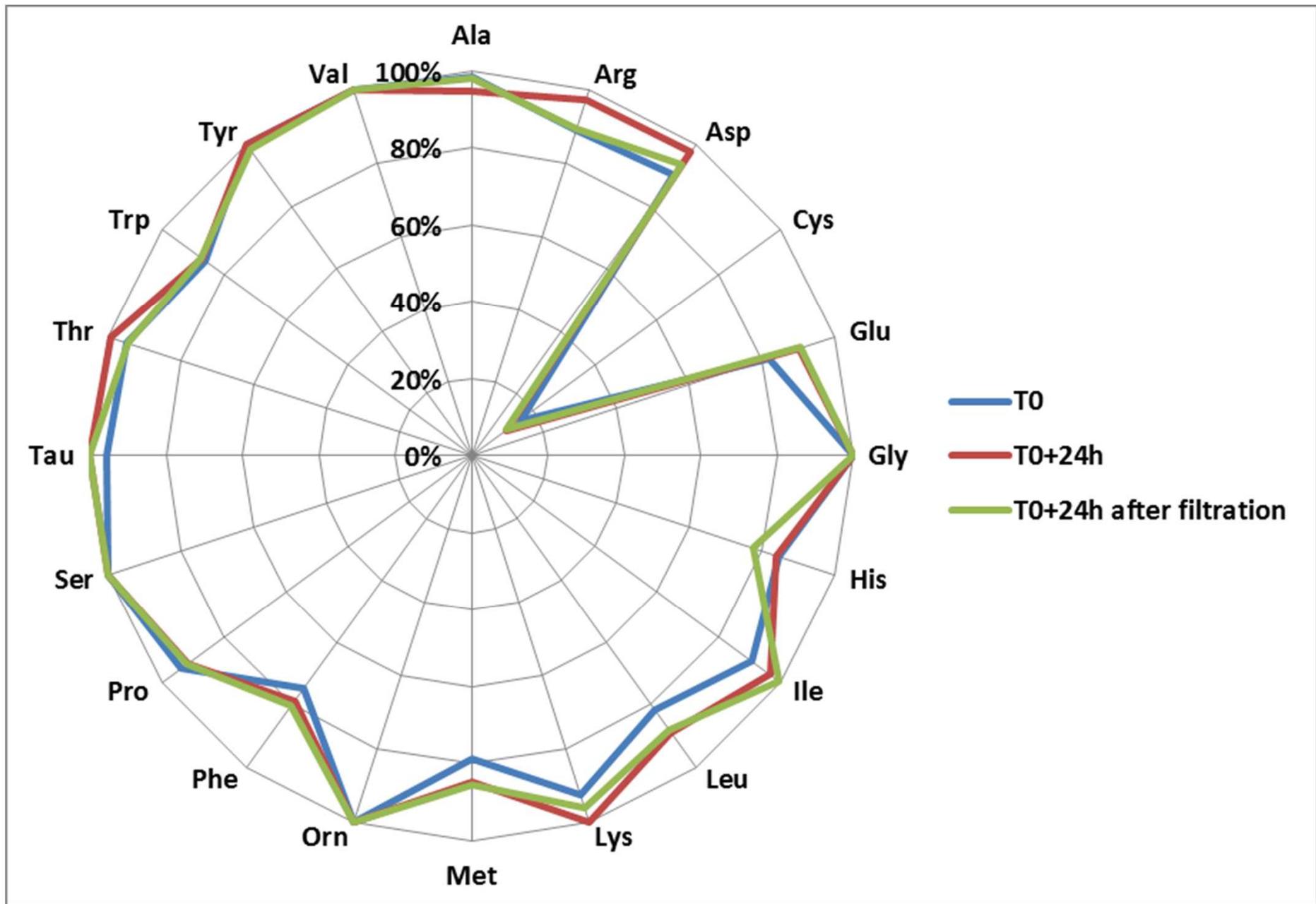
Après perfusion d'un mélange avec acides aminés et éléments trace

