

Université de Poitiers  
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2021

Thèse n°

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(Arrêté du 17 juillet 1987)  
et

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE  
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement  
le 18 octobre 2021 à POITIERS  
par Monsieur JORDY Arnaud

Bon usage des antibiothérapies intraveineuses à domicile : sécurisation et optimisation du parcours des patients

Composition du jury :

Président : Monsieur Antoine DUPUIS, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

Membres :

- Monsieur Guillaume BINSON, Pharmacien, Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

- Madame Astrid BACLE, Pharmacien, Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Rennes

- Madame France CAZENAVE-ROBLOT, Médecin, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

Directeur de thèse :

Madame Pauline LAZARO, Pharmacien, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers



Université de Poitiers  
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2021

Thèse n°

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(Arrêté du 17 juillet 1987)  
et

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE  
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement  
le 18 octobre 2021 à POITIERS  
par Monsieur JORDY Arnaud

Bon usage des antibiothérapies intraveineuses à domicile : sécurisation et optimisation du parcours des patients

Composition du jury :

Président : Monsieur Antoine DUPUIS, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

Membres :

- Monsieur Guillaume BINSON, Pharmacien, Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

- Madame Astrid BACLE, Pharmacien, Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Rennes

- Madame France CAZENAVE-ROBLOT, Médecin, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

Directeur de thèse :

Madame Pauline LAZARO, Pharmacien, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

*Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers*

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENS Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, oncologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive (retraite au 01/01/2022)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile (retraite au 01/11/2021)
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses

- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (retraite au 01/12/2021)
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

*Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers*

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an jusqu'à fin octobre 2021)
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie (en mission 1 an a/c du 12/07/2021)
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

*Professeur des universités*

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

*Professeur des universités de médecine générale*

- BINDER Philippe

**Professeur associé des universités des disciplines médicales**

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

**Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales**

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

**Professeurs associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

**Enseignant d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

**Professeurs émérites**

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie : hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires

- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARRILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

# REMERCIEMENTS

***A Mr Antoine DUPUIS, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers,***

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de m'avoir accompagné tout au long de ces quatre années aussi bien en tant que responsable pédagogique qu'en tant que Pharmacien Hospitalier.

***A Mme Pauline LAZARO, Praticien Hospitalier à la pharmacie du CHU de Poitiers,***

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir encadré pour le traiter. Merci de m'avoir accompagné dans la fin de cet internat et de m'avoir appris autant de choses sur les antibiotiques et la pharmacie clinique en général.

***A Mr Guillaume BINSON, Maitre de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers,***

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et m'avoir encadré avec Pauline. Merci pour ton expertise ainsi que toutes les connaissances que tu m'as apportées au cours de mes stages au préparatoire. Ces connaissances m'ont motivé à entreprendre ce travail de thèse.

***A Mme Astrid BACLE, Maitre de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Rennes,***

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

***A Mme France CAZENAVE-ROBLOT, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers,***

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Vos connaissances sur les anti-infectieux rend votre expertise primordiale.

***Aux Pharmaciens du CHU de Poitiers, du CH de Châtellerauld et du CH de La Rochelle,***

Pour toutes les connaissances qu'ils m'ont apportées durant ces quatre années. J'espère avoir gardé le meilleur de tout ce que vous m'avez appris.

***Aux préparateurs du CHU de Poitiers, du CH de Châtellerauld et du CH de La Rochelle,***

Pour m'avoir accordé leur confiance et m'avoir permis de travailler dans des conditions chaleureuses. En particulier au cours de mes stages en pharmacotechnie.

***A Jaufret,***

Pour m'avoir autant aidé pour la réalisation de ce site internet. Sans toi le travail que je rends aujourd'hui n'aurait jamais pu être aussi abouti. Pour toutes les heures passées, je te dis un grand merci.

***Aux juristes du CHU de Poitiers,***

Pour m'avoir aidé dans la réalisation des Conditions Générales d'Utilisation du site.

***A tous les internes que j'ai rencontrés***

Vous m'avez permis de passer quatre années magnifiques. Riches en émotions, en rires et en souvenirs.

***A mes amis de la faculté de pharmacie Alexandre, Gokhan et Maximin,***

Pour tous ces bons souvenirs et pour le soutien que vous avez pu m'apporter pendant toutes ces années de fac.

***A mon acolyte Brad,***

Rencontré au pied d'un mur d'escalade, nous n'avons cessé de gravir les étapes ensemble sans jamais lâcher. Tu es et resteras un ami en qui j'aurais toujours une entière confiance.

***A mes parents,***

Pour m'avoir toujours accompagné et soutenu dans la réalisation de mes projets. J'en suis là aussi grâce à vous. Merci

***A Manon & Agathe,***

Une sœur exemplaire et une filleule adorable. Merci Manon pour toutes ces fois où tu as veillé sur moi, surtout dans mes premières années de fac. Pour tous les moments que nous avons partagés et pour tous ceux qui restent à venir.

***A Carine,***

Pour l'amour que tu m'as toujours donné et qui n'a jamais faibli malgré la distance et les années. Pour le soutien que tu m'as toujours apporté dans les moments difficiles. Pour le magnifique cadeau que tu m'as fait le 03 août 2020.

***A Candice,***

Pour la force que tu me donnes chaque matin au réveil, pour le bonheur que tu m'apportes à chaque moment que je peux partager avec toi, pour avoir donné encore plus de sens à ma vie.

# SOMMAIRE

---

<i>REMERCIEMENTS</i> .....	7
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i> .....	11
<i>INDEX DES FIGURES</i> .....	12
<i>INDEX DES TABLEAUX</i> .....	13
<i>INDEX DES ANNEXES</i> .....	14
<i>INTRODUCTION</i> .....	16
<i>Partie 1 : Méthode d'analyse critique des données de stabilité issues de la littérature</i> .....	21
A. Généralités .....	21
B. Les référentiels .....	22
C. Définition des critères primordiaux dans une méthode indicatrice de stabilité.....	22
D. Analyse des critères permettant la validation de la méthode .....	24
E. Définition d'un produit considéré stable .....	25
F. Evaluation de la pertinence des données .....	26
G. Etude des données .....	26
<i>Partie 2 : Critères à prendre en compte pour un parcours optimisé</i> .....	28
1. Le statut de dispensation .....	28
2. Les modalités de perfusion .....	29
3. La Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD).....	29
A. La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :.....	30
B. La dose de charge :.....	30
C. Le risque d'effets indésirables :.....	31
4. Les dispositifs de perfusion .....	31
A. Les dispositifs d'administration électriques.....	31
B. Les dispositifs d'administration non électriques.....	33
<i>Partie 3 : Application de la démarche</i> .....	36
1. Sélection des informations :.....	36
2. Mise en application .....	42
<i>Discussion – Conclusion</i> .....	48

1. Intérêts du site dans le bon usage des antibiotiques.....	48
A. Enjeux sanitaires du bon usage .....	49
B. Enjeux économiques du bon usage.....	50
C. Enjeux médicaux du bon usage .....	51
2. Les limites du site internet .....	52
A. La maitrise informatique : .....	52
B. La non-interprétabilité des propos :.....	52
C. La protection juridique : .....	53
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	<i>55</i>
<i>RESUME</i> .....	<i>107</i>
<i>SERMENT DE GALIEN</i> .....	<i>108</i>

# LISTE DES ABREVIATIONS

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**BMR** : Bactérie MultiRésistante

**CAQES** : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des soins

**CGU** : Conditions Générales d'Utilisation

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**DAD** : Diode Array Detector (Détecteur à Barette de Diode)

**DM** : Dispositifs Médicaux

**FDA** : Food and Drug Administration

**FHF** : Fédération Hospitalière de France

**HAD** : Hospitalisation A Domicile

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HPLC** : High-Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide à Haute Performance)

**ICH** : International Council for Harmonisation

**IDE** : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

**INRS** : Institut National de Recherche et de Sécurité

**IVD/ IVL** : Intraveineuse Directe / Intraveineuse Lente

**LCA** : Lecture Critique d'Article

**MS** : Mass Spectrometry (Spectromètre de Masse)

**PCA** : Patient Controlled Analgesia (Analgésie contrôlée par le patient)

**PCT** : Purity Check Test (Test de contrôle de pureté)

**PK/PD** : Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

**PO** : Per Os

**PSE** : Pousse Seringue Electrique

**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur

**SARM** : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

**SFAR** : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

**SPILF** : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

# INDEX DES FIGURES

<i>Figure 1 : Echelle de cotation des articles</i> .....	26
<i>Figure 2 : Page de garde du site internet</i> .....	42
<i>Figure 3 : Page de choix de l'antibiotique</i> .....	43
<i>Figure 4 : Exemple d'un arbre décisionnel</i> .....	44
<i>Figure 5 : Onglet bibliographie du site internet</i> .....	45
<i>Figure 6 : Onglet connexion du site internet</i> .....	45
<i>Figure 7 : Onglet contact du site internet</i> .....	46

# INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Synthèse des avantages/inconvénients des DM</i> .....	35
<i>Tableau 2 : Répartition des molécules analysées</i> .....	38
<i>Tableau 3 : Répartition des molécules selon leurs notes 1/2</i> .....	39
<i>Tableau 4 : Répartition des molécules selon leurs notes 2/2</i> .....	39
<i>Tableau 5 : Répartition des molécules selon leur lieu de dispensation</i> .....	40
<i>Tableau 6 : Répartition des molécules selon leur type d'administration</i> .....	41
<i>Tableau 7 : Raison de l'administration discontinuée</i> .....	41
<i>Tableau 8 : Répartition des molécules selon leur stabilité</i> .....	42

# INDEX DES ANNEXES

<i>Annexe n°1 : Algorithme d'aide à la décision d'orientation des patients en HAD.....</i>	<i>61</i>
<i>Annexe n°2 : Grille de cotation des articles à noter A et A-.....</i>	<i>62</i>
<i>Annexe n°3 : Grille de cotation des articles à noter B et B-.....</i>	<i>63</i>
<i>Annexe n°4 : Grille de cotation des articles à noter C et D.....</i>	<i>64</i>
<i>Annexe n°5 : LCA Amoxicilline .....</i>	<i>65</i>
<i>Annexe n°6 : LCA Amoxicilline – Acide Clavulanique.....</i>	<i>66</i>
<i>Annexe n°7 : LCA Aztreonam n°1 .....</i>	<i>67</i>
<i>Annexe n°8 : LCA Aztreonam n°2 .....</i>	<i>68</i>
<i>Annexe n°9 : LCA Aztreonam n°3 .....</i>	<i>69</i>
<i>Annexe n°10 : LCA Aztreonam N°4.....</i>	<i>70</i>
<i>Annexe n°11 : LCA Pénicilline G.....</i>	<i>71</i>
<i>Annexe n°12 : LCA Céfazoline n°1.....</i>	<i>72</i>
<i>Annexe n°13 : LCA Céfazoline n°2.....</i>	<i>73</i>
<i>Annexe n°14 : LCA Céfépime n°1.....</i>	<i>74</i>
<i>Annexe n°15 : LCA Céfépime n°2.....</i>	<i>75</i>
<i>Annexe n°16 : LCA Céfépime n°3.....</i>	<i>76</i>
<i>Annexe n°17 : LCA Céfépime n°4.....</i>	<i>77</i>
<i>Annexe n°18 : LCA Cefotaxime n°1.....</i>	<i>78</i>
<i>Annexe n°19 : LCA Ceftaroline.....</i>	<i>79</i>
<i>Annexe n°20 : LCA Ceftazidime n°1 .....</i>	<i>80</i>
<i>Annexe n°21 : LCA Ceftazidime n°2 .....</i>	<i>81</i>
<i>Annexe n°22 : LCA Ceftazidime n°3 .....</i>	<i>82</i>
<i>Annexe n°23 : LCA Ceftriaxone.....</i>	<i>83</i>
<i>Annexe n°24 : LCA Cefuroxime .....</i>	<i>84</i>
<i>Annexe n°25 : LCA Ciprofloxacine.....</i>	<i>85</i>
<i>Annexe n°26 : LCA Clindamycine .....</i>	<i>86</i>

<i>Annexe n°27 : LCA Cloxacilline .....</i>	<i>87</i>
<i>Annexe n°28 : LCA Ertapenem.....</i>	<i>88</i>
<i>Annexe n°29 : LCA Imipenem n°1 .....</i>	<i>89</i>
<i>Annexe n°30 : LCA Imipenem n°2 .....</i>	<i>90</i>
<i>Annexe n°31 : LCA Imipenem n°3 .....</i>	<i>91</i>
<i>Annexe n°32 : LCA Levofloxacin.....</i>	<i>92</i>
<i>Annexe n°33 : LCA Linezolid .....</i>	<i>93</i>
<i>Annexe n°34 : LCA Méropenem n°1.....</i>	<i>94</i>
<i>Annexe n°35 : LCA Méropénèm n°2.....</i>	<i>95</i>
<i>Annexe n°36 : LCA Méropénèm n°3.....</i>	<i>96</i>
<i>Annexe n°37 : LCA Ofloxacin .....</i>	<i>97</i>
<i>Annexe n°38 : LCA Pipéracilline .....</i>	<i>98</i>
<i>Annexe n°39 : LCA Pipéracilline – Tazobactam .....</i>	<i>99</i>
<i>Annexe n°40 : LCA Rifampicine .....</i>	<i>100</i>
<i>Annexe n°41 : LCA Vancomycine .....</i>	<i>101</i>
<i>Annexe n°42 : LCA Trimétoprime – Sulfaméthoxazole.....</i>	<i>102</i>
<i>Annexe n°44 : Grille d'évaluation du site internet .....</i>	<i>103</i>
<i>Annexe n°43 : Version n°1 des CGU.....</i>	<i>104</i>

# INTRODUCTION

Le parcours patient correspond à la prise en charge globale, structurée et continue des patients. L'hospitalisation n'est qu'une étape dans un parcours souvent complexe faisant intervenir différents professionnels de santé.

Dans le cadre d'un traitement par antibiothérapie, l'optimisation du parcours implique que le patient soit pris en charge conformément aux recommandations de bon usage de l'antibiotique prescrit. Selon les molécules, une attention particulière sera portée :

- À la voie d'administration alternative (IV/Per Os (PO))
- Au statut de dispensation
- Aux modalités d'administrations
- A la stabilité physico-chimique en cas de perfusion
- A la fréquence d'intervention du personnel soignant en ville (nombre de passage infirmier quotidien)
- Aux dispositifs médicaux à disposition pour l'administration

A propos de la sécurisation de la prise en charge, le professionnel de santé s'attachera à :

- Eviter les ruptures thérapeutiques en anticipant les besoins des patients et les acteurs à impliquer
- Limiter la toxicité de l'antibiotique par sa dose ou son instabilité physico-chimique

En cela, la sortie d'hospitalisation représente un enjeu majeur dans le parcours du patient.

La notion de parcours du patient a été introduite à la suite de la loi de modernisation du système de santé. La gestion des pathologies aiguës par le système hospitalier est bien organisée, cependant, la suite de la prise en charge est souvent mise à mal par le manque d'interaction entre les structures hospitalières et les structures de villes. L'objectif de la loi de modernisation du système de santé est de changer les paradigmes. Il est nécessaire d'adapter la prise en charge, les relations entre professionnels de santé, les structures et les moyens autour des malades, de leur entourage et de leurs besoins et non l'inverse. De ce fait, l'hôpital n'est plus le centre mais une étape dans la prise en soins des patients.

Une des structures qui vise à être développée pour faciliter le parcours post-hospitalisation du patient est l'Hospitalisation A Domicile (HAD). Il s'agit d'un service de médecine rattaché à une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) dans laquelle travaille en collaboration des médecins coordonnateurs, pharmaciens, préparateurs, infirmiers, secrétaires et qui permet un retour à domicile du patient. Cette structure assure des soins non réalisables en ville car trop complexes, trop intenses ou trop techniques, pour des personnes qui ont besoin de continuité des soins et d'une équipe de coordination pluridisciplinaire et médicalisée(1).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place un algorithme d'aide à la décision d'orientation des patients en HAD à destination des médecins prescripteurs (Annexe n°1) afin d'orienter le patient vers la structure adaptée dès la prescription médicale.

Si les soins à apporter ne répondent pas aux critères de prise en charge en HAD, la prise en charge du patient sera effectuée par un(e) infirmier(e) libéral(e) diplômé(e) d'état (IDE). Dans ce cas, le lien ville-hôpital aura une importance primordiale.

