



HAL
open science

Étude in vitro de la durée d'écoulement de solutions antibiotiques préparées dans des diffuseurs portables élastomériques : effet du stockage au froid pendant trois à sept jours

Caroline Chapon-Grangeon

► **To cite this version:**

Caroline Chapon-Grangeon. Étude in vitro de la durée d'écoulement de solutions antibiotiques préparées dans des diffuseurs portables élastomériques : effet du stockage au froid pendant trois à sept jours. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00592391

HAL Id: dumas-00592391

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592391v1>

Submitted on 12 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2010

N°:

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

**PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

**ETUDE IN VITRO DE LA DUREE D'ECOULEMENT DE SOLUTIONS
ANTIBIOTIQUES PREPAREES DANS DES DIFFUSEURS PORTABLES
ELASTOMERIQUES : EFFET DU STOCKAGE AU FROID PENDANT
TROIS A SEPT JOURS**

Caroline Chapon-Grangeon

Née le 30 Novembre 1981 à Guilhaud-Granges (07)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Le Jeudi 02 Septembre 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Docteur Benoît ALLENET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marie-José ROBEIN-DOBREMEZ

Madame le Docteur Marie-Dominique DESRUET

Madame le Docteur Jacqueline PAGES

Madame le Docteur Isabelle PIN

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée Grillot**
Vice-Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009 - 2010

PROFESSEURS À L'UFR DE PHARMACIE (N = 17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU - PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU - PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI - TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU - PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie- Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU- PH)
LENORMAND	Jean-Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU - PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M)

PROFESSEUR EMERITE (N = 1)

FAVIER Alain

PROFESSEURS ASSOCIÉS (PAST) (N = 2)

RIEU Isabelle Qualitologie (Praticien attaché - CHU)

TROUILLER Patrice Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N = 1)

GAUCHARD Pierre Alexis Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radiopharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée Grillot**
Vice-Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009 - 2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (N = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M.)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU - PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A.)
BRETON	Jean	Biologie moléculaire / Biochimie (L.C.I.B. - L.A.N.)
BRIANCON	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I.)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et Génétique (L.A.P.M.)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M.)
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU - PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A.)
JOYEUX - FAURE	Marie	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie végétale et Botanique (L.C.B.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A.)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie générale (L.E.C.A.)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)

NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie -Mycologie médicale (CIB / MCU - PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B.)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M.)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUZI	Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN	Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS	Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI	Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN	Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude envers les membres de mon jury.

Au Président du jury, Monsieur le Docteur Benoît Allenet,

Je te remercie d'avoir accepté volontiers d'être le Président de mon jury de thèse. Tu as pu suivre de loin comme de près mon parcours d'interne en pharmacie au CHU de Grenoble. J'ai apprécié notre collaboration plus étroite en Rhumatologie dans le domaine de la pharmacie clinique et je te remercie pour tes conseils et ton œil expert sur les travaux pour lesquels j'ai eu à te solliciter. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Directeur de Thèse, Madame le Docteur Marie-José Robein-Dobremez,

Je te remercie infiniment pour ton extrême disponibilité, pour ton implication sans pareil, pour ton oreille et ton cœur attentifs. Ton expérience, ta rigueur et ta méthode m'ont beaucoup enrichie dans la manière de mener une étude depuis la conception du protocole à la discussion des résultats. J'ai beaucoup apprécié de travailler à tes côtés, tant pour tes compétences d'encadrante que pour tes qualités humaines. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon immense gratitude.

A Madame le Docteur Marie-Dominique Desruet,

Je vous remercie de tout cœur de m'avoir transmis « l'amour » de la Radiopharmacie ! J'ai eu la joie de découvrir à vos côtés une discipline passionnante ; votre rigueur, vos connaissances multiples combinées à votre gaieté et votre savoir-vivre m'ont enseignée ce qu'est un bon « pharmacien-manager ». Je tâcherai de m'en inspirer au mieux pour la suite ! J'espère pouvoir partager des travaux plus tard avec vous et ne pas perdre le contact avec la médecine nucléaire de Grenoble. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon immense gratitude.

A Madame le Docteur Jacqueline Pages,

Je vous remercie bien sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Votre expérience spécifique sur le sujet abordé sera très certainement une source d'enrichissement pour moi lors de la discussion qui suivra la soutenance. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Isabelle Pin,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Votre ressenti en tant que médecin dans le sujet abordé ici est essentiel pour améliorer le travail d'une équipe pharmaceutique. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui de près ou de loin ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Merci bien évidemment à **mes parents** qui ont su me donner le goût des études, de l'apprentissage et du dépassement de soi. Merci pour leur profonde implication à mes côtés dès mon plus jeune âge.

Merci à tous **mes collègues internes** avec lesquels cet internat aura été ma foi bien sympathique. Je pense plus particulièrement à ceux avec qui j'ai pu travailler pendant 6 mois ou davantage (Noémie, Caro V, Xavier, Magali F, mais aussi Roseline, Saadia, Nathalie S, Claire H, Lucile et encore tant d'autres et parmi les jeunes médecins également...).

Enfin et surtout, Merci à toi **Philippe** pour ta patience et ton soutien pendant toutes ces années. Nous avons réussi ensemble à mener de front les études, le travail et bien sûr la vie de notre petit nid dans lequel trois ravissants petits chérubins ont pris place pour notre plus grande joie !

Ce document vous est dédié à tous les trois,

Ombeline, Timothée & Valentin...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION GENERALE	10
PUBLICATION	26
DISCUSSION GENERALE	60
CONCLUSIONS	64
BIBLIOGRAPHIE THESE	66
ANNEXES	69
SERMENT DES PHARMACIENS	83

ABREVIATIONS

- ATB : antibiotique.
- CRCM : Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose.
- DE : Durée d'Écoulement.
- DIF : protocole de préparation Diffuseur.
- DP : Diffuseur Portable.
- EMERA : Ensemble contre la Mucoviscidose En Rhône-Alpes.
- EP : Easypump ST 100-0,5.
- POC : protocole de préparation Poche.
- PUI : Pharmacie à Usage Intérieur.
- SV : Intermate SV200.
- V30 : Volume écoulé en 30 minutes.
- Vp30 : Volume restant au-delà de 30 minutes.
- VR : Volume Résiduel.

INTRODUCTION GENERALE :

En France, la prise en charge globale des patients atteints de Mucoviscidose bénéficie d'une organisation de soins structurée depuis 2001 ^[1], date de la création des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) dans lesquels le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont réalisés par une équipe pluridisciplinaire spécialisée.

Autour de ces structures dédiées présentes dans certains centres hospitaliers ont été mis en place des réseaux de soins ville-hôpital, comme le réseau EMERA (Ensemble contre la Mucoviscidose En Rhône-Alpes), qui organisent la prise en charge à domicile des patients par des médecins et des personnels paramédicaux de proximité (IDE, kinésithérapeutes,...).

Les actions prioritaires du réseau EMERA sont l'harmonisation de la prise en charge de l'ensemble des patients suivis dans la région Rhône-Alpes quel que soit le lieu de leur domicile, à partir de référentiels communs (recommandations de pratiques cliniques et protocoles de soins établis à partir de données validées au niveau national ou international), avec une attention particulière au dépistage néonatal, à la qualité de la kinésithérapie et à la réalisation pratique de l'antibiothérapie à domicile. Grâce à la collaboration étroite entre les pharmacies hospitalières, les associations de soins à domicile et les infirmiers(ères) libéraux(ales), les conditions de sécurité de la préparation des cures antibiotiques sont optimales et la qualité de vie des patients et de leur famille améliorée.

La Pharmacie Centrale des Hospices Civils Lyon et la Pharmacie à usage intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble assurent la préparation centralisée des cures antibiotiques

(sept jours) dans des diffuseurs portables prêts à l'emploi ; ceux-ci sont ensuite livrés, sans rupture de la chaîne du froid, au domicile du patient. Les diffuseurs portables sont stockés au réfrigérateur et remis à température ambiante, selon les recommandations du fabricant, plusieurs heures avant le branchement de chaque perfusion, assuré, ainsi que le débranchement, par les infirmiers(ères) libéraux(ales).

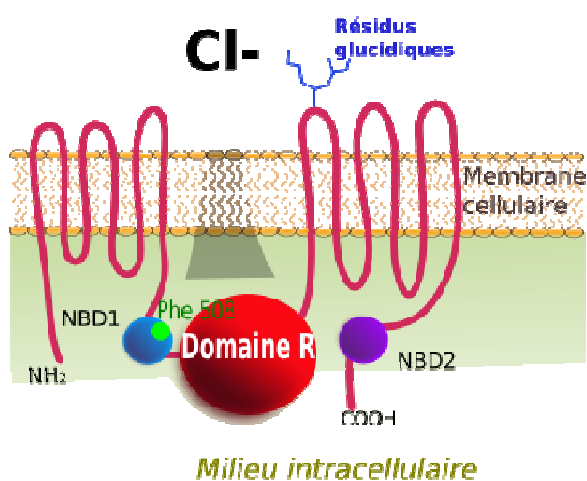
Les diffuseurs portables présentent pour les patients de multiples avantages contribuant à l'amélioration de leur qualité de vie : ces dispositifs mécaniques non électriques sont petits, légers, silencieux et ne nécessitent ni batteries, ni réglages du débit de perfusion. L'utilisation de ces diffuseurs portables présente donc pour le patient le grand avantage de ne pas rester immobilisé pendant la durée de la perfusion ; il a ainsi la liberté de se déplacer comme il le souhaite mais aussi d'effectuer des tâches simultanément sans que son dispositif de perfusion ne soit une gêne pour lui.

Néanmoins, les patients et les infirmier(ère)s ont constaté parfois des allongements inattendus des temps de perfusion par rapport à la durée prédéfinie pour laquelle le diffuseur a été préalablement calibré par le fabricant. C'est suite à cette non-conformité constatée chez les patients que cette étude expérimentale *in vitro* a été conçue et mise en œuvre, l'objectif étant d'objectiver ces allongements de temps de perfusion et d'en analyser les différentes causes associées : cette étude est détaillée dans l'article inclus dans cette thèse à la suite premièrement d'un rappel concernant la Mucoviscidose et plus particulièrement sa prise en charge médicamenteuse des infections broncho-pulmonaires et deuxièmement d'une présentation des différents types de dispositifs de perfusion.

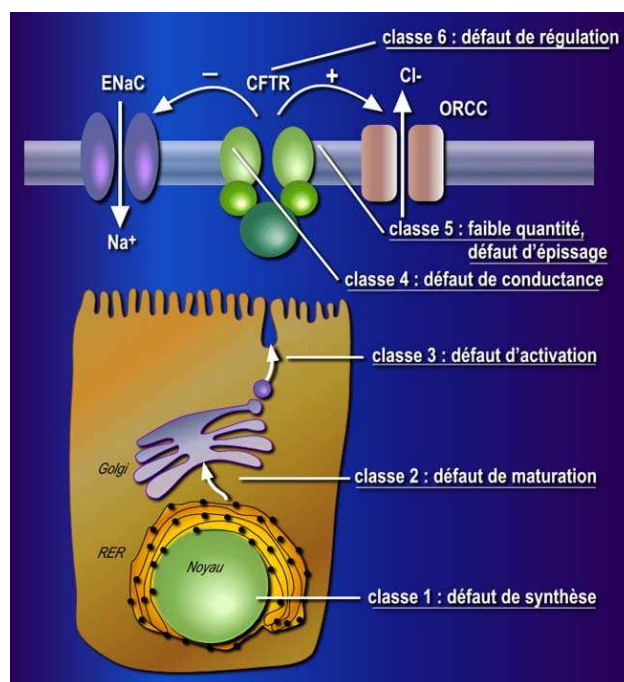
Mucoviscidose et traitements antibiotiques

des infections broncho-pulmonaires :

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques mortelles dans les populations blanches : en France, elle touche environ 6000 malades. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive liée à la mutation du gène localisé sur le chromosome 7 entraînant une altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) [2].



Figures représentant la protéine CFTR, son rôle et les différentes classes de mutations possibles.



La protéine CFTR est une protéine transmembranaire ATP-dépendante située au pôle apical de toutes les cellules épithéliales de l'organisme : les voies aériennes mais aussi l'épithélium intestinal, le pancréas exocrine, les voies biliaires, le tractus génital et les glandes sudorales. Ses fonctions sont multiples et incomplètement connues ; sa fonction la plus importante est la

régulation des échanges hydroélectriques à travers la membrane épithéliale, échanges dont l'équilibre détermine le degré d'hydratation des surfaces épithéliales. La protéine CFTR est un canal-chlore mais est aussi régulatrice d'autres canaux ioniques comme le canal ENaC. Son dysfonctionnement provoque une augmentation de la viscosité du mucus du fait de son défaut d'hydratation et son accumulation dans les voies respiratoires, digestives et urogénitales.

Chez les enfants nés avant 2002, les circonstances du diagnostic restent les infections bronchiques à répétition avec toux et expectorations, le retard de croissance staturo-pondérale et la stéatorrhée. Depuis, le dépistage néonatal systématique s'est généralisé : il repose sur un dosage de trypsine immunoréactive puis une recherche de trente mutations du gène CFTR quand le taux de trypsine est élevé. L'ileus méconial est classiquement un élément de diagnostic avant le résultat du dépistage. Le test de la sueur reste une clé du diagnostic dans tous les cas et il est indispensable lorsque la génétique ne permet pas d'affirmer le diagnostic par exemple quand une seule mutation génétique est identifiée.

La maladie touche de nombreux organes mais dans l'enfance les signes respiratoires sont souvent prépondérants : manifestations chroniques rhino-sinusiennes et bronchiques liées à la modification des propriétés du mucus, l'augmentation de sa viscosité rendant plus difficile l'évacuation du mucus par les cils (clairance muco-ciliaire), ce qui conduit à une obstruction chronique des bronches ainsi qu'à la non évacuation des poussières et des bactéries. De plus, les propriétés antibactériennes du mucus sont diminuées. Tous ces éléments favorisent l'apparition d'une infection précoce devenant rapidement chronique. Il existe une inflammation de l'épithélium bronchique dont les mécanismes sont incomplètement élucidés : elle ne serait pas seulement consécutive à la colonisation bactérienne du mucus. Les études physiopathologiques se concentrent sur les autres fonctions de la protéine CFTR, qui aurait un rôle dans la régulation de la production de certaines cytokines pro et antiinflammatoires ^[3].

A terme, l'inflammation et l'infection chronique entretiennent un cercle vicieux et entraînent une dégradation pulmonaire par des lésions du tissu pulmonaire conduisant à un tableau de broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Les sécrétions sont chroniquement colonisées par différents germes. Une large étude ^[4] publiée en 2000 faite sur 1000 enfants de moins de deux ans retrouvait sur des prélèvements bronchoscopiques 19% d'*Haemophilus influenzae*, 42% de *Staphylococcus aureus*, 29% de *Pseudomonas aeruginosa*, 7% de *Stenotrophomonas maltophilia* et moins de 1% de *Burkholderia cepacia*. D'autres agents infectieux, bactériens, viraux ou fongiques, peuvent parfois être retrouvés. Initialement ce sont des bactéries banales telles que *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus* qui colonisent et infectent les poumons, puis survient la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* qui constitue un tournant dans l'évolution de la maladie respiratoire et qui s'accompagne d'une charge thérapeutique plus lourde.

Sur ce terrain de colonisation chronique, l'évolution est émaillée d'exacerbations marquées par une majoration de l'encombrement, une détérioration de la fonction respiratoire ainsi qu'une perte de poids. Les lésions pulmonaires scannographiques précèdent la dégradation des épreuves fonctionnelles ^[5]. Les signes ORL sont fréquents et souvent invalidants. Les signes infectieux patents sont inconstants. D'autres complications aiguës (hémoptysies, pneumothorax) peuvent également survenir.

Il n'y a pas de traitement curatif mais les progrès de la prise en charge ont permis d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients ; ainsi en France, l'espérance de vie à la naissance est passée de 7 ans en 1965 à 47 ans en 2005 ^[6]. La dilatation progressive des bronches reste la première cause de morbidité pour environ 90% des patients ; elle relève alors de la transplantation pulmonaire dont les résultats s'améliorent régulièrement.

L'essentiel des progrès obtenus sur le pronostic de la maladie est lié à l'intensification de la prise en charge dont les grandes lignes sont rassemblées dans les conférences de consensus

française et nord-américaine et sur le protocole national de diagnostic et de soins élaboré par la Haute Autorité de Santé ^[7] qui décrit les objectifs de la prise en charge :

Dès le diagnostic posé, la prise en charge se fait dans les CRCM et est basée sur une surveillance régulière, clinique et fonctionnelle des paramètres nutritionnels et respiratoires et de la microbiologie des sécrétions. La dénutrition doit être prévenue et traitée précocement et la consultation diététique doit être systématique : l'état nutritionnel est en effet un élément clinique majeur de la prise en charge de la maladie.

Le traitement symptomatique relatif à l'atteinte des voies respiratoires a deux objectifs principaux : l'aide à la clairance muco-ciliaire et le contrôle de l'infection.

La prise en charge de l'atteinte broncho-pulmonaire associe des séances de kinésithérapie respiratoire, systématique dès le diagnostic posé, et d'aérosolthérapie (broncho-dilatateurs, rhDNase, antibiotiques, corticoïdes, sérum salé hypertonique à 7%). L'objectif de la surveillance trimestrielle est de dépister et de traiter tôt les complications : traitement antibiotique adapté aux germes dès les signes précoces d'exacerbation.

Les infections et surinfections broncho-pulmonaires aiguës ou chroniques qui vont détériorer progressivement la fonction respiratoire sont traitées par une antibiothérapie déterminée par les examens bactériologiques. La mise en culture des crachats (examens cyto-bactériologique des crachats) ou de prélèvements de sang (hémocultures) permet de déterminer le germe principal en cause, d'évaluer l'importance de la colonisation et de savoir quels antibiotiques seront efficaces. Les germes principaux (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cepacia*) développent habituellement et rapidement des résistances aux antibiotiques ^[8].

L'antibiothérapie doit être précoce, donnée à doses élevées selon un rythme et un mode d'administration adaptés. Le traitement à domicile sera favorisé chaque fois que possible. Le

rythme, la durée, le choix des antibiotiques et de leurs éventuelles associations seront adaptés en fonction de la sensibilité des germes aux antibiotiques, de l'efficacité des traitements antérieurs et de la tolérance des patients aux médicaments choisis.

Certains antibiotiques peuvent être utilisés selon des modalités non conformes à l'AMM.

Sont généralement utilisés :

- Les bêta-lactamines comme les pénicillines et les céphalosporines par voie intraveineuse, parce que ce sont des antibiotiques à large spectre d'action et souvent bien tolérés même si la prévalence de l'allergie aux bêta-lactamines est plus importante que dans la population générale - de l'ordre de 6 à 22% des patients - et que leur toxicité hépatique doit être contrôlée après chaque cure par un dosage des transaminases ^[9]. Parmi les antibiotiques utiles de cette classe, on peut citer la ceftazidime, la pipéracilline / tazobactam ou le méropénem.
- Les aminosides par voie intraveineuse en association à d'autres antibiotiques contre le *Pseudomonas* ^[10], voire la tobramycine utilisée en nébulisation ^[11]. Leur ototoxicité doit être contrôlée par un audiogramme annuel, leur néphrotoxicité par des dosages du taux résiduel plasmatique et par un contrôle de la clairance à la créatinine à chaque cure ^[9].
- Les fluoroquinolones sur le *Pseudomonas*, même chez les enfants ^[8] (risques majorés d'arthropathies et de tendinopathies ^[7]).
- Le linézolide (risque de survenue de neuropathie périphérique ou optique surtout en cas de traitement au long cours et risque hématologique) ^[7].
- La fosfomycine sur le *Pseudomonas* multirésistant ^[12].
- L'acide fusidique, la pristinamycine et la rifampicine sur les Staphylocoques ^[13].

Avant la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*, le traitement antibiotique vise principalement *Staphylococcus aureus* (SAMS et SAMR) et *Haemophilus influenzae* : traitement en général par voie orale (quinze jours minimum) en mono ou bithérapie à base de bêtalactamines (céphalosporines de 1^{ère} génération, amoxicilline + acide clavulanique), macrolides, pristinamycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, rifampicine, acide fusidique, linézolide si résistance aux autres antibiotiques, cyclines, fluoroquinolones [7].

Le *Pseudomonas aeruginosa* colonise les poumons des personnes atteintes de mucoviscidose sous la forme de biofilm, qui diminue la réponse immunitaire des patients et confère à la bactérie une grande résistance aux antibiotiques [8].

La primocolonisation par le *Pseudomonas aeruginosa* sera traitée selon les symptômes et l'âge du patient. Si cette primocolonisation est peu symptomatique, la prise en charge se fera classiquement par l'administration de ciprofloxacine per os associée à des aérosols de colistine. Si elle est symptomatique, la prise en charge se fera par des cures antibiotiques intraveineuses d'emblée (bêtalactamine + aminoside) pendant 14 à 21 jours puis relais par aérosols de colistine pendant six mois.

Lorsque la colonisation devient chronique, du fait de la présence de souches mucoïdes (biofilms), les épisodes d'exacerbation relèvent d'emblée d'une bithérapie par voie IV (bêtalactamine + aminoside) pendant au moins 14 jours et d'une trithérapie si souches multirésistantes ou si association de plusieurs germes. Dans ce cas, la colistine, l'aztréonam, la rifampicine et la fosfomycine peuvent être utilisés en association ou non aux bêtalactamines les plus couramment prescrites (ceftazidime et pipéracilline+tazobactam) et/ou à un aminoside.

Le traitement d'entretien comporte essentiellement des antibiotiques inhalés (tobramycine, colistine), associés éventuellement à la ciprofloxacine per os pour espacer deux cures IV.

Par ailleurs, l'azithromycine per os est prescrite en continu pour son effet favorable sur la fonction respiratoire. Ce bénéfice serait lié principalement à une modification des profils cytokiniques et de la clairance muco-ciliaire ^[14].

Il apparaît ainsi le caractère essentiel de la bonne application de ces recommandations en matière d'antibiothérapie. Or, la complexité de l'organisation de ces cures à domicile prend très vite une grande ampleur pour les patients, leurs familles et les équipes soignantes qui les accompagnent dans leurs traitements.

C'est la raison pour laquelle le réseau régional EMERA prévoit de pouvoir proposer à tout patient de la région Rhône-Alpes une prestation globale de cures antibiotiques par voie intraveineuse à domicile, basée sur la mise à disposition au domicile des patients de diffuseurs portables prêts à l'emploi comportant les traitements antibiotiques préparés de façon centralisée en centre hospitalier.