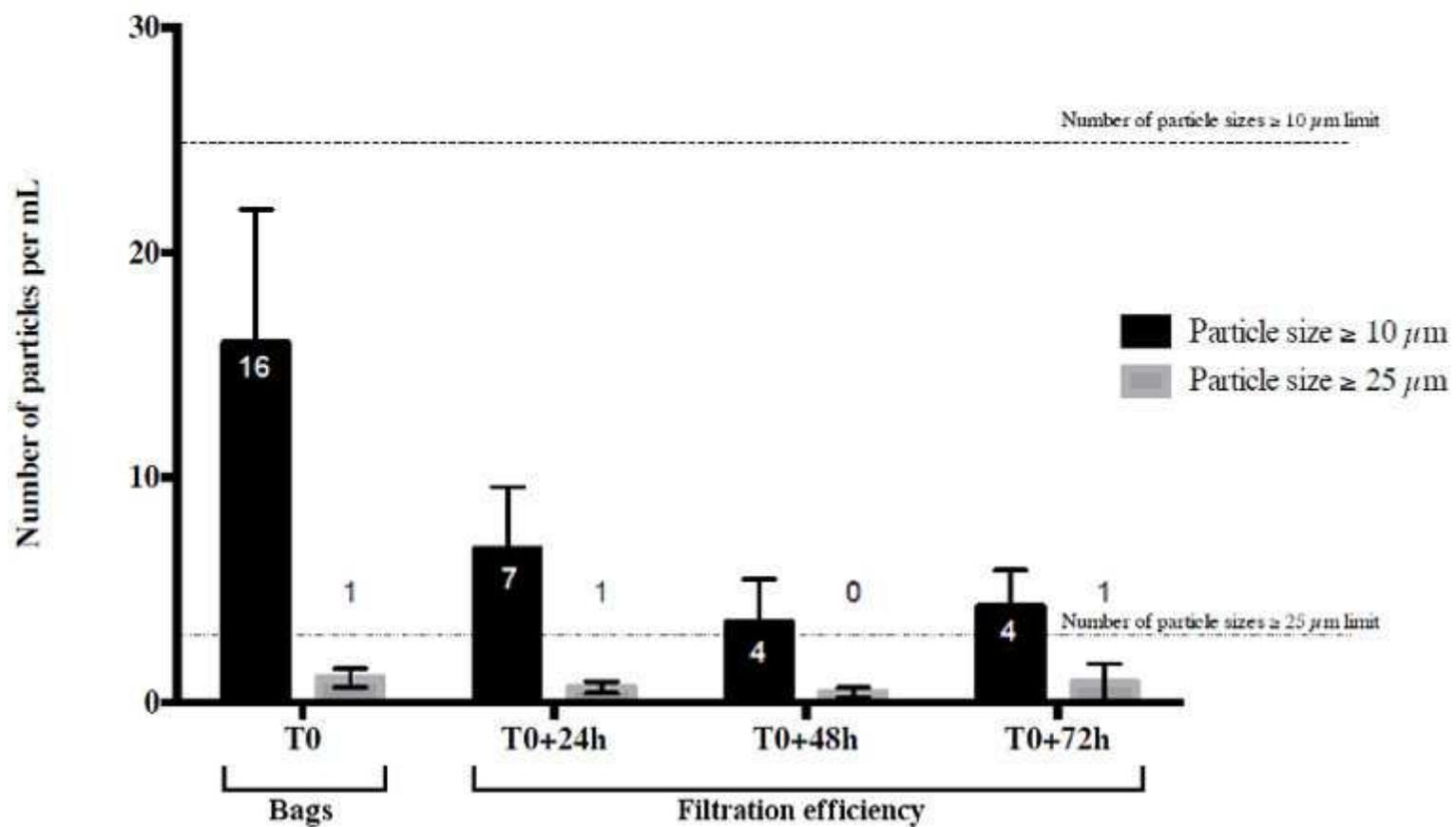


Après perfusion de mélanges conventionnels



Foinard A, Perez M. et al. JPEN en cours de révision





# Et l'émulsion lipidique ?

- Simulation *in vitro* de perfusion de mélanges « instables » de NPT pendant 24h
- Analyse pré- et post- filtre de 1,2  $\mu\text{m}$ 
  - Réduction efficace des globules  $> 5\mu\text{m}$  et  $>1,75\mu\text{m}$
  - Pas de signe de déstabilisation des plus petits globules