Dans le cas où la prise en charge du patient implique une structure de ville, il est nécessaire d'avoir des liens forts entre les professionnels de ville et les hospitaliers. Des liens renforcés notamment en termes de communication sont des facteurs de réussite pour le parcours de santé. Il est nécessaire de penser le parcours de soins afin qu'il soit le plus adapté au patient.

La Fédération Hospitalière de France (FHF) a émis en 2018 un rapport qui met en avant des propositions pour renforcer ce lien ville-hôpital(2).

Voici les propositions faites par la FHF :

- Rendre obligatoire la communication de résultats médicaux aux médecins généralistes, et réciproquement, la transmission des éléments aux centres hospitaliers avant admission.
- Organiser un accueil des soins non programmés à l'hôpital
- Simplifier les échanges avec l'hôpital pour les libéraux, notamment avec une personne identifiée comme leur interlocuteur institutionnel
- Favoriser la recherche clinique sur les soins primaires
- Adopter des protocoles communs entre professionnels hospitaliers et de ville

Cette dernière proposition sous-entend la mise en place des protocoles locaux voire nationaux pour certains parcours. Sont cités en exemple la périnatalité, la santé mentale ou le diabète mais le traitement d'infections à domicile est également une situation où l'harmonisation des pratiques et le partage des connaissances s'avère primordial.

L'instauration d'une antibiothérapie doit répondre à des règles de bon usage. En effet, au-delà du traitement de l'infection d'un patient, il s'agit également de protéger la collectivité de l'émergence de souches bactériennes avec des résistances acquises aux antibiotiques. Le mésusage des antibiotiques est l'une des causes de ces résistances acquises. Le bon usage de l'antibiotique est par conséquent un enjeu sanitaire majeur.

De plus, traiter un patient de façon optimisée et sécuritaire permet de diminuer sa durée de séjour et limiter le risque d'échec de l'antibiothérapie. Un enjeu économique s'ajoute donc à l'enjeu sanitaire. Ces enjeux évoqués confirment que nous devons utiliser les antibiotiques de manière adaptée.

En pratique, les freins et les risques de défaillances sont nombreux et présents à plusieurs étapes du parcours post-hospitalisation :

- La dispensation : le patient n'est pas toujours mis au fait des modalités de dispensation de l'antibiotique et peut ne pas récupérer un médicament rétrocedable au risque d'avoir une interruption de traitement.
- L'administration : il est fréquent qu'un antibiotique nécessite plusieurs passages par jour en cas d'administration discontinue. Une administration par perfusion continue peut-être une solution pour faciliter l'organisation de l'infirmière et l'autonomie du patient.
- Les dispositifs médicaux (DM) : il existe plusieurs dispositifs médicaux pour la perfusion et certains sont plus adaptés aux patients selon leur facilité d'utilisation, leur précision et le degré d'autonomie du patient.
- La stabilité physico-chimique : les moteurs de recherche de données bibliographiques proposent de nombreux articles évoquant les stabilités physico-chimiques. La difficulté est de filtrer les articles possédant des données fiables de ceux dont les données sont peu robustes. Le manque de données de stabilité fiable empêche le développement

de la perfusion continue lorsqu'elle est possible ou le déclenchement de perfusion en cas d'administrations répétées.

En établissement de santé, il est possible de mettre en place dans certains centres des actions en faveur du bon usage de l'antibiotique comme la mise en place d'avis infectieux, d'équipes mobiles...etc. De plus, nous disposons d'outils adaptés pour faciliter l'utilisation des antibiotiques.

A propos de la dispensation des médicaments, le site internet [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org) met à disposition le statut de dispensation de chaque spécialité médicamenteuse selon le laboratoire.

Concernant les modalités d'administration, des recommandations sont émises par des structures régionales telles que l'OMEDIT centre(3) ou par des hôpitaux tels que les Hôpitaux Universitaires de Genève(4).

Le groupe de travail EUROPHARMAT communique sur les dispositifs médicaux de perfusion à travers des fiches de bon usage mais aussi des modules d'apprentissage pour éduquer les utilisateurs.

Des sociétés savantes telles que la Société de Pathologie Infectieuses en Langue Française (SPILF) ou la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) émettent des recommandations sur l'utilisation des antibiotiques. Entre autres avec l'outil e-POPI pour la SPILF ou l'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle pour la SFAR(5).

Enfin, le site internet Stabilis® fait partie des outils qui aident les professionnels de santé pour déterminer les stabilités physico-chimiques des molécules administrées par voie IV. Chaque article évoquant une stabilité est critiqué et coté selon une échelle de cotation qui a été établie par l'éditeur du site. Finalement, le site fournit la stabilité dans un type de DM et à la concentration analysée dans l'article.

Tous ces outils permettent, individuellement, d'obtenir une partie des réponses aux freins énoncés plus haut. L'équipe de Longuet et al.(6) a réalisé un projet pour synthétiser en un seul travail les notions de dispensation, administration, DM et stabilité. Cependant la méthodologie utilisée permet, parfois, de sélectionner des données issues de prélèvements sériques ce qui ne correspond pas aux recommandations des groupes d'experts.

L'objectif de notre travail est de proposer une démarche visant à sécuriser et fluidifier le parcours des patients sous antibiothérapie.

Pour répondre à cette problématique nous allons dans un premier temps décrire une méthode d'analyse critique des articles issus de la littérature. Puis nous définirons les autres critères à prendre en compte pour optimiser le parcours du patient. Ensuite nous montrerons comment mettre ces points en application et quel moyen de diffusion nous avons décidé de mettre en place pour partager ces données. Enfin nous discuterons et conclurons sur l'efficacité de notre projet pour optimiser et sécuriser le parcours des patients traités par antibiothérapie intraveineuse à domicile.

# Partie 1 : Méthode d'analyse critique des données de stabilité issues de la littérature

De nombreux articles ont pour sujet la stabilité de molécules antibiotiques avec parfois des données qui semblent intéressantes, mais des méthodes d'analyses qui confèrent peu de robustesse aux résultats.

Des travaux ont déjà été effectués pour synthétiser les données(6) mais il arrivait parfois que la méthodologie utilisée ne corresponde pas aux exigences que nous pouvons nous fixer pour différencier les données de stabilité utilisables de celles non pertinentes.

De plus, les travaux réalisés ne permettent pas un partage des données ou une mise à jour régulière puisqu'il s'agit souvent d'outils rédigés pour un usage local ou de publications écrites valables à un instant t.

Afin de créer un outil robuste, nous avons organisé la création de la base de données en deux parties. D'abord une partie théorique et ensuite une partie clinique.

La partie théorique correspond à la méthodologie qui permet d'obtenir des données robustes concernant la stabilité d'une molécule et le choix de perfusion.

La partie clinique correspond aux différentes interrogations que peut se poser l'IDE au plus près du patient. On y retrouve les modalités d'administration de l'antibiotique avec le dispositif médical adapté pour la perfusion et les modalités de perfusion à appliquer.

## A. Généralités

Si l'on veut réaliser une étude de stabilité il est nécessaire de respecter plusieurs critères mis en avant par les groupes d'experts. Certaines notions présentent moins d'intérêt dans la méthodologie du fait de la difficulté de leur mise en place ou du peu de robustesse qu'elles apportent à la méthode. D'autres en revanche sont indispensables si l'on veut considérer que les données qui résultent de l'étude sont correctes.

Pour réaliser une LCA appropriée, il est nécessaire de pouvoir mettre en exergue les points essentiels et de les retrouver dans la méthodologie de l'article. Enfin, en fonction des

situations, on doit pouvoir évaluer les articles selon leur méthodologie et ainsi déterminer si les résultats annoncés sont utilisables.

Cette partie décrit, dans un premier temps, les critères utilisés pour mettre en place une échelle de cotation des articles, la mettre en œuvre pour évaluer chaque article et coter ces derniers. Dans un second temps, elle décrit les critères d'inclusion des articles dans la LCA.

## **B. Les référentiels**

Plusieurs référentiels existent concernant la réalisation d'une étude de stabilité. Ces derniers peuvent être émis par des sociétés savantes comme le GERPAC, des réseaux de laboratoires comme le réseau NORMAN, des agences européennes comme l'EMA ou des structures telles que l'ICH.

L'ICH est le Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques relative aux produits pharmaceutiques à usage humain. Ce conseil rassemble des représentants des autorités réglementaires et de l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques. Les recommandations pour la réalisation d'une étude de stabilité idéale sont émises par cet organisme(7).

## **C. Définition des critères primordiaux dans une méthode indicatrice de stabilité**

Selon le GERPAC(8), une méthode indicatrice de stabilité est une procédure capable de distinguer le principe actif à analyser de ses produits de dégradation formés durant l'étude de stabilité dans des conditions de stockage définies. La méthode doit être suffisamment sensible pour détecter ces produits de dégradation en faible quantité et suffisamment résolutive pour distinguer des produits de structure relativement proche.

Pour pouvoir séparer tous les produits, on peut associer une méthode séparatrice comme la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec une méthode pouvant détecter les molécules sur un continuum de longueurs d'ondes comme le détecteur à barrette de diode. On peut aussi coupler l'HPLC à de la spectrométrie de masse (MS) qui consiste à ioniser les molécules puis séparer les ions pour les identifier et les quantifier.

Pour pouvoir mettre en évidence les produits de dégradation, la méthode doit comprendre une étape de dégradation forcée. La dégradation forcée est un procédé qui accélère la dégradation d'un produit en le plaçant dans des conditions de stress.

Les conditions de stress dans lesquelles doivent être mis les molécules sont :

- La chaleur
- L'humidité
- L'oxydation
- L'hydrolyse
- Exposition à la lumière

**La chaleur :** La dégradation forcée par la chaleur se fait par placement de la solution mère dans une enceinte thermostatée allant, généralement, de 40°C à 80°C. L'analyse à différentes températures se fait par incrémentation de 10°C en 10°C.

**L'humidité :** La dégradation forcée par l'humidité est souvent liée à l'étude de dégradation par la chaleur puisqu'elle peut être réalisée dans la même enceinte thermostatée. Il est recommandé de confronter la solution mère à 75% d'humidité relative en plus de la contrainte de température.

**L'oxydation :** La dégradation par l'oxydation se fait par mélange de la solution mère avec du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Des solutions de peroxyde d'hydrogène allant de 0,1% à 3% sont utilisées pendant 7 jours à température ambiante.

**L'hydrolyse :** La dégradation par hydrolyse consiste à mettre la solution dans des conditions d'acidité et de basicité importante afin d'évaluer la dégradation selon le pH. La mise en condition basique se fait par ajout de solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1M à 1M à température ambiante. La mise en condition acide se fait par ajout de solution d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1M à 1M à température ambiante.

**L'exposition à la lumière :** La dégradation par l'exposition à la lumière consiste à vérifier l'impact de la lumière sur le principe actif comme recommandé par les ICH Q1B(9). Pour cela, il faut utiliser une source de lumière conforme à la norme D65 ou ID65. La norme D65 est la norme internationalement reconnue et définie dans la norme ISO 10977. Les sources lumineuses doivent émettre un rayonnement aux alentours de 320nm. A la suite de

l'exposition, des analyses physico-chimiques sont réalisées. Ensuite, il faut réaliser une étude de confirmation en exposant les échantillons à l'équivalent de 1,2 millions de lux/h et à une énergie proche de l'UV d'au moins 200W/h/m<sup>2</sup>.

Pour pouvoir comparer des chromatogrammes de produits avant et après une période de dégradation forcée, il faut laisser la solution mère dans les conditions de dégradation jusqu'à ce qu'au moins 20% de la solution ait été dégradée(8).

Enfin, pour être certain qu'un produit de dégradation ne soit pas élué en même temps que la molécule mère, il est recommandé d'utiliser des « Purity Check Test » (PCT). Ces tests permettent de comparer deux chromatogrammes dans les trois dimensions et définir un pourcentage de similitude entre les deux. Si le PCT ne montre pas une similitude suffisante avec la molécule mère, alors un produit de dégradation est élué en même temps que la molécule mère. La méthode n'est donc pas indicatrice de stabilité.

## D. Analyse des critères permettant la validation de la méthode

**La linéarité** permet d'obtenir des résultats directement proportionnels à une concentration donnée. La linéarité est obtenue à partir d'une gamme d'étalonnage. La gamme est établie grâce à minimum cinq points correspondant à des concentrations connues (ex : 0mg/ml ; 12,5mg/ml ; 25mg/ml ; 50mg/ml ; 100mg/ml). La droite reliant chaque point de la gamme permet d'obtenir la droite de régression ( $y=ax+b$ ) et le coefficient de corrélation ( $r^2$ ). Un coefficient de corrélation proche de  $r^2=1$  implique une linéarité de la droite et donc une correspondance exacte entre une absorbance et la concentration correspondante.

**La justesse** correspond à la différence entre la valeur mesurée et la valeur cible. Pour mesurer la justesse, les ICH guidelines recommandent de mesurer trois fois trois échantillons de concentrations différentes. Il est possible de prendre les points de gamme utilisés pour étudier la linéarité de la méthode. Dans ce cas-là, le test de linéarité doit être réalisé à trois moments différents et les cinq points de la gamme doivent être comparés à leurs valeurs attendues. Le résultat de la justesse peut s'exprimer en intervalle de confiance.

**La précision** est regroupée sous deux parties différentes : la répétabilité et la précision intermédiaire.

**La répétabilité** consiste à vérifier que la méthode puisse obtenir des résultats similaires lorsqu'elle est reproduite par une même personne, le même jour avec le même matériel.

**La précision intermédiaire** consiste à vérifier que la méthode puisse obtenir des résultats identiques lorsque les manipulations sont effectuées par deux personnes différentes qui manipulent chacune trois échantillons de trois concentrations différentes pendant deux jours différents. Dans le cadre d'études multicentriques, il est possible d'ajouter la contrainte qui consiste à faire les manipulations sur des équipements différents.

**La limite de quantification** est le plus petit niveau d'analyte qui peut être quantifié alors que **la limite de détection** est la plus petite concentration d'analyte qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour déterminer ces deux paramètres : la déviation standard et le calcul de la pente ou la comparaison entre les faibles concentrations et un blanc.

## E. Définition d'un produit considéré stable

La stabilité est la capacité d'une molécule à rester présente dans une solution en quantité et en qualité suffisante pour son utilisation en toute sécurité pour le patient.

Il a été défini selon les normes issues des ICH guidelines(7), qu'un produit n'est plus stable dès l'instant que la concentration résiduelle de la molécule à un instant  $t$  a diminué d'au moins 10% par rapport à la concentration de la molécule à  $t=0$ .

Il est possible, dans certaines circonstances, qu'un produit soit considéré comme non stable malgré une diminution de la concentration inférieure à 10%.

Il peut s'agir de la formation d'un produit de dégradation à des concentrations toxiques pour l'homme. La définition du taux à partir duquel un produit de dégradation est toxique peut être précisé par l'INRS ou PubChem.

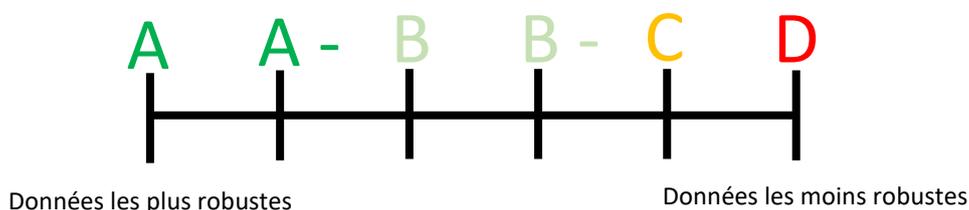
Il se peut aussi que des précipités apparaissent en solution. Dans ce cas, le risque d'administrer au patient des particules est trop important. Cette utilisation est donc formellement contre-indiquée.

## F. Evaluation de la pertinence des données

Afin d'analyser les articles de manière standardisée, chaque étude est étudiée selon une grille de cotation (Annexes 2 à 4) établie sur le même principe que la cotation des articles sur le site Stabilis® ([www.stabilis.org](http://www.stabilis.org)).

Les articles sont cotés selon la pertinence de la méthode utilisée. L'échelle de cotation est la suivante :

Figure 1 : Echelle de cotation des articles



Les articles qui sont jugés fiables et utilisables pour incrémenter la base de données sont notés entre A et B-. Les articles cotés C et D ne sont ni utilisés, ni évoqués dans la base de données.

## G. Etude des données

Afin de cibler les molécules injectables qui peuvent être concernées par une administration IV, nous avons réalisé une extraction des antibiotiques IV référencés au livret du CHU de Poitiers.

Une lecture critique d'article (LCA) a été réalisée grâce à des recherches effectuées sur la banque de données bibliographique PubMed pour chacune des molécules qui ont été extraites auparavant.