Les dispositifs médicaux de perfusion :

La perfusion est un acte médical qui consiste à administrer par voie parentérale une préparation injectable, à l'exclusion du sang total et de ses dérivés labiles, contenue dans un récipient et transférée au moyen d'un dispositif approprié reliant le contenant au système veineux. L'avantage de l'administration par voie intraveineuse est qu'elle permet d'obtenir rapidement la concentration plasmatique désirée en contournant les obstacles liés à l'absorption ou à la dégradation enzymatique (phénomène de premier passage hépatique). Les inconvénients liés à cette voie d'administration sont le risque infectieux et l'encombrement des dispositifs de perfusion qui entraîne souvent l'immobilisation du patient.

Il existe aujourd'hui sur le marché de nombreux systèmes de perfusion. Ils se distinguent par les moyens qui assurent l'avancée du liquide de perfusion : la force de gravité, la force mécanique.

Le premier dispositif de perfusion utilisé est basé sur le principe de l'écoulement par gravité ; c'est le système du goutte-à-goutte qui reste aujourd'hui encore le plus utilisé. Ce type de perfusion nécessite une potence à laquelle est suspendu la poche ou le flacon contenant le liquide de perfusion. Par conséquent, il n'autorise pas le patient à conserver une grande mobilité puisqu'il doit toujours se déplacer avec la potence à ses côtés. Ce type de perfusion manque également de précision dans l'ajustement du débit de perfusion.

Sont apparus secondairement les pompes pour perfusion mécaniques électriques (pompes péristaltiques, pousse-seringues électriques) ayant apporté un grand progrès dans la qualité des traitements par rapport à la précision du débit de perfusion. Néanmoins, les inconvénients de ces dispositifs sont liés d'une part à leurs poids non négligeables, au bruit qu'ils occasionnent mais surtout au stress qu'ils procurent aux patients : ils s'inquiètent de savoir si le débit est

correctement réglé, si la batterie est suffisamment chargée, si la pompe fonctionne bien, ce qu'ils doivent faire en cas de problème,...etc.

Enfin, les diffuseurs mécaniques non électriques ont fait leur apparition. Ces dispositifs médicaux stériles sont destinés à l'administration continue par voie parentérale et sont calibrés par leurs fabricants pour générer un débit de perfusion fixe. Certains d'entre eux sont même dotés aujourd'hui de modules permettant l'administration ponctuelle de bolus supplémentaires. L'exactitude du débit moyen est toutefois exprimée avec un certain degré de tolérance par rapport au débit nominal affiché par l'industriel commercialisant le dispositif (généralement plus ou moins 15% pour les diffuseurs portables élastomériques). Le débit nominal moyen est calibré pour chaque référence de diffuseur portable dans des conditions expérimentales particulières et précises. Par exemple, remplissage au volume nominal par une solution de chlorure de sodium 0,9% seule, test effectué à température ambiante (21°C) et dans un délai de quatre heures après remplissage. Cette nouvelle catégorie de dispositifs de perfusion s'est avérée révolutionnaire dans la prise en charge ambulatoire ; ils sont déjà largement utilisés pour l'administration de différentes classes de médicaments telles que antibiotiques, anticancéreux, anesthésiques locaux ou antalgiques,...etc. Parmi ces diffuseurs mécaniques non électriques, on distingue les systèmes élastomériques, les systèmes mécaniques de poussée et les systèmes à détente du vide.

Les diffuseurs mécaniques élastomériques sont composés d'un ballonnet en élastomère synthétique à très haute élasticité servant de réservoir et de générateur de pression. Ce réservoir en élastomère est enveloppé d'une membrane protectrice en polymère plus ou moins rigide selon les modèles. Le débit de perfusion est régulé par un régulateur de débit, généralement un capillaire en verre, incorporé en général dans l'extrémité distale de la tubulure ou bien dans le corps du ballonnet en élastomère.

Les diffuseurs mécaniques de poussée sont constitués d'un réservoir en polymère non élastique et d'un boîtier qui génère la pression nécessaire à la perfusion grâce à un ressort relié à une plaque de compression. Le débit de perfusion est régulé par un régulateur de débit situé dans la tubulure de sortie.

Enfin, la pression du diffuseur à détente de vide est exercée par une plaque poussée par de l'air comprimé lors du remplissage du dispositif.

Ces dispositifs mécaniques non électriques sont petits, légers, silencieux et ils ne nécessitent ni batteries, ni réglages du débit de perfusion. Les patients ne sont plus préoccupés par leur système de perfusion. Ils jouissent au contraire d'une grande autonomie, ce qui améliore sensiblement leur qualité de vie et celle de leur famille. N'ayant plus besoin d'être hospitalisés, ils peuvent poursuivre leurs activités professionnelles et socio-culturelles et ils restent au contact de leurs proches. Une étude publiée par D. Zahnd et al ^[15] a cherché à connaître la préférence des patients entre un diffuseur mécanique élastomérique et un perfuseur muni d'une pompe électronique. Ces investigations ont montré que les patients préféraient la pompe mécanique élastomérique pour les raisons suivantes : un poids inférieur, une taille inférieure, moins d'interférences avec les activités quotidiennes, la facilité d'usage, moins de perturbations du sommeil (liées au bruit de la pompe électronique la nuit) et l'absence de problèmes techniques. Cependant, pour Cazalaa et al ^[16], seules les pompes volumétriques (pompes à perfusion électriques ou pousse-seringues électriques) assurent un débit précis et constant.

La directive européenne 93/42/CEE article 3 relative aux dispositifs médicaux stipule que les dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles qui leur sont applicables ^[17]. Les exigences essentielles sont les suivantes :

- Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant [...].

- Leurs caractéristiques et leurs performances ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la sécurité des patients [...] lorsqu'ils sont soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation.

Les performances que l'on est en droit d'attendre d'un dispositif de perfusion sont tout d'abord l'administration avec succès de médicaments, puis la fiabilité du débit de perfusion et la solidité du matériel ^[18].

Le débit de perfusion des systèmes de perfusion mécaniques non électriques est régulé par un régulateur de débit incorporé en général dans la tubulure de sortie (dans certains modèles, il se situe à l'intérieur du réservoir élastomérique). Ce débit est fixe ; néanmoins, des modules de contrôle ont été développés permettant l'administration de bolus de volume calibré à l'initiative du patient, fonctionnalité supplémentaire particulièrement intéressante pour leur utilisation en anesthésiologie pour les traitements antalgiques post-opératoires.

La sécurité pour le patient vient du fait qu'ont été supprimés les risques relatifs à un mauvais réglage du débit par l'infirmière ou le patient lui-même, erreur médicamenteuse rencontrée parfois avec les pompes à perfusion électriques. Cependant, il est essentiel que les différents débits proposés pour une même gamme de diffuseurs puissent être aisément distingués, à la fois sur le dispositif médical lui-même ainsi que sur son conditionnement primaire et secondaire.

Les fabricants précisent les différents paramètres pouvant influencer sur le débit de perfusion : température, viscosité des solutions de perfusion, position du réservoir par rapport au point d'injection.

Différentes études ont déjà été menées au sujet de l'influence de la température, de la viscosité de la solution de perfusion ainsi que de la position du réservoir sur la précision du débit de perfusion ^[19-26], ces études ayant démontré que ces paramètres affectent le débit de perfusion.

Il n'est pas surprenant que ces paramètres influencent le débit de perfusion car ils interviennent dans la loi de Poiseuille.

La loi de Poiseuille décrit l'écoulement laminaire des fluides visqueux dans des tubes

cylindriques et s'énonce ainsi :

$$\Delta P = \frac{8\eta L}{\pi R^4} q_v$$

Entre deux points d'un tube de rayon R, dans lequel circule un fluide avec un débit q_v , séparés d'une longueur L, est entraînée une perte de pression ΔP .

ΔP = Perte de pression

η = viscosité dynamique

L = longueur du tube

R = rayon du tube

q_v =débit

La température peut influencer deux variables de la loi de Poiseuille :

- La viscosité dynamique η : la viscosité d'un liquide varie en fonction de la température. Lorsque la température du liquide augmente, sa viscosité diminue, ce qui facilite son passage à travers le régulateur de débit et ainsi augmente le débit. La viscosité de la solution de perfusion peut être sensiblement modifiée en fonction des conditions d'utilisation (température) des diffuseurs mécaniques non électriques.
- Le rayon du tube ou régulateur de débit : le matériau du régulateur de débit va se dilater ou se contracter en fonction de la température. Dans le cas des diffuseurs mécaniques non électriques, le diamètre du régulateur de débit en verre n'est pas modifié pour une si petite variation de température.

La viscosité d'un liquide, liée à la concentration d'une substance en solution, peut influencer le débit d'écoulement comme décrit précédemment pour la température.

La différence de hauteur entre le réservoir et le régulateur de débit (niveau du site d'injection) peut influencer le volume débité. Lorsque la différence de hauteur entre le réservoir et la cellule de régulation augmente, la pression exercée par la colonne de liquide et le débit augmentent.

Dans la pratique, ces différences de hauteur s'expliquent par la localisation du site d'injection par rapport au positionnement du réservoir pendant la perfusion. Par exemple, lorsque le site d'injection est placé au niveau de la veine sous-clavière et que le réservoir est porté dans une sacoche autour de la taille ou dans une poche du pantalon, le réservoir se trouve plus bas que le régulateur de débit (perte de pression). En revanche, pendant la nuit lorsque le patient dort, le réservoir du diffuseur peut être placé sur une étagère au-dessus de lui, le réservoir se trouve plus haut que le régulateur de débit (surpression de la colonne de liquide).

Ilfeld et ses collaborateurs ^[23] ont évalué le débit de diffuseurs mécaniques non électriques en fonction de la différence de hauteur entre le réservoir du diffuseur et le site d'injection. Ils ont comparé trois situations : réservoir placé 17cm au-dessus du régulateur de débit, réservoir placé au niveau du régulateur de débit et réservoir placé 17cm au-dessous du régulateur de débit. Ils ont observé que le débit changeait en fonction de la position du réservoir par rapport au régulateur ; le débit observé lorsque le réservoir se situe au-dessus ou au même niveau que le régulateur est assez constant. En revanche, lorsque le réservoir se trouve au-dessous du régulateur, un débit significativement inférieur est observé ($70,7\% \pm 2,6\%$ du débit nominal).

Ces auteurs ont cependant conclu que le positionnement à une hauteur raisonnable en dessus ou en dessous du site d'injection était envisageable, considérant que la variation du débit entre les différentes positions était cliniquement acceptable.

L'impact de la pression atmosphérique sur le débit de perfusion des diffuseurs portables a également été mis en évidence par Mizuuchi *et al* ^[27] : leur vitesse de perfusion est réduite dans des conditions hypobares.

La détermination des limites dans lesquelles les variations de débit sont jugées « cliniquement acceptables » est avant tout dictée par la marge thérapeutique des principes actifs ou le type de médication à administrer (chimiothérapie, analgésie, antibiotique).

L'évaluation de la variabilité du débit au cours du temps est un bon indicateur de la performance des dispositifs de perfusion mécaniques.

Chaque diffuseur est caractérisé par un débit nominal. La dose administrée au patient est dépendante de la variabilité du débit délivré par le dispositif, qu'il soit électrique ou non électrique. Lorsque le débit est inférieur au débit nominal, il est possible que la concentration plasmatique en principe actif n'atteigne jamais la concentration efficace (par exemple concentration plasmatique inférieure à la concentration minimale inhibitrice, CMI, lors d'une antibiothérapie) ; on se trouve alors en situation d'échec thérapeutique. A l'opposé, lorsque le débit est supérieur au débit nominal, les concentrations plasmatiques atteignent des valeurs supérieures aux concentrations plasmatiques recherchées et l'on peut atteindre des concentrations toxiques, surtout avec des principes actifs à marge thérapeutique étroite.

Pour la sécurité du patient, il est donc essentiel que le débit d'un dispositif de perfusion soit constant tout au long de la perfusion, mais également qu'il soit reproductible d'un dispositif à un autre. Pour cela, la qualité de ces dispositifs doit être fiable et doit satisfaire aux normes internationales ^[17].

PUBLICATION :

ETUDE IN VITRO DE LA DUREE D'ECOULEMENT DE SOLUTIONS ANTIBIOTIQUES PREPAREES DANS DES DIFFUSEURS PORTABLES ELASTOMERIQUES : EFFET DU STOCKAGE AU FROID PENDANT TROIS A SEPT JOURS

C. Grangeon-Chapon¹, MJ. Robein-Dobremez¹, I. Pin², P. Trouiller¹, B. Allenet^{1,3}, L. Foroni¹

1. Pôle pharmacie, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, France.
2. Pôle Couple-Enfant, Pédiatrie, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, France.
3. Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

INTRODUCTION :

La pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble participe activement à la prise en charge des patients atteints de Mucoviscidose en région Rhône-Alpes. Cette implication s'exerce par l'intermédiaire du Réseau EMERA (Ensemble contre la Mucoviscidose En Rhône-Alpes) et se manifeste concrètement par la préparation des solutions d'antibiotiques destinées aux traitements des surinfections broncho-pulmonaires chez ces patients. Le travail fourni par le réseau régional EMERA complète l'organisation des soins déjà assurée par des structures dédiées que sont les Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose, créés par la circulaire n° 502 du 22 octobre 2001 ^[1].

Classiquement, ces cures d'antibiotiques se déroulent sur des durées minimum de quatorze jours et sont administrées au domicile des patients par un(e) infirmier(ère) libéral(e). Dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, les solutions médicamenteuses sont administrées au moyen de diffuseurs portables élastomériques qui ont l'avantage de permettre aux patients de pouvoir conserver leur autonomie et leur mobilité tout en recevant leur perfusion simultanément. La démonstration des multiples avantages pouvant être perçus par les patients dans l'utilisation de diffuseurs portables élastomériques plutôt que d'autres dispositifs de perfusion volumétriques classiques a déjà fait l'objet de plusieurs études ^[2,3]. Ces dispositifs médicaux stériles sont calibrés par leur fabricant de manière à respecter un débit et donc un temps de perfusion précis avec une tolérance affichée de $\pm 15\%$. Or, il a été constaté que ce temps de perfusion était parfois nettement allongé par rapport à la valeur annoncée par le fabricant, ce qui a eu pour conséquence le mécontentement d'un certain nombre de patients avec parfois le refus de poursuivre le traitement antibiotique. Différentes études ont déjà mis en évidence le manque de précision et de fiabilité des diffuseurs portables élastomériques comparativement notamment aux pompes volumétriques électriques ^[4-7].

Le débit nominal d'un diffuseur portable élastomérique dépend de plusieurs facteurs : la viscosité de la solution à administrer elle-même dépendante de la concentration en médicament et de la température, le délai entre le remplissage du ballonnet en élastomère et l'écoulement de la solution, le stockage au froid, le volume de remplissage, la nature de la voie veineuse d'accès du patient.

En conséquence, afin d'objectiver cette non-conformité constatée, la pharmacie du CHU de Grenoble s'est proposée :

- de confirmer *in vitro* les effets mesurés chez les patients par la mesure de la durée d'écoulement de solutions d'antibiotiques préparées dans des diffuseurs portables élastomériques et réfrigérées.
- d'identifier les paramètres en cause : mise en évidence de l'impact du stockage au froid et de la viscosité des solutions sur deux types de diffuseurs portables différents.
- et de pouvoir proposer éventuellement des alternatives permettant d'améliorer ces fluctuations de débit de perfusion.

MATERIEL & METHODE :

1. Matériel :

- diffuseurs portables élastomériques Easypump ST 100-0,5® (B.Braun Medical France, 204 Avenue du Maréchal Juin 92660 Boulogne-Billancourt cedex)
- diffuseurs portables élastomériques Intermate SV200® (Baxter S.A.S, 6 avenue Louis Pasteur B.P.56 78311 Maurepas cedex).
- poches Freeflex de chlorure de sodium 0,9% 100mL (Fresenius Kabi France, 5 place du Marivel 92310 Sèvres).
- Fortum® 1g et 2g (ceftazidime) (GlaxoSmithKline 100, route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex).
- Tazocilline® 4 g/500 mg (pipéracilline/tazobactam) (Wyeth Pharmaceuticals, Coeur Défense, Tour A, La Défense 492931 Paris-La Défense cedex).
- Tobramycine Merck® 75mg/1,5mL et 25mg/2,5mL (Merck Générique, 117 allée des parcs 69800 Saint-Priest)

2. Méthode :

Deux types de diffuseurs portables élastomériques sont testés, l'Intermate SV200 et l'Easypump ST 100-0,5 : ces deux diffuseurs sont calibrés pour une perfusion de 100 mL pendant 30 minutes. Tous les diffuseurs sont remplis avec 100 mL de l'une des six solutions d'antibiotiques suivantes : pipéracilline 4g/tazobactam 500mg, pipéracilline 8g/tazobactam 1g, tobramycine 250mg, tobramycine 500mg, ceftazidime 3g ou ceftazidime 6g.

2.1. Protocoles :

Les diffuseurs sont testés soit le jour même de la préparation à J0, soit trois jours après à J+3, soit sept jours après à J+7. Le remplissage des diffuseurs suit l'un des deux protocoles suivants : le protocole Diffuseur (DIF) ou le protocole Poche (POC). Dans le cas du protocole DIF, le remplissage est réalisé directement à l'issue de la préparation des solutions d'antibiotiques. Les solutions d'antibiotiques préparées selon le protocole DIF sont conservées au réfrigérateur pour les mesures à réaliser à J+3 et à J+7. En revanche, les mesures à J0 sont réalisées 8 heures après la préparation sans réfrigération préalable des diffuseurs. Dans le cas du protocole POC, les solutions d'antibiotiques sont transférées premièrement dans des poches le temps de leur conservation au réfrigérateur pour les mesures à réaliser à J+3 et à J+7. Les solutions sont alors transférées des poches aux diffuseurs juste avant les mesures d'écoulement. Les mesures à J0 dans le cas du protocole POC sont effectuées directement après la préparation sans délai d'attente.

On obtient donc 72 séries différentes de diffuseurs (6 doses d'antibiotique x 2 types de diffuseurs x 2 protocoles de préparation x 3 jours de mesure). Chaque série comporte cinq diffuseurs identiques (n=5), soit 360 diffuseurs.

Les préparations sont organisées en 12 séances de manipulation sous hotte à flux laminaire dans les mêmes conditions de préparation aseptique que pour la préparation de cures antibiotiques pour le réseau EMERA. Une séance de préparation correspond à une dose d'antibiotique selon un protocole de préparation (DIF ou POC), soit un total de 30 diffuseurs par préparation, 15 Intermate SV200 et 15 Easypump ST 100-0,5, parmi lesquels cinq testés à J0, cinq testés à J+3 et cinq testés à J+7.

Dans une étude préliminaire, 30 diffuseurs (15 Intermate SV200 et 15 Easypump ST 100-0,5) ont été préparés selon le protocole Diffuseur avec 100 mL de chlorure de sodium 0,9%.

2.2. Mesures :

La variable principale mesurée est la durée d'écoulement en minutes. Cette mesure est obtenue par chronométrage grâce à l'appréciation visuelle par l'expérimentateur du début et de la fin d'écoulement. Les variables secondaires mesurées sont le volume écoulé en 30 minutes (V30) et le volume restant au-delà de 30 minutes (Vp30). Ces volumes sont mesurés au moyen d'éprouvettes graduées servant de récipients de recueil des solutions antibiotiques écoulées. Diffuseurs et éprouvettes sont placés sur une même surface plane, l'extrémité de la tubulure étant positionnée à hauteur équivalente de celle du réservoir. Enfin, le volume résiduel (VR) est obtenu par déduction en retranchant à 100 mL la somme (V30 + Vp30). Ce volume résiduel correspond au volume non expulsable restant dans le ballonnet en élastomère à l'issue de l'écoulement.

Toutes les mesures sont réalisées dans des locaux climatisés à une température de 21°C.

Les diffuseurs et les poches conservés au réfrigérateur sont sortis à température ambiante de 21°C 12 heures avant la réalisation des mesures. La température des solutions d'antibiotiques de 21°C est vérifiée pendant les mesures d'écoulement.

Comme pour la préparation, les mesures ont été faites par deux personnes différentes.

2.3. Expression des résultats :

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Compte-tenu de la relative faible taille des échantillons (n=5), ces résultats sont exploités par le test de rangs non paramétrique en séries indépendantes et bilatéral de Mann et Whitney. Le risque d'erreur α consenti est de 5%. Le logiciel Microsoft StatView 95 est utilisé pour réaliser le traitement des données.

Pour apprécier les différences de résultats obtenus à l'issue de ces tests, la notion de performance du diffuseur portable élastomérique est employée. Dans cette étude, une bonne

performance est définie par une durée d'écoulement la plus proche possible de 30 minutes, un volume écoulé en 30 minutes maximum et donc un volume restant écoulé au-delà de 30 minutes minimum ainsi qu'un volume résiduel dans le ballonnet en élastomère minimum.

RESULTATS :

Toutes les mesures expérimentales ont été réalisées dans une pièce à atmosphère et température contrôlées (21°C). La température de toutes les solutions d'antibiotiques testées était de 21°C.

1. DUREE D'ÉCOULEMENT (DE)

1.1. Chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9%)

Les résultats exprimés en moyennes \pm SD sont présentés dans le graphique de la figure 1 (colonnes C et H).

Pour chacun des deux diffuseurs portables testés (Easypump ST 100-0,5 : EP ; Intermate SV 200 : SV), la durée d'écoulement (DE) à J+3 et J+7 n'est pas différente de celle mesurée à J0 :

- EP : $27,6 \pm 0,5$ minutes, $27,4 \pm 0,5$ min et $28 \pm 1,2$ min à J0, J+3 et J+7 respectivement.

- SV : $30 \pm 1,2$ minutes, $30,4 \pm 0,9$ min et $30,2 \pm 1,1$ min. à J0, J+3 et J+7 respectivement.

A J0 tout comme à J+3 et J+7, la DE mesurée pour les EP est inférieure à celle mesurée pour les SV.

1.2. Pipéracilline / tazobactam (TAZOCILLINE)

Les résultats exprimés en moyennes \pm SD sont présentés dans le graphique de la figure 1.

A J0, la DE de la solution de pipéracilline/tazobactam mesurée 8 heures après sa préparation directement dans les diffuseurs (protocole DIF) pour la dose 4g est de $37,4 \pm 3,6$ minutes (EP, colonne D) et $36,4 \pm 1,8$ minutes (SV, colonne I), et pour la dose 8g est de $40,4 \pm 4,7$ minutes (EP, colonne E) et $41,3 \pm 1,4$ minutes (SV, colonne J). Il n'y a pas de différence à J0 entre les deux types de diffuseurs aux deux doses testées.

