



HAL
open science

Centralisation de la préparation d'antibiotiques injectables en pharmacie hospitalière : enjeux, limites et perspectives

Pauline Sournia

► To cite this version:

Pauline Sournia. Centralisation de la préparation d'antibiotiques injectables en pharmacie hospitalière : enjeux, limites et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03274585

HAL Id: dumas-03274585

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03274585>

Submitted on 30 Jun 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**CENTRALISATION DE LA PREPARATION D'ANTIBIOTIQUES INJECTABLES EN
PHARMACIE HOSPITALIERE : ENJEUX, LIMITES ET PERSPECTIVES**

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

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

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT**

Pauline SOURNIA

[Données à caractère personnel]

**MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le 18 juin 2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Pierrick BEDOUCH, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Membres :

M. Sébastien CHANOINE, Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier
(Tuteur universitaire)

Mme Marjorie DURAND, Praticien Hospitalier (Directrice de thèse)

Mme Viviane NAVE, Pharmacien assistant spécialiste

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

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2020 / 2021

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**
Vice-Doyen et Directrice des Etudes - **Mme Christine DEMEILLIERS**
Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	TELEPHONE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 73	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 96	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10 / 04 76 04 10 02	
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 56 52 00 92	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 58 20 / 06 75 55 35 01	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 97	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	04 76 63 71 08	
MAST	BELLET	BEATRICE	-		
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 12	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 11 / 06 17 35 77 65	
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823		
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 56 01 / 04 76 63 74 73 / 06 37 51 20 74	
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 74 75	
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	04 57 42 87 41	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	06 32 39 37 65	oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN			
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 74 72 / 06 88 16 54 43	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	04 76 76 54 97 (CHU) / 04 76 54 94 66 (IAB)	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG		
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 99	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 39	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	06 74 88 07 26	
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 17	
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	06 80 23 45 34	
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 71 38	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	04 76 76 72 01	oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	06 15 11 79 97	

MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 19	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042		oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	04 76 76 71 66	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	06 33 79 01 95	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	04 76 76 54 90	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	04 76 63 53 19	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	04 76 76 56 04	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 74 58 / 06 33 12 90 73	
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 75 63 / 06 33 48 97 10	oui
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	-	06 62 11 37 04	
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 05	
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	04 76 76 78 86	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	06 30 36 62 56 / 04 76 63 57 36	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	04 76 63 75 18	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 75 17	oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039		
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	04 76 63 74 39	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 56 52 00 95	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-		
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553		
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042		
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	04 76 51 44 90	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	04 76 76 54 87	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	04 76 63 54 41	oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 21	oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	07 86 11 77 53 /04 76 63 53 13	oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 95	oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 04	oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS	04 76 76 79 54	
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 50 11	oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	06 85 92 00 79	oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	06 71 11 49 20	oui

PAST	RIEU	ISABELLE	-	-	
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	04 76 63 71 31	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 71 72	oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52.94	
MCF	SPANNO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 64	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 86 60	
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 94	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	04 76 63 53 00	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	-	oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et toute ma gratitude aux membres du jury :

Au Professeur Pierrick BEDOUCH : Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Pour vos enseignements et votre accompagnement durant toutes mes années d'études. Veuillez recevoir ces remerciements comme témoignage de ma gratitude.

Au Docteur Marjorie DURAND : Pour ta disponibilité, tes précieux conseils et ta patience, qui m'auront permis de mener à bien ce projet. Pour ta sympathie et le soutien que tu m'as apporté tout au long de ce parcours. Pour toutes les heures que tu as passé à me conseiller et à me relire. Merci de m'avoir confié ce travail, qui je l'espère, sera à la hauteur de tes attentes.

Au professeur Sébastien CHANOINE : Pour tes conseils et ta bienveillance. Merci de m'avoir fait découvrir les joies de l'enseignement, qui ne m'ont plus quitté durant le reste de mon internat. Tu m'as accompagné pour mes premiers pas d'internes et ta présence en cette fin d'internat prend de ce fait tout son sens.

Au Docteur Viviane NAVE : Pour avoir accepté si gentiment de faire partie de ce jury. Pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail, pour votre implication et votre disponibilité. Soyez assurée de toute mon estime.

A ma famille, mes amis et mon conjoint,

Merci pour votre soutien et votre présence au quotidien.

Sommaire

Remerciements	5
Sommaire.....	6
Tables des présentations et des annexes	10
LISTE DES ABREVIATIONS	13
Introduction	16
Partie 1.....	18
Réseau EMERAA : Mise à disposition en ambulatoire de diffuseurs portables d'antibiotiques prêts à l'emploi pour les patients atteints de la mucoviscidose	
1. La mucoviscidose.....	18
1.1. Epidémiologie	18
1.2. Physiopathologie	20
1.3. Diagnostic.....	21
1.4. Tableau clinique et prise en charge thérapeutique	23
2. Antibiothérapie dans la mucoviscidose.....	27
2.1. Germes ciblées	27
2.2. Stratégie de l'antibiothérapie dans