Sont exclus de la LCA les articles qui présentent :

- Une stabilité étudiée à une température inférieure à la température ambiante
- Une méthode de dosage réalisée sur un prélèvement sérique

Toutes les molécules sont incluses dans la LCA y compris les molécules ayant un profil cinétique ne correspondant pas à une administration continue ainsi que les molécules ayant une fréquence d'administration quotidienne.

Concernant les articles retenus dans la LCA, il en ressort dans un premier temps :

- La/les concentration(s) à laquelle/lesquelles la stabilité a été analysée
- Le/les solvant(s) dans lequel/lesquels la stabilité a été analysée
- La/les température(s) exacte(s) à laquelle/lesquelles la stabilité a été analysée
- Le type de dispositif médical d'administration utilisé
- La durée de stabilité annoncée au vu des conditions d'analyse

Une fois ces éléments identifiés, chaque article a été relu pour définir si la méthode indicatrice de stabilité était spécifique à la molécule analysée. Il a donc été recherché pour chaque article une méthode séparatrice adéquate ainsi que la recherche de produits de dégradations. De plus il a été recherché les critères complémentaires pour valider la méthode indicatrice de stabilité.

Si la méthode utilisée comprenait à la fois une méthode séparatrice conforme et une recherche des produits de dégradation adéquate, la donnée de stabilité résultant de l'étude était considérée comme fiable. Si un de ces deux éléments était manquant, la donnée de stabilité était considérée comme non fiable.

Les molécules utilisées régulièrement mais dont les données sont considérées comme non fiable, pourront faire l'objet, a posteriori, d'études de stabilité dans d'autres travaux.

## Partie 2 : Critères à prendre en compte pour un parcours optimisé

Forts de données de stabilités physicochimiques fiables, nous avons dressé une liste non exhaustive des points à prendre en compte par le professionnel de santé dans le cadre du parcours du patient sous antibiotique.

### 1. Le statut de dispensation

La dispensation est un acte pharmaceutique qui associe l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance à la délivrance des produits de santé. Cette dernière est réalisée selon le statut du médicament :

- Disponible en ville : Le patient se procure son traitement auprès de son pharmacien habituel.
- Rétrocédable : Le médicament est disponible à la PUI de l'hôpital. La dispensation est réalisée le plus souvent à la sortie d'hospitalisation du patient.
- De réserve hospitalière : Une hospitalisation est obligatoire pour accéder au traitement.

Le statut de dispensation va orienter vers le lieu d'hébergement du patient. Il sera pris en charge en HAD si le médicament dépend de la réserve hospitalière. Selon l'article R5121-82(10) du code de la santé publique : « le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription, à la délivrance et à l'administration du médicament sont justifiées par des contraintes techniques d'utilisation ou par des raisons de sécurité d'utilisation, nécessitant que le traitement s'effectue sous hospitalisation ou dans un environnement hospitalier ». Une charge de soins importante ou une fréquence élevée d'interventions peuvent être un motif de prise en charge en HAD.

En dehors de ces situations, l'administration du médicament pourra être réalisée par une IDE libérale ou un prestataire.

Il est important d'identifier le statut de dispensation d'un médicament avant la sortie du patient pour coordonner la sortie et orienter ce dernier vers le professionnel de santé

concerné. Il arrive, par exemple, qu'en sortie d'hospitalisation le patient ne soit pas informé des modalités de dispensation de son médicament en rétrocession ce qui peut avoir pour conséquence une rupture thérapeutique car son officine n'est pas en mesure d'effectuer la dispensation.

## 2. Les modalités de perfusion

Les médicaments peuvent se présenter sous plusieurs formes galéniques : Per Os, intraveineux, intramusculaire, sous-cutané...etc. Chaque forme galénique présente ses avantages et ses inconvénients. La voie Per Os est à privilégier pour son caractère non-invasif mais il est parfois nécessaire d'administrer le médicament par voie intraveineuse. Dans ce cas, deux schémas d'administrations peuvent être envisagés : la perfusion continue et la perfusion discontinue.

La perfusion continue consiste en l'administration du médicament sans interruption pendant 24h.

La perfusion discontinue comprend des administrations courtes ou des administrations intermittentes. Les administrations courtes sont des intraveineuses directes lentes dont la durée de perfusion varie entre 3 et 5 minutes.

Les administrations intermittentes sont des perfusions qui infusent pendant 30 minutes à 2h et qui peuvent être réitérées en fonction de la posologie.

Il est important de se pencher sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie qui sont spécifiques à chaque classe d'antibiotique pour savoir s'il est préférable d'administrer le médicament par perfusion continue ou discontinue.

## 3. La Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD)

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des médicaments et de leur mécanisme d'action. La pharmacocinétique, elle, est définie comme étant l'étude des effets de l'organisme sur le médicament.

## A. La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique nécessaire pour inhiber la croissance bactérienne. La CMI varie pour un même antibiotique selon le germe et les résistances naturelles ou acquises de ce dernier.

On distingue deux profils d'antibiotiques :

- Les antibiotiques temps-dépendants dont l'efficacité dépend du temps passé au-dessus de la CMI.
- Les antibiotiques concentration-dépendants dont l'efficacité est liée à la hauteur du pic de concentration sérique supérieur à la CMI

Selon Jehl *et al.*(11), la valeur de concentration sérique attendue dans le cadre des antibiotiques temps dépendant est 8 fois supérieure à la CMI. Selon ce même article, en cas de CMI élevées, la perfusion intraveineuse directe ne permet pas d'atteindre l'objectif de concentration sérique > 8 fois la CMI.

En deçà de ce seuil correspondant à 8 fois la CMI, la concentration résiduelle se situe dans la fenêtre de sélection. Dans cette plage de concentrations comprises entre la CMI et 8 fois la CMI, une population bactérienne minoritaire plus résistante possède sa propre CMI plus élevée que celle initialement affichée sur l'antibiogramme. De fait, une concentration résiduelle sérique dans la fenêtre de sélection est un risque de sélection de mutant.

## B. La dose de charge :

Les articles de Jehl *et al* et Matusik *et al.*(11,12) montrent que le meilleur moyen d'obtenir une concentration sérique comprise entre 4 et 8 CMI est d'administrer l'antibiotique par perfusion continue lorsqu'elle est adaptée. L'inconvénient cependant de la perfusion continue est le temps d'atteinte du plateau. En pharmacocinétique on estime qu'environ 97% de la concentration en antibiotique est obtenue après une durée correspondant à 5 demi-vies de l'antibiotique. Le risque engendré par ce temps d'attente pour atteindre le plateau est de retarder la prise en charge du patient, risquer un sous-dosage ou risquer de sélectionner des mutants résistants en restant plus longtemps dans la fenêtre de sélection.

Pour éviter cette situation il est préconisé de réaliser une dose de charge. Cette dose de charge est perfusée sur une durée courte afin d'avoir une concentration sérique comprise entre 4 et 8 CMI.

### C. Le risque d'effets indésirables :

Bien que l'objectif de la CMI soit important, il ne faut pas pour autant oublier la toxicité des antibiotiques s'ils sont administrés à de trop fortes doses. Les paramètres pharmacocinétiques impliquent donc d'administrer l'antibiotique selon le modèle le plus adapté, à la concentration indiquée et permettant d'être efficace et non délétère pour le patient.

Les effets délétères qui peuvent être liés à la perfusion continue sont la toxicité ou l'inefficacité dans le temps. La toxicité peut apparaître en cas d'accumulation ou de formation d'un produit de dégradation toxique pour l'Homme. L'inefficacité dans le temps est liée à la stabilité physicochimique de la molécule au cours du temps.

Pour s'assurer de la sécurité du patient vis-à-vis de ces deux critères il est nécessaire de réaliser une revue de la littérature cadrée comme expliqué plus haut. En outre, il est nécessaire d'utiliser le matériel qui est le plus adapté aux contraintes du patient mais aussi aux modalités d'administration de l'antibiotique.

## 4. Les dispositifs de perfusion

Précédemment nous avons établi que la perfusion d'un antibiotique dépend de son profil PK/PD et des modalités d'administrations. Pour s'adapter à chaque situation, on retrouve différents dispositifs de perfusions.

### A. Les dispositifs d'administration électriques

#### i. *Les pompes à perfusion*

Les pompes à perfusion sont des dispositifs médicaux d'administration réutilisables dits « actifs ». L'action de perfusion est assurée par une poussée mécanique générée par un moteur. Les pompes à perfusions sont utilisées pour l'administration des médicaments à index thérapeutique étroit ou nécessitant un débit de perfusion maîtrisé.

Le fonctionnement d'une pompe à perfusion est permis par l'association d'une tubulure de perfusion adaptée. La tubulure de perfusion peut présenter une section calibrée adaptée pour un fonctionnement par étirement ou écrasement ou présenter une cassette rigide ou souple.

La conception et les performances des pompes à perfusion sont régies par la norme NF S 90-250. Cette norme impose notamment que l'écart maximal du débit moyenné sur cinq minutes ou plus soit de 5% maximum du débit nominal.

La sécurité de fonctionnement d'une pompe à perfusion est assurée par un système d'alarme qui se déclenche en cas d'occlusion en amont ou en aval de la section calibrée ou de la cassette, en cas de problème de batterie ou en cas d'air dans la tubulure.

Le volume de perfusion de la pompe à perfusion dépend de la poche de soluté utilisée pour diluer l'antibiotique. On peut donc utiliser des volumes de 100ml, 250ml et 500ml et, de fait, obtenir des antibiotiques moins concentrés.

## ii. *Les PCA*

La PCA est la *Patient Controlled Analgesia*. C'est un type de pompe qui est utilisée pour l'administration des antalgiques intraveineux. Elles permettent de délivrer une dose de fond à un débit fixe et ajouter des bolus à la demande du patient dans la limite fixée par la période réfractaire.

Leur utilisation pour l'administration d'antibiotique est une dérive de l'indication du dispositif médical. Il n'est effectivement pas nécessaire d'administrer des bolus d'antibiotique au cours de la perfusion. La PCA est donc uniquement utilisée pour son débit fixe basal.

La PCA se compose de deux lignes de perfusion :

- Une voie principale avec le branchement du réservoir (la cassette), une valve anti-siphon et une tubulure.
- Une voie d'entretien avec un soluté garde veine, une tubulure et une valve anti-retour.

Les deux voies se rejoignent sur une connexion en Y qui est au plus proche du site d'injection.

La sécurité de fonctionnement d'une PCA repose sur la présence d'alarme en cas d'occlusion, d'air dans la tubulure, de réservoir vide ou en cas de piles faibles.

Le réservoir de la PCA peut être rempli avec des poches pouvant aller jusque 200ml. Ce volume permet d'obtenir des dilutions suffisantes si des quantités importantes d'antibiotiques doivent être initiées.

### iii. *Le Pousse Seringue Electrique (PSE) :*

Le PSE est un dispositif médical de perfusion réutilisable dit « actif ». Cet appareil est destiné à pousser simultanément ou séparément le piston d'une ou plusieurs seringues.

Le PSE est un système de perfusion très précis. Son fonctionnement et ses performances sont régis par la norme NF S 90-251. Cette norme fixe notamment la limite d'erreur sur le débit délivré à 3% lors de l'utilisation des seringues recommandées.

Cependant les seringues utilisées pour l'utilisation du PSE sont des seringues avec un volume maximal de 50ml. Ce faible volume implique d'utiliser de faibles concentrations d'antibiotiques.

Le PSE présente deux inconvénients à son utilisation au domicile du patient. D'abord c'est un dispositif volumineux qui ne laisse que peu d'autonomie aux patients et de plus il n'est pas sécuritaire puisqu'aucun système n'empêche le patient d'augmenter le débit en poussant lui-même le piston de la seringue.

C'est pour cela que, malgré sa grande précision, le PSE n'est pas recommandé pour une utilisation en ambulatoire.

## **B. Les dispositifs d'administration non électriques**

### i. *Les diffuseurs portables :*

Les diffuseurs portables sont des systèmes dits « inactif » à usage unique et dont la force de perfusion est assurée par une force mécanique et non par une force électrique. La force mécanique peut être assurée par un système élastomérique ou non.

La force élastomérique est générée par le dégonflement d'un ballonnet qui a été gonflé auparavant grâce au liquide à perfuser (ex : LVfusor BAXTER). Si la poussée n'est pas appliquée

par une force élastomérique, elle peut l'être via la formation de gaz qui permet l'avancée d'un piston (ex : ANAPA, ASEPT-INMED).

Les diffuseurs portables sont principalement utilisés pour l'administration de chimiothérapies ou d'antibiotiques. Cette administration se fait grâce à un débit nominal fixe indiqué sur le diffuseur. La variabilité du débit du diffuseur par rapport au débit nominal est fixée par la norme NF EN ISO 28620. Cette norme tolère une variation maximale du débit de 15% par rapport au débit nominal.

Les diffuseurs portables présentent plusieurs inconvénients. D'abord ils ont un débit non programmable ce qui implique d'avoir un diffuseur spécifique adapté à chaque durée de perfusion. De plus, ils ne disposent pas de système de sécurité en cas d'air dans la tubulure, de réservoir vide ou de plicature au niveau de la tubulure. Enfin, ils restent des DM à usage unique couteux.

#### ii. *La perfusion par gravité :*

La perfusion par gravité est un système dit « inactif » à usage unique. Le débit de la perfusion dépend du réglage effectué avec la molette de réglage du débit. Son principe de fonctionnement est fondé sur l'écrasement progressif de la tubulure jusqu'à son écrasement complet.

La conception des perfuseurs par gravité est régie par la norme NF EN ISO 8536-4. En revanche, cette norme ne précise pas de pourcentage maximal d'erreur concernant les performances du perfuseur.

Le point faible du perfuseur par gravité est qu'il n'est pas sécuritaire pour le patient. En cas de plicature, occlusion ou perte de l'effet de gravité par mésusage il y a un risque de reflux du médicament dans la ligne de perfusion. Après rétablissement des bonnes conditions d'utilisation le patient risque un effet bolus et une toxicité du médicament. Il n'est donc pas conseillé d'utiliser le perfuseur par gravité au domicile du patient.

La perfusion par gravité permet l'utilisation de poches de solutés allant de 100mL à 500mL et donc une dilution conséquente des molécules pour garantir une stabilité prolongée.

Au vu des différents arguments synthétisés dans le tableau 1, il est recommandé dans le cadre d'une prise en charge à domicile d'utiliser des pompes volumétriques ou des pompes PCA pour une administration pratique et sécuritaire des produits intraveineux

*Tableau 1 : Synthèse des avantages/inconvénients des DM*

	Pompe volumétrique	Pompe type PCA	Pousse Seringue Electrique	Diffuseur Portable	Perfusion par gravité
Sécurité du patient	+++	+++	+	++	+
Autonomie du patient	++	++	+	+++	+
Précision de performance	+++	++	+++	+	++
Facilité de manipulation	+++	+++	++	+	++

Nous venons de présenter de façon non exhaustive les éléments qui sont à minima à prendre en considération pour que l'utilisation de l'antibiotique soit optimisée et sécuritaire. Nous allons maintenant mettre en relation l'application de la démarche d'analyse et ces critères pour synthétiser les données par molécule.

## Partie 3 : Application de la démarche

Pour répondre au dernier objectif de ce travail qui est de pouvoir partager des informations fiables avec le plus grand nombre, nous mettons en application la démarche qui a été décrite précédemment. La mise à disposition des données collectées est sous la forme d'arbres décisionnels qui sont dirigés par une logique conditionnelle.

En informatique, la logique conditionnelle est le fait que l'affichage d'un bloc de code soit dépendant d'une réponse donnée à une question précédente.

Le point de départ est la molécule utilisée, puis en fonction des réponses qu'apporte l'utilisateur aux différentes questions, la réponse finale correspond à la stabilité du produit et une proposition d'administration optimisée.

Au cours de la logique conditionnelle, les différents points abordés sont :

- L'impossibilité de passer par la voie orale
- Le type d'administration envisagée : continue ou discontinue
- La posologie prévue
- Le type de dispositif médical pour l'administration

Au cours du cheminement, des commentaires informatifs sont mis en place pour orienter l'utilisateur vers une utilisation optimisée de l'antibiothérapie. Cela peut concerner le lieu de dispensation de l'antibiotique ou le type d'administration à préférer pour garantir l'efficacité de l'antibiothérapie.

Pour établir les arbres décisionnels nous avons extrait les molécules à analyser.