Pour les deux diffuseurs, les DE mesurées à J+3 et J+7 pour la dose 4g ne sont pas différentes de celles mesurées à J0. Pour la dose 8g, la DE est supérieure à J+3 ($p=0,008$) et J+7 ($p=0,008$) pour les EP, à J+7 ($p=0,008$) seulement pour les SV.

Pour chacun d'eux et pour les trois jours de mesure, la DE est supérieure à celle mesurée quand les DP sont remplis avec du NaCl 0,9% ($p=0,008$).

Pour les deux DP et les deux doses, aucune différence entre les DE n'est mise en évidence entre J+3 et J+7.

Des différences significatives ont été mises en évidence entre les deux types de DP à J+7 pour la dose 4g ($p=0,032$) et la dose 8g ($p=0,008$) et à J+3 pour la dose 8g ($p=0,032$) : la DE est inférieure pour les SV.

Lorsque les DP sont remplis juste avant les mesures (protocole POC), la DE mesurée dans les diffuseurs EP (colonnes A et B) est inférieure à la DE mesurée dans les diffuseurs SV (colonnes F et G), excepté dans le cas de la dose 4g à J0.

Dans ces mêmes conditions expérimentales (protocole POC), la DE mesurée est plus courte que dans le protocole DIF pour les deux types de diffuseurs sauf pour la dose 4g pour laquelle il n'y a pas de différence à J+3 dans le cas des SV.

Excepté les mesures faites à J0 avec le diffuseur EP (que la solution ait été introduite directement dans le diffuseur ou non), les chiffres de DE obtenus pour la dose 8g sont supérieurs à ceux obtenus pour la dose 4g.

1.3. Tobramycine

Les résultats exprimés en moyennes \pm SD sont présentés dans le graphique de la figure 2.

A J0, la DE de la solution de tobramycine mesurée 8 heures après sa préparation directement dans les diffuseurs (protocole DIF) pour la dose 250 mg est de $32,8 \pm 1,3$ min (EP, colonne D) et $31,9 \pm 1$ min (SV, colonne I), et pour la dose 500 mg est de $33,8 \pm 1,9$ min (EP, colonne E) et $33,2 \pm 1,6$ min (SV, colonne J). Il n'y a pas de différence à J0 entre les deux types de diffuseurs aux deux doses testées.

Aucune différence significative entre les différents jours de mesure J0, J+3 et J+7 n'a été mise en évidence pour les diffuseurs SV. En revanche, les EP présentent une DE plus courte à J0 qu'à J+3 et J+7, excepté pour la dose 250 mg à J+7.

Pour les deux types de diffuseurs, la DE est supérieure à celle mesurée quand les DP sont remplis avec du NaCl 0,9% ($p=0,008$) excepté pour la dose 250 mg dans les diffuseurs SV à J0. La comparaison entre les deux diffuseurs portables EP et SV met en évidence une DE plus courte avec les diffuseurs Intermate à la concentration 250 mg/100 mL à J+3 ($p=0,008$), ainsi qu'à la concentration 500 mg/100 mL à J+7 ($0,008 < p < 0,016$).

Lorsque les DP sont remplis juste avant les mesures (protocole POC), la DE est inférieure dans les diffuseurs EP ($p=0,008$) dans tous les cas envisagés excepté pour la dose 250mg/100mL à J0 en comparaison aux diffuseurs SV.

Dans ces mêmes conditions expérimentales (protocole POC), la DE mesurée est plus courte que dans le protocole DIF pour les deux types de diffuseurs sauf pour la dose 250mg pour laquelle il n'y a pas de différence à J+3 dans le cas des SV.

1.4. Ceftazidime (FORTUM)

Les résultats exprimés en moyennes \pm SD sont consignés dans le graphique de la figure 3.

A J0, la DE de la solution de ceftazidime mesurée 8 heures après sa préparation directement dans les diffuseurs (protocole DIF) pour la dose 3 g est de $33,6 \pm 1,9$ min (EP, colonne D) et

34,8 ± 1,6 min (SV, colonne I) et pour la dose 6 g est de 41,1 ± 0,9 min (EP, colonne E) et 39,2 ± 3,0 min (SV, colonne J). Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les différents jours de mesure J0, J+3 et J+7, à l'exception d'une durée d'écoulement plus longue à J+7 qu'à J0 pour les deux marques de diffuseurs (SV p=0,008, EP p=0,032) pour la dose 3 g.

Pour les deux diffuseurs et pour les trois jours de mesure, la DE est supérieure à celle mesurée quand les DP sont remplis avec du NaCl 0,9% (p=0,008).

Dans ce protocole (DIF), aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux types de diffuseurs.

Lorsque les DP sont remplis juste avant les mesures (protocole POC), la DE est significativement inférieure pour les diffuseurs EP, excepté pour la dose 3g à J+3.

Dans ces mêmes conditions expérimentales (protocole POC), la DE mesurée est plus courte que dans le protocole DIF pour les deux types de diffuseurs quel que soit le cas considéré.

Pour les deux types de diffuseurs, la DE est plus longue pour la dose 6g par rapport à la dose 3g uniquement à J0 pour le protocole DIF, et dans le cas du protocole POC pour les diffuseurs EP à J0 et pour les diffuseurs SV à J+3 et J+7.

2. Volume écoulé en 30 minutes (V30), Volume restant au-delà de 30 minutes (= volume postérieur aux 30 min = Vp30), Volume résiduel (VR)

2.1. Pipéracilline / tazobactam (TAZOCILLINE) :

Les résultats exprimés en moyennes \pm SD sont présentés dans le graphique de la figure 4.

A J0, le volume restant au-delà de 30 minutes d'écoulement (Vp30) de la solution de pipéracilline/tazobactam mesuré 8 heures après sa préparation directement dans les diffuseurs (protocole DIF) pour la dose 4g est de $16,4 \pm 2,0$ mL (EP, colonne D) et $16 \pm 3,2$ mL (SV, colonne I), et pour la dose 8g est de $24,4 \pm 3,7$ mL (EP, colonne E) et $28,5 \pm 2,2$ mL (SV, colonne J). Ces volumes correspondent à la dose d'antibiotique perdue si le diffuseur est débranché au bout des 30 minutes prévues soit respectivement environ 0,650g et 2,120g pour les doses 4g et 8g, alors que tout le volume est écoulé en 30 minutes ou moins quand les diffuseurs sont remplis de NaCl0,9%.

A la dose 4g, le Vp30 mesuré à J+7 est plus important qu'à J0 (pas de différence entre J0 et J+3) à la fois pour les diffuseurs EP et SV (respectivement $p=0,008$ et $p=0,008 < p < 0,016$). A la dose 8 g, ce volume est plus faible à J0 qu'à J+3 et qu'à J+7 pour les deux marques de diffuseurs ($p=0,008$).

Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux types de DP quelle que soit la concentration ou le jour de mesure.

Dans ce protocole DIF, le volume Vp30 est inférieur pour la dose 4g, par rapport à la dose 8g, dans les différentes conditions expérimentales testées.

Lorsque les DP sont remplis juste avant les mesures (protocole POC), le volume Vp30 est significativement plus petit avec les diffuseurs EP ($p=0,008$) qu'avec les diffuseurs SV dans les différents tests réalisés excepté pour la pipéracilline/tazobactam 4g à J0.

Dans ces mêmes conditions expérimentales (protocole POC), le volume V_{p30} est plus petit que dans le protocole DIF pour les deux types de diffuseurs quel que soit le cas considéré.

Pour les deux types de diffuseurs, le volume V_{p30} est inférieur pour la dose 4g, par rapport à la dose 8g, sauf à J0 dans les cas des diffuseurs EP protocole POC.

2.2. Tobramycine

Les résultats présentés dans la figure 5 sont exprimés en moyennes \pm SD tandis que les résultats présentés dans la figure 7 sont exprimés en pourcentages du volume total de 100mL.

A J0, le volume restant au-delà de 30 minutes d'écoulement (V_{p30}) de la solution de tobramycine mesurée 8 heures après sa préparation directement dans les diffuseurs (protocole DIF) pour la dose 250 mg est de $2,5 \pm 1,1$ mL (EP, colonne D) et $3,4 \pm 2,7$ mL (SV, colonne I), et pour la dose 500 mg est de $4,4 \pm 1,9$ mL (EP, colonne E) et $4,7 \pm 4,7$ mL (SV, colonne J).

Ces volumes correspondant à la dose d'antibiotique perdue si le diffuseur est débranché au bout des 30 minutes prévues sont respectivement d'environ 7,4 mg et 22,8 mg pour les doses 250 mg et 500 mg, alors que tout le volume est écoulé en 30 minutes ou moins quand les diffuseurs sont remplis de NaCl 0,9%.

Concernant les deux paramètres V_{30} et V_{p30} , aucune différence significative n'a été observée pour la comparaison J+3/J+7.

La figure 7 montre que les volumes écoulés en 30 min (V_{30}) sont plus grands et inversement les volumes V_{p30} sont plus petits à J0 par rapport à J+3 et par rapport à J+7, pour les deux diffuseurs à la dose 250 mg à l'exception des diffuseurs SV pour J0/J+3 ($p=0,008$) et seulement pour les EP à la dose 500 mg ($p=0,008$).

Le volume résiduel (VR) a été calculé en retranchant aux 100 mL de départ le volume écoulé en 30 min (V30) et le volume restant au-delà de 30 minutes d'écoulement (Vp30) (figure 7) : aucune différence significative entre les différents jours de mesure J0, J+3 et J+7 n'a été mise en évidence pour chacun des diffuseurs et pour les deux doses testées.

Dans dix conditions expérimentales sur douze, le volume VR est plus petit pour les diffuseurs SV comparativement aux EP, les deux exceptions concernant le protocole POC à J+3. Ceci indique que les diffuseurs SV se vident mieux.

En comparant les protocoles DIF et POC, pour les diffuseurs SV, le VR n'est différent qu'à J0 pour la dose 500 mg où il est inférieur dans le protocole POC ($p=0,008$). La même différence est observée à J0 et J+3 pour les EP ($p=0,008$). Les paramètres V30 et Vp30 sont en faveur du protocole POC dans tous les cas testant les diffuseurs EP ($p=0,008$).

Concernant la comparaison des doses 250 mg et 500 mg, pour les paramètres V30 et Vp30, aucune différence n'a été mise en évidence quelles que soient les conditions expérimentales considérées (les deux tests significatifs concernant les VR pour les séries EP DIF J0 et J+7 sont donc moins « pertinents »).

2.3. Cefotaxime (FORTUM)

Les résultats présentés dans la figure 6 sont exprimés en moyennes \pm SD et dans la figure 8 les résultats sont exprimés en pourcentages du volume total de 100mL.

A J0, le volume restant au-delà de 30 minutes d'écoulement (Vp30) de la solution de cefotaxime mesuré 8 heures après sa préparation directement dans les diffuseurs (protocole DIF) pour la dose 3g est respectivement de $2,4 \pm 2$ mL (EP, colonne D) et $11,5 \pm 5$ mL (SV, colonne I), et $17,6 \pm 0,8$ mL (EP, colonne E) et $21,3 \pm 4,3$ mL (SV, colonne J) pour la dose 6g.

Ces volumes correspondant à la dose d'antibiotique perdue si le diffuseur est débranché au bout des 30 minutes prévues sont respectivement d'environ 0,21g et 1,17g pour les doses 3g et 6g, alors que tout le volume est écoulé en 30 minutes ou moins quand les diffuseurs sont remplis de NaCl0,9%.

Dans la comparaison des deux types de diffuseurs, les V30 et Vp30 ne sont différents dans le protocole DIF qu'à J0 pour la dose 3g (respectivement $p=0,016$ et $p=0,008$) en faveur des diffuseurs EP.

Pour la dose 3 g, le paramètre volume restant au-delà de 30 minutes est plus petit à J0 pour les diffuseurs EP par rapport à J+3 et par rapport à J+7 (respectivement, $p=0,016$ et $p=0,008$). De même, le volume écoulé en 30 min est plus grand à J0 pour les diffuseurs EP par rapport à J+3 et à J+7. ($p=0,008$). Pour la dose 6 g, le volume restant au-delà de 30 min est plus petit et le volume écoulé en 30 min est plus grand à J0 par rapport à J+3 pour les diffuseurs EP ($p=0,008$).

Tous les tests relatifs au V30 et au Vp30 indiquent que leurs valeurs sont meilleures lorsque les solutions d'antibiotiques sont introduites dans les deux types de diffuseurs juste avant la mise en route de l'écoulement (supériorité du protocole POC au protocole DIF, $p=0,008$).

Le volume résiduel VR est toujours plus petit pour les diffuseurs SV quelle que soit la condition expérimentale.

DISCUSSION :

Les objectifs de cette étude sont les suivants : confirmer l'allongement du temps de perfusion des solutions d'antibiotiques préparées dans des diffuseurs portables élastomériques réfrigérés pendant plusieurs jours, identifier à partir de ces observations les différents facteurs en cause et en estimer leur impact relatif dans ce phénomène. Cette étude *in vitro* s'appuie sur la mesure des différentes variables que sont la durée d'écoulement de la solution, le volume écoulé en 30 minutes et le volume restant au-delà de 30 minutes. Le volume résiduel est obtenu par le calcul en déduisant de 100 mL la somme des volumes écoulé en 30 minutes et restant au-delà de 30 minutes. Le protocole expérimental s'articule autour de la préparation de 78 séries de cinq diffuseurs portables élastomériques chacune différentes les unes des autres par rapport à un ou plusieurs des quatre paramètres suivants :

- Le protocole de préparation : le protocole Diffuseur correspond à l'introduction de la solution d'antibiotique directement dans le diffuseur portable à l'issue de la préparation. Le protocole Poche correspond à l'introduction de la solution d'antibiotique dans le diffuseur portable juste avant la réalisation des mesures d'écoulement. Dans le protocole Poche, la solution d'antibiotique est conservée dans une simple poche de chlorure de sodium 0,9% vidée au préalable de son contenu : le facteur étudié est l'impact du stockage au froid des solutions d'antibiotiques. Dans le protocole Diffuseur, la solution d'antibiotique est conservée dans le ballonnet en élastomère du diffuseur portable, ce qui permet d'apprécier l'impact du stockage au froid supplémentaire sur les propriétés élastiques de l'élastomère constituant le ballonnet des diffuseurs portables élastomériques. Dans les deux protocoles, il y a eu retour à la température ambiante avant les mesures.

- La durée du stockage : pour les mesures faites le jour-même de la préparation, les solutions d'antibiotiques n'ont pas été réfrigérées. Ces mesures ont été réalisées immédiatement après la préparation pour le protocole Poche et 8 heures après dans le cas du protocole Diffuseur, ce qui permet d'évaluer l'impact de l'étirement des ballonnets, sans qu'il y ait eu de stockage au froid préalable.
- La concentration de différentes solutions d'antibiotiques : ce facteur permet de mettre en évidence les différences de comportement rhéologique des fluides liées à leur viscosité.
- La nature du diffuseur portable élastomérique : deux types de diffuseurs ont été étudiés. Pour ne pas introduire de biais lié aux conditions expérimentales (jour de préparation, température), les deux types de diffuseurs appartenant aux mêmes séries expérimentales ont été préparés et testés au même moment.

Le choix de ces différents paramètres d'étude ainsi que des conditions expérimentales découle du souhait de respecter au mieux les conditions d'utilisation de ces diffuseurs portables élastomériques dans le cadre du réseau EMERA. Les renseignements collectés dans la documentation technique relative à ces dispositifs médicaux montrent que les conditions expérimentales appliquées lors de leur calibration sont très strictes et que tout écart vis-à-vis de l'un ou de plusieurs de ces paramètres est sanctionné par une modification du débit de perfusion. L'évaluation de ces diffuseurs portables en appliquant des conditions expérimentales différentes plus proches de la réalité de leur utilisation clinique permet d'apprécier leurs limites de fiabilité par rapport au débit de perfusion annoncé.

La principale difficulté rencontrée dans l'étude s'est révélée être la détermination précise de la fin de l'écoulement, ce qui a probablement introduit un biais, d'autant plus que deux personnes différentes ont effectué les mesures. En effet, le ralentissement du goutte à goutte en fin d'écoulement est parfois fluctuant et très étalé dans le temps, surtout pour les diffuseurs Easypump. Cette phase terminale d'écoulement à débit ralenti a déjà été soulignée par Capes

DF *et al* ^[8] avec comme suggestion de définir la fin d'écoulement comme le début de cette phase terminale, en particulier pour les diffuseurs chez lesquels cette phase est non négligeable. Cette proposition était possible dans le cas de leur étude puisqu'ils ont mesuré le débit instantané au cours du temps avec obtention du profil d'écoulement des différents diffuseurs testés, ce que ne permettait pas notre protocole d'étude.

L'étude préliminaire avec la solution de chlorure de sodium 0,9% introduite directement dans les diffuseurs avec mesures à J0, J+3 et J+7 n'a pas mis en évidence d'allongement de la durée d'écoulement aussi bien pour les diffuseurs Easypump ST 100-0,5 que pour les diffuseurs Intermate SV200. Ces résultats confirment bien que les calibrations de ces deux diffuseurs portables sont conformes aux caractéristiques techniques annoncées par leurs fabricants.

Les tests statistiques portant sur le paramètre « protocole de préparation » mettent en évidence que la durée d'écoulement des solutions d'antibiotiques préparées directement dans les deux types de diffuseurs portables (protocole DIF) est supérieure par rapport à la durée d'écoulement mesurée lorsque les solutions viennent d'être introduites dans les diffuseurs (protocole POC). Cette observation est confirmée également par des volumes écoulés en 30 minutes supérieurs et des volumes restant au-delà de 30 minutes inférieurs dans le cas du protocole POC.

Ces résultats (DE et volumes) sont observés aussi bien à J0 qu'à J+3 et J+7. A J0, il n'y a aucun impact lié à la réfrigération puisque les solutions contenues dans les poches ou dans les diffuseurs ont été laissées à température ambiante : la différence est due à l'étirement du ballonnet pendant une durée de 8 heures dans le cas du protocole DIF. A J+3 et J+7, deux facteurs s'imbriquent : la durée de l'étirement et la conservation plus ou moins longue au froid de la solution médicamenteuse dans le ballonnet élastomérique du diffuseur portable dont l'élasticité du matériau le constituant est probablement modifiée. Le ballonnet en élastomère

développe une moins bonne capacité de rétractation lorsqu'il est étiré durant une période prolongée, dont une partie à température réfrigérée.

Bien que les mesures aient été réalisées après un retour vérifié à température ambiante des solutions, l'impact du stockage réfrigéré est probable. Cette explication avait déjà été évoquée par Kaye T ^[9] et plus tard par Skryabina EA *et al* ^[10] pour les diffuseurs portables élastomériques stockés au réfrigérateur ou au congélateur suite à l'étude clinique de Rich DS traitant également de cures antibiotiques à domicile ^[5]. Capes DF *et al* ^[8] avaient également mis évidence l'incidence du stockage au froid des diffuseurs Intermate remplis avec une solution de chlorure de sodium 0,9%.

Les deux paramètres (étirement et stockage au froid) ne peuvent pas néanmoins à eux seuls expliquer cet allongement de la durée d'écoulement puisque la durée d'écoulement n'a pas été augmentée par rapport à la durée calibrée de 30 minutes pour les tests préliminaires réalisés avec le chlorure de sodium 0,9% selon le protocole DIF. La nature de la solution médicamenteuse et plus précisément son degré de viscosité ainsi que le paramètre délai de conservation au froid sont deux facteurs agissant en synergie sur l'altération des propriétés élastiques du ballonnet élastomérique. La viscosité d'une solution est d'ailleurs augmentée lorsque la température diminue, d'où l'extrême nécessité de ramener à température ambiante les solutions d'antibiotiques ayant été préalablement réfrigérées avant leur administration. Dans cette étude, les diffuseurs portables élastomériques et les poches ayant été conservés au réfrigérateur ont été remis à température ambiante (21°C) 12 heures avant les mesures conformément à la durée minimum requise de six heures recommandée par les fabricants. De plus, la température de chaque solution d'antibiotique testée a été vérifiée ; la température de toutes ces solutions était bien de 21°C, le temps de retour à température ambiante ayant donc été respecté et suffisant.

La comparaison portant sur les jours de mesure entre J0, J+3 et J+7 ne montre pas d'allongement de la durée d'écoulement entre J+3 et J+7. Les allongements de durée d'écoulement significatifs s'observent lorsque l'on compare les valeurs obtenues à J+7 par rapport à J0 et dans une moindre mesure les valeurs obtenues à J+3 par rapport à J0.

Les durées d'écoulement restent convenables lorsque le diffuseur portable est vidé de son contenu seulement quelques heures après son remplissage. Ces durées d'écoulement sont par contre souvent augmentées lorsque le délai entre le remplissage du diffuseur et l'écoulement de son contenu est trop important. Tout se passe comme si le réservoir en élastomère conservait une bonne élasticité et mémoire de forme s'il était vidé de son contenu aussitôt après avoir été rempli.

Il est à noter que certains laboratoires fabricants de diffuseurs portables élastomériques précisent le délai entre remplissage du réservoir et écoulement de son contenu dans le descriptif des conditions expérimentales mises en œuvre lors de la calibration de leurs dispositifs médicaux. Le laboratoire BBraun explique ainsi dans sa documentation technique que la précision du débit de perfusion des diffuseurs Easypump ST est bien de $\pm 15\%$ par rapport au débit de calibration lorsque la perfusion est débutée quatre heures après le remplissage du diffuseur au volume nominal préconisé. Il précise même que le débit peut être augmenté jusqu'à 50%, si les diffuseurs Easypump ST sont utilisés immédiatement après leur remplissage. En revanche, pour les diffuseurs Intermate, aucun délai d'attente n'est préconisé entre le remplissage du diffuseur et l'administration de la solution médicamenteuse. Ces données pourraient expliquer que les durées d'écoulement soient généralement inférieures à 30 minutes pour les diffuseurs Easypump ST testés suivant le protocole POC puisque dans ce protocole la mesure de l'écoulement est réalisée tout de suite après le remplissage du diffuseur portable. Au contraire, les durées d'écoulement mesurées à J0 selon le protocole DIF, c'est-à-dire 8 heures

après le remplissage du diffuseur portable, excèdent toujours la durée de 30 minutes puisque ce délai correspond au double du délai théorique sensé garantir une durée de perfusion conforme.