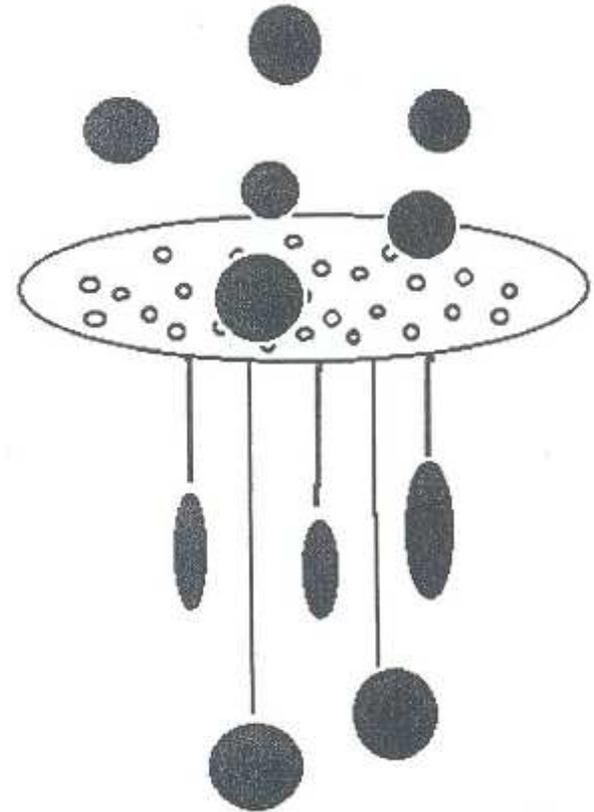


FIG. 1. Conceptual passage of enlarged lipid droplets in excess of pore size under pressurized infusion. As LD size increases through coalescence, the rigidity of the monomolecular film diminishes, producing a more flexible film that allows distortion of fat globules under pressures approximating 10 PSI, thus facilitating the passage of droplets through a pore size a fraction of their dimension.

# Chez le nouveau né

- Revue Cochrane en 2006, remise à jour en 2011
  - **“Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates”**
  - 704 nouveaux nés provenant de 4 études
- Conclusion des auteurs

“There is insufficient evidence to recommend the use of intravenous in-line filters to prevent morbidity and mortality in neonates.”

« Il n’y a pas de preuve suffisante pour recommander l’utilisation de filtres en lignes, pour prévenir la morbidité et la mortalité chez les nouveaux-nés »

---

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Mortality	2	530	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.87 [0.52, 1.47]
2 Proven Septicaemia	2	530	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.86 [0.59, 1.27]
3 Localised Phlebitis	3	641	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.22 [0.40, 3.77]
4 Suspected Septicaemia	1	88	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.57 [0.18, 1.81]
5 Localised Thrombi	1	88	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.2 [0.01, 4.05]
6 Proven Necrotizing Enterocolitis	1	88	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.2 [0.01, 4.05]

---

- Référentiels réalisés avant les études de T. Jack

# Filtres en pédiatrie en général

access chapter). The use of terminal in-line filters reduces the risk of debris entering the CVC and should be used for all PN fluids ((10) (LOE 4); (11) (LOE 4)). Occlusion of in-line filters should be investigated and the problem addressed, rather than just replacing the line and filter.

## *Recommendations*

- Terminal in-line filters should be used for all PN fluids. **GOR D**
- Occlusion of in-line filters should be investigated. **GOR D**

Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). Complications. JPGN 2005

41:S76-S84

Réf 11 : Elliott TS J Hosp Infect 1994

Réf 11 : Bethune Nutrition 2001

# Filtres en pédiatrie à domicile

## *Recommendations*

- Filters should be used to avoid the risk of precipitates/particulates. **GOR C**

## **Filters**

The importance of filtration to reduce the risk of precipitates reaching the patient has been emphasized ((22) (LOE 3); (23) (LOE 2++)). Filters should be 1.2  $\mu\text{m}$  air-eliminating filters when an all-in-one, lipid-containing formula is delivered, in contrast to 0.22  $\mu\text{m}$  air-eliminating filters usable for non-lipid-containing PN.

Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). Home Parenteral Nutrition in

Children. JPGN 2005 41:S76-S84

Réf 22 : Driscoll JPEN 1996

Réf 23 : Bethune Nutrition 2001

# Fiche de bon usage Europharmat

 	Commission technique Europharmat	Date de réactualisation : 12/10/2007
	Fiche Bon Usage	
	<b>Nutrition Entérale et Parentérale</b>	
<b>Filtre terminal pour perfusion de nutrition parentérale</b>		

C'est la description méthodique et chronologique des opérations successives à effectuer pour le bon usage du produit.