### 1. Sélection des informations :

L'extraction des antibiotiques au livret du CHU de Poitiers a mis en avant 43 molécules, représentant 10 familles d'antibiotiques à étudier. Les molécules sont réparties comme suit :

- **$\beta$ -lactamines :**
  - Amoxicilline
  - Amoxicilline – Ac. Clavulanique
  - Aztreonam
  - Benzylpénicilline
  - Céfazoline
  - Céfépime
  - Cefotaxime
  - Cefoxitine
  - Ceftaroline

- Ceftazidime
  - Ceftazidime - Avibactam
  - Ceftobiprole
  - Ceftolozane – Tazobactam
  - Ceftriaxone
  - Cefuroxime
  - Cloxacilline
  - Ertapénem
  - Imipénem
  - Méropénem
  - Pipéracilline
  - Pipéracilline – Tazobactam
  - Témocilline
  - Ticarcilline
- **Fluoroquinolones :**
    - Ciprofloxacine
    - Lévofloxacine
    - Moxifloxacine
    - Ofloxacine
  - **Aminosides :**
    - Amikacine
    - Gentamicine
    - Streptomycine
    - Tobramycine
  - **Glycopeptides / Lipopeptides / Glycolipopeptides :**
    - Dalbavancine
    - Daptomycine
    - Teicoplanine
    - Vancomycine
  - **Rifamycines :**
    - Rifampicine
  - **Oxazolidinones :**
    - Linézolide
  - **Sulfamides :**
    - Triméthoprime – Sulfaméthoxazole
  - **Macrolides et apparentés :**
    - Clindamycine
    - Erythromycine
    - Spiramycine
  - **Polymixines :**
    - Colistine
  - **Nitro-Imidazolés :**
    - Métronidazole

Concernant 11 molécules parmi les 43 extraites initialement, aucun article évoquant la stabilité des molécules n'a été retrouvé dans les moteurs de recherche de données bibliographiques.

Pour 5 molécules, les critères d'inclusions n'étaient pas respectés puisque 4 molécules avaient une stabilité étudiée à des températures inférieures ou égale à 4°C (Tobramycine, Amikacine, Gentamicine et Daptomycine) et 1 molécule avait des données de stabilité issues de dosage sérique (Témocilline).

<i>Tableau 2 : Répartition des molécules analysées</i>		
Données utilisables	Pas de données	Molécules hors critères d'inclusion
AMOXICILLINE	CEFOXITINE	AMIKACINE
AMOXICILLINE+ACIDE CLAVULANIQUE	CEFTOBIPROLE	DAPTOMYCINE
AZTREONAM	COLISTINE	GENTAMICINE
BENZYLPENICILLINE (Péni G)	ERYTHROMYCINE	TEMOCILLINE
CEFAZOLINE	FOSFOMYCINE	TOBRAMYCINE
CEFEPIME	METRONIDAZOLE	
CEFOTAXIME	MOXIFLOXACINE	
CEFTAROLINE	SPIRAMYCINE	
CEFTAZIDIME	STREPTOMYCINE	
CEFTAZIDIME+AVIBACTAM (FDA)	TEICOPLANINE	
CEFTOLOZANE+TAZOBACTAM (FDA)	DALBAVANCINE	
CEFTRIAZONE		
CEFUROXIME		
CIPROFLOXACINE		
CLINDAMYCINE		
CLOXACILLINE (Péni M)		
COTRIMOXAZOLE		
ERTAPENEM		
IMIPENEME		
LEVOFLOXACINE		
LINEZOLIDE		
MEROPENEME		
OFLOXACINE		
PIPERACILLINE		
PIPERACILLINE+TAZOBACTAM		
RIFAMPICINE		
VANCOMYCINE		

Concernant les 27 molécules dont les données sont utilisables, 30 articles(13,14,23–32,15,33–42,16–22) ont été analysés et certains articles étudiaient la stabilité de plusieurs molécules. Les lectures critiques de chaque article par molécules sont synthétisées dans les annexes n°5 à n°42. Pour les molécules ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam, les données sont issues des recommandations de bon usage établies par la FDA.

Parmi les 30 articles critiqués :

- 9 (représentant 10 molécules) ont reçu la note de A
- 6 (représentant 11 molécules) ont reçu la note de B
- 3 (représentant 3 molécules) ont reçu la note de B-

- 3 (représentant 2 molécules) ont reçu la note de C
- 9 (représentant 8 molécules) ont reçu la note de D

A propos des 10 molécules dont les articles ont été noté C ou D, 5 molécules avaient un autre article côté A, B ou B- et donc avec des données jugées utilisables. Pour les 5 autres molécules qui sont la pénicilline G, la clindamycine, la cloxacilline, le cotrimoxazole et l'ofloxacine aucun arbre décisionnel n'a été réalisé dans l'outil.

*Tableau 3 : Répartition des molécules selon leurs notes 1/2*

Molécules notées A	Molécules notées B	Molécules notées B-
AMOXICILLINE	AZTREONAM	CEFUROXIME
AMOXICILLINE+ACIDE CLAVULANIQUE	CEFAZOLINE	ERTAPENEM
AZTREONAM	CEFOTAXIME	VANCOMYCINE
CEFAZOLINE	CEFTAZIDIME	
CEFEPIME	CEFTRIAXONE	
CEFTAROLINE	IMIPENEME	
CEFTAZIDIME	LEVOFLOXACINE	
CEFTAZIDIME+AVIBACTAM (FDA)	MEROPENEME	
CEFTOLOZANE+TAZOBACTAM (FDA)	PIPERACILLINE	
CIPROFLOXACINE	PIPERACILLINE+TAZOBACTAM	
IMIPENEME	RIFAMPICINE	
LINEZOLIDE		

*Tableau 4 : Répartition des molécules selon leurs notes 2/2*

Molécules notées C	Molécules notées D
AZTREONAM	BENZYL PENICILLINE (Péni G)
MEROPENEME	CEFEPIME
	CLINDAMYCINE
	CLOXACILLINE (Péni M)
	COTRIMOXAZOLE
	IMIPENEME
	MEROPENEME
	OFLOXACINE

Finalement, après la recherche bibliographique des articles, leur cotation et l'analyse d'utilisation des différentes molécules, des recommandations de bon usage ont été développées pour 25 molécules. En effet, aux 22 molécules issues de la cotation des articles s'ajoutent des arbres décisionnels pour l'amikacine, la daptomycine et la gentamicine. Malgré l'absence de données de stabilité à température ambiante, leur profil d'utilisation à une injection journalière permet tout de même de recommander un passage quotidien et une utilisation extemporanée.

Sur les 25 molécules sous forme IV développées, 11 sont disponibles en officine donc la prise en charge peut être envisagée par une infirmière libérale. A noter que pour la céfépime, seul le dosage 2 grammes est disponible en officine alors que le dosage 1 gramme est réservé à l'usage hospitalier. De plus, la pipéracilline-tazobactam ne possède qu'un seul générique disponible en officine.

Autrement, 11 molécules sont réservées à l'usage hospitalier et impliquent donc une prise en charge par HAD.

Enfin, 3 molécules sont rétrocédables, c'est-à-dire cessible par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) aux patients.

*Tableau 5 : Répartition des molécules selon leur lieu de dispensation*

Officine	Réserve Hospitalière	Rétrocession
Amikacine	Amoxicilline	Ertapénèm
Amoxicilline - Ac. Clavulanique	Cefazoline	Linezolide
Aztreonam	Cefotaxime	Vancomycine
Cefepime	Ceftaroline	
Ceftazidime	Ceftazidime - Avibactam	
Ceftriaxone	Ceftolozane - Tazobactam	
Gentamicine	Cefuroxime	
Imipénèm	Ciprofloxacine	
Méropénèm	Daptomycine	
Pipéracilline - Tazobactam	Levofloxacine	
Rifampicine	Pipéracilline	

Concernant les modalités d'administration, 11 molécules présentent un profil d'administration préférentiel par perfusion continue, 5 par injection intraveineuse directe (IVD) et 9 par perfusion discontinue.

On retrouve deux types de justification pour administrer les molécules par perfusion discontinue. Soit la famille d'antibiotique présente un profil pharmacodynamique concentration dépendant, soit les données de stabilité indiquent que les molécules ne sont pas stables dans le temps et donc contre-indiquent la perfusion continue.

*Tableau 6 : Répartition des molécules selon leur type d'administration*

IVD	Discontinue	Continue
Amikacine	Amoxicilline - Ac. Clav	Amoxicilline
Ceftriaxone	Ceftazidime - Avibactam	Aztreonam
Daptomycine	Ceftolozane - Tazobactam	Cefazoline
Ertapénèm	Ciprofloxacine	Cefepime
Gentamicine	Imipénèm	Cefotaxime
	Lévofloxacine	Ceftaroline
	Méropénèm	Ceftazidime
	Rifampicine	Cefuroxime
		Pipéracilline - Tazobactam
		Pipéracilline
		Vancomycine

*Tableau 7 : Raison de l'administration discontinue*

Stabilité	Pharmacodynamie
Amoxicilline - Ac. Clav	Ciprofloxacine
Ceftazidime - Avibactam	Levofloxacine
Ceftolozane - Tazobactam	Linézolide
Imipénèm	
Méropénèm	
Rifampicine	

Sur les 25 molécules développées dans l'outil, 16 ont une stabilité chimique d'au moins 24h. Deux molécules ont une stabilité de 12h et enfin, 7 ont une stabilité étudiée inférieure à 8h.

*Tableau 8 : Répartition des molécules selon leur stabilité*

t = 24h	12h	>8h
Aztreonam	Amoxicilline	Amikacine
Cefazoline	Ceftazidime - Avibactam	Amox - Ac.Clav
Cefepime		Daptomycine
Cefotaxime		Ertapénèm
Ceftaroline		Gentamicine
Ceftazidime		Imipenem
Ceftolozane - Tazobactam		Rifampicine
Ceftriaxone		
Cefuroxime		
Ciprofloxacine		
Levofloxacine		
Linezolid		
Méropénem		
Pipéracilline		
Pipéracilline - Tazobactam		
Vancomycine		

## 2. Mise en application

Toutes ces données récoltées ont été colligées en un site internet :  
<https://antibiotree.nasthm.ovh>

*Figure 2 : Page de garde du site internet*



Le site internet est divisé en quatre catégories :

- Antibiotiques
- Bibliographie
- Connexion
- Contact

L'onglet antibiotique permet à l'utilisateur de définir, via un menu déroulant, l'antibiotique pour lequel il souhaite obtenir des informations.

Figure 3 : Page de choix de l'antibiotique

ANTIBIOTREE ANTIBIOTIQUES BIBLIOGRAPHIE CONNEXION CONTACT

# ANTIBIOTIQUES

Choisissez un antibiotique dans la liste ci-dessous pour accéder à son arbre décisionnel d'antibiothérapie.

Antibiotique :

Choisissez une option...

Sélectionner

Copyright © Antibiotree 2021  
Mentions légales | CGU | Politique de confidentialité

Après sélection de l'antibiotique, l'utilisateur accède à un arbre décisionnel régi par une logique conditionnelle. A chaque réponse que l'utilisateur donne à une question, le site l'oriente jusqu'à obtenir la réponse au problème initial.

Figure 4 : Exemple d'un arbre décisionnel

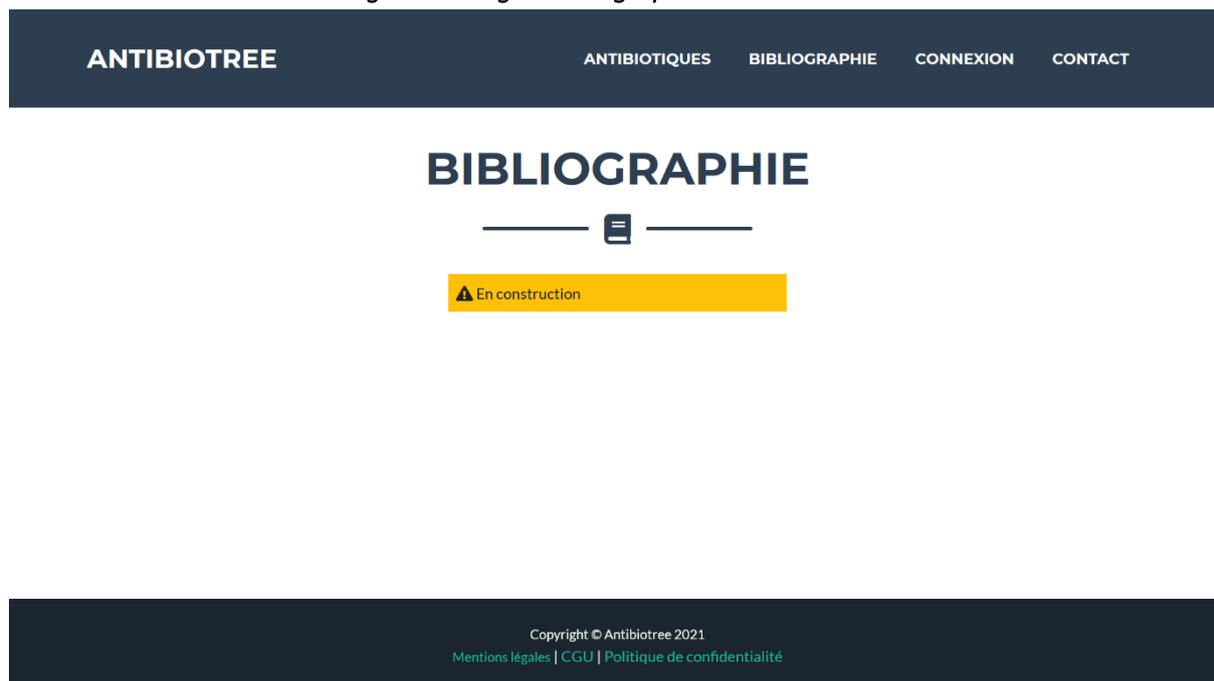
The screenshot shows a web interface for a decision tree titled "AMOXICILLINE". The header includes the site name "ANTIBIOTREE" and navigation links: "ANTIBIOTIQUES", "BIBLIOGRAPHIE", "CONNEXION", and "CONTACT". The main heading is "AMOXICILLINE" with a small tree icon below it. The first decision node asks "La voie Per Os est elle envisageable ?" with radio buttons for "Non" (selected) and "Oui". A yellow warning box below this question states: "L'amoxicilline IV est un médicament de réserve hospitalière. Pour un retour à domicile, prévoir une hospitalisation à domicile". The second decision node asks "Quel type d'administration est voulue ?" with radio buttons for "Perfusion continue" (selected) and "Perfusion discontinue". The footer contains copyright information: "Copyright © Antibiotree 2021" and links for "Mentions légales", "CGU", and "Politique de confidentialité".

Dans l'outil, les données qui concernent les modalités de dispensation des médicaments sont issues du site <https://www.theriaque.org> consulté au plus tard le 16 septembre 2021.

Les modalités de dispensation comprennent aussi l'analyse pharmaceutique et donc l'analyse des posologies. Cependant, les posologies utilisées dans l'outil sont issues de référentiels d'analyses utilisés au CHU de Poitiers ou du site <https://www.epopi.fr>. Les posologies sont utilisées pour décrire les modalités de reconstitution, de dilution et d'administration qui en découlent. Elles ne sont en aucun cas des recommandations de prescription.

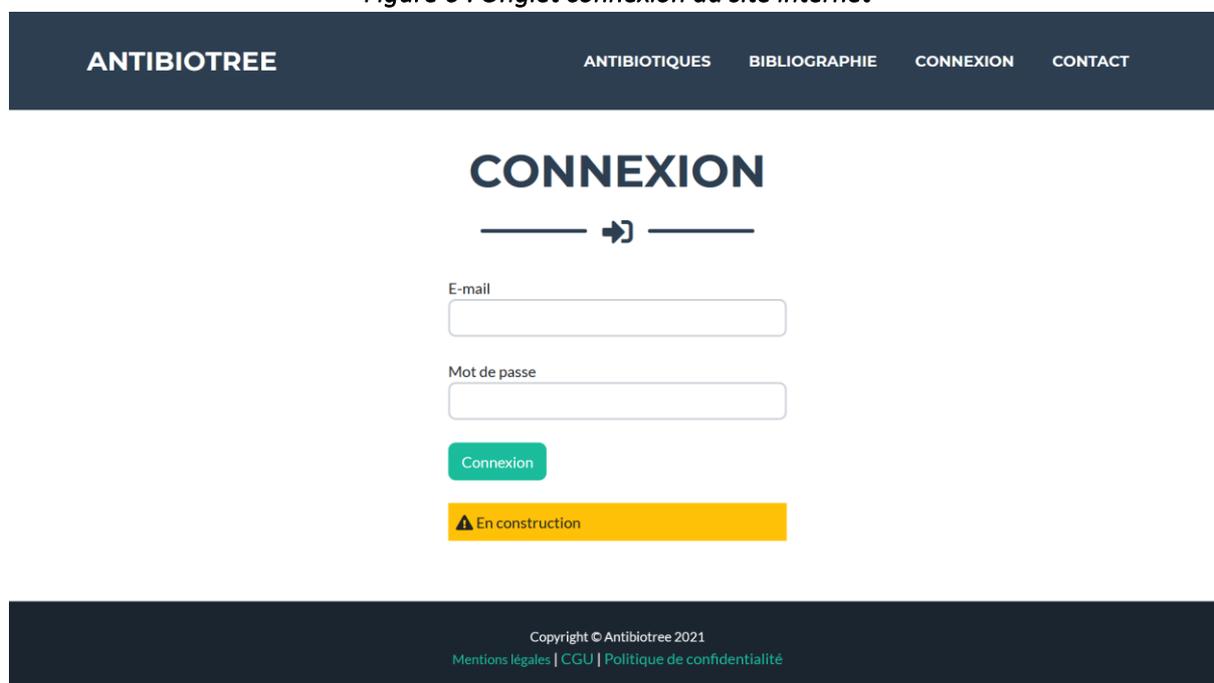
L'onglet bibliographie permet de recenser toutes les sources qui ont permis de former toute la base de données du site internet.