Dans notre étude, cet « effet-jour » s'exprime pour les deux types de diffuseurs portables principalement pour la dose élevée (8g) de pipéracilline/tazobactam et de manière plus aléatoire pour les autres antibiotiques ; ceci s'explique sans doute par la probable forte viscosité de la solution de pipéracilline/tazobactam 8g dont l'impact se surajoutant au délai entre remplissage et mesures conduit automatiquement à un allongement de la durée d'écoulement.

La comparaison entre jours de mesure J0, J+3 et J+7 dans le cas du protocole Poche met en évidence également un « effet-jour ». Cet « effet-jour » ne peut pas s'expliquer par l'étirement plus ou moins prolongé du ballonnet en élastomère puisque celui-ci est rempli de manière extemporanée juste avant les mesures. Ceci semble donc indiquer que la réfrigération des solutions d'antibiotiques modifie leurs propriétés rhéologiques intrinsèques, malgré le retour à température ambiante.

Dans la comparaison entre concentrations, le postulat d'une durée d'écoulement plus courte pour les faibles doses n'est essentiellement vérifié que pour la pipéracilline/tazobactam, antibiotique qui présente la viscosité la plus importante parmi les trois antibiotiques mis à l'épreuve. « L'effet-dose » semble donc significatif lorsqu'on considère un antibiotique qui a une viscosité déjà conséquente à faible dose. Aucun « effet-dose » n'a ainsi été mis en évidence pour la tobramycine, antibiotique déjà en solution et présentant la viscosité la plus faible.

Il est important de tenir compte de ce paramètre dans la mesure où ces diffuseurs portables élastomériques aussi bien Intermate SV200 que Easypump ST 100-0,5 sont calibrés avec du chlorure de sodium 0,9%. Parmi les études expérimentales déjà menées sur ce sujet, les études *in vitro* ont généralement été réalisées en utilisant des solutions identiques à celles utilisées par le laboratoire fabricant pour la calibration de son dispositif médical (glucose 5% pour le diffuseur Baxter LV5 de la gamme Infusor^[11]). Dans leurs études *in vitro*, Ilfeld *et al*^[12,13,14]

ont pris soin de vérifier au préalable que la viscosité de la ropivacaïne était voisine de celle du chlorure de sodium isotonique. Enfin, les différentes études cliniques ont bien évidemment mis à l'épreuve les diffuseurs portables non pas avec du NaCl 0,9% ou du glucose 5% mais avec les solutions médicamenteuses utilisées dans le cadre des protocoles thérapeutiques auxquelles elles s'intéressent : la ropivacaïne 0,2% dans le cadre de l'analgésie régionale postopératoire [4] ou de PCPA (patient-controlled perineural administration) [2], le 5-fluorouracile dans le cadre de chimiothérapies [3]. Si la viscosité de la ropivacaïne semble être voisine de celle du NaCl 0,9% [12,13,14], celle du 5-Fluorouracile a été jugée proche de celle du glucose 5% en raison de leur masse volumique identique [11]. Le travail expérimental *in vitro* de Coley *et al* [15] a permis de mettre clairement en évidence le rôle important joué par la viscosité de la solution en comparant les débits moyens de solutions de glucose 5% et 25% : par rapport au débit nominal de calibration, le débit mesuré pendant les deux premières heures d'écoulement à 25°C est diminué de $51 \pm 6\%$ avec le glucose 25% alors qu'il est augmenté de $14 \pm 49\%$ avec le glucose 5%.

Si l'on se reporte aux données techniques des diffuseurs portables Easypump ST ou Intermate, l'utilisation de Glucose 5% aurait pour conséquence une augmentation de la durée d'écoulement de 10%.

La concentration n'est toutefois pas le seul paramètre intervenant dans le degré de viscosité d'une solution médicamenteuse ; la température est le second élément jouant un rôle essentiel, la viscosité d'une solution ne pouvant être définie que pour une température donnée. Les diffuseurs Easypump ST et Intermate SV sont conçus pour être utilisés à température ambiante (20°C pour EP, 21,1°C pour SV), contrairement aux diffuseurs Easypump LT ou aux diffuseurs Infusor qui sont calibrés à la température de la peau puisque le régulateur de débit localisé à l'extrémité de la tubulure du diffuseur doit être positionné contre la peau du patient (31,1°C ou 33,3°C pour Infusor suivant qu'il s'agit d'une voie veineuse périphérique ou centrale, 31°C

pour Easypump LT). Le travail expérimental *in vitro* de Coley *et al* ^[15] a permis également de mettre en évidence le rôle important joué par la température ambiante en comparant les débits moyens de leurs solutions de glucose 5% et 25% testées à 25°C et à 35°C. Ainsi, pour le glucose 5% pendant les deux premières heures d'écoulement, le débit est augmenté de $14 \pm 49\%$ par rapport au débit nominal de calibration à 25°C tandis qu'il est augmenté de $37 \pm 28\%$ à 35°C. Il est donc primordial de veiller au retour à température ambiante de la solution à administrer lorsque celle-ci a été préalablement placée au réfrigérateur.

La comparaison portant sur la nature du diffuseur lorsqu'on se place dans le cas du protocole Diffuseur ne met pas en évidence de différences évidentes entre les deux dispositifs à l'exception de la piperacilline/tazobactam 8g ; pour cette solution d'antibiotique ayant la plus forte viscosité parmi les six, on constate des durées d'écoulement inférieures avec les diffuseurs Intermate à J+3 et J+7 alors que cet effet n'est observé pour la dose inférieure (4g), qu'à J+7. La mise en situation défavorable permet d'évaluer les limites de performance de ces diffuseurs portables. Dans le cas du protocole POC, la tendance s'inverse avec des durées d'écoulement quasiment toujours inférieures pour les diffuseurs Easypump. Comme expliqué précédemment, ceci est lié au fait que les diffuseurs Easypump doivent être vidés de leur contenu quatre heures après leur remplissage, condition de délai garantissant une durée d'écoulement optimale conforme à la durée de calibration prédéfinie. En revanche, les diffuseurs Intermate sont calibrés pour être administrés sans délai après les avoir rempli de la solution médicamenteuse à perfuser. Par conséquent, le protocole POC défini par la réalisation des mesures d'écoulement tout de suite après avoir rempli le diffuseur conduit systématiquement à des durées d'écoulement réduites pour les Easypump par rapport à ce qu'elles auraient dû être si le délai préconisé avait été respecté.

La valeur du volume résiduel, qui représente le volume restant dans le ballonnet à l'issue de la perfusion et qui ne pourra pas être expulsé du réservoir, indique que le diffuseur aura une capacité plus ou moins bonne à se vider de son contenu. Dans notre étude, la détermination des volumes résiduels a permis de constater que ce volume est systématiquement plus petit pour les diffuseurs Intermate, tout en étant variable suivant la série expérimentale considérée (de 1,5 à 6,5 mL pour les Easypump et de 0,5 à 3 mL pour les Intermate). Par ailleurs, les diffuseurs Intermate conservent un volume résiduel plus constant et reproductible quel que soit le protocole de préparation pris en considération, contrairement aux diffuseurs Easypump ST pour lesquels le volume résiduel est augmenté si l'on considère le protocole Diffuseur comparativement au protocole Poche.

Toutes ces différences sont vraisemblablement liées en partie à la nature du matériau constituant le réservoir en élastomère. Le ballonnet des Easypump ST est composé de plusieurs couches : une membrane interne en élastomère synthétique thermoplastique (TPE) et une membrane intermédiaire en latex dénuée de contact avec la solution médicamenteuse. Le ballonnet des Intermate est composé d'une seule couche en poly-isoprène synthétique dépourvu de latex. Des études réalisées sur d'autres diffuseurs multicouches [5,10,16] ont mis en évidence une plus grande difficulté à les remplir en raison d'une plus grande pression à exercer pour étirer le ballonnet élastomérique. Thiveaud *et al* [11] de même que Ackermann *et al* [17] ont mesuré également cette pression de remplissage et ont montré pour des diffuseurs à débit lent qu'elle pouvait être jusqu'à 50% supérieure avec les Easypump LT comparativement aux Infusor. Cette constatation est importante à prendre en considération si l'on tient compte de la pénibilité au travail du préparateur qui prépare manuellement des séries de plusieurs dizaines de diffuseurs successifs. L'utilisation d'une pompe péristaltique automatisée de préparation permet néanmoins de palier à cette difficulté de remplissage des diffuseurs portables élastomériques [5,16].

Différentes études ont déjà confronté les propriétés de dispositifs médicaux analogues issus des mêmes laboratoires fabricants et des mêmes gammes de produits, l'Infusor LV5 de Baxter et l'Easypump LT 270-54 de BBraun ^[4,11,17]. Dans leur étude *in vitro*, Thiveaud *et al* ^[11] ont montré que le diffuseur Infusor permettait d'obtenir le débit le plus précis avec le plus petit taux de variation. De plus, ils retrouvent également un volume résiduel plus petit pour les Infusor comparativement aux Easypump LT. Contrairement à l'étude présentée dans ce document, le travail expérimental de Thiveaud *et al* ^[11] visait à vérifier la conformité du débit nominal de ces diffuseurs comme indiqué dans leurs spécifications en se plaçant dans les mêmes conditions expérimentales que le laboratoire fabricant. Néanmoins, les conditions de spécifications différentes entre les deux types de diffuseurs portables n'ont pas été respectées. Les diffuseurs Easypump LT auraient du être testés avec une solution de chlorure de sodium 0,9% à une température de 31°C et en appliquant à l'extrémité de la tubulure une contre-pression équivalente à 40 cm d'eau. En revanche, les diffuseurs Infusor ont bien été testés avec leur solution de calibration, du glucose 5%, et sans contre-pression conformément à leurs spécifications, ce qui représente un biais majeur dans cette étude dont l'objectif est de comparer la performance de ces deux diffuseurs portables élastomériques. Remerand *et al* ^[4] ont mis en œuvre une étude clinique évaluant l'utilisation de diffuseurs portables élastomériques dans le cadre de l'analgésie régionale post-opératoire. L'évolution du débit de perfusion au cours du temps a été évaluée grâce à des pesées régulières des diffuseurs portables plusieurs fois par jour par l'équipe soignante. Les auteurs ont ainsi montré dans leur étude clinique que des durées de perfusion non conformes étaient plus fréquentes avec les diffuseurs Easypump qu'avec les diffuseurs Infusor (27% versus 6%); Les débits de perfusion étaient différents du débit de calibration 5mL/h \pm 15% dans 47% des cas avec les Easypump et dans 34% des cas avec les Infusor. Une diminution du débit de perfusion (<85% du débit nominal, c'est-à-dire <4,25mL/h) a été plus fréquemment observée avec les diffuseurs Infusor qu'avec les diffuseurs Easypump (28% versus 11%) et une augmentation du débit de perfusion (>115% du débit

nominal, c'est-à-dire $>5,75\text{mL/h}$) a été plus fréquemment observée avec les diffuseurs Easypump qu'avec les diffuseurs Infusor (36% versus 6%). On s'éloigne bien évidemment ici des spécifications définies par les fabricants comme dans le cas de notre étude *in vitro*, l'objectif du clinicien étant d'apprécier lequel de ces diffuseurs aura les caractéristiques qui conviendront le mieux à l'utilisation qu'il souhaite en faire.

On constate par ailleurs que l'ouverture du clamp des diffuseurs Easypump laisse toujours une plicature non négligeable sur la tubulure contrairement au clamp des diffuseurs Intermate ^[4].

On peut penser que cette altération du diamètre de la tubulure même sur une courte section peut perturber l'écoulement du liquide et retentir ainsi sur la durée d'écoulement globale. Néanmoins, les diffuseurs portables élastomériques à bas débit ne sont pas tous pourvus de clamp et pourtant les problèmes de durée de perfusion existent également pour cette gamme de dispositifs médicaux.

Enfin, Ackermann *et al* ^[17] ont attiré l'attention sur la variabilité intrinsèque propres aux régulateurs de débit isolés du reste du dispositif ; Cette variabilité est non négligeable entre plusieurs exemplaires d'un même diffuseur (14% pour les Infusor et 24% pour les Easypump LT).

CONCLUSION :

Cette étude expérimentale a permis de faire le point sur les différents paramètres intervenant dans le débit et donc la durée d'écoulement des solutions médicamenteuses perfusées au moyen de diffuseurs portables élastomériques. Les résultats de l'étude *in vitro* menée selon des conditions expérimentales rigoureuses ont mis en évidence l'impact : 1. du délai entre remplissage du diffuseur et écoulement de la solution, 2. du stockage des diffuseurs au froid, 3. de la concentration en antibiotique et donc de la viscosité de la solution à administrer. Les deux diffuseurs portables élastomériques testés n'ont pas démontré de différence majeure en terme de performance, excepté un volume résiduel plus faible pour les diffuseurs Intermate SV200 par rapport aux Easypump ST 100-0,5.

Ces résultats ont permis d'objectiver les allongements de durée de perfusion constatés lors des cures d'antibiotiques réalisées chez les patients atteints de mucoviscidose dans le cadre du réseau EMERA. Néanmoins, cette étude *in vitro* par définition n'a pas pu explorer le paramètre essentiel représenté par la nature de la voie veineuse d'accès utilisée pour l'administration de ces traitements aux patients. Ce facteur prépondérant tient compte du type de voie (chambre implantable, PICC-line, voie veineuse périphérique) et surtout de l'état de fonctionnement de cette voie. Les équipes soignantes doivent être informées de l'influence de ces différents paramètres et par voie de conséquence ne pas être surprises des fluctuations de temps de perfusion plus ou moins importantes suivant les cas, la consigne étant d'informer et de rassurer les patients concernés.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Circulaire DHOS/O 1/DGS/SD 5 n°2001-502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.
- [2] Capdevila X, Macaire P, Aknin P, Dadure C, Bernard N, Lopez S. Patient-controlled perineural analgesia after ambulatory orthopedic surgery : a comparaison of electronic versus elastomeric pumps. *Anesth Analg* 2003;96:414-417.
- [3] Zahnd D, Aebi S, Rusterholz S, Fey MF and Borner MM. A randomized crossover trial assessing patient preference for two different types of portable infusion-pump devices. *Ann Oncol* 1999;10:727-729.
- [4] Remerand F, Vuitton AS, Palud M, Buchet S, Pourrat X, Baud A, Laffon M, Fusciardi J. Elastomeric pump reliability in postoperative regional anesthesia: a survey of 430 consecutive devices. *Anesth Analg* 2008;107(6):2079-2084.
- [5] Rich DS. Evaluation of a disposable, elastomeric infusion device in the home environment. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:1712-1716.
- [6] Ganapathy S, Amendola A, Lichfield R, Fowler PJ, Ling E. Elastomeric pumps for ambulatory patient controlled regional analgesia. *Can J Anesth* 2000;47(9):897-902.
- [7] Klein SM, Grant SA, Greengrass RA *et al.* Interscalene brachial plexus block with a continuous catheter insertion system and a disposable infusion pump. *Anesth Analg* 2000;91:1473-1478.
- [8] Capes DF, Asiimwe D. Performance of selected flow-restricting infusion devices. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:351-359.
- [9] Kaye T. Prolonged infusion times with disposable elastomeric infusion devices. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:533-534.
- [10] Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1260-1268.

- [11] Thiveaud D, Demazières V, Lafont J. Comparison of the performance of four elastomeric devices. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2005;11(2):54-56.
- [12] Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK. The delivery rate accuracy of portable infusion pumps used for continuous regional analgesia. *Anesth Analg* 2002;95:1331-1336.
- [13] Ilfeld BM, Morey TE and Kayser Enneking F. Delivery rate accuracy of portable, bolus-capable infusion pumps used for patient-controlled continuous regional analgesia. *Reg Anesth ain med* 2003;28(1):17-23.
- [14] Ilfeld BM, Morey TE and Kayser Enneking F. Portable infusion pumps used for continuous regional analgesia : delivery rate accuracy and consistency. *Reg Anesth pain med* 2003;28(5):424-432.
- [15] Coley SC., Shaw PK and Leff RD. Performance of three portable infusion-pump devices set to deliver 2mL/h. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:1277-1280.
- [16] Veal DF, Altman CE, McKinnon BT, Fillingim O. Evaluation of flow rates for six disposable infusion devices. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:500-504.
- [17] Ackermann M, Maier S., Ing H, Bonnabry P. Evaluation of the design and reliability of three elastomeric and one mechanical infusers. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13(2):77-84.

Figures Résultats Durées d'écoulement (DE)
Pipéracilline / Tazobactam, Tobramycine, Ceftazidime

Sont représentés dans les différentes colonnes les séries suivantes : A=EP POC Petite dose, B=EP POC Grosse dose, C=EP DIF NaCl, D=EP DIF Petite dose, E=EP DIF Grosse dose, F=SV POC Petite dose, G=SV POC Grosse dose, H=SV DIF NaCl, I=SV DIF Petite dose, J=SV DIF Grosse dose.
 Pour les graphiques représentant les Volumes, les colonnes C et H n'ont pas été représentées : les volumes Vp30 étaient toujours nuls pour les tests réalisés avec le NaCl 0,9%.

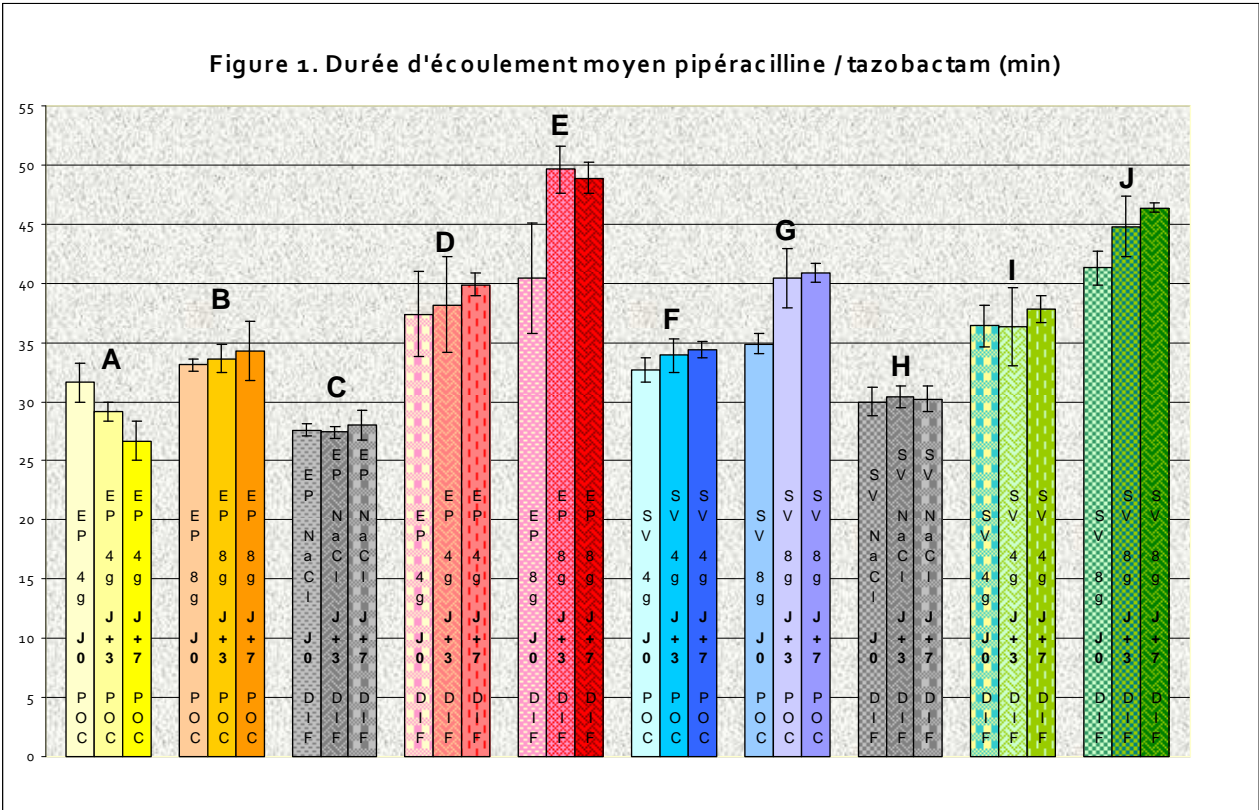


Figure 2. Durée d'écoulement moyen tobramycine (min)