Domaine d'application	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutrition parentérale</li> <li>- Perfusion</li> </ul>	
Définition-abréviations	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dispositif accessoire destiné à être inséré après la tubulure de perfusion à des fins de filtration du mélange nutritif. <i>Cette fiche de bon usage n'a pour objectif que d'évoquer les spécificités des filtres pour perfusion de mélanges nutritifs.</i></li> </ul>	
Abréviations : <ul style="list-style-type: none"> <li>• SFNEP : Société Francophone Nutrition clinique et métabolisme</li> <li>• NP : Nutrition Parentérale</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cladimed : C<sub>54</sub>G402</li> <li>- Classe IIa</li> </ul>	
Référentiels	
Les référentiels réglementaires et normatifs existants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pharmacopée européenne 6.4 « Eau exempte de particules ».</li> <li>- Pharmacopée européenne 6.4 « Méthode de préparation des produits stériles ».</li> </ul>
Les recommandations de la notice d'utilisation du fabricant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiches techniques des fabricants ou distributeurs.</li> </ul>
Les bonnes pratiques de sociétés savantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ESPGHAN, ESPEN. Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;44(suppl):1a-187.</li> <li>- ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26(suppl):45A-4385A.</li> <li>- SFNEP. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Paris: Springer-Verlag, 3<sup>ème</sup> édition.</li> </ul>
Composition et description du produit dans son ensemble	
Présentation - Conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les filtres sont présentés stériles et apyrogènes, en conditionnement unitaire.</li> </ul>
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les matériaux utilisés pour la fabrication des filtres sont réputés compatibles avec les mélanges nutritifs utilisés.</li> <li>- Les mélanges contenant des lipides présentent un potentiel d'extraction élevé de di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) se traduisant par la présence de ce produit en quantité importante dans l'effluent de perfusion. Etant observé les risques associés à la perfusion de ce produit, les dispositifs utilisés pour l'administration des mélanges nutritifs contenant des lipides doivent être exempts de ce type de plastifiant.</li> <li>- Les matériaux les plus fréquemment rencontrés sont : Polycarbonate &amp; Polystyrène (boîtier), Polyamide &amp; ABS (embout), Polyamide 6-6 &amp; ester de cellulose (membrane hydrophile) et Polytétrafluoroéthylène (membrane hydrophobe).</li> </ul>
Données géométriques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le filtre est constitué d'un raccord d'entrée luer-lock (femelle), d'une chambre comprenant 2) un ou plusieurs événements munis d'une membrane hydrophobe (0,2µm) et 2) une membrane hydrophile (0,2µm pour les mélanges de NP en solution aqueuse ou 1,2µm pour les émulsions lipidiques) et enfin un raccord de sortie luer-lock (mâle).</li> </ul>
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtration et Porosité               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les filtres pour perfusion de mélange de NP sont utilisés pour retenir les particules présentes dans le mélange, conséquences de précipitation chimique, des ajouts ou d'instabilité de l'émulsion.</li> <li>• Les filtres 0,2µm qui présentent également des propriétés stérilisantes sont utilisés pour les mélanges de NP en solution aqueuse.</li> <li>• Les filtres 1,2µm sont utilisés pour les émulsions lipidiques.</li> <li>• Élimination de l'air</li> <li>• Les filtres comportent un ou plusieurs événements munis d'une membrane hydrophobe (0,2µm) permettant d'éliminer l'air contenu dans le mélange de NP.</li> </ul> </li> <li>- Pression maximale de résistance du filtre               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les filtres présentent une pression maximale de résistance variable en fonction du mode de perfusion (1 bar pour les perfuseurs par gravité et 2 bars pour les pompes).</li> </ul> </li> </ul>
INDICATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtration terminale de mélanges nutritifs administrés par voie parentérale.</li> <li>- Obligatoire en pédiatrie.</li> </ul>	

# Conclusion

- Sur le plan infectieux : (fausse) sécurité ; l'ajouter a un intérêt encore mal identifié
- Sur le plan particulière :
  - de plus en plus d'intérêt mis en évidence, jour après jour
  - Impact en cas de rétention de nutriments ?

# Merci à...

- Aurélie Foinard, Pharmacien assistante spécialiste
- Maxime Perez, Interne en pharmacie
- Pr Bertrand Décaudin, Pharmacien PU-PH
- Pr Pascal Odou, Pharmacien PU-PH