Figure 5 : Onglet bibliographie du site internet



L'onglet connexion est un onglet utilisé uniquement par la personne en charge de renseigner la base de données. Les usagers qui ne peuvent pas se connecter auront une vue « utilisateurs » alors que la personne qui possède des codes de connexion aura une vue « éditeur ».

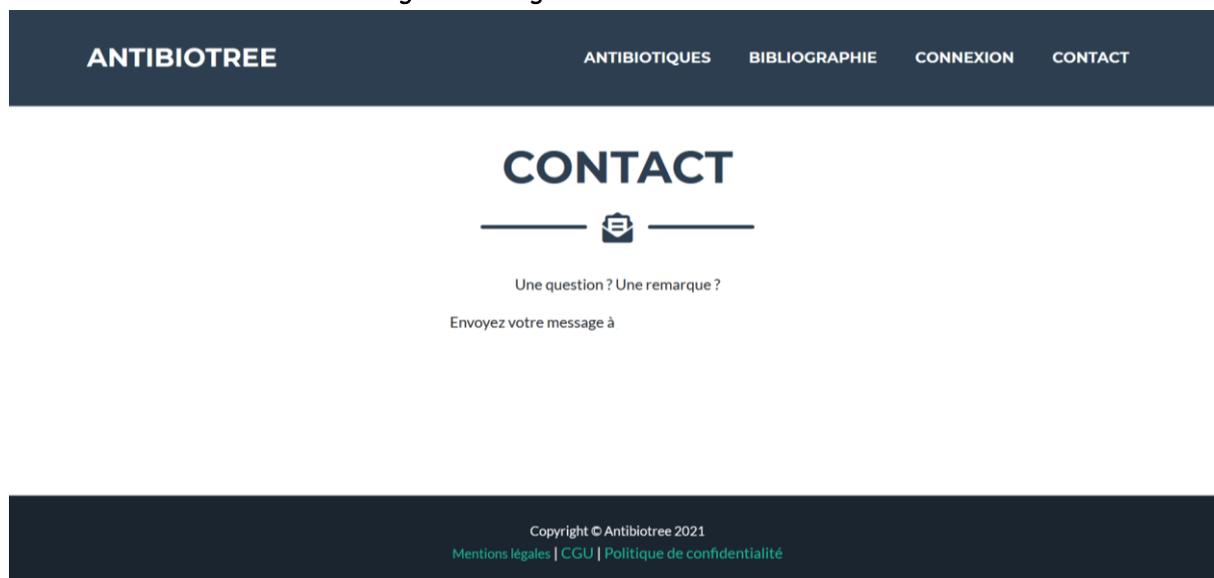
Figure 6 : Onglet connexion du site internet



L'onglet contact permet aux utilisateurs de correspondre avec l'éditeur afin de faire part de modifications possibles à apporter, de problèmes rencontrés sur le site, de faire

remonter des points négatifs ou positifs...etc. Cet onglet aura une importance particulière pendant l'évaluation de l'outil après l'utilisation par le personnel ciblé.

Figure 7 : Onglet contact du site internet



Pour parfaire l'outil, nous avons prévu une évaluation par des services de l'hôpital avec des profils différents : MCO, HAD, pharmacie...etc.

La grille d'évaluation (Annexe n°43) est organisée en trois parties. Une première sur le type d'information qui est recherché. Une deuxième sur l'évaluation de la pertinence des informations du site et une dernière sur les améliorations possibles à apporter.

Les propositions d'améliorations émises par l'HAD permettront d'apporter des modifications au site internet afin de le mettre à disposition d'un public plus large.

Des prestataires tels que ELIVIE® ont déjà effectué des travaux similaires. Cependant, dans le cadre des prestataires privés on ne connaît pas toujours les bibliographies utilisées pour la recherche des données ou quelle a été la méthode de sélection des données. De plus ces prestataires peuvent manquer d'indépendance dans la construction de leurs outils. Pour ce qui est de notre outil, en plus de la méthodologie affichée dans ce travail, il est neutre et sans conflit d'intérêt. Il pourrait être mis à disposition d'une société savante pour le faire évoluer.

En conclusion, la méthodologie mise en place pour analyser les données a permis d'établir des arbres décisionnels pour 25 molécules soit plus de la moitié des molécules ciblées à

l'origine. Pour chacune des molécules, nous avons établi des propositions d'alternative si nécessaire, des modalités de dispensation, de reconstitution, de dilution et d'administration.

## Discussion – Conclusion

L'objectif était de sécuriser et d'optimiser la prise en charge des patients traités par antibiothérapie intraveineuse. Cet objectif est atteint si les recommandations émises dans l'outil apportent une plus-value au bon usage des antibiotiques dans le traitement des patients.

### 1. Intérêts du site dans le bon usage des antibiotiques

On peut lire dans le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) sur l'évolution des consommations d'antibiotique en France entre 2000 et 2013(43) que dans le début des années 2000, l'utilisation des antibiotiques a été massive et les conséquences sont apparues rapidement. Une augmentation des souches bactériennes multirésistantes et hautement résistantes et une faible innovation dans les molécules anti-infectieuses commencent à rendre certaines prises en charge difficiles. Devant cette situation, le gouvernement adopte en novembre 2001 la recommandation 2002/77/CE(44) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine.

Dans cette recommandation, la commission européenne préconise dans un premier temps de sensibiliser les professionnels de santé aux mesures d'hygiène pour diminuer l'apparition d'infections bactériennes. Dans un autre temps, la commission européenne recommande la mise en place ou le renforcement de systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens ou sur l'utilisation inappropriée de ces agents antimicrobiens. Pour le recueil et l'exploitation de ces données, la commission recommande que ce travail se fasse de concert entre les médecins et les pharmaciens.

Un deuxième plan national est mis en place entre 2007 et 2010(45) pour évaluer les résultats du premier plan et mettre en place de nouvelles recommandations pour continuer le travail initié en 2001. Un objectif important de ce nouveau plan national est la réduction du volume de la consommation des antibiotiques de 10% en 3 ans. Pour parvenir aux objectifs, le plan s'oriente autour de 7 axes :

- Les pratiques médicales
- Action vers le grand public et les professionnels de la petite enfance

- Intégration de la politique « antibiotiques » dans une gestion plus globale du risque infectieux
- Spécificité de la déclinaison du plan dans les établissements de santé
- Mise en place du système d'information du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques
- Communication et valorisation des actions obtenues dans le cadre du plan
- Recherches

A l'issue de ces deux plans, on observe des résultats encourageants comme la limite de la consommation des antibiotiques avec une diminution de 10% à l'hôpital et 15% en ville ou comme la maîtrise de la transmission croisée de certaines Bactéries MultiRésistantes (BMR) (Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline (SARM) ou entérocoques résistants aux glycopeptides). Une nouvelle problématique est cependant soulevée : l'émergence et la diffusion de nouvelles BMR telles que les entérobactéries productrices de carbapénémases.

Enfin, le dernier plan qui a débuté en 2017(46) possède 3 principaux objectifs :

- Continuer l'utilisation du système d'information pour poursuivre la lutte contre la résistance aux antimicrobiens
- Stimuler la recherche
- Déterminer les liens entre l'utilisation des antimicrobiens et la résistance à ces antimicrobiens.

Ces plans successifs cherchent à améliorer l'utilisation des antibiotiques. Ces évolutions auront des impacts sur 3 axes : un axe sanitaire, un axe économique et un axe médical.

## **A. Enjeux sanitaires du bon usage**

Le plus gros enjeu sanitaire lié au mésusage des antibiotiques est l'apparition de bactéries résistantes qui peuvent créer des impasses thérapeutiques.

Les bactéries résistantes sont apparues au fur et à mesure des années. Dans les années 1960-1970 apparaissent les Staphylococcus aureus résistant à la méricilline (SARM), dans les années 1980 apparaissent les entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre élargi (EBLSE). Enfin, dans les années 2000 apparaissent les entérobactéries résistantes aux glycopeptides et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.

La résistance acquise aux antibiotiques correspond à l'inefficacité d'une molécule antibiotique dans le traitement d'une souche bactérienne contre laquelle il était initialement efficace. Cette résistance est due à une utilisation inadaptée des antibiotiques qui crée des conditions appelées : « les pressions de sélection ». Ces pressions de sélection entraînent une évolution des bactéries qui s'adaptent aux conditions environnementales pour survivre.

Le site, en proposant des modalités d'administration basées sur des données de PK/PD et de stabilités établies selon une méthodologie cadrée, permet de limiter le mésusage des antibiotiques et peut faciliter la prise en charge des patients à domicile. Le risque de sélection de résistances ou de moindre efficacité est diminué grâce à une administration optimisée de l'antibiotique.

## **B. Enjeux économiques du bon usage**

L'utilisation des antibiotiques se fait via deux grandes branches. Soit la prescription par les médecins de ville et donc la dispensation en officine de ville, soit la prescription par un médecin hospitalier et la dispensation par la pharmacie à usage intérieur. A noter que l'utilisation en ville est beaucoup plus importante qu'à l'hôpital puisque dans son rapport de 2017(47) sur la consommation des antibiotiques en France, l'ANSM annonce que la consommation d'antibiotiques représentait 93% en officine et seulement 7% à l'hôpital.

Dans son rapport, l'ANSM annonce aussi que la consommation d'antibiotiques était de 32,1 doses définies journalière pour 1000 habitants. Une utilisation importante qui entraîne automatiquement un impact financier important.

D'un point de vue médical, une utilisation inappropriée d'un antibiotique peut entraîner un échec thérapeutique. Dans ce cas, la prise en soins du patient peut se compliquer et entraîner des jours d'hospitalisation supplémentaires. Ces jours supplémentaires entraîneront un coût qui aurait pu être évité.

En outre, le site mis en place peut mettre en évidence les solutions afin de permettre au patient de poursuivre sa prise en soins à domicile.

## C. Enjeux médicaux du bon usage

Les sociétés savantes comme la SPILF ou la SFAR promeuvent le bon usage des antibiotiques en mettant régulièrement à disposition des recommandations permettant une utilisation appropriée de ceux-ci.

Par exemple, la SPILF a édité en mars 2021 des recommandations pour des durées optimisées des traitements antibiotiques(48). Ces recommandations s'organisent en fonction du type d'infection et de la bactérie en cause.

La SFAR, elle, a émis des recommandations sur l'utilisation des antibiotiques en prophylaxie d'une chirurgie(5). En fonction du type d'intervention, la SFAR énonce l'indication ou non de traiter, si oui avec quelle molécule, la durée et la nécessité de réinjecter.

Dans les deux cas, ces recommandations incitent à standardiser l'utilisation des antibiotiques en fonction de la situation. Cependant, la variabilité inter-individuelle des patients nécessite parfois de s'adapter.

Ces recommandations permettent d'éviter deux choses. D'abord une utilisation incomplète de l'antibiothérapie qui aurait pour conséquence de majorer le risque d'antibiorésistance. Ensuite, le risque surexposer l'organisme aux antibiotiques et créer d'autres résistances.

La base de données que l'on a créée assure l'optimisation du parcours patient lors de la prise en charge HAD-Ville et sa sécurisation avec le bon usage des antibiotiques. Notamment grâce aux données que l'on met à disposition qui renseignent sur les modalités de prise en charge du patient, les alternatives PO, les types d'administrations, les DM utilisables, la stabilité des molécules en solution, les modalités de reconstitution/dilution des médicaments.

Pour que ce projet ait un impact visible et pérenne, il est nécessaire d'utiliser un support pour centraliser les données et les partager.

Le format site internet répondait parfaitement à ces critères car il permet d'apporter des évolutions au fil du temps, modifier facilement les informations et développer d'autres fonctionnalités en fonction des besoins des utilisateurs. De plus la quantité d'informations et de données est illimitée sur un tel support.

Bien que le site internet paraisse à nos yeux la solution la plus adéquate, il y a certaines difficultés et contraintes auxquelles on ne peut échapper.

## 2. Les limites du site internet

### A. La maitrise informatique :

Plusieurs outils gratuits, qui permettent de créer des sites, sont disponibles sur internet. Malgré cela, il est tout de même nécessaire de disposer de connaissances solides, qu'elles soient techniques ou lexicales, pour proposer une solution satisfaisante et efficiente. En effet, choisir un domaine, choisir un hébergeur, utiliser des modules sont des notions non dispensées par les études de santé.

En cela, nous avons demandé l'aide de monsieur Jaufret BOUQUET, spécialiste en informatique, qui nous a permis de concrétiser ce projet.

### B. La non-interprétabilité des propos :

L'interprétation, c'est l'action d'expliquer, de chercher à rendre compréhensible ce qui est dense, compliqué ou ambigu. On peut avancer plusieurs raisons au fait que les propos énoncés sur le site soient interprétés de manières différentes selon la personne qui accède à l'information.

Premièrement, l'accès aux connaissances selon la profession de l'utilisateur. En effet, la formation théorique et pratique des professionnels de santé varie selon les fonctions qu'ils exerceront. Les bases de connaissances varient d'une profession à l'autre.

Deuxièmement, la possibilité que chaque utilisateur ait une définition nuancée des différents termes qui sont utilisés dans les énoncés.

Afin de résoudre ce problème, il est nécessaire de faire des énoncés clairs, précis qui ne laissent aucune place à l'interprétation.

Pour la clarté, nous avons fait le choix d'utiliser des termes simples et compréhensibles par toute personne travaillant dans le domaine de la santé. Pour ce qui est de la précision nous avons fait le choix de décrire chaque situation afin que l'utilisateur soit complètement guidé.

L'inconvénient qui découle de cette clarté et de cette précision est qu'il a été nécessaire à plusieurs reprises de réviser les énoncés et ce pour chaque onglet relatif aux antibiotiques. De fait, le temps consacré à cet aspect du site a été très conséquent.

### C. La protection juridique :

La protection juridique sur un site implique de protéger deux parties. On pense prioritairement à protéger l'éditeur des données qui prend la responsabilité des informations qu'il donne. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il est nécessaire d'informer l'utilisateur des protections qui sont mises en place lors de sa navigation sur le site. L'utilisateur doit savoir quelles données personnelles peuvent être extraites par le site lors de sa visite ainsi que la façon dont l'éditeur peut utiliser ces dernières.

Le risque lors de la mise à disposition d'informations est une mauvaise interprétation des données par les utilisateurs malgré tous les efforts qui ont pu être mis en place, comme expliqué dans le paragraphe précédent.

Pour résoudre ce problème, nous avons établi des conditions générales d'utilisation (CGU) du site. La version des CGU émises et valides au moment de l'écriture de la thèse (Annexe n°44) comportent les informations suivantes :

- La présentation du service proposé par le site internet
- Les conditions générales d'accès au service
- L'absence de conditions spécifiques d'accès au service.
- Les obligations de l'utilisateur du site
- La protection des données personnelles
- L'absence d'utilisation de cookies
- La protection de la propriété intellectuelle de l'éditeur
- La limitation de responsabilité de l'éditeur du site
- Les responsabilités de l'utilisateur lorsqu'il utilise le service proposé par le site
- La possibilité de réclamation ou de résiliation en cas de défaillance du service

En conclusion, le site internet est une plateforme simple d'utilisation qui permet à la fois de regrouper les informations et de les partager avec les acteurs du parcours de santé des

patients. L'utilisation de ces informations disponible sur le site permettra d'optimiser la prise charge du patient à la suite de son hospitalisation.