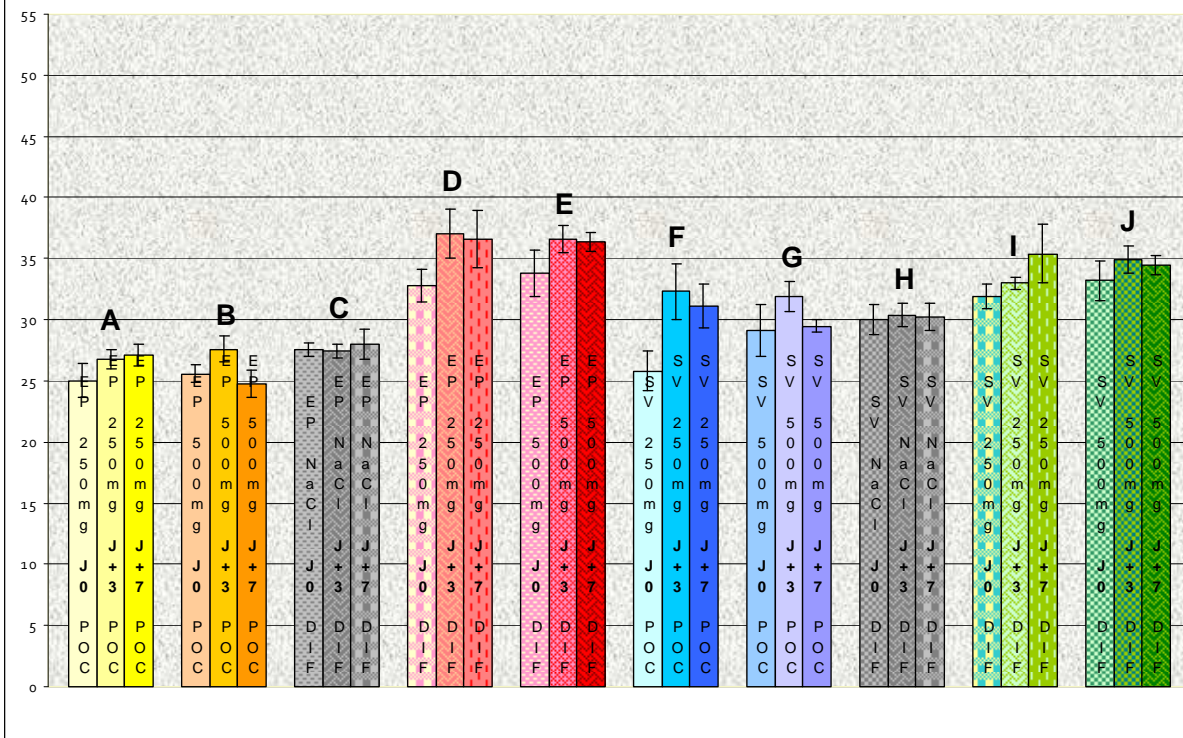
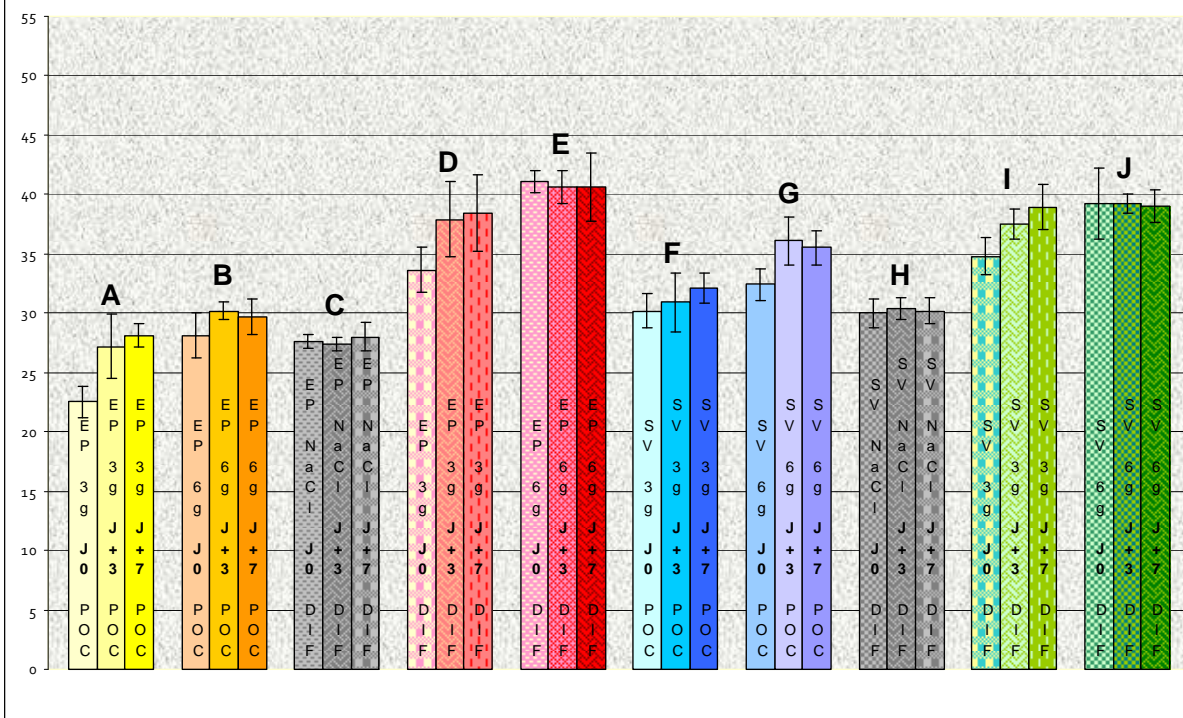
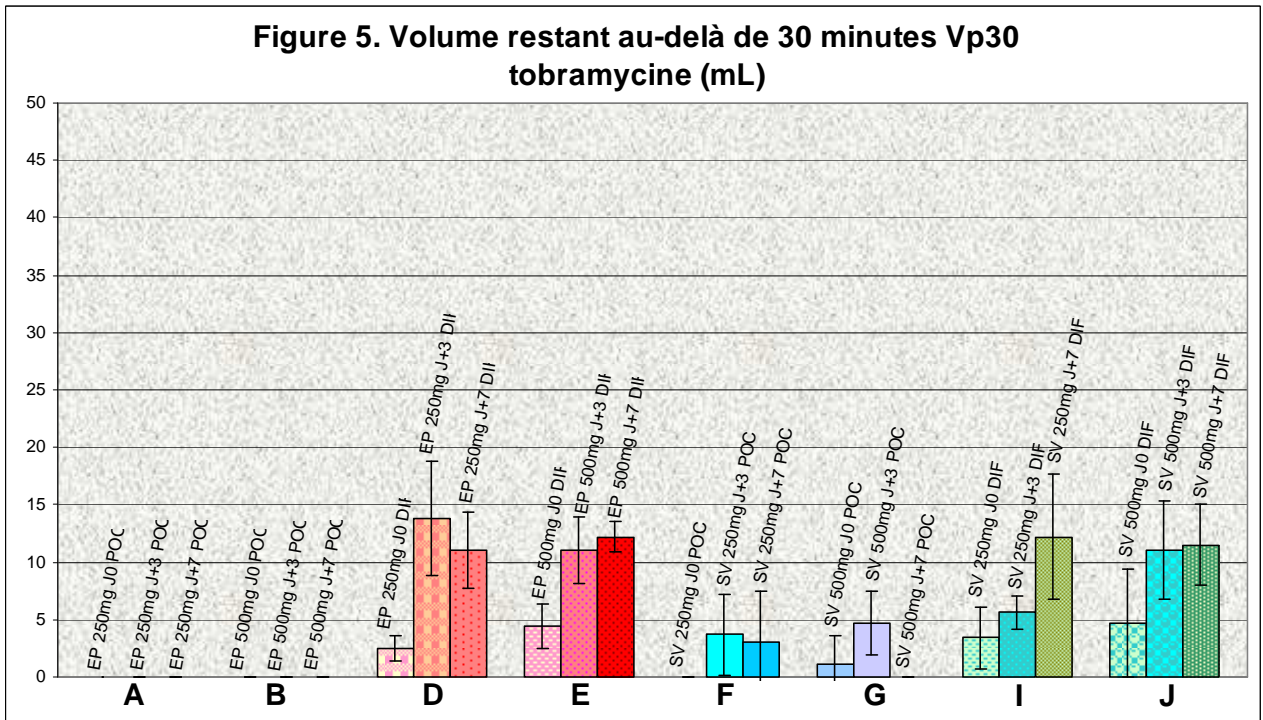
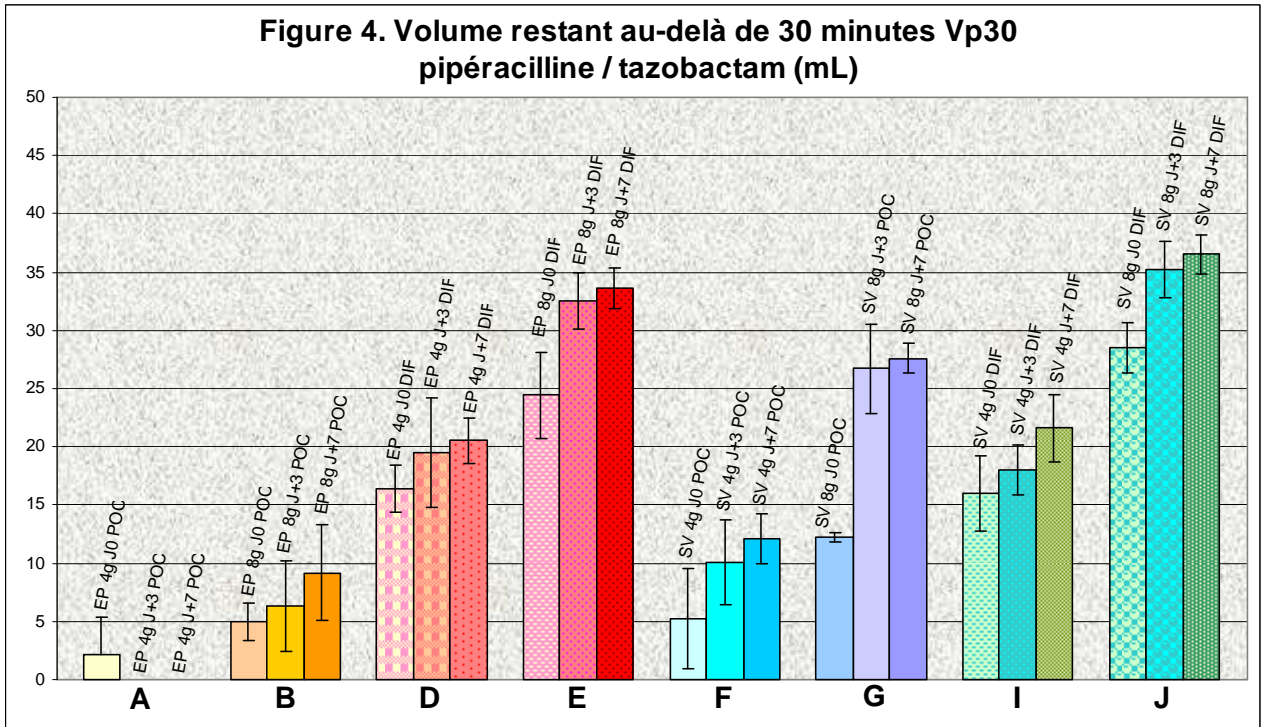


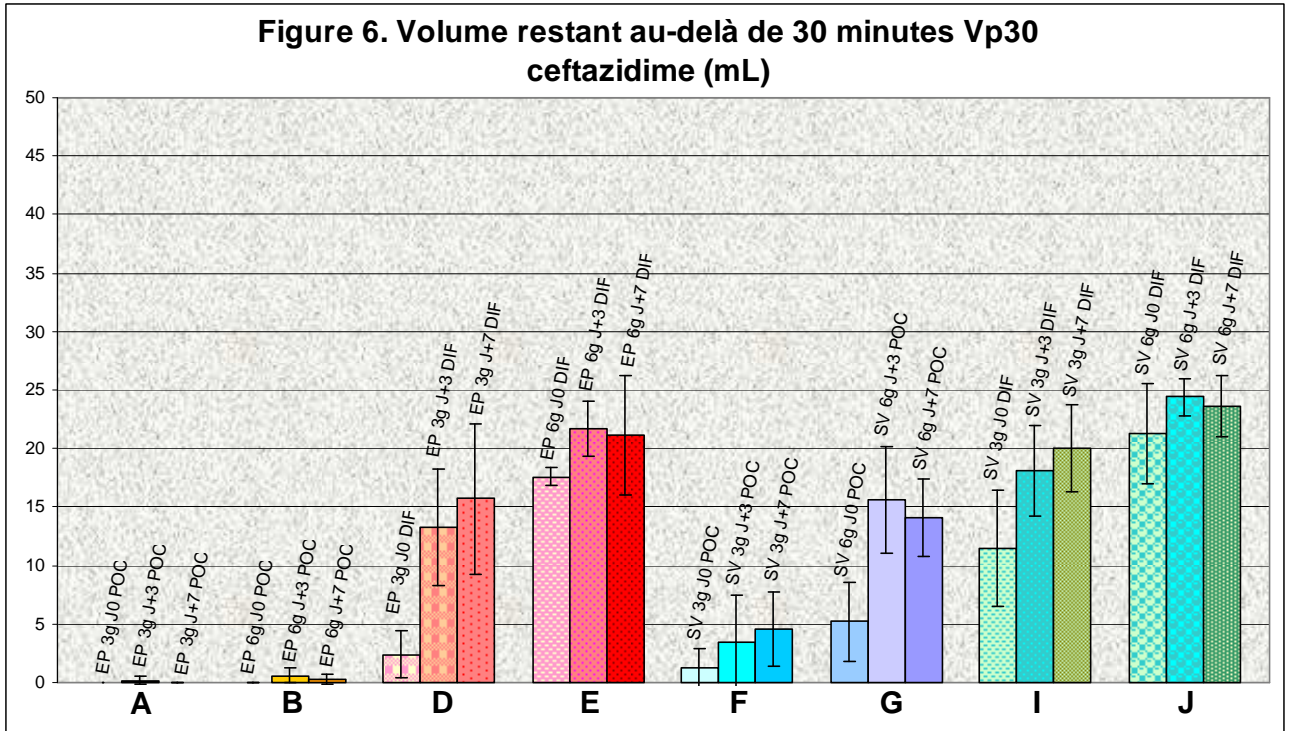
Figure 3. Durée d'écoulement moyen ceftazidime (min)



Volumes restants au-delà de 30 minutes Vp30 (mL)
Pipéracilline / Tazobactam, Tobramycine, Ceftazidime



**Figure 6. Volume restant au-delà de 30 minutes Vp30
ceftazidime (mL)**



DISCUSSION GENERALE :

Cette étude expérimentale *in vitro* présente l'intérêt majeur de tester les diffuseurs portables élastomériques dans leurs conditions d'utilisation spécifiques aux cures d'antibiotiques à domicile préparées de manière centralisée en PUI : seuls les paramètres liés aux patients n'ont pas été pris en considération bien que leur impact soit probablement l'un des plus importants à prendre en compte dans le cas d'une étude clinique. La plupart des autres études *in vitro* déjà réalisées sur ce sujet mettent en œuvre au contraire les conditions de spécifications de ces dispositifs médicaux définies par leur fabricant. Ces études ont le mérite de vérifier les durées et débits de perfusion nominaux annoncés par les laboratoires fabricants. Cependant, il est incontournable que ces durées et débits seront modifiés si l'on se place dans leurs réelles conditions d'utilisation : administration d'une solution médicamenteuse ayant une viscosité sensiblement différente de celle du chlorure de sodium 0,9% ou du glucose 5%, réfrigération des diffuseurs portables élastomériques préparés à l'avance de manière centralisée en PUI, type de voie veineuse et hauteur du diffuseur par rapport au site d'injection,... Il est probablement plus intéressant d'objectiver les fluctuations de leurs durées et débits de perfusion dans leurs conditions réelles d'utilisation de manière à pouvoir prendre en considération ces variations dans le but d'optimiser les protocoles de préparation et d'administration.

Alors que la viscosité d'une solution augmente avec sa concentration, une étude-pilote lyonnaise ^[28] réalisée *in vitro* a montré que des diffuseurs portables élastomériques de 230 mL remplis d'une solution de Tazocilline® 18g à administrer sur une durée de 24 heures contenaient encore 46 mL de cette solution au moment du changement du diffuseurs, soit une perte de 3,6 g de piperacilline/tazobactam correspondant à un cinquième de la dose totale. On peut donc se poser la question de la pertinence de préparer des diffuseurs

contenant de très fortes doses d'antibiotiques si une partie non négligeable de cette posologie n'est finalement pas administrée au patient. Cette même étude a alors montré qu'en diminuant le volume final de 230 mL à 210 mL, le volume restant au-delà de 24 heures n'était plus que de 28 mL. De la même manière, un diffuseur portable élastomérique de 230 mL contenant une dose de 12 g de Tazocilline® contient encore 13,8 mL au bout de 24 heures. Ce volume est abaissé à 0,7 mL si on diminue le volume final à 210 mL

Le laboratoire BBraun précise ainsi dans la documentation technique de leurs diffuseurs portables élastomériques Easypump qu'un remplissage partiel avec un volume de solution inférieur au volume nominal entraîne une augmentation du débit de perfusion. Inversement, leur remplissage avec un volume supérieur au volume nominal conduit à une diminution du débit de perfusion. On retrouve également cette notion dans le travail de synthèse de Skryabina EA *et al* ^[29] lui-même inspiré de l'étude clinique de Rich DS ^[20]. Rich DS avait montré effectivement que des diffuseurs élastomériques Homepump (Block Medical, Inc., Carlsbad, CA) d'une capacité nominale de 110 mL remplis partiellement à 50 mL génèrent un écoulement jusqu'à 34% plus rapide que le débit nominal moyen. La pression interne générée par le ballonnet en élastomère est plus importante pour un remplissage partiel du diffuseur que pour un remplissage au volume nominal.

On voit donc que l'on peut jouer au cas par cas sur les différents paramètres intervenant dans le débit de perfusion pour optimiser l'administration d'une solution médicamenteuse en particulier.

Néanmoins, toutes ces manipulations « artisanales » sont à réserver aux solutions médicamenteuses a priori sans risque potentiel majeur pour le patient. Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont à monitorer de manière précise de façon à ce que leurs concentrations plasmatiques aient atteint leurs seuils d'efficacité tout en étant en-dessous du seuil de toxicité. C'est le cas par exemple des glycopeptides tels que la vancomycine,

antibiotique pour lequel l'utilisation des diffuseurs portables élastomériques ne peut être raisonnablement envisagée surtout dans les protocoles d'administration en continu sur 24 heures. Les aminosides, qui sont également des médicaments à marge thérapeutique étroite, présentent moins cette difficulté dans la mesure où ces antibiotiques concentration-dépendants sont administrés sur de courte durée afin d'obtenir rapidement un pic plasmatique. Il est néanmoins indispensable de définir ce qui est acceptable.

On pourrait penser également intéressant de réorganiser la mise à disposition des cures antibiotiques au domicile des patients en préparant ces traitements dans des poches et en fournissant les diffuseurs vides parallèlement. Les infirmier(ère)s auraient alors à transférer la solution antibiotique depuis la poche vers le diffuseur juste avant l'administration du traitement au patient. Néanmoins, on ne peut pas raisonnablement faire le choix de retenir cette solution puisque serait alors perdu le bénéfice considérable obtenu en terme de sécurisation de la préparation des médicaments injectables. La préparation complète du diffuseur en conditions aseptiques strictes sous hotte à flux laminaire et dans des locaux à atmosphère contrôlée prédomine par rapport au problème d'allongement des durées de perfusion constaté.

L'étude présentée dans ce travail s'est penchée sur la mesure de la durée d'écoulement et non sur le débit d'écoulement proprement dit, conformément à l'objectif principal défini en réponse à la non-conformité déclarée par les soignants et patients. Le débit moyen sur l'ensemble de l'écoulement aurait néanmoins pu en être déduit facilement puisque les durées et volumes finaux ont été mesurés avec précaution. Par contre, la variation du débit instantané au court du temps n'a pas été évaluée comme cela a pu être fait dans d'autres études expérimentales *in vitro* ^[21-25]. Pour cela, il aurait fallu adapter un protocole de mesure à l'aide d'une balance électronique de précision couplée à un logiciel de traitement des données. Ceci aurait ainsi permis d'obtenir le profil du débit d'écoulement instantané

en fonction du temps. Ce profil est caractéristique de tous les diffuseurs portables élastomériques. Le débit au début est plus important que le débit obtenu sur l'essentiel de la durée d'écoulement. Une seconde augmentation de débit est obtenue en fin d'écoulement suivie d'une phase terminale de chute du débit plus ou moins longue jusqu'à l'arrêt de l'écoulement ^[21-25,29].

Cette fluctuation du débit peut être importante à prendre en considération dans l'efficacité du traitement. C'est le cas par exemple des traitements d'analgésie toute catégorie confondue (péridurale, loco-régionale en post-opératoire ou dans le cadre de la prise en charge de la douleur de maladies chroniques) avec la facilité de jugement supplémentaire que les patients se rendent compte d'eux-mêmes si le débit de perfusion n'est pas adapté : recrudescence des douleurs si débit ralenti ou apparition d'effets indésirables si débit accéléré. Les patients constatent d'ailleurs assez souvent une diminution de l'effet antalgique en fin de perfusion correspondant à la phase terminale de chute du débit de perfusion ^[30]. Il est donc plutôt recommandé de devancer la fin de la perfusion en changeant de diffuseur portable élastomérique lorsque le dispositif arrive en fin d'écoulement ^[21,31].

Dans le cas des perfusions d'antibiotiques pour lesquelles on cherche à administrer la totalité de la dose contenue dans le diffuseur, la proposition de débrancher le diffuseur à l'entrée dans la phase de réduction du débit n'est pas applicable. En revanche, on peut retenir que l'adaptation au cas par cas du volume de remplissage peut représenter une alternative intéressante lorsque l'allongement du temps de perfusion est jugé trop important.

CONCLUSION

Le réseau Ensemble contre la Mucoviscidose En Rhône-Alpes (EMERA) mis en place autour des deux CRCM (Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose) de la région Rhône-Alpes a pour but l'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose en privilégiant le maintien à domicile et en organisant la continuité de la qualité des soins de l'hôpital à la ville. L'harmonisation de la prise en charge des soins à domicile concerne en particulier celle de l'antibiothérapie intraveineuse à domicile : l'objectif du réseau EMERA est de pouvoir proposer à tout patient de la région Rhône-Alpes la préparation centralisée en centre hospitalier des perfusions d'antibiotiques, le transport de la cure au domicile et la coordination des intervenants libéraux du domicile.

La pharmacie à usage intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble assure ainsi la réalisation des cures d'antibiotiques : elles sont préparées pour une durée de sept jours dans des diffuseurs portables élastomériques qui sont ensuite livrés au domicile du patient puis stockés au réfrigérateur et remis à température ambiante plusieurs heures avant chaque perfusion, selon les recommandations du fabricant. Ces dispositifs médicaux présentent pour les patients ambulatoires de multiples avantages contribuant à l'amélioration de leur qualité de vie : ces dispositifs mécaniques non électriques sont petits, légers, silencieux et ils ne nécessitent ni batteries, ni réglages du débit de perfusion. Néanmoins, les patients et les infirmier(ère)s ont constaté assez souvent des allongements inattendus des temps de perfusion par rapport à la durée prédéfinie pour laquelle le diffuseur a été préalablement calibré par le fabricant.

C'est suite à cette non-conformité constatée chez les patients que cette étude expérimentale *in vitro* a été conçue et mise en œuvre, l'objectif étant d'objectiver ces allongements de temps de perfusion et d'en analyser les différentes causes associées. Plusieurs séries de diffuseurs portables élastomériques ont ainsi été préparées en faisant moduler différents paramètres dont leur impact potentiel sur la durée d'écoulement a déjà pu être appréhendé précédemment par plusieurs auteurs.

L'objectif principal de l'étude était la mesure de la durée d'écoulement de trois antibiotiques à deux concentrations différentes chacun. Ces solutions antibiotiques étaient soit directement préparées dans des diffuseurs testés le jour même ou bien réfrigérés pendant 3 ou 7 jours et testés 8 heures après retour à température ambiante, soit préparées initialement dans des poches et transférées dans des diffuseurs juste avant les mesures réalisées de même à J0, J+3 et J+7. Deux types de diffuseurs portables élastomériques ont été testés, les deux étant calibrés pour une perfusion de 100 mL de chlorure de sodium 0,9% en 30 minutes (Intermate SV200 et Easypump ST 100-0,5). Des tests préliminaires ont été menés avec du chlorure de sodium 0,9%. L'objectif secondaire était la mesure des différents volumes caractéristiques que sont : le volume écoulé en 30

minutes, le volume restant au-delà de 30 minutes et le volume résiduel dans le but de vérifier l'écoulement de l'intégralité du volume introduit dans les diffuseurs et d'évaluer ainsi la dose administrée.

Les résultats de l'étude mettent en évidence plusieurs facteurs influant sur la durée d'écoulement des solutions médicamenteuses : la viscosité de la solution elle-même influencée par la concentration en principe actif et par la température, le délai entre la préparation de la solution antibiotique dans le diffuseur et l'écoulement de son contenu. Sur ce dernier point, on constate en effet que la durée d'écoulement est globalement plus courte quand les solutions d'antibiotiques sont introduites dans les diffuseurs portables juste avant la mesure. D'autre part, il n'a pas été mis en évidence de différence majeure entre les deux diffuseurs portables étudiés à l'exception d'un volume résiduel plus faible pour les diffuseurs Intermate SV200.

Les diffuseurs portables élastomériques reproduisent des durées de perfusion conformes à celles affichées dans leurs caractéristiques techniques si l'on se place exactement dans les mêmes conditions d'utilisation que celles choisies pour leur calibration avec du chlorure de sodium 0,9%. Cependant, l'utilisation qui est faite de ces dispositifs dans le cadre du réseau EMERA requiert la préparation de diffuseurs à distance de leur jour d'administration et conservés dès lors au réfrigérateur pour des questions de stabilité physico-chimique des principes actifs. Par ailleurs, ces solutions d'antibiotiques présentent selon les cas d'assez fortes viscosités en raison des fortes doses généralement prescrites. Toutes ces conditions réunies conduisent à un allongement des durées d'écoulement par rapport aux données de calibration avec le chlorure de sodium 0,9% qui servent de référence. Les résultats obtenus dans cette étude ont bien permis de confirmer les allongements de temps de perfusion constatés par les patients et les infirmier(ère)s qui les prennent en charge.

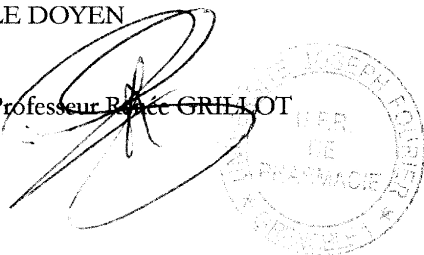
Cette étude *in vitro* ne tient pas compte en revanche de certains paramètres inhérents au patient parmi lesquels on peut citer l'état veineux et le type de la voie d'abord (chambre implantable ...) ou encore la position du diffuseur portable par rapport au site d'injection, facteurs qui se surajoutent aux autres paramètres précédemment évoqués. Il convient au prescripteur et à l'équipe soignante de connaître l'influence de tous ces facteurs sur la durée de perfusion des diffuseurs portables élastomériques.

L'utilisation de ces diffuseurs portables élastomériques n'en demeure pas moins essentielle pour les patients atteints de mucoviscidose compte-tenu des bénéfices multiples procurés par ces dispositifs tels que la sécurisation de la préparation centralisée des cures et l'amélioration de l'acceptabilité par le patient de son antibiothérapie parentérale. Il est important d'informer le patient de la variabilité potentielle de la durée de perfusion et de le rassurer par rapport aux éventuelles conséquences qui pourraient être portées à la bonne conduite de son traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 20 juillet 2010

LE DOYEN

Professeur René GRILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Docteur Benoît Allenet

BIBLIOGRAPHIE THESE

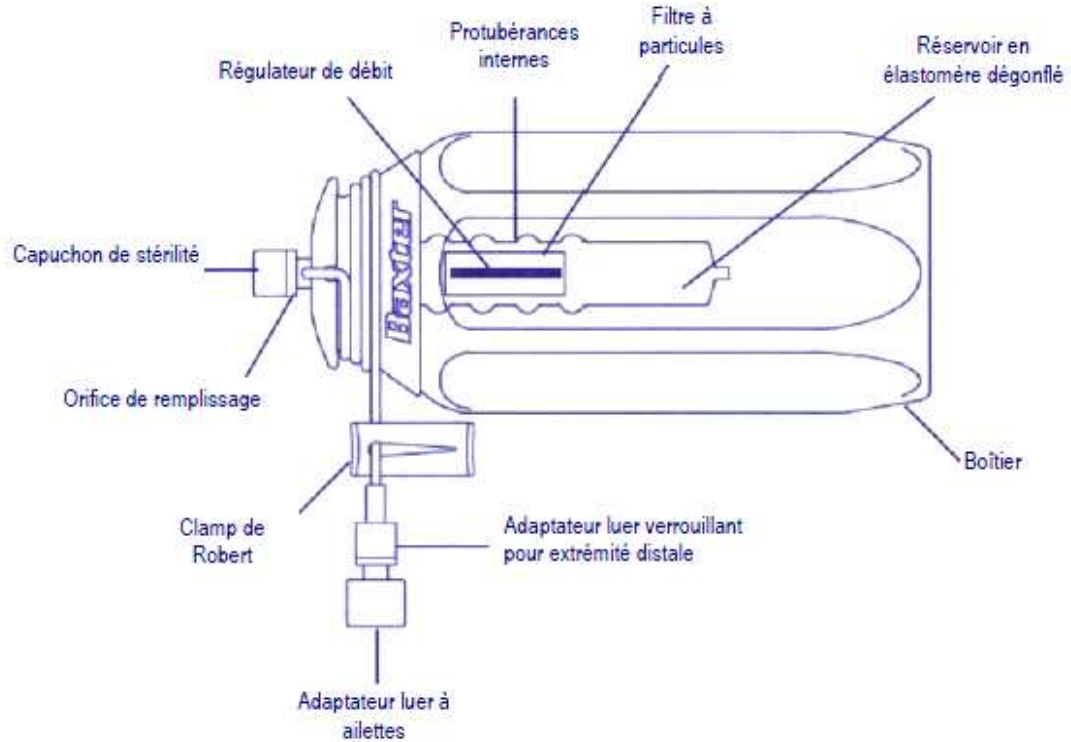
- [1] Circulaire DHOS/O 1/DGS/SD 5 n°2001-502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.
- [2] Durieu I, Nove-Josserand R. La mucoviscidose en 2008. *Rev Med Interne* 2008; 29(11):901-907.
- [3] Mehta A. CFTR : more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:292-298.
- [4] Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A : S367-369.
- [5] Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:1424-1432.
- [6] Registre Français de la Mucoviscidose (RFM) : Bilan des données 2005 de l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM), Vaincre la Mucoviscidose et Institut National d'Etudes Démographiques (INED), Paris, 2007.
- [7] Haute Autorité de Santé. Mucoviscidose, Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Novembre 2006.
- [8] Drenkard, E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microb Infect* 2003;5:1213-1219.
- [9] Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie, Recommandations de la Société Française de Pédiatrie (SFP), 2002.
- [10] Jehanne M. Treatment of superinfections caused by pyocyanic bacillus in patients with mucoviscidosis. Efficacy of cefsulodin in combination with an aminoglycoside. *Pathol Biol (Paris)* 1989;37(5):500-503.
- [11] Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, Monici Preti PA, Aryayev NL. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Drugs* 2007;9 Suppl 1:11-20.

- [12] Mirakhur A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2(1):19-24.
- [13] Szaff M, Hoiby N. Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1982;71(5):821-826.
- [14] Mac Ardle JR, Talwalker JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28:347-360.
- [15] Zahnd D, Aebi S, Rusterholz S, Fey MF and Borner MM. A randomized crossover trial assessing patient preference for two different types of portable infusion-pump devices. *Ann Oncol* 1999;10:727-729.
- [16] Cazalaa JB, Fougère S, Barrier G. Les appareils électriques de perfusion. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994 ;13 :350-359.
- [17] Directive européenne 93/42/CEE du conseil du 14 Juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, JO L-169 du 12.07.1993, p.1.
- [18] Ilfeld BM. Ambulatory perineural local anesthetic infusion : portable pump and dosing regimen selection. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2004 ;8(2) :90-98.
- [19] Thiveaud D, Demazières V, Lafont J. Comparison of the performance of four elastomeric devices. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2005;11(2):54-56.
- [20] Rich DS. Evaluation of a disposable, elastomeric infusion device in the home environment. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:1712-1716.
- [21] Capes DF, Asimwe D. Performance of selected flow-restricting infusion devices. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:351-359.
- [22] Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK. The delivery rate accuracy of portable infusion pumps used for continuous regional analgesia. *Anesth Analg* 2002;95:1331-1336.
- [23] Ilfeld BM, Morey TE and Kayser Enneking F. Delivery rate accuracy of portable, bolus-capable infusion pumps used for patient-controlled continuous regional analgesia. *Reg Anesth ain med* 2003;28(1):17-23.

- [24] Ilfeld BM, Morey TE and Kayser Enneking F. Portable Infusion Pumps used for continuous regional analgesia : delivery rate accuracy & consistency. *Reg Anesth pain med* 2003;28(5):424-432.
- [25] Ackermann M, Maier S., Ing H, Bonnabry P. Evaluation of the design and reliability of three elastomeric and one mechanical infusers. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13(2):77-84.
- [26] Coley SC., Shaw PK and Leff RD. Performance of three portable infusion-pump devices set to deliver 2mL/h. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:1277-1280.
- [27] Mizuuchi M, Yamakage M, Iwasaki S, Kimura A, Namiki A. The infusion rate of most disposable, non-electric infusion pumps decreases under hypobaric conditions. *Can J Anesth* 2003;50(7):657-662.
- [28] Pages J. Perfusion continue de la Tazocilline : essai de corrélation entre dosage et temps d'écoulement. Réunions EMERA année 2009.
- [29] Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1260-1268.
- [30] Valente M, Aldrete JA. Comparison of accuracy and cost of disposable, nonmechanical pumps used for epidural infusions. *Reg Anesth* 1997;22(3):260-266.
- [31] Remerand F, Vuitton AS, Palud M, Buchet S, Pourrat X, Baud A, Laffon M, Fusciardi J. Elastomeric pump reliability in postoperative regional anesthesia: a survey of 430 consecutive devices. *Anesth Analg* 2008;107(6):2079-2084.

ANNEXE n° 1 :

Les diffuseurs portables élastomériques Intermate SV200 Baxter



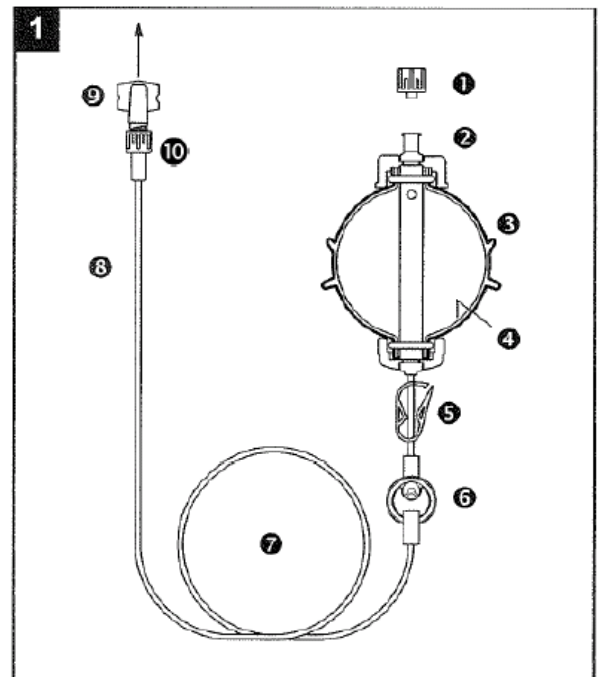
ANNEXE n° 2 :

Les diffuseurs portables élastomériques Easypump ST 100-0,5 BBraun



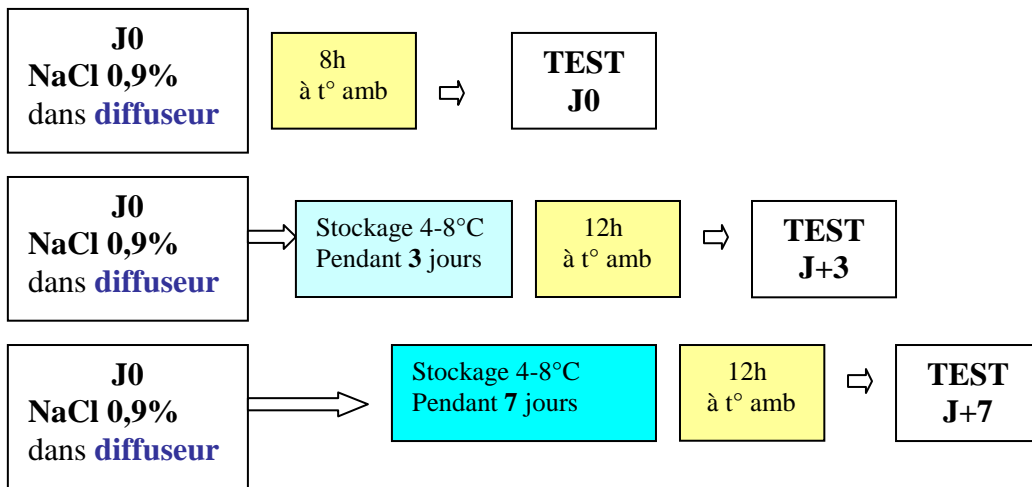
Easypump® ST Materials

- ❶ *Fill Port Cap: Polyethylene (PE)*
- ❷ *Fill Port: Acrylonitrile – Butadiene – Styrene (ABS)*
- ❸ *Protective Outer Shell: Polyvinyl chloride (PVC)*
- ❹ *Elastomeric Membrane:*
Inner Membrane: synthetic thermoplastic elastomer (TPE)
Middle Membrane: latex rubber (not in contact with fluid path or externally)
- ❺ *Clamp: Acrylonitrile – Butadiene – Styrene (ABS)*
- ❻ *Air Eliminating Filter:*
Filter membrane: Polyethersulfone (PES)
Vent membrane: Polytetrafluoroethylene (PTFE) (0,02 µ)
Housing: Acrylic
- ❼ *Tubing: Polyvinyl chloride (PVC)*
- ❽ *Flow restricting tubing: Polyvinyl chloride (PVC)*
- ❾ *Distal End Cap: Polypropylene*
- ❿ *Distal Luer Fitting: Polyvinyl chloride (PVC)*

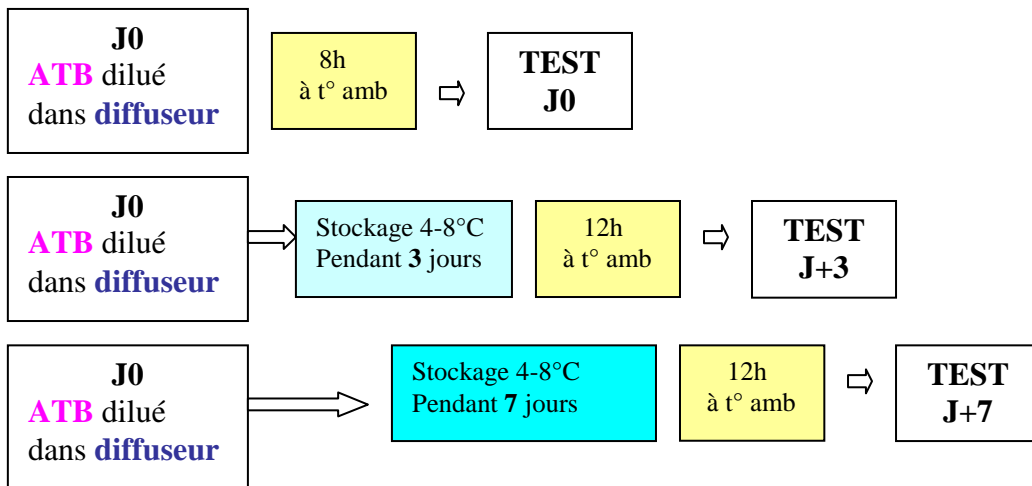


ANNEXE N° 3 : Représentation schématique des différentes conditions expérimentales

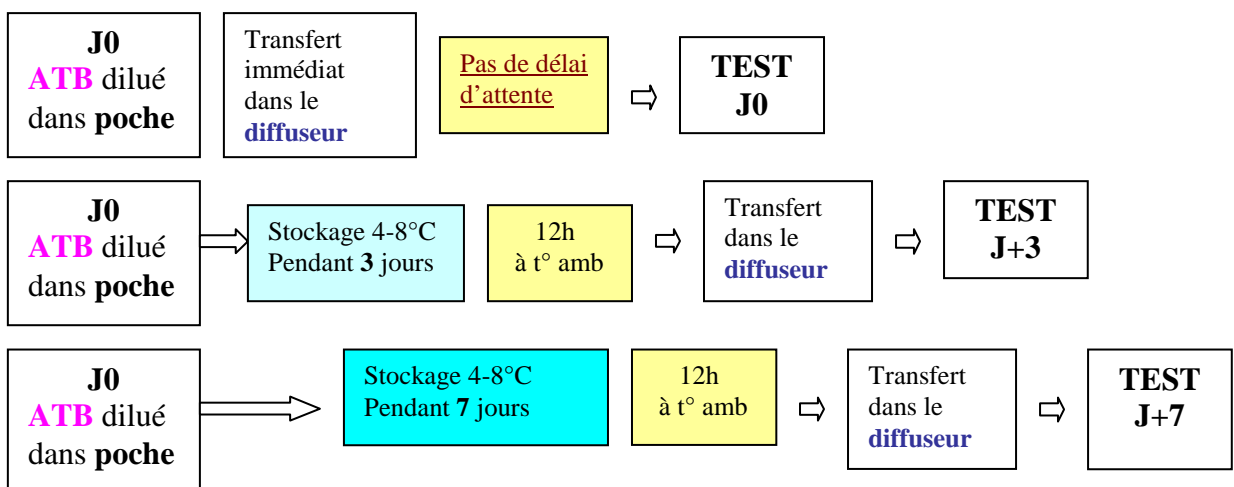
Protocole DIF avec NaCl 0,9% : préparation directement dans le diffuseur (1 séance de préparation de 30 diffuseurs) = Tests préliminaires



Protocole Diffuseur (DIF) : antibiotique préparé directement dans le diffuseur (6 séances de préparation de 30 diffuseurs chacune)



Protocole Poche (POC) : antibiotique préparé dans une poche puis transféré dans le diffuseur (6 séances de préparation de 30 diffuseurs chacune)



Suite ANNEXE N° 3 : Détails des différentes conditions expérimentales

ATB	Diffuseur	Protocole	Nombre de préparations	N° de séance de préparation
NaCl 0,9%	SV	DIF	n=15	1
	EP	DIF	n=15	1
Tazocilline 4g	SV	DIF	n=15	2
Tazocilline 4g	EP	POC	n=15	2
Tazocilline 4g	SV	DIF	n=15	3
Tazocilline 4g	EP	POC	n=15	3
Tazocilline 8g	SV	DIF	n=15	4
Tazocilline 8g	EP	POC	n=15	4
Tazocilline 8g	SV	DIF	n=15	5
Tazocilline 8g	EP	POC	n=15	5
Tobramycine 250 mg	SV	DIF	n=15	6
Tobramycine 250 mg	EP	POC	n=15	6
Tobramycine 250 mg	SV	DIF	n=15	7
Tobramycine 250 mg	EP	POC	n=15	7
Tobramycine 500 mg	SV	DIF	n=15	8
Tobramycine 500 mg	EP	POC	n=15	8
Tobramycine 500 mg	SV	DIF	n=15	9
Tobramycine 500 mg	EP	POC	n=15	9
Fortum 3g	SV	DIF	n=15	10
Fortum 3g	EP	POC	n=15	10
Fortum 3g	SV	DIF	n=15	11
Fortum 3g	EP	POC	n=15	11
Fortum 6g	SV	DIF	n=15	12
Fortum 6g	EP	POC	n=15	12
Fortum 6g	SV	DIF	n=15	13
Fortum 6g	EP	POC	n=15	13

n=15 car comporte 5 tests à J0, 5 tests à J+3 et 5 tests à J+7

ANNEXE n° 4 :

Résultats tests préliminaires NaCl 0,9%

INTERMATE SV200			EASYPUMP ST 100-0,5		
Protocole DIF			Protocole DIF		
	DE (min)			DE (min)	
J0	32		J0	28	
	30			28	
	30			28	
	29			27	
	29			27	
moyenne	30		moyenne	27,6	
écart-type	1,2		écart-type	0,5	
J+3	30		J+3	28	
	32			27	
	30			27	
	30			28	
	30			27	
moyenne	30,4		moyenne	27,4	
écart-type	0,9		écart-type	0,5	
J+7	29		J+7	28	
	29			29	
	31			26	
	31			29	
	31			28	
moyenne	30,2		moyenne	28	
écart-type	1,1		écart-type	1,2	

ANNEXE n° 5 :

Résultats pipéracilline / tazobactam 4g

INTERMATE SV200					EASYPUMP ST 100-0,5				
Protocole DIF			Protocole POC		Protocole DIF			Protocole POC	
	DE (min)	Vp30 (mL)	DE (min)	Vp30 (mL)		DE (min)	Vp30 (mL)	DE (min)	Vp30 (mL)
J0	38	18,5	32	1,6	J0	40	18	30,5	0,2
	34	10,5	31,5	1,4		40	18	30	0
	38	18	33,5	7,3		34	14,5	32	1,3
	35	15,8	32,5	4,2		40	17,5	31,5	2
	37	17	34	11,7		33	14	34	7,7
moyenne	36,4	16,0	32,7	5,2	moyenne	37,4	16,4	31,6	2,2
écart-type	1,8	3,2	1,0	4,3	écart-type	3,6	2,0	1,6	3,2
J+3	41	17,5	32	5	J+3	42	24	29,5	0
	34,5	16	35,5	14		39	18	28,5	0
	37	20	33	8		37	17,5	29,5	0
	32	15,8	34,5	12		32	13,5	28	0
	37	20,5	34,5	11,5		41	24,5	30	0
moyenne	36,3	18,0	33,9	10,1	moyenne	38,2	19,5	29,1	0,0
écart-type	3,3	2,2	1,4	3,6	écart-type	4,0	4,7	0,8	0,0
J+7	38	22,5	34	10,5	J+7	39	18,5	26,5	0
	39,5	26	33,5	9		41,5	23,5	25	0
	37,5	21	35	14		40	20,5	29,5	0
	37,5	20	34,5	13		40	21	26,5	0
	36,5	18,5	35	14		39	19	26	0
moyenne	37,8	21,6	34,4	12,1	moyenne	39,9	20,5	26,7	0,0
écart-type	1,1	2,9	0,7	2,2	écart-type	1,0	2,0	1,7	0,0

ANNEXE n° 6 :