L'objectif à long terme est de maintenir le site en activité. Les perspectives d'évolution peuvent être multiples :

- Mise à jour régulière des données, avec par exemple le concours de sociétés savantes impliquées dans le bon usage des antibiotiques, au gré des nouveautés ou des modifications.
- La prise en compte des remarques constructives des utilisateurs pour améliorer continuellement le site.
- L'intégration de la base de données à un logiciel d'aide à la prescription ou à l'administration.

On peut aussi proposer que cet outil soit utilisé dans les établissements de santé. A lui seul, il ne peut résoudre tous les problèmes de mésusage. C'est une aide qui peut intervenir en complément d'autres actions, notamment dans le cadre d'équipes mobiles pluridisciplinaires ou en complément d'autres activités pharmaceutiques telles que la conciliation médicamenteuse, pour anticiper et accompagner la sortie du patient. Quoi qu'il en soit, cette démarche est une pierre supplémentaire ajoutée à l'édifice qu'est le parcours de soins du patient.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Hospitalisation à domicile [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/had-10951/had>
2. Rapport FHF “ Renforcer le lien ville- hôpital” - Mars 2018 - APHP DAJDP [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/rapport-fhf-renforcer-le-lien-ville-hopital-mars-2018/>
3. Guide de reconstitution et d’administration des principaux anti-infectieux injectables [Internet]. [cited 2021 Sep 29]. Available from: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/9799.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/9799.pdf)
4. Guide d’administration des médicaments injectables chez l’adulte [Internet]. [cited 2021 Sep 29]. Available from: [https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/adulte\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/adulte_admin_medic_inj.pdf)
5. Mise à jour de la RFE Antibioprophylaxie 2017 - La SFAR [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://sfar.org/mise-a-jour-de-la-rfe-antibioprophylaxie-2017/>
6. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l’apprenti sorcier. *Med Mal Infect.* 2016;46(5):242–68.
7. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use ICH harmonised tripartite guideline validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1) [Internet]. [cited 2021 Sep 21]. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29Guideline.pdf>
8. Guide de stabilité Gerpac / SFPC: Guide format pdf [Internet]. [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://www.gerpac.net/plateforme/mod/url/view.php?id=9>
9. ICH Topic Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products Step 5 note for guidance on the photostability testing of new active

- substances and medicinal products [Internet]. 1998 [cited 2021 Sep 28]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-medicinal-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-medicinal-products-step-5_en.pdf)
10. Sous-section 2 : Médicaments réservés à l'usage hospitalier (Articles R5121-82 à R5121-83) - Légifrance [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006196549/>
  11. Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Reanimation*. 2009;18(4):343–52.
  12. Matusik E, Lambiotte F, Tone A, Lemtir J. Pharmacokinetic modifications and pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of beta-lactams in ICU. *Ann Pharm Fr*. 2021;79(4):346–60.
  13. Binson G, Grignon C, Le Moal G, Lazaro P, Lelong J, Roblot F, et al. Overcoming stability challenges during continuous intravenous administration of high-dose amoxicillin using portable elastomeric pumps. *PLoS One*. 2019;14(8):1–13.
  14. Fawaz S, Dixon B, Barton S, Mohamed A, Nabhani-Gebara S. Suitability of Amoxicillin–Clavulanic Acid for Administration via Prolonged Infusion. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jan;Volume 14:103–9.
  15. Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, Lamoureux F, Marchand S, Antier D. Stability of Antibiotics in Portable Pumps Used for Bronchial Superinfection: Guidelines for Prescribers. *Pediatrics*. 2007 Dec 1;120(6):1255–9.
  16. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Comparative Stability Studies of Antipseudomonal  $\beta$ -Lactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps (Home Therapy for Cystic Fibrosis Patients) and Motor-Operated Syringes (Intensive Care Units). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Aug;46(8):2327–32.
  17. Curti C, Souab HK, Lamy E, Mathias F, Bornet C, Guinard B, et al. Stability Studies of Antipyocyanic Beta-Lactam Antibiotics Used in Continuous Infusion. *Pharmazie*. 2019;74(6):357–62.

18. Vinks AA, Touw DJ, van Rossen RC, Heijerman HG, Bakker W. Stability of aztreonam in a portable pump reservoir used for home intravenous antibiotic treatment (HIVAT). *Pharm World Sci.* 1996 Apr;18(2):74–7.
19. Stiles ML, Tu YH, Allen L V. Stability of cefazolin sodium, cefoxitin sodium, ceftazidime, and penicillin G sodium in portable pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm.* 1989;46(7):1408–12.
20. Patel RP, Jacob J, Sedeeq M, Ming LC, Wanandy T, Zaidi STR, et al. Stability of Cefazolin in Polyisoprene Elastomeric Infusion Devices. *Clin Ther.* 2018;40(4):664–7.
21. Walker SE, Iazzetta J, Law S, Biniecki K. Stability of commonly used antibiotic solutions in an elastomeric infusion device. *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(3):212–24.
22. Trissel LA, Xu QA. Stability of cefepime hydrochloride in AutoDose infusion system bags. *Ann Pharmacother.* 2003;37(6):804–7.
23. Baririan N, Chanteux H, Viaene E, Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility study of cefepime in comparison with ceftazidime for potential administration by continuous infusion under conditions pertinent to ambulatory treatment of cystic fibrosis patients and to administration in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(3):651–8.
24. Sprauten PF, Beringer PM, Louie SG, Synold TW, Gill MA. Stability and antibacterial activity of cefepime during continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):1991–4.
25. Gupta V. Stability of cefotaxime sodium as determined by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci.* 1984;73(4):565–7.
26. Al Madfai F, Zaidi STR, Ming LC, Wanandy T, Patel RP. Physical and chemical stability of ceftaroline in an elastomeric infusion device. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(e2):e115–9.
27. Favetta P, Allombert C, Breyse C, Dufresne C, Guitton J, Bureau J. Fortum® stability in different disposable infusion devices by pyridine assay. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;27(6):873–9.

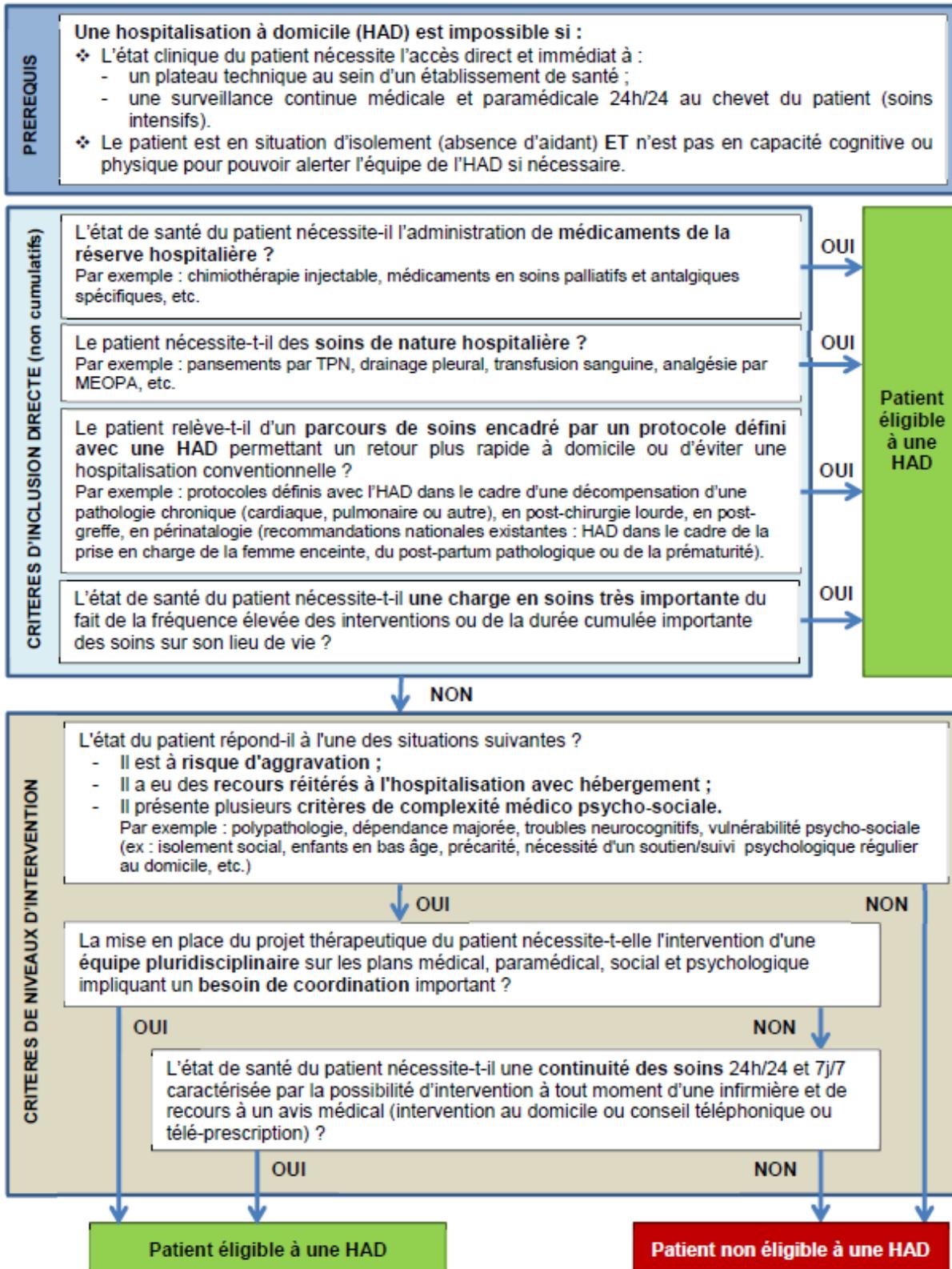
28. Plumridge RJ, Rieck AM, Annus TP, Langton SR. Stability of ceftriaxone sodium in polypropylene syringes at -20, 4, and 20 °C. *Am J Heal Pharm.* 1996;53(19):2320–3.
29. Vercheval C, Streel S, Servais AC, Fillet M, Van Hees T. Stability of 90 mg/mL cefuroxime sodium solution for administration by continuous infusion. *J Chemother.* 2018;30(6–8):371–4.
30. Donnelly RF. Stability of ciprofloxacin in polyvinylchloride minibags. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(4):252–6.
31. Porter WR, Johnson CA, Cohon MS, Gillespie W. Compatibility and stability of clindamycin phosphate with intravenous fluids. *Am J Hosp Pharm.* 1983;40(1):91–4.
32. Walker SE, Dufour A, Iazzetta J. Concentration and solution dependent stability of cloxacillin intravenous solutions. *Can J Hosp Pharm.* 1998;51(1):13–9.
33. Jain JG, Sutherland C, Nicolau DP, Kuti JL. Stability of ertapenem 100 mg/mL in polypropylene syringes stored at 25, 4, and -20 °C. *Am J Heal Pharm.* 2014;71(17):1480–4.
34. de Souza Barbosa F, Capra Pezzi L, Tsao M, Franco de Oliveira T, Manoela Dias Macedo S, E.S. Schapoval E, et al. Stability and degradation products of imipenem applying high-resolution mass spectrometry: An analytical study focused on solutions for infusion. *Biomed Chromatogr.* 2019;33(4).
35. Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(5):1073–5.
36. Czyrski A, Anusiak K, Teżyk A. The degradation of levofloxacin in infusions exposed to daylight with an identification of a degradation product with HPLC-MS. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–7.
37. Taylor R, Sunderland B, Luna G, Czarniak P. Evaluation of the stability of linezolid in aqueous solution and commonly used intravenous fluids. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2087–97.
38. Foy F, Luna G, Martinez J, Nizich Z, Seet J, Lie K, et al. An investigation of the stability

- of meropenem in elastomeric infusion devices. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2655–65.
39. Bornstein M, Kao SH, Mercorelli M, Verma S. Stability of an ofloxacin injection in various infusion fluids. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49(11):2756–60.
  40. Pearson SD, Trissel LA. Stability and compatibility of minocycline hydrochloride and rifampin in intravenous solutions at various temperatures. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(4):698–702.
  41. Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1179–82.
  42. Kaufman MB, Scavone JM, Foley JJ. Stability of undiluted trimethoprim-sulfamethoxazole for injection in plastic syringes. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49(11):2782–3.
  43. ANSM-L'évolution des consommations d'antibiotiques en [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/28f39921e2a8d8368a1fbfcdc496bd88.pdf](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28f39921e2a8d8368a1fbfcdc496bd88.pdf)
  44. EUR-Lex - 32002H0077 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32002H0077>
  45. Direction Générale de la Santé/Sous-direction Prévention du Risque Infectieux/Bureau des Infections et autres risques liés aux soins [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_du\\_plan\\_pour\\_preserver\\_l\\_efficacite\\_des\\_antibiotiques\\_2007-2010.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_du_plan_pour_preserver_l_efficacite_des_antibiotiques_2007-2010.pdf)
  46. Plan d'action européen fondé sur le principe «Une seule santé» pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339&from=EN>

47. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - AFPA [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from:  
<https://afpa.org/recommandation/levolution-consommations-dantibiotiques-france-entre-2000-2015/>
  
48. Durées de traitement atb - Actualités - Documents - spilf - infectiologie [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from:  
[https://www.infectiologie.com/fr/actualites/durees-de-traitement-atb\\_-n.html](https://www.infectiologie.com/fr/actualites/durees-de-traitement-atb_-n.html)

# ANNEXES

Annexe n°1 : Algorithme d'aide à la décision d'orientation des patients en HAD



Annexe n°2 : Grille de cotation des articles à noter A et A-

Cotations	Critères
<b>A</b>	<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>
	Méthode discriminant tous les produits de dégradation y compris ceux sous le pic de principe actif (HPLC-DAD/HPLC-MS) ou méthode HPLC-UV appliquant une méthode ayant déjà mis en évidence l'absence de produits de dégradation sous le pic.
	<b>Dégradation forcée</b>
	Utilisation de 3 ou plus de processus de dégradation forcée parmi acide, base, chaleur, oxydation, lumière (ou moins si justifié) Dégradation d'au moins 20% du principe actif et dégradation à 100% Utilisation d'un Purity Check Test et analyse des produits de dégradation
<b>A -</b>	<b>Validation de la méthode</b>
	Présence des critères de validation : linéarité, répétabilité, précision. Coefficient de variation de ces éléments < 5% Variation de la concentration en principe actif par rapport à la concentration initiale < 10%
	<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>
	Méthode discriminant tous les produits de dégradation y compris ceux sous le pic de principe actif (HPLC-DAD/HPLC-MS) ou méthode HPLC-UV appliquant une méthode ayant déjà mis en évidence l'absence de produits de dégradation sous le pic.
<b>A -</b>	<b>Dégradation forcée</b>
	Utilisation de 3 ou plus de processus de dégradation forcée parmi acide, base, chaleur, oxydation, lumière (ou moins si justifié) Dégradation d'au moins 20% du principe actif <b>sans</b> dégradation à 100% Utilisation d'un Purity Check Test <b>sans</b> analyse des produits de dégradation
	<b>Validation de la méthode</b>
<b>A -</b>	Présence des critères de validation : linéarité, répétabilité, précision. Coefficient de variation de ces éléments < 5% Variation de la concentration en principe actif par rapport à la concentration initiale < 10%

Annexe n°3 : Grille de cotation des articles à noter B et B-

Cotations	Critères
<b>B</b>	<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>
	Méthode discriminant tous les produits de dégradation y compris ceux sous le pic de principe actif (HPLC-DAD/HPLC-MS) ou méthode HPLC-UV appliquant une méthode ayant déjà mis en évidence l'absence de produits de dégradation sous le pic.
	<b>Dégradation forcée</b>
	Utilisation de <b>moins de 3 processus de dégradation forcée</b> parmi acide et/ou base et/ou chaleur et/ou oxydation et/ou lumière (sauf si justifié) Dégradation d'au moins 20% du principe actif <b>sans dégradation à 100%</b> Utilisation d'un Purity Check Test et analyse des produits de dégradation
<b>B -</b>	<b>Validation de la méthode</b>
	<b>Absence de critères de validation</b> : linéarité et/ou répétabilité et/ou précision. Coefficient de variation de ces éléments < 5% Variation de la concentration en principe actif par rapport à la concentration initiale < 10%
	<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>
	Méthode discriminant tous les produits de dégradation y compris ceux sous le pic de principe actif (HPLC-DAD/HPLC-MS) ou méthode HPLC-UV appliquant une méthode ayant déjà mis en évidence l'absence de produits de dégradation sous le pic.
<b>B -</b>	<b>Dégradation forcée</b>
	Utilisation de moins de 3 processus de dégradation forcée parmi acide et/ou base et/ou chaleur et/ou oxydation et/ou lumière (sauf si justifié) Dégradation d'au moins 20% du principe actif <b>sans dégradation à 100%</b> <b>Pas</b> d'utilisation d'un Purity Check Test et analyse des produits de dégradation
	<b>Validation de la méthode</b>
	Absence de critères de validation : linéarité et/ou répétabilité et/ou précision. Coefficient de variation de ces éléments < 5% Variation de la concentration en principe actif par rapport à la concentration initiale < 10%