Résultats pipéracilline / tazobactam 8g

INTERMATE SV200					EASYPUMP ST 100-0,5				
Protocole DIF		Protocole POC			Protocole DIF		Protocole POC		
	DE (min)	Vp30 (mL)	DE (min)	Vp30 (mL)		DE (min)	Vp30 (mL)	DE (min)	Vp30 (mL)
J0	42	29	33,5	12	J0	37	25	32,5	2,8
	40	28,5	35,5	12		45	27,2	33	6
	42,5	30,5	35,5	13		34	18	34	7
	39,5	24,8	34,5	12		44	26,3	33	5
	42,3	29,6	35,5	12		42	25,5	33	4
moyenne	41,3	28,5	34,9	12,2	moyenne	40,4	24,4	33,1	5,0
écart-type	1,4	2,2	0,9	0,4	écart-type	4,7	3,7	0,5	1,6
J+3	45	36,1	43	31,3	J+3	52	35	35	9,9
	44	33,4	40,5	25,5		48,5	29,5	33	8
	42	33,6	36,5	22		47	30,6	33,5	3,2
	44	33,8	40	25		49,5	33,8	32	1,1
	49	39,1	42	29,8		51	33,8	34,5	9,2
moyenne	44,8	35,2	40,4	26,7	moyenne	49,6	32,5	33,6	6,3
écart-type	2,6	2,4	2,5	3,8	écart-type	2,0	2,4	1,2	3,9
J+7	46,5	37,3	42	30	J+7	49	31,5	37	8,9
	46	36,4	40,5	26,8		48	32,5	32,5	13
	47	38,7	40,5	27		47,5	36	37	13,6
	46	36	40	27		49	33,1	33	4
	46,5	34	41,5	27,2		51	35	32	6,7
moyenne	46,4	36,5	40,9	27,6	moyenne	48,9	33,6	34,3	9,2
écart-type	0,4	1,7	0,8	1,3	écart-type	1,3	1,8	2,5	4,1

ANNEXE n° 7 :

Résultats tobramycine 250 mg

INTERMATE SV200								EASYPUMP ST 100-0,5									
Protocole DIF				Protocole POC				Protocole DIF				Protocole POC					
	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)		DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)
J0	32,5	92	6,5	1,5	27	99	0	1	J0	34	92	3	5	27	97,5	0	2,5
	31,5	97	1	2	26	98,8	0	1,2		31	93	1,5	5,5	26	98	0	2
	30,5	97,5	0,2	2,3	27	99	0	1		33	92	2,8	5,2	24	98	0	2
	33	94	5	1	23	98	0	2		34	91	4	5	24	97,5	0	2,5
	32	94	4,5	1,5	26	99	0	1		32	93,8	1,2	5	24	98,5	0	1,5
moyenne	31,9	94,9	3,4	1,7	25,8	98,8	0,0	1,2	32,8	92,4	2,5	5,14	25	97,9	0,0	2,1	
écart-type	1,0	2,3	2,7	0,5	1,6	0,4	0,0	0,4	1,3	1,1	1,1	0,2	1,4	0,4	0,0	0,4	
J+3	32,5	93	4,5	2,5	30	98,5	0	1,5	J+3	38	80	15	5	27	97,5	0	2,5
	32,5	94,5	4	1,5	32,5	93,5	3,5	3		36	82,5	11,5	6	28	98	0	2
	33,5	91	6,5	2,5	36	89	9,5	1,5		39	73,5	20,5	6	26	97,5	0	2,5
	33	93	5,5	1,5	31,5	96	2,3	1,7		38	79	15	6	26	97	0	3
	33,5	90	7,5	2,5	31,5	95	3,3	1,7		34	88	7	5	27	97	0	3
moyenne	33	92,3	5,6	2,1	32,3	94,4	3,7	1,9	37	80,6	13,8	5,6	26,8	97,4	0,0	2,6	
écart-type	0,5	1,8	1,4	0,5	2,3	3,5	3,5	0,6	2,0	5,3	5,0	0,5	0,8	0,4	0,0	0,4	
J+7	38	81	17,2	1,8	29	97	0	3	J+7	39	79,5	14	6,5	27	96,5	0	3,5
	35	90,5	7	2,5	33	91	7	2		36	85	10	5	28	96	0	4
	34,5	85	13,5	1,5	30,5	97	0	3		37	84	11	5	26	96,5	0	3,5
	32	91,5	6	2,5	30	99	0	1		33	88	6	6	26,5	97	0	3
	37,5	80,5	17,5	2	33	90	8,5	1,5		38	81	14	5	28	96,5	0	3,5
moyenne	35,4	85,7	12,2	2,1	31,1	94,8	3,1	2,1	36,6	83,5	11	5,5	27,1	96,5	0,0	3,5	
écart-type	2,4	5,2	5,5	0,4	1,8	4,0	4,3	0,9	2,3	3,4	3,3	0,7	0,9	0,4	0,0	0,4	

ANNEXE n° 8 :

Résultats tobramycine 500 mg

	INTERMATE SV200								EASYPUMP ST 100-0,5									
	Protocole DIF				Protocole POC				Protocole DIF				Protocole POC					
	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)		
J0	32,5	95	3	2	30	98,5	0	1,5	J0	31	94	1,6	4,4	25	98	0	2	
	32	96	2,3	1,7	32	93,5	5,5	1		33	92,5	3,2	4,3	25	97,5	0	2,5	
	33	95	3	2	27	99	0	1		35	89	6	5	26,5	97,5	0	2,5	
	36	85	13	2	27	98,8	0	1,2		34	91	5	4	25,5	98	0	2	
	32,5	96	2	2	29,5	99	0	1		36	89,5	6	4,5	26	97,5	0	2,5	
	moyenne	33,2	93,4	4,7	1,9	29,1	97,8	1,1	1,1		33,8	91,2	4,4	4,4	25,6	97,7	0,0	2,3
	écart-type	1,6	4,7	4,7	0,1	2,1	2,4	2,5	0,2		1,9	2,1	1,9	0,4	0,7	0,3	0,0	0,3
J+3	34	91	7	2	33	90,8	7,5	1,7	J+3	36	86	8,5	5,5	28	97,5	0	2,5	
	35,5	85	14	1	31,5	92,5	5	2,5		35	87	8,5	4,5	29	97,5	0	2,5	
	34,5	87,5	11	1,5	32	93	5,5	1,5		37	83	12	5	26	97	0	3	
	36,5	83,5	16,5	0	33	93,5	5,5	1		37,5	85	11	4	27,5	97,5	0	2,5	
	34	92	6,5	1,5	30	98,5	0	1,5		37,5	80,5	15,5	4	27,5	98	0	2	
	moyenne	34,9	87,8	11,0	1,2	31,9	93,7	4,7	1,6		36,6	84,3	11,1	4,6	27,6	97,5	0,0	2,5
	écart-type	1,1	3,7	4,3	0,8	1,2	2,9	2,8	0,5		1,1	2,6	2,9	0,7	1,1	0,4	0,0	0,4
J+7	33,5	91	8	1	29	99	0	1	J+7	36	84	12	4	23	96	0	4	
	34,5	87	12,5	0,5	29	98,5	0	1,5		36	84	11	5	24,25	97	0	3	
	34	91	8	1	29,5	98,5	0	1,5		35,5	85	11	4	25,5	97,5	0	2,5	
	35	86	13	1	30	99	0	1		37,5	81,5	14	4,5	25,5	96	0	4	
	35,5	82	16	2	30	98,5	0	1,5		37	83	13	4	25,5	97	0	3	
	moyenne	34,5	87,4	11,5	1,1	29,5	98,7	0,0	1,3		36,4	83,5	12,2	4,3	24,8	96,7	0,0	3,3
	écart-type	0,8	3,8	3,5	0,5	0,5	0,3	0,0	0,3		0,8	1,3	1,3	0,4	1,1	0,7	0,0	0,7

ANNEXE n° 9 :

Résultats ceftazidime 3g

	INTERMATE SV200								EASYPUMP ST 100-0,5									
	Protocole DIF				Protocole POC				Protocole DIF				Protocole POC					
	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)		
J0	34	89	8,5	2,5	32	94	3,6	2,4	J0	36,5	90,5	6	3,5	23	97	0	3	
	34	89,5	8,5	2	30	98	0	2		32,5	94	1,5	4,5	23	97	0	3	
	36	83	15	2	28,5	98	0	2		32	94,5	1	4,5	22	98	0	2	
	37	79	18,5	2,5	29,5	98,5	0	1,5		32,5	95	1,5	3,5	20,5	95,5	0	4,5	
	33	91	7	2	31	97	2,2	0,8		34,5	93,5	2	4,5	24	96,5	0	3,5	
	moyenne	34,8	86,3	11,5	2,2	30,2	97,1	1,2	1,7		33,6	93,5	2,4	4,1	22,5	96,8	0,0	3,2
	écart-type	1,6	5,1	5,0	0,3	1,4	1,8	1,7	0,6		1,9	1,8	2,0	0,5	1,3	0,9	0,0	0,9
J+3	38	82,5	15,5	2	32,5	91	7,5	1,5	J+3	39	81	14,5	4,5	25	96,5	0	3,5	
	39,5	74	24,5	1,5	28	98,5	0	1,5		42	76	19	5	25,5	97,5	0	2,5	
	36,5	80,5	18	1,5	29	98,5	0	1,5		35,5	83,5	12	4,5	29	97,5	0	2,5	
	36,5	85	14,5	0,5	34	91	8	1		34	90	5,5	4,5	25,5	97	0	3	
	37	80	18	2	31	96,5	1,5	2		39	80	15,5	4,5	31	96	1	3	
	moyenne	37,5	80,4	18,1	1,5	30,9	95,1	3,4	1,5		37,9	82,1	13,3	4,6	27,2	96,9	0,2	2,9
	écart-type	1,3	4,1	3,9	0,6	2,5	3,8	4,0	0,4		3,2	5,2	5,0	0,2	2,7	0,7	0,4	0,4
J+7	42	75	23,5	1,5	30	98	0	2	J+7	42	73	21,5	5,5	28	98	0	2	
	37,5	80,5	18	1,5	33,5	90,5	8,5	1		40	76	19,5	4,5	29,5	97,5	0	2,5	
	38	81	17	2	32	93	5	2		40	75	20	5	27,5	97	0	3	
	39,5	74	24,5	1,5	33	94	6	0		35	86	10	4	28,5	96,5	0	3,5	
	37,5	81	17	2	32	96	3,5	0,5		35	88,5	7,5	4	27	97,5	0	2,5	
	moyenne	38,9	78,3	20,0	1,7	32,1	94,3	4,6	1,1		38,4	79,7	15,7	4,6	28,1	97,3	0,0	2,7
	écart-type	1,9	3,5	3,7	0,3	1,3	2,9	3,2	0,9		3,2	7,0	6,4	0,7	1,0	0,6	0,0	0,6

ANNEXE n° 10 :

Résultats ceftazidime 6g

	INTERMATE SV200								EASYPUMP ST 100-0,5								
	Protocole DIF				Protocole POC				Protocole DIF				Protocole POC				
	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	DE (min)	V30 (mL)	Vp30 (mL)	VR (mL)	
J0	35	84,5	14,5	1	33	91	7,5	1,5	J0	41	78,5	17	4,5	27	96	0	4
	39	76,5	22	1,5	30	97	0	3		40	77	18	5	25,5	97	0	3
	41,5	71,5	26,5	2	33	95	3,6	1,4		41	76,5	18	5,5	28	96,5	0	3,5
	42,5	77	22	1	33	92	6,5	1,5		42,5	77	18,5	4,5	30	97	0	3
	38	76,5	21,5	2	33	90	8,5	1,5		41	79	16,5	4,5	30	96	0	4
moyenne	39,2	77,2	21,3	1,5	32,4	93,0	5,2	1,8	41,1	77,6	17,6	4,8	28,1	96,5	0,0	3,5	
écart-type	3,0	4,7	4,3	0,5	1,3	2,9	3,4	0,7	0,9	1,1	0,8	0,4	1,9	0,5	0,0	0,5	
J+3	40	72	26	2	34,5	87	12	1	J+3	42	70	25	5	31	95,5	1	3,5
	38	75	22,5	2,5	37	84	14,5	1,5		41,5	72	23	5	29	96	0	4
	39,5	72	25,5	2,5	38,5	77	21	2		41	74,5	21	4,5	30,5	95	1,2	3,8
	39	74	23	3	33,5	88	11	1		40	74	20,5	5,5	30	96	0	4
	39,5	73	25	2	37	78,5	19,5	2		38,5	76	19	5	30,5	96	1	3
moyenne	39,2	73,2	24,4	2,4	36,1	82,9	15,6	1,5	40,6	73,3	21,7	5	30,2	95,7	0,6	3,7	
écart-type	0,8	1,3	1,6	0,4	2,0	5,0	4,5	0,5	1,4	2,3	2,3	0,4	0,8	0,4	0,6	0,4	
J+7	41	72	26	2	36,5	82	17	1	J+7	45	67	28	5	30	97	0	3
	38	75	22,5	2,5	35,5	84	15	1		40,5	73	21	6	31	96	1	3
	39	72,5	25	2,5	35	84	14,5	1,5		37	80,5	14	5,5	29	97	0	3
	39,5	73,5	25	1,5	37	83	15,5	1,5		41	72	23	5	27,5	97,5	0	2,5
	37,5	77,5	19,5	3	33,5	90,5	8,5	1		39,5	75	19,5	5,5	31	96,5	0,5	3
moyenne	39	74,1	23,6	2,3	35,5	84,7	14,1	1,2	40,6	73,5	21,1	5,4	29,7	96,8	0,3	2,9	
écart-type	1,4	2,2	2,6	0,6	1,4	3,3	3,3	0,3	2,9	4,9	5,1	0,4	1,5	0,6	0,4	0,2	

ANNEXE n° 11 :



ETUDE DIFFUSEURS PORTABLES ELASTOMERIQUES

ANALYSE STATISTIQUE

COMPARAISON PROTOCOLES DE PREPARATION (direct diffuseur / poche puis diffuseur) :

IMPACT DU DELAI DE CONSERVATION DE LA SOLUTION MEDICAMENTEUSE
DANS LE BALLONNET ELASTOMERIQUE

Test non-paramétrique de Mann & Whitney bilatéral pour échantillons indépendants. Risque d'erreur α consenti = 5%

 : Test significatif en faveur d'une meilleure performance du protocole POCHE puis Diffuseur.
 : Test significatif en faveur d'une meilleure performance du protocole Direct en DIFFUSEUR.

Une meilleure performance est définie comme une DE la plus proche possible de 30 minutes (pas d'allongement), un V30 maximum, un Vp30 minimum et un VR minimum.

S : Différence Significative pour $U_{min} \leq 2$; NS : Différence Non-significative

Probabilité "p/2" à multiplier par 2 dans le cas d'un test bilatéral comme ici.

			Durée d'écoulement = DE			Volume restant au-delà de 30 min = Vp30			Volume écoulé en 30 min = V30			Volume résiduel = VR			Mesures par (DIF/POC)	
			Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2		
T A Z O C I L L I N E	TAZOCILLINE 4 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0,5	0,004<p< 0,008	S	1	0,008							MJRD/CGC
			Mesure J+3	NS	6,5	0,111<p< 0,155	S	0	0,004							MJRD/CGC
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/CGC
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	1,5	0,008<p< 0,016	S	0	0,004							MJRD/CGC
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/CGC
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/CGC
T A Z O C I L L I N E	TAZOCILLINE 8 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004						MJRD/CGC	
			Mesure J+3	S	1,5	0,008<p< 0,016	S	0	0,004						MJRD/MJRD	
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004						MJRD/MJRD	
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0,5	0,004<p< 0,008	S	0	0,004							MJRD/CGC
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD
T O B R A M Y C I N E	TOBRAMYCINE 250 mg/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	6	0,111	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	6	0,111	NS	5	0,075	NS	6	0,111	NS	11	0,421	CGC/2
			Mesure J+7	S	2	0,016	NS	3,5	0,028<p< 0,048	NS	3	0,028	NS	12	0,5	MJRD/MJRD
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	CGC/2
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	12,5	0,5<p< 0,579	MJRD/MJRD
T O B R A M Y C I N E	TOBRAMYCINE 500 mg/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0,5	0,004<p< 0,008	NS	4	0,048	NS	4	0,048	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	2	0,016	S	2	0,016	NS	8,5	0,210<p< 0,274	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	8	0,21	CGC/CGC
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	3	0,028	CGC/CGC
F O R T U M	FORTUM 3 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	6	0,111	MJRD/CGC
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	11	0,421	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	8	0,21	MJRD/CGC
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	4,5	0,048<p< 0,075	MJRD/CGC
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/CGC
F O R T U M	FORTUM 6 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	10,5	0,345<p< 0,421	MJRD/CGC
			Mesure J+3	S	1	0,008	S	0	0,004	S	0	0,004	S	2	0,016	CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	1	0,008	CGC/CGC
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/CGC
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	CGC/CGC

ANNEXE n° 12 :

ETUDE DIFFUSEURS PORTABLES ELASTOMERIQUES ANALYSE STATISTIQUE COMPARAISON ENTRE JOURS DE MESURE J0, J+3 & J+7 : IMPACT DU DELAI ENTRE LA PREPARATION ET L'ADMINISTRATION DE LA SOLUTION MEDICAMENTEUSE

Test non-paramétrique de Mann & Whitney bilatéral pour échantillons indépendants. Risque d'erreur consenti = 5%

	: Meilleure performance de J0 par rapport à J3, de J3 par rapport à J7, de J0 par rapport à J7.
	: Meilleure performance de J3 par rapport à J0, de J7 par rapport à J3, de J7 par rapport à J0.

Une meilleure performance est définie comme une durée d'écoulement la plus proche possible de 30 minutes (pas d'allongement), un Vp30 maximum, un Vp30 minimum et un VR minimum.

S : Différence Significative pour $U_{min} \leq 2$; NS : Différence Non-significative
Probabilité "p/2" à multiplier par 2 dans le cas d'un test bilatéral comme ici.

			Durée d'écoulement = DE			Volume restant au-delà de 30 min = Vp30			Volume écoulé en 30 min = V30			Volume résiduel = VR			Mesures par (Jo/J3, J3/J7, Jo/J7)	
			Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2		
T A Z O C I L L I N E	TAZOCILLINE 4 g/100mL	Comparaison J0 & J+3	SV200 / DIF	NS	11	0,421	NS	8,5	0,210<p<0,274							MJRD/MJRD
			SV200 / POC	NS	5,5	0,075<p<0,111	NS	4	0,048							CGC/CGC
			EP / DIF	NS	11	0,421	NS	8,5	0,210<p<0,274							MJRD/MJRD
			EP / POC	S	0,5	0,004<p<0,008	NS	2,5	0,016<p<0,028							CGC/CGC
	Comparaison J+3 & J+7	SV200 / DIF	NS	7	0,155	NS	3,5	0,028<p<0,048							MJRD/CGC	
		SV200 / POC	NS	10	0,345	NS	8	0,21							CGC/CGC	
		EP / DIF	NS	10	0,345	NS	10	0,345							MJRD/CGC	
		EP / POC	NS	3	0,028	NS	12,5	0,5<p<0,579							CGC/CGC	
	Comparaison J0 & J+7	SV200 / DIF	NS	8	0,21	S	0,5	0,004<p<0,008							MJRD/CGC	
		SV200 / POC	S	2	0,016	S	2	0,016							CGC/CGC	
		EP / DIF	NS	9	0,274	S	0	0,004							MJRD/CGC	
		EP / POC	S	0	0,004	NS	2,5	0,016<p<0,028							CGC/CGC	
T A Z O C I L L I N E	TAZOCILLINE 8 g/100mL	Comparaison J0 & J+3	SV200 / DIF	NS	2,5	0,016<p<0,028	S	0	0,004						MJRD/MJRD	
			SV200 / POC	S	0	0,004	S	0	0,004						CGC/MJRD	
			EP / DIF	S	0	0,004	S	0	0,004						MJRD/MJRD	
			EP / POC	NS	8,5	0,210<p<0,274	NS	9	0,274						CGC/MJRD	
	Comparaison J+3 & J+7	SV200 / DIF	NS	5	0,075	NS	7	0,155							MJRD/MJRD	
		SV200 / POC	NS	12	0,5	NS	9	0,274							MJRD/MJRD	
		EP / DIF	NS	9,5	0,274<p<0,345	NS	9,5	0,274<p<0,345							MJRD/MJRD	
		EP / POC	NS	12	0,5	NS	8	0,21							MJRD/MJRD	
	Comparaison J0 & J+7	SV200 / DIF	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD	
		SV200 / POC	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/MJRD	
		EP / DIF	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD	
		EP / POC	NS	12	0,5	NS	4,5	0,048<p<0,075							CGC/MJRD	
T O B R A M Y C I N E	TOBRAMYCINE 250 mg/100mL	Comparaison J0 & J+3	SV200 / DIF	NS	3,5	0,028<p<0,048	NS	7	0,155	NS	5	0,075	NS	6	0,111	MJRD/CGC
			SV200 / POC	S	0	0,004	NS	2,5	0,016<p<0,028	S	1	0,008	NS	4	0,048	MJRD/2
			EP / DIF	S	1	0,008	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	7	0,155	MJRD/CGC
			EP / POC	NS	4	0,048	NS	12,5	0,5<p<0,579	NS	5	0,075	NS	5	0,075	MJRD/2
	Comparaison J+3 & J+7	SV200 / DIF	NS	5	0,075	NS	3	0,028	NS	3	0,028	NS	12	0,5	CGC/MJRD	
		SV200 / POC	NS	9,5	0,274<p<0,345	NS	9,5	0,274<p<0,345	NS	10	0,345	NS	11	0,421	2/MJRD	
		EP / DIF	NS	11	0,421	NS	6	0,111	NS	7,5	0,155<p<0,210	NS	11,5	0,421<p<0,5	CGC/MJRD	
		EP / POC	NS	10	0,345	NS	12,5	0,5<p<0,579	S	1	0,008	S	1	0,008	2/MJRD	
	Comparaison J0 & J+7	SV200 / DIF	NS	2,5	0,016<p<0,028	S	1	0,008	S	0	0,004	NS	6,5	0,111<p<0,155	MJRD/MJRD	
		SV200 / POC	S	0	0,004	NS	7,5	0,155<p<0,210	NS	3,5	0,028<p<0,048	NS	5	0,075	MJRD/MJRD	
		EP / DIF	NS	2,5	0,016<p<0,028	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	10,5	0,345<p<0,421	MJRD/MJRD	
		EP / POC	NS	3	0,028	NS	12,5	0,5<p<0,579	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/MJRD	



SUITE ANNEXE N°12 : COMPARAISON ENTRE JOURS DE MESURE J0, J+3 & J+7, IMPACT DU DELAI ENTRE LA PREPARATION ET L'ECOULEMENT

TOBRAMYCINE	TOBRAMYCINE 500 mg/100mL	Comparaison J0 & J+3	SV200 / DIF	NS	4	0,048	NS	3	0,028	NS	3,5	0,028-p<0,048	NS	3	0,028	MJRD/MJRD	
			SV200 / POC	NS	3	0,028	NS	5	0,075	S	2	0,016	NS	4,5	0,048-p<0,075	MJRD/MJRD	
			EP / DIF	S	2	0,016	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	11	0,421	MJRD/MJRD	
			EP / POC	S	1,5	0,008-p<0,016	NS	12,5	0,5-p<0,579	NS	8,5	0,210-p<0,274	NS	8,5	0,210-p<0,274	MJRD/MJRD	
			SV200 / DIF	NS	10	0,345	NS	11	0,421	NS	11	0,421	NS	10	0,345	MJRD/CGC	
			SV200 / POC	S	1	0,008	NS	2,5	0,016-p<0,028	S	1,5	0,008-p<0,016	NS	7	0,155	MJRD/CGC	
			EP / DIF	NS	10,5	0,345-p<0,421	NS	8,5	0,210-p<0,274	NS	9	0,274	NS	9	0,274	MJRD/CGC	
			EP / POC	S	0	0,004	NS	12,5	0,5-p<0,579	NS	3,5	0,028-p<0,048	NS	3,5	0,028-p<0,048	MJRD/CGC	
			SV200 / DIF	NS	5	0,075	NS	3,5	0,028-p<0,048	NS	4	0,048	NS	3	0,028	MJRD/CGC	
			SV200 / POC	NS	11,5	0,421-p<0,5	NS	10	0,345	NS	12,5	0,5-p<0,579	NS	8,5	0,210-p<0,274	MJRD/CGC	
			EP / DIF	S	2	0,016	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/CGC	
			EP / POC	NS	7,5	0,155-p<0,210	NS	12,5	0,5-p<0,579	S	1,5	0,008-p<0,016	S	1,5	0,008-p<0,016	MJRD/CGC	
FORTUM	FORTUM 3 g/100mL	Comparaison J0 & J+3	SV200 / DIF	NS	2,5	0,016-p<0,028	NS	5	0,075	NS	5	0,075	NS	3	0,028	MJRD/MJRD	
			SV200 / POC	NS	10,5	0,345-p<0,421	NS	9	0,274	NS	10	0,345	NS	8,5	0,210-p<0,274	CGC/MJRD	
			EP / DIF	NS	3	0,028	S	1	0,008	S	0	0,004	NS	6	0,111	MJRD/MJRD	
			EP / POC	S	0	0,004	NS	10	0,345	NS	11,5	0,421-p<0,5	NS	9,5	0,274-p<0,345	CGC/MJRD	
	Comparaison J+3 & J+7	SV200 / DIF	NS	6	0,111	NS	9,5	0,274-p<0,345	NS	10	0,345	NS	11	0,421	MJRD/MJRD		
		SV200 / POC	NS	9	0,274	NS	10	0,345	NS	9	0,274	NS	9,5	0,274-p<0,345	MJRD/CGC		
		EP / DIF	NS	10,5	0,345-p<0,421	NS	8	0,21	NS	8,5	0,210-p<0,274	NS	11,5	0,421-p<0,5	MJRD/MJRD		
		EP / POC	NS	9	0,274	NS	10	0,345	NS	8	0,21	NS	9,5	0,274-p<0,345	MJRD/CGC		
	Comparaison J0 & J+7	SV200 / DIF	S	0	0,004	NS	3	0,028	NS	3	0,028	NS	3	0,028	MJRD/MJRD		
		SV200 / POC	NS	3,5	0,028-p<0,048	NS	4,5	0,048-p<0,075	NS	4,5	0,048-p<0,075	NS	7	0,155	CGC/CGC		
		EP / DIF	S	2	0,016	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	7,5	0,155-p<0,210	MJRD/MJRD		
		EP / POC	S	0	0,004	NS	12,5	0,5-p<0,579	NS	8	0,21	NS	8	0,21	CGC/CGC		
FORTUM	FORTUM 6 g/100mL	Comparaison J0 & J+3	SV200 / DIF	NS	12	0,5	NS	5	0,075	NS	5	0,075	S	2	0,016	MJRD/CGC	
			SV200 / POC	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	10,5	0,345-p<0,421	CGC/MJRD	
			EP / DIF	NS	11	0,421	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	8,5	0,210-p<0,274	MJRD/CGC	
			EP / POC	NS	3	0,028	NS	5	0,075	NS	3	0,028	NS	10,5	0,345-p<0,421	CGC/MJRD	
	Comparaison J+3 & J+7	SV200 / DIF	NS	10	0,345	NS	10	0,345	NS	9,5	0,274-p<0,345	NS	11,5	0,421-p<0,5	CGC/CGC		
		SV200 / POC	NS	9,5	0,274-p<0,345	S	0,5	0,004-p<0,008	NS	11	0,421	NS	8	0,21	MJRD/CGC		
		EP / DIF	NS	10,5	0,345-p<0,421	NS	12	0,5	NS	12,5	0,5-p<0,579	NS	6	0,111	CGC/CGC		
		EP / POC	NS	11	0,421	NS	8	0,21	S	1,5	0,008-p<0,016	S	2	0,016	MJRD/CGC		
	Comparaison J0 & J+7	SV200 / DIF	NS	11	0,421	NS	8	0,21	NS	8	0,21	NS	3,5	0,028-p<0,048	MJRD/CGC		
		SV200 / POC	S	0	0,004	S	0,5	0,004-p<0,008	S	1	0,008	NS	5	0,075	CGC/CGC		
		EP / DIF	NS	8,5	0,21-p<0,274	NS	5	0,075	NS	5	0,075	NS	4	0,048	MJRD/CGC		
		EP / POC	NS	6	0,111	NS	7,5	0,155-p<0,210	NS	8,5	0,210-p<0,274	NS	4	0,048	CGC/CGC		
NACL	Comparaison J0 & J+3	SV200 Baxter	NS	8,5	0,21-p<0,274											MJRD/MJRD	
		EP Bbraun	NS	10	0,345												MJRD/MJRD
	Comparaison J+3 & J+7	SV200 Baxter	NS	12	0,5												MJRD/MJRD
		EP Bbraun	NS	7	0,155												MJRD/MJRD
	Comparaison J0 & J+7	SV200 Baxter	NS	11	0,421												MJRD/MJRD
		EP Bbraun	NS	8	0,21												MJRD/MJRD

ANNEXE n° 13 :

ETUDE DIFFUSEURS PORTABLES ELASTOMERQUES ANALYSE STATISTIQUE COMPARAISON ENTRE DIFFERENTES CONCENTRATIONS D'UN MEME ANTIBIOTIQUE : IMPACT DE LA VISCOSITE DE LA SOLUTION MEDICAMENTEUSE

Test non-paramétrique de Mann & Whitney bilatéral pour échantillons indépendants. Risque d'erreur α consenti = 5%

 : En faveur d'1 meilleure performance de la basse concentration.
 : En faveur d'1 meilleure performance de la forte concentration.

Une meilleure performance est définie comme une durée d'écoulement la plus proche possible de 30 minutes (pas d'allongement), un V30 maximum, un Vp30 minimum et un VR minimum.

S : Différence Significative pour Umin ≤ 2 ; NS : Différence Non-significative

Probabilité "p/2" à multiplier par 2 dans le cas d'un test bilatéral comme ici.

				Durée d'écoulement = DE			Volume restant au-delà de 30 min = Vp30			Volume écoulé en 30 min = V30			Volume résiduel = VR			Mesures par (B/H)
				Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	
T A Z O C I L L I N E	Diffuseur Baxter SV200	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/MJRD
		Protocole POCHE	Mesure J0	S	1,5	0,008<p< 0,016	S	0	0,004							CGC/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/MJRD
	Diffuseur BBraun EP	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	6,5	0,111<p< 0,155	S	1	0,008							MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/MJRD
		Protocole POCHE	Mesure J0	NS	12,5	0,5<p<0,579	NS	5	0,075							CGC/CGC
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/MJRD
T O B R A M Y C I N E	Diffuseur Baxter SV200	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	6	0,111	NS	12	0,5	NS	12	0,5	NS	8	0,21	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	NS	2,5	0,016<p< 0,028	NS	3,5	0,028<p< 0,048	NS	4	0,048	CGC/MJRD
			Mesure J+7	NS	9	0,274	NS	11	0,421	NS	9	0,274	NS	2,5	0,016<p< 0,028	MJRD/CGC
		Protocole POCHE	Mesure J0	S	2	0,016	NS	10	0,345	NS	9,5	0,274<p< 0,345	NS	12	0,5	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	11,5	0,421<p< 0,5	NS	8,5	0,210<p< 0,274	NS	9	0,274	NS	4,5	0,048<p< 0,075	2_MJRD
			Mesure J+7	NS	5	0,075	NS	7,5	0,155<p< 0,210	NS	4	0,048	NS	5,5	0,075<p< 0,111	MJRD/CGC
	Diffuseur BBraun EP	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	8	0,21	NS	4	0,048	NS	8,5	0,210<p< 0,274	S	1,5	0,008<p< 0,016	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	8,5	0,210<p< 0,274	NS	9	0,274	NS	6	0,111	NS	3	0,028	CGC/MJRD
			Mesure J+7	NS	9,5	0,274<p< 0,345	NS	10	0,345	NS	12,5	0,5<p<0,579	S	1,5	0,008<p< 0,016	MJRD/CGC
		Protocole POCHE	Mesure J0	NS	8,5	0,210<p< 0,274	NS	12,5	0,5<p<0,579	NS	9	0,274	NS	9	0,274	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	6,5	0,111<p< 0,155	NS	12,5	0,5<p<0,579	NS	10,5	0,345<p< 0,421	NS	10,5	0,345<p< 0,421	2_MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	NS	12,5	0,5<p<0,579	NS	10	0,345	NS	10	0,345	MJRD/CGC
F O R T U M	Diffuseur Baxter SV200	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	S	2	0,016	S	2	0,016	S	2	0,016	NS	3	0,028	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	3,5	0,028<p< 0,048	S	2	0,016	S	1,5	0,008<p< 0,016	S	2	0,016	MJRD/CGC
			Mesure J+7	NS	11	0,421	NS	4	0,048	NS	3,5	0,028<p< 0,048	NS	4,5	0,048<p< 0,075	MJRD/CGC
		Protocole POCHE	Mesure J0	NS	2,5	0,016<p< 0,028	NS	4	0,048	NS	2,5	0,016<p< 0,028	NS	10,5	0,345<p< 0,421	CGC/CGC
			Mesure J+3	S	1	0,008	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	12,5	0,5<p<0,5 79	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0,5	0,004<p< 0,008	S	0,5	0,004<p< 0,008	S	0,5	0,004<p< 0,008	NS	11,5	0,421<p< 0,5	CGC/CGC
	Diffuseur BBraun EP	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	NS	4,5	0,048<p< 0,075	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	6,5	0,111<p< 0,155	S	0,5	0,004<p< 0,008	S	0,5	0,004<p< 0,008	NS	4,5	0,048<p< 0,075	MJRD/CGC
			Mesure J+7	NS	8	0,21	NS	6,5	0,111<p< 0,155	NS	5	0,075	NS	4	0,048	MJRD/CGC
		Protocole POCHE	Mesure J0	S	0	0,004	NS	12,5	0,5<p<0,579	NS	9,5	0,274<p< 0,345	NS	9,5	0,274<p< 0,345	CGC/CGC
			Mesure J+3	NS	5	0,075	NS	7	0,155	S	1,5	0,008<p< 0,016	NS	2,5	0,016<p< 0,028	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	NS	4,5	0,048<p< 0,075	NS	7,5	0,155<p< 0,210	NS	6,5	0,111<p< 0,155	NS	9	0,274	CGC/CGC

ANNEXE n° 14 :

ETUDE DIFFUSEURS PORTABLES ELASTOMERQUES
 ANALYSE STATISTIQUE
COMPARAISON MARQUES DE DIFFUSEURS (SV200 Baxter / Easypump BBraun) :
 DIFFERENCE DE FIABILITE ENTRE CES DEUX DISPOSITIFS MEDICAUX?

Test non-paramétrique de Mann & Whitney bilatéral pour échantillons indépendants. Risque d'erreur α consenti = 5%

S : Différence Significative pour $U_{min} \leq 2$; NS : Différence Non-significative Probabilité "p/2" à multiplier par 2 dans le cas d'un test bilatéral comme ici.

 : Test significatif en faveur d'une meilleure performance des EP.
 : Test significatif en faveur d'une meilleure performance des SV200.

Une meilleure performance est définie comme une durée d'écoulement la plus proche possible de 30 minutes (pas d'allongement), un V30 maximum, un Vp30 minimum et un VR minimum.

			Durée d'écoulement = DE			Volume restant au-delà de 30 min = Vp30			Volume écoulé en 30 min = V30			Volume résiduel = VR			Mesures par (SV/EP)	
			Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2		
T A Z O C I L L I N E	TAZOCILLINE 4 g/100mL	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	9,5	0,274<p< 0,345	NS	12	0,5							MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	8	0,21	NS	9,5	0,274<p< 0,345							MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	2	0,016	NS	10	0,345							CGC/CGC
	Protocole POCHE	Mesure J0	NS	6,5	0,111<p< 0,155	NS	6	0,111							CGC/CGC	
		Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/CGC	
		Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							CGC/CGC	
T A Z O C I L L I N E	TAZOCILLINE 8 g/100mL	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	12,5	0,5<p<0,5 79	NS	4	0,048							MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	2	0,016	NS	8	0,21							MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	NS	2,5	0,016<p< 0,028							MJRD/MJRD
	Protocole POCHE	Mesure J0	S	1	0,008	S	0	0,004							CGC/CGC	
		Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD	
		Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004							MJRD/MJRD	
T O B R A M Y C I N E	TOBRAMYCINE 250 mg/100mL	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	7	0,155	NS	10	0,345	NS	3	0,028	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	1	0,008	S	0	0,004	S	0	0,004	CGC/CGC
			Mesure J+7	NS	8,5	0,210<p< 0,274	NS	10,5	0,345<p< 0,421	NS	9	0,274	S	0	0,004	MJRD/MJRD
		Protocole POCHE	Mesure J0	NS	9	0,274	NS	12,5	0,5<p<0,5 79	S	2	0,016	S	2	0,016	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	NS	2,5	0,016<p< 0,028	NS	5	0,075	NS	4	0,048	2_2
			Mesure J+7	S	0	0,004	NS	7,5	0,155<p< 0,210	NS	11	0,421	S	1	0,008	MJRD/MJRD
	TOBRAMYCINE 500 mg/100mL	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	9	0,274	NS	9	0,274	NS	5	0,075	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	3	0,028	NS	11,5	0,421<p< 0,500	NS	5,5	0,075<p< 0,111	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0,5	0,004<p< 0,008	NS	11,5	0,421<p< 0,500	NS	4	0,048	S	0	0,004	CGC/CGC
		Protocole POCHE	Mesure J0	S	0	0,004	NS	10	0,345	NS	5	0,075	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004	NS	2,5	0,016<p< 0,028	NS	5	0,075	NS	2,5	0,016<p< 0,028	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	NS	12,5	0,5<p<0,5 79	S	0	0,004	S	0	0,004	CGC/CGC
F O R T U M	FORTUM 3 g/100mL	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	7	0,155	S	0	0,004	S	1	0,008	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	12	0,5	NS	6	0,111	NS	10,5	0,345<p< 0,421	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	NS	12,5	0,5<p<0,5 79	NS	9	0,274	NS	11,5	0,421<p< 0,500	S	0	0,004	MJRD/MJRD
		Protocole POCHE	Mesure J0	S	0	0,004	NS	7,5	0,155<p< 0,210	NS	8	0,21	S	2	0,016	CGC/CGC
			Mesure J+3	NS	4	0,048	NS	6	0,111	NS	11,5	0,421<p< 0,500	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	NS	2,5	0,016<p< 0,028	NS	4,5	0,048<p< 0,075	S	1	0,008	CGC/CGC
	FORTUM 6 g/100mL	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	NS	8,5	0,210<p< 0,274	NS	5	0,075	NS	8	0,21	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+3	NS	4,5	0,048<p< 0,075	NS	4	0,048	NS	11,5	0,421<p< 0,500	S	0	0,004	CGC/CGC
			Mesure J+7	NS	8	0,21	NS	8,5	0,210<p< 0,274	NS	11	0,421	S	0	0,004	CGC/CGC
		Protocole POCHE	Mesure J0	S	1	0,008	NS	2,5	0,016<p< 0,028	NS	4	0,048	S	1	0,008	CGC/CGC
			Mesure J+3	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	S	0	0,004	CGC/CGC
N A C L	Protocole DIFFUSEUR	Mesure J0	S	0	0,004										MJRD/MJRD	
		Mesure J+3	S	0	0,004										MJRD/MJRD	
		Mesure J+7	S	2	0,016										MJRD/MJRD	

ANNEXE n° 15 :

ETUDE DIFFUSEURS PORTABLES ELASTOMERQUES ANALYSE STATISTIQUE COMPARAISON DE DIFFERENTS ANTIBIOTIQUES AVEC LE NaCl 0,9% : IMPACT DE LA VISCOSITE DE LA SOLUTION MEDICAMENTEUSE

Test non-paramétrique de Mann & Whitney bilatéral pour échantillons indépendants. Risque d'erreur consenti = 5%

Seulement le protocole DIRECT EN DIFFUSEUR

: En faveur d'1 meilleure performance du NaCl0,9%.

Une meilleure performance est définie comme une durée d'écoulement la plus proche possible de 30 minutes (pas d'allongement).

S : Différence Significative pour $U_{min} \leq 2$; NS : Différence Non-significative

Probabilité "p/2" à multiplier par 2 dans le cas d'un test bilatéral comme ici.

				Durée d'écoulement = DE			Volume restant au-delà de 30 min = Vp30			Volume écoulé en 30 min = V30			Mesures par ATB/Na	
				Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2	Résultat	Umin	p/2		
T A Z O C I L L I N E	TAZOCILLINE 4 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004							MJRD/MJRD	
			Mesure J+3	S	0,5	0,004<p<0,008							MJRD/MJRD	
			Mesure J+7	S	0	0,004								CGC/MJRD
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								CGC/MJRD
	TAZOCILLINE 8 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								MJRD/MJRD
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								MJRD/MJRD
T O B R A M Y C I N E	TOBRAMYCINE 250 mg/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	NS	2,5	0,016<p<0,028							MJRD/MJRD	
			Mesure J+3	S	0	0,004								CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								MJRD/MJRD
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								MJRD/MJRD
	TOBRAMYCINE 500 mg/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0,5	0,004<p<0,008								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								CGC/MJRD
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								CGC/MJRD
F O R T U M	FORTUM 3 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004							MJRD/MJRD	
			Mesure J+3	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								MJRD/MJRD
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								MJRD/MJRD
	FORTUM 6 g/100mL	Diffuseur Baxter SV200	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								CGC/MJRD
		Diffuseur BBraun EP	Mesure J0	S	0	0,004								MJRD/MJRD
			Mesure J+3	S	0	0,004								CGC/MJRD
			Mesure J+7	S	0	0,004								CGC/MJRD



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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 d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



CHAPON-GRANGEON Caroline

Etude in vitro de la durée d'écoulement de solutions antibiotiques préparées dans des diffuseurs portables élastomériques : effet du stockage au froid pendant trois à sept jours.

Th. D. Pharm., Grenoble 1, 2010.

RESUME

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose en région Rhône-Alpes s'organise comme partout en France autour des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) mais également de manière complémentaire avec la participation du réseau EMERA (Ensemble contre la Mucoviscidose en Rhône-Alpes). Le réseau EMERA propose notamment l'organisation des cures d'antibiotiques intraveineuses à domicile. La pharmacie à usage à intérieur du CHU de Grenoble au même titre que celle des Hospices Civils de Lyon participe au réseau EMERA en préparant les traitements antibiotiques de manière centralisée dans des diffuseurs portables élastomériques, dispositifs de perfusion discrets et faciles d'utilisation tout à fait adaptés à la réalisation de perfusions à domicile. Néanmoins, les patients et le personnel soignant ont constaté que les durées de perfusion de ces diffuseurs étaient très souvent supérieures aux durées de perfusion nominales indiquées par leurs fabricants. La pharmacie du CHU de Grenoble s'est donc proposée d'investiguer les différentes causes potentiellement à l'origine de cette non-conformité.

Les résultats de l'étude *in vitro* menée selon des conditions expérimentales rigoureuses ont mis en évidence l'impact : 1. du délai entre remplissage du diffuseur et écoulement de la solution, 2. du stockage des diffuseurs au froid, 3. de la concentration en antibiotique et donc de la viscosité de la solution à administrer. Les deux diffuseurs portables élastomériques testés n'ont pas démontré de différence majeure en terme de performance, excepté un volume résiduel plus faible pour les diffuseurs Intermate SV200 par rapport aux Easypump ST 100-0,5. Par ailleurs, une étude *in vitro* par définition ne tient pas compte des paramètres inhérents au patient, tels que le type de voie veineuse d'accès et son état de fonctionnement.

Il est donc essentiel que les équipes soignantes aient connaissance des différents facteurs pouvant conduire à un allongement de la durée des perfusions réalisées au moyen de ces dispositifs de perfusion. Lorsque les délais de perfusion supplémentaires restent acceptables, il convient d'en informer le patient et de relativiser cet allongement par rapport aux avantages nombreux que confèrent ces dispositifs pour la prise en charge à domicile. L'adaptation au cas par cas du volume de remplissage peut représenter une alternative lorsque l'allongement du temps de perfusion est jugé trop important.

MOTS-CLES : diffuseur portable élastomérique, perfusion, mucoviscidose, antibiotique, traitement à domicile.

JURY :

Mr ALLENET Benoît, Maître de conférences de Pharmacie
Mme ROBEIN-DOBREMEZ Marie-José, Docteur en Pharmacie
Mme DESRUET Marie-Dominique, Docteur en Pharmacie
Mme PAGES Jacqueline, Docteur en Pharmacie
Mme PIN Isabelle, Docteur en Médecine

DATE DE SOUTENANCE :

Jeudi 02 Septembre 2010

ADRESSE DE L'AUTEUR :

5, rue du Ruisseau Les Buttarias 38770 LA MOTTE D'AVEILLANS