Annexe n°4 : Grille de cotation des articles à noter C et D

Cotations	Critères
C	<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>
	Méthode discriminant tous les produits de dégradation y compris ceux sous le pic de principe actif (HPLC-DAD/HPLC-MS) ou méthode HPLC-UV appliquant une méthode ayant déjà mis en évidence l'absence de produits de dégradation sous le pic.
	<b>Dégradation forcée</b>
	Utilisation de moins de 3 processus de dégradation forcée parmi acide et/ou base et/ou chaleur et/ou oxydation et/ou lumière (sauf si justifié) <b>Pas de dégradation d'au moins 20%</b> du principe actif et pas de dégradation à 100% Pas d'utilisation d'un Purity Check Test et d'analyse des produits de dégradation
D	<b>Validation de la méthode</b>
	Absence de critères de validation : linéarité et/ou répétabilité et/ou précision. <b>Coefficient de variation de ces éléments &gt; 5%</b> Variation de la concentration en principe actif par rapport à la concentration initiale < 10%
	<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>
	<b>Pas de méthode discriminant tous les produits de dégradation</b> y compris ceux sous le pic de principe actif (HPLC-DAD/HPLC-MS) ou méthode HPLC-UV appliquant une méthode ayant déjà mis en évidence l'absence de produits de dégradation sous le pic.
D	<b>Dégradation forcée</b>
	Utilisation de moins de 3 processus de dégradation forcée parmi acide et/ou base et/ou chaleur et/ou oxydation et/ou lumière (sauf si justifié) Pas de dégradation d'au moins 20% du principe actif et pas de dégradation à 100% Pas d'utilisation d'un Purity Check Test et d'analyse des produits de dégradation
	<b>Validation de la méthode</b>
	Absence de critères de validation : linéarité et/ou répétabilité et/ou précision. Coefficient de variation de ces éléments > 5% Variation de la concentration en principe actif par rapport à la concentration initiale < 10%

Annexe n°5 : LCA Amoxicilline

AMOXICILLINE	Overcoming stability challenges during continuous intravenous administration of high-dose amoxicillin using portable elastomeric pumps(13)	A
	PLoS One	

Méthode indicatrice de stabilité	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + MS		
	Méthode de détermination des produits de dégradation	Chaleur - Hydrolyse		
	Dégradation d'au moins 20% + Identification des produits de dégradation	Oui Diketopiperazine amoxicillin, Amoxicillin Penilloic acid, Hydroxyphenylglycyl amoxicillin		
	Purity Check Test	Oui		
Validation de la méthode	Précision	CV < 4,4%		
	Justesse			
	Répétabilité			
	Linéarité	$r^2 > 0,9993$		
	Limite de quantification	12,5 µg/mL		
Stabilité	Concentration analysée	25 mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur		
	Températures analysées	22 ± 4°C		
	Durée de stabilité	12h		

Annexe n°6 : LCA Amoxicilline – Acide Clavulanique

Amoxicilline - Ac. Clavulanique	<b>Suitability of Amoxicillin-Clavulanic Acid for administration via prolonged infusion(14)</b>	<b>B</b>
	Drug design, development and therapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + MS		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - UV - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Non renseigné		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 2%		
	Justesse	CV < 2%		
	Répétabilité	CV < 5%		
	Linéarité	$r^2 = 0,999$		
	Limite de quantification	1,57 ppm		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	1,2 mg/ml	1,2 mg/ml	
	Solvant	G5%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	Ambiant	Ambiant	
	Durée de stabilité	6h	6h	

Annexe n°7 : LCA Aztreonam n°1

<b>AZTREONAM</b>	<b>Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfection : guidelines for prescribers(15)</b>	<b>D</b>
	Pediatrics	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Non		
	Dégradation d'au moins 20%	Non		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	Non		
	Justesse	Non		
	Répétabilité	Non		
	Linéarité	$r^2 = 0,999$		
	Limite de quantification	Non		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	1,1 mg/mL	6,2 mg/mL	11,3 mg/mL
	Solvant	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	Diffuseur
	Températures analysées	35°C	35°C	35°C
	Durée de stabilité	24h	24h	24h

Annexe n°8 : LCA Aztreonam n°2

<b>AZTREONAM</b>	<b>Comparative Stability Studies of Antipseudomonal <math>\beta</math>-Lactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps(16)</b>	<b>B-</b>
	Antimicrobial Agents and chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 0,5%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 > 0,999$		
	Limite de quantification	20ng/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	100mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur		
	Températures analysées	37°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°9 : LCA Aztreonam n°3

AZTREONAM	Stability studies of antipyocyanic beta-lactam antibiotics used in continuous infusion(17)	<b>A</b>
	Pharmazie	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Oxydation - Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	< 2,3%		
	Justesse	< 4,2%		
	Répétabilité	< 3,4%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	40mg/mL	120mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	PSE	PSE	
	Températures analysées	25°C	25°C	
	Durée de stabilité	> 12h	> 12h	

Annexe n°10 : LCA Aztreonam N°4

<b>AZTREONAM</b>	<b>Stability of aztreonam in a portable pump reservoir used for home intravenous antibiotic treatment(18)</b>	<b>C</b>
	Pharmacy world and science	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	NR		
	Purity Check Test	NR		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	< 0,4%		
	Justesse	< 0,5%		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 > 0,9999$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	70 mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	PCA		
	Températures analysées	37°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°11 : LCA Pénicilline G

<b>PENICILLINE G</b>	<b>Stability of cefazolin sodium, cefoxitin sodium, ceftazidime, and penicillin G sodium in portbale pump reservoir(19)</b>	<b>D</b>
	American Journal of Hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC UV		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	NR		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 = 0,99$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	180 000 UI/mL		
	Solvant	EPPI		
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur		
	Températures analysées	37°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°12 : LCA Céfazoline n°1

<b>CEFAZOLINE</b>	<b>Stability of Cefazolin in Polyisoprene Elastomeric Infusion Devices(20)</b>	<b>B</b>
	Clinical Therapeutics	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : Stability of the combination of ceftazidime and cephazolin in icodextrin or pH neutral peritoneal dialysis solution		
	Méthode séparatrice	UPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Oxydation - Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	< 1,6%		
	Justesse	< 1,6%		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	12,5mg/mL	25mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9% / G5%	NaCl 0,9% / G5%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	25°C	25°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°13 : LCA Céfazoline n°2

<b>CEFAZOLINE</b>	<b>Stability of commonly used antibiotic solutions in an elastomeric infusion device(21)</b>	<b>B</b>
	The canadian journal of hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	< 1,1%		
	Justesse	< 2,1%		
	Répétabilité	< 1,1%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	5mg/mL	40mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9% / G5%	NaCl 0,9% / G5%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	23°C	23°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°14 : LCA Céfépime n°1

CEFEPIME	<b>Stability of cefepime hydrochloride in autodosage infusion system bags(22)</b>	<b>D</b>
	The annals of Pharmacotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : Stability of cefepime hydrochloride after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use		
	Méthode séparatrice	HPLC		
	Produits de dégradation	Oxydation - Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Non		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 0,3%		
	Justesse	CV < 1%		
	Répétabilité	CV < 0,5%		
	Linéarité	$r^2 > 0,9999$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	10mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	PCA		
	Températures analysées	23°C		
	Durée de stabilité	24h		

*Annexe n°15 : LCA Céfépime n°2*

<b>CEFEPIME</b>	Stability and compatibility study of cefepime in comparison with ceftazidime for potential administration by continuous infusion under conditions pertinent to and to administration in intensive care units ambulatory treatment of cystic fibrosis patients(23)	<b>D</b>
	Journal of antimicrobial chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : Rapid High Performance Liquid Chromatographic determination of cefepime in fuman plasma		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	NR		
	Dégradation d'au moins 20%	NR		
	Purity Check Test	NR		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 4%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	r <sup>2</sup> = 0,99		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	50mg/mL		
	Solvant	EPPI		
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion		
	Températures analysées	20°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°16 : LCA Céfépime n°3

<b>CEFEPIME</b>	<b>Stability studies of antipyocyanic beta-lactam antibiotics used in continuous infusion(17)</b>	<b>A</b>
	Pharmazie	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Oxydation - Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 2,3%		
	Justesse	CV < 4,2%		
	Répétabilité	CV < 3,4%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	40mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	PSE		
	Températures analysées	25°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°17 : LCA Céfépime n°4

CEFEPIME	<b>Stability and antibacétrial activity of cefepime during continuous infusion(24)</b>	<b>D</b>
	Antimicrobial Agents and chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC seule		
	Produits de dégradation	NR		
	Dégradation d'au moins 20%	NR		
	Purity Check Test	NR		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 1,2%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	CV < 3,5%		
	Linéarité	$r^2 > 0,999$		
	Limite de quantification	25µg/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	25mg/mL		
	Solvant	G5%		
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur		
	Températures analysées	Ambiant		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°18 : LCA Cefotaxime n°1

<b>CEFOTAXIME</b>	<b>Stability of Cefotaxime Sodium as Determined by High-Performance Liquid Chromatography(25)</b>	<b>B</b>
	Journal of Pharmaceutical Sciences	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + Multiwave length detector		
	Produits de dégradation	Oui		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 2%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	CV < 2%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	10mg/mL	10mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	G5%	
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion	Pompe à perfusion	
	Températures analysées	24°C	24°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°19 : LCA Cefтарoline

CEFTAROLINE	<b>Physical and chemical stability of ceftaroline in an elastomeric infusion device(26)</b>	<b>A</b>
	European journal of hospital pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 0,3%		
	Justesse	CV < 0,4%		
	Répétabilité	CV < 0,2%		
	Linéarité	r <sup>2</sup> = 0,999		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	6mg/mL	6mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	G5%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	25°C	25°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°20 : LCA Ceftazidime n°1

CEFTAZIDIME	<b>Fortum stability in different disposable infusion devices by pyridine assay(27)</b>	<b>A</b>
	Journal of pharmaceutical and biomedical analysis	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : Favetta et al. 2000		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 1,2%		
	Justesse	CV < 3,6%		
	Répétabilité	CV < 1,8%		
	Linéarité	$r^2 > 0,999$		
	Limite de quantification	2ng/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	40mg/mL	40mg/mL	
	Solvant	G5%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	37°C	37°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°21 : LCA Ceftazidime n°2

<b>CEFTAZIDIME</b>	<b>Comparative Stability Studies of Antipseudomonal <math>\beta</math>-Lactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps(16)</b>	<b>B</b>
	Antimicrobial Agents and chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Non		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 0,3%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 > 0,999$		
	Limite de quantification	20ng/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	120mg/mL	120mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	37°C	25°C	
	Durée de stabilité	8h	24h	

Annexe n°22 : LCA Ceftazidime n°3

CEFTAZIDIME	<b>Stability of commonly used antibiotic solutions in an elastomeric infusion device(21)</b>	<b>B</b>
	The canadian journal of hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 1%		
	Justesse	CV < 1%		
	Répétabilité	CV < 1,1%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	40mg/mL	60mg/mL	
	Solvant	G5%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	23°C	23°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°23 : LCA Ceftriaxone

<b>CEFTRIAZONE</b>	<b>Stability of ceftriaxone sodium in polypropylene syringes at -20,4, and 20 °C(28)</b>	<b>B</b>
	American Journal of Health-System Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + Multiple Wavelength detector		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	NR		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	< 1%		
	Linéarité	$r^2 = 0,99$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	100mg/mL		
	Solvant	EPPI		
	Type de Dispositif Médical	PSE		
	Températures analysées	20°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°24 : LCA Cefuroxime

CEFUROXIME	Stability of 90mg/ml cefuroxime sodium solution for administration by continuous infusion(29)	B-
	Journal of Chemotherapy	

Méthode indicatrice de stabilité	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Non		
	Purity Check Test	Oui		
Validation de la méthode	Précision	NR		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
Stabilité	Concentration analysée	90mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	PSE		
	Températures analysées	25°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°25 : LCA Ciprofloxacine

CIPROFLOXACINE	<b>Stability of Ciprofloxacin in Polyvinylchloride Minibags(30)</b>	<b>A</b>
	Canadian Journal of Hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Oxydation - Hydrolyse - UV - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 0,3%		
	Justesse	CV < 2%		
	Répétabilité	CV < 1,7%		
	Linéarité	$r^2 = 0,999$		
	Limite de quantification	5ng		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	2mg/mL	2mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	G5%	
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion	Pompe à perfusion	
	Températures analysées	31°C	31°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°26 : LCA Clindamycine

CLINDAMYCINE	<b>Compatibility and Stability of Clindamycin Phosphate with Intravenous Fluids(31)</b>	<b>D</b>
	American Journal of Hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : High-Pressure Liquid Chromatographic Assays for Clindamycin, Clindamycin Phosphate, and Clindamycin Palmitate		
	Méthode séparatrice	HPLC		
	Produits de dégradation	Oui		
	Dégradation d'au moins 20%	Non		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	NR		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 = 0,9905$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	6mg/mL	9mg/mL	12mg/mL
	Solvant	NaCl 0,9% / G5%	NaCl 0,9% / G5%	NaCl 0,9% / G5%
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion	Pompe à perfusion	Pompe à perfusion
	Températures analysées	25°C	25°C	25°C
	Durée de stabilité	24h	24h	24h

Annexe n°27 : LCA Cloxacilline

<b>CLOXACILLINE</b>	<b>Concentrations and Solution dependant stability of cloxacillin intravenous solutions(32)</b>	<b>D</b>
	The canadian journal of hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 3%		
	Justesse	CV < 1,7%		
	Répétabilité	CV < 3,6%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	40mg/mL	40mg/mL	
	Solvant	G5%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	23°C	23°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°28 : LCA Ertapenem

<b>ERTAPENEM</b>	<b>Stability of ertapenem 100 mg/mL in polypropylene syringes stored at 25, 4, and -20 °C(33)</b>	<b>B-</b>
	American Journal of Health-System Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : Pharmacodynamic Assessment of Ertapenem (MK-0826) against Streptococcus pneumoniae in a Murine Neutropenic Thigh Infection Model		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - Chaleur - UV		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 5%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	CV < 4%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	100mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	PSE		
	Températures analysées	25°C		
	Durée de stabilité	1h		

Annexe n°29 : LCA Imipenem n°1

<b>IMIPENEM</b>	<b>Comparative Stability Studies of Antipseudomonal <math>\beta</math>-Lactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps(16)</b>	<b>B</b>
	Antimicrobial Agents and chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	NR		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 1,9%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 > 0,998$		
	Limite de quantification	20 ng/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	8mg/mL	8mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	
	Températures analysées	37°C	25°C	
	Durée de stabilité	2h45	3h30	

Annexe n°30 : LCA Imipenem n°2

<b>IMIPENEM</b>	<b>Stability and degradation products of imipenem applying High-Resolution Mass Spectrometry: an analytical study focused on solutions for infusion(34)</b>	<b>A</b>
	Biomedical Chromatography	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + MS		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - Oxydation - Chaleur - Humidité - UV		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 1,3%		
	Justesse	CV < 1,2%		
	Répétabilité	CV < 1,1%		
	Linéarité	$r^2 = 0,9999$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	5mg/mL	5mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	G5%	
	Type de Dispositif Médical	NR	NR	
	Températures analysées	25°C	25°C	
	Durée de stabilité	4h	4h	

Annexe n°31 : LCA Imipenem n°3

IMIPENEM	<b>Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated room temperatures(35)</b>	<b>D</b>
	International journal of antimicrobial agents	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC		
	Produits de dégradation	Mentionés		
	Dégradation d'au moins 20%	NR		
	Purity Check Test	NR		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 6,6%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	CV < 5,1%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	5mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion		
	Températures analysées	30°C		
	Durée de stabilité	6h		

Annexe n°32 : LCA Levofloxacin

<b>LEVOFLOXACINE</b>	<b>The degradation of levofloxacin in infusions exposed to daylight with an identification of a degradation product with HPLC-MS(36)</b>	<b>B</b>
	Scientific reports	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + MS		
	Produits de dégradation	UV		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 2%		
	Justesse	CV < 1,7%		
	Répétabilité	CV < 5%		
	Linéarité	Ok		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	5mg/mL	5mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	G5%	
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion	Pompe à perfusion	
	Températures analysées	Ambiant	Ambiant	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°33 : LCA Linezolid

LINEZOLIDE	Evaluation of the stability of linezolid in aqueous solution and comonly used intravenous fluids(37)	<b>A</b>
	Drug design, development and therapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - Oxydation - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 0,6%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	< 0,7%		
	Linéarité	$r^2 = 0,9999$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	2mg/mL	2mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion	G5%	
	Températures analysées	25°C	25°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°34 : LCA Méropenem n°1

<b>MEROPENEM</b>	<b>An investigation of the stability of meropenem in elastomeric infusion devices(38)</b>	<b>C</b>
	Drug design, development and therapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Oxydation - Hydrolyse - Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	NR		
	Purity Check Test	NR		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 2%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	CV < 1%		
	Linéarité	$r^2 = 0,9999$		
	Limite de quantification	< 0,1 µg/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	6mg/mL	12mg/mL	2(mg/mL
	Solvant	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur	Diffuseur	Diffuseur
	Températures analysées	25°C	25°C	25°C
	Durée de stabilité	24h	24h	<24h

Annexe n°35 : LCA Méropénèm n°2

<b>MEROPENEM</b>	<b>Comparative Stability Studies of Antipseudomonal <math>\beta</math>-Lactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps(16)</b>	<b>B</b>
	Antimicrobial Agents and chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	NR		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 2,7%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 > 0,993$		
	Limite de quantification	20ng/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	64mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur		
	Températures analysées	25°C		
	Durée de stabilité	5h15		

Annexe n°36 : LCA Méropénèm n°3

<b>MEROPENEM</b>	<b>Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated room temperatures(35)</b>	<b>D</b>
	International journal of antimicrobial agents	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC seule		
	Produits de dégradation	Mentioné		
	Dégradation d'au moins 20%	NR		
	Purity Check Test	NR		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 6,6%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	CV < 5,1%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	5mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion		
	Températures analysées	30°C		
	Durée de stabilité	12h		

Annexe n°37 : LCA Ofloxacin

OFLOXACINE	<b>Stability of an ofloxacin injection in various infusion fluids(39)</b>	<b>D</b>
	American Journal of Hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC UV		
	Produits de dégradation	Chaleur - Hydrolyse - Oxydation - UV		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	NR		
	Justesse	CV < 4%		
	Répétabilité	CV < 2%		
	Linéarité	$r^2 = 0,99999$		
	Limite de quantification	0,2µg/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	4mg/mL	4mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	G5%	
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion	Pompe à perfusion	
	Températures analysées	24°C	24°C	
	Durée de stabilité	24h	24h	

Annexe n°38 : LCA Pipéracilline

<b>PIPERACILLINE</b>	<b>Comparative Stability Studies of Antipseudomonal <math>\beta</math>-Lactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps(16)</b>	<b>B</b>
	Antimicrobial Agents and chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 3%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 > 0,999$		
	Limite de quantification	20ng/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	128mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur		
	Températures analysées	37°C		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°39 : LCA Pipéracilline – Tazobactam

PIPERACILLINE - TAZOBACTAM	<b>Comparative Stability Studies of Antipseudomonal <math>\beta</math>-Lactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps(16)</b>	<b>B</b>
	Antimicrobial Agents and chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Oui		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 3%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 > 0,999$		
	Limite de quantification	20ng/mL		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	128mg/mL		
	Solvant	NaCl 0,9%		
	Type de Dispositif Médical	Diffuseur		
	Températures analysées	37°C		
	Durée de stabilité	24h		

*Annexe n°40 : LCA Rifampicine*

<b>RIFAMPICINE</b>	<b>Stability and compatibility of minocycline hydrochloride and rifampin in intravenous solutions at various temperatures(40)</b>	<b>B-</b>
	American Journal of Hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Non		
	Méthode séparatrice	HPLC + Multiple Wavelength detector		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 0,3%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	$r^2 = 0,9997$		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	0,1mg/mL	0,1mg/mL	
	Solvant	NaCl 0,9%	G5%	
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion	Pompe à perfusion	
	Températures analysées	24°C	24°C	
	Durée de stabilité	8h	8h	

Annexe n°41 : LCA Vancomycine

VANCOMYCINE	<b>Stability and Compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion(41)</b>	<b>B-</b>
	Journal of antimicrobial chemotherapy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : Correlation between free and total vancomycin serum concentrations in patients treated for Gram-positive infections		
	Méthode séparatrice	HPLC + DAD		
	Produits de dégradation	Chaleur		
	Dégradation d'au moins 20%	Oui		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	NR		
	Justesse	CV < 1%		
	Répétabilité	NR		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	10mg/mL		
	Solvant	G5%		
	Type de Dispositif Médical	Pompe à perfusion		
	Températures analysées	ambient		
	Durée de stabilité	24h		

Annexe n°42 : LCA Triméthoprim – Sulfaméthoxazole

TRIMETOPRIME - SULFAMETHOXAZOLE	<b>Stability of undiluted trimetoprim- sulfamethoxazole for injection in plastic syringes(42)</b>	<b>D</b>
	American Journal of Hospital Pharmacy	

<b>Méthode indicatrice de stabilité</b>	Méthode issue d'un autre article	Oui : High-performance liquid chromatographic assay for the simultaneous measurement of trimethoprim and sulfamethoxazole in plasma and urine		
	Méthode séparatrice	HPLC		
	Produits de dégradation	Hydrolyse - Chaleur - Oxydation		
	Dégradation d'au moins 20%	Non		
	Purity Check Test	Non		
<b>Validation de la méthode</b>	Précision	CV < 3%		
	Justesse	NR		
	Répétabilité	CV < 3%		
	Linéarité	NR		
	Limite de quantification	NR		
<b>Stabilité</b>	Concentration analysée	80mg/mL - 16mg/mL		
	Solvant	Pur		
	Type de Dispositif Médical	PSE		
	Températures analysées	24°C		
	Durée de stabilité	24h		

**Date de l'utilisation :**

Vous êtes :  Infirmier(e)     Médecin     Pharmacien     Autre

**Recherche :**

**Quel(s) type(s) d'information(s) avez-vous recherché :**

- Modalités de dispensation     Type de perfusion à privilégier     Stabilité de la molécule  
 Modalités de reconstitution et dilution     Type de DM utilisable     Autre

**Avez-vous trouvé l'information dont vous aviez besoin ?**

**Utilisation du site**

Merci de noter ces différents points : (0 étant la note le plus basse et 5 la plus haute)

	0	1	2	3	4	5
Facilité d'utilisation du site	<input type="checkbox"/>					
Accessibilité des informations	<input type="checkbox"/>					
Clarté des informations	<input type="checkbox"/>					

**Améliorations :**

**Quelle(s) fonctionnalité(s) pourrait-on ajouter pour améliorer votre expérience sur le site ?**

**Avez-vous des remarques concernant le site ?**

## Conditions générales d'utilisation

### 1. Présentation du site

Les données présentées sur le site <https://antibiotree.nasthm.ovh> sont l'œuvre originale de Arnaud JORDY. Le droit d'auteur s'applique pour ce site à compter du 30/09/2021, date de sa mise à disposition aux utilisateurs.

### 2. Définitions

**Utilisateurs professionnels de santé** : Est défini comme professionnel de santé, toute personne exerçant dans le domaine de la santé, qu'il/elle soit étudiant(e), diplômé(e) ou thésé(e).

**Bon usage des antibiotiques** : Se définit par l'utilisation du bon antibiotique, administré au bon patient par la bonne voie au bon moment et à la bonne posologie.

**Littérature médicale internationale** : Est défini comme des publications issues de revues scientifiques internationales ayant fait l'objet d'une révision par des experts choisis par les dites revues.

### 3. Objectifs et finalités du site

Le site <https://antibiotree.nasthm.ovh> a pour objectif de fournir des informations aux utilisateurs professionnels de santé afin d'optimiser et de sécuriser le parcours des patients pris en charge par une antibiothérapie. Les données mises à disposition des utilisateurs sont :

- La possibilité de passer par voie per os
- Les modalités de dispensation
- Les modalités de perfusion
- Les dispositifs médicaux utilisables en fonction de la posologie
- Les modalités de reconstitution, de dilution et d'administration

Les données mises à disposition sont issues de la littérature médicale internationale consultée entre le dernier trimestre de l'année 2020 et le premier trimestre de l'année 2021.

L'éditeur ne peut pas garantir l'exhaustivité des données ainsi que leur exactitude.

L'éditeur met à disposition des utilisateurs toutes les références bibliographiques utilisées pour l'élaboration schéma informatifs dans la rubrique « BIBLIOGRAPHIE » accessible depuis le MENU.

L'utilisateur doit certifier avant de rentrer sur le site internet qu'il est un professionnel de santé et à perçu un enseignement sur les notions évoquées sur le site.

Il revient aux utilisateurs professionnels de santé de juger de la pertinence des informations et d'évaluer systématiquement leur utilisation en fonction de la situation et du patient.

Le site <https://antibiotree.nasthm.ovh> n'a pas vocation à émettre des recommandations sur les posologies à utiliser pour un antibiotique. Le site antibiotree.com n'est pas un site qui permet la prescription de molécules antibiotiques.

#### **4. Acceptation et évolution des Conditions Générales d'Utilisation**

En entrant sur le site et en cochant la case « j'accepte les conditions générales d'utilisation » l'utilisateur professionnel de santé accepte de fait, toutes les conditions générales d'utilisation citées.

Les conditions générales d'utilisation peuvent être amenée à évoluer selon les modifications apportées au site <https://antibiotree.nasthm.ovh> ou selon la disponibilité de nouvelles données scientifique intéressant le sujet abordé par le site.

En cas de modifications des conditions générales d'utilisation, les utilisateurs seront informés des modifications par un message sur la page d'accueil du site. Les conditions générales d'utilisation seront annotées de leur numéro de version ainsi que la date de création ou de mise à jour.

#### **5. Conditions spécifiques d'accès au service**

Au moment de l'écriture de la version n°1 des CGU, il n'est pas nécessaire de créer un compte ainsi qu'un mot de passer pour accéder au service.

Du fait qu'il ne soit pas nécessaire de créer un compte, aucune données personnelles de l'utilisateur ne sont récoltées (cf. Politique de confidentialité)

## **6. Disponibilité du site**

L'éditeur s'efforcera de fournir un accès continu au site <https://antibiotree.nasthm.ovh>. Cependant, l'hébergeur peut être amené à effectuer des maintenances ou subir des dysfonctionnements rendant le site inaccessible le temps de résoudre ces situations.

\* \* \*

## **Mentions légales**

Le site internet qui permet la synthèse des données est hébergé par OVH (OVHCloud siège social : Roubaix) et a été édité par un particulier.

## **Politique de confidentialité**

S'agissant d'un cadre strictement personnel, le règlement européen n° UE 2016/679 dit "RGPD" ne s'applique pas à ce Site (RGPD art. 2.2.c).

Néanmoins, nous souhaitons informer l'utilisateur que seule l'adresse IP de l'utilisateur est collectée par OVH aux fins de permettre une investigation en cas d'utilisation malveillante du présent Site. Cette collecte est autorisée car elle constitue un intérêt légitime de la part de l'hébergeur (RGPD art. 6.1.f).

# RESUME

Bon usage des antibiothérapies intraveineuses à domicile : sécurisation et optimisation du parcours des patients

## Introduction :

La sécurisation et l'optimisation du parcours de soins sont des aspects de la prise en charge que l'on cherche à développer pour mieux accompagner les patients traités par antibiothérapie. Plusieurs aspects cliniques et théoriques doivent être éclaircis pour mettre en place des actions qui améliorent la prise en charge. L'objectif de ce travail est dans un premier temps de mettre en place une démarche pour analyser de manière critique les données de littérature et les critères à prendre en compte pour optimiser le parcours patient. Puis, à partir de ces données, développer un outil qui vise à aider les professionnels de santé impliqués dans le parcours des patients traités par antibiothérapie.

## Matériel et Méthodes :

Extraction des molécules selon le livret d'antibiotiques utilisés dans l'établissement. Détermination des stabilités physico-chimique des antibiotiques par une lecture critique d'articles (LCA) issus de la littérature médicale en confrontant les méthodes d'analyses aux recommandations émises par les ICH guidelines. Cotation des articles selon une échelle de cotation allant de A à D créée à partir des ICH guidelines. Analyse des données pertinentes de stabilité, dispensation et administration

## Résultats :

Extraction initiale de 43 molécules parmi lesquelles 11 ne disposaient pas d'articles à analyser. Parmi les 32 articles restant, 5 présentaient des articles sans critères d'inclusion dans la LCA. Des 27 molécules conservées, 5 possédaient des articles côtés C ou D et donc éliminé. Aux 22 molécules restantes s'ajoutent 3 molécules dont les modalités d'administration extemporanées permettaient d'établir des recommandations. Finalement, 25 molécules ont eu des recommandations émises. La diffusion et la pérennisation de l'information est faite via un site internet à partir d'arbres décisionnels qui suivent une logique conditionnelle.

## Discussion :

Les recommandations émises sont en faveur de la bonne administration des antibiotiques. Le site internet est un outil simple d'accès et facilement modifiable si nécessaire. Il présente cependant des difficultés : difficultés techniques, nécessité de clarté, protection de l'éditeur et de l'utilisateur.

## Conclusion :

La démarche mise en place a permis de faire ressortir des recommandations pour 25 molécules antibiotiques. Pour chaque molécules les recommandations évoquent la dispensation, l'administration et la stabilité. Le site internet permet à tous les professionnels de santé concernés par le parcours patient d'accéder en quelques clics à des informations fiables et garantissant une administration optimisée et sécuritaire des antibiotiques.

Mots clés : bon usage, antibiothérapie, stabilité physico-chimique, parcours patient

# SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens, de coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que Je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

## Bon usage des antibiothérapies intraveineuses à domicile : sécurisation et optimisation du parcours des patients

### Introduction :

La sécurisation et l'optimisation du parcours de soins sont des aspects de la prise en charge que l'on cherche à développer pour mieux accompagner les patients traités par antibiothérapie. Plusieurs aspects cliniques et théoriques doivent être éclaircis pour mettre en place des actions qui améliorent la prise en charge. L'objectif de ce travail est dans un premier temps de mettre en place une démarche pour analyser de manière critique les données de littérature et les critères à prendre en compte pour optimiser le parcours patient. Puis, à partir de ces données, développer un outil qui vise à aider les professionnels de santé impliqués dans le parcours des patients traités par antibiothérapie.

### Matériel et Méthodes :

Extraction des molécules selon le livret d'antibiotiques utilisés dans l'établissement. Détermination des stabilités physico-chimique des antibiotiques par une lecture critique d'articles (LCA) issus de la littérature médicale en confrontant les méthodes d'analyses aux recommandations émises par les ICH guidelines. Cotation des articles selon une échelle de cotation allant de A à D créée à partir des ICH guidelines. Analyse des données pertinentes de stabilité, dispensation et administration.

### Résultats :

Extraction initiale de 43 molécules parmi lesquelles 11 ne disposaient pas d'articles à analyser. Parmi les 32 articles restant, 5 présentaient des articles sans critères d'inclusion dans la LCA. Des 27 molécules conservées, 5 possédaient des articles côtés C ou D et donc éliminé. Aux 22 molécules restantes s'ajoutent 3 molécules dont les modalités d'administration extemporanées permettaient d'établir des recommandations. Finalement, 25 molécules ont eu des recommandations émises. La diffusion et la pérennisation de l'information est faite via un site internet à partir d'arbres décisionnels qui suivent une logique conditionnelle.

### Discussion :

Les recommandations émises sont en faveur de la bonne administration des antibiotiques. Le site internet est un outil simple d'accès et facilement modifiable si nécessaire. Il présente cependant des difficultés : difficultés techniques, nécessité de clarté, protection de l'éditeur et de l'utilisateur.

### Conclusion :

La démarche mise en place a permis de faire ressortir des recommandations pour 25 molécules antibiotiques. Pour chaque molécules les recommandations évoquent la dispensation, l'administration et la stabilité. Le site internet permet à tous les professionnels de santé concernés par le parcours patient d'accéder en quelques clics à des informations fiables et garantissant une administration optimisée et sécuritaire des antibiotiques.

Mots clés : bon usage, antibiothérapie, stabilité physico-chimique, parcours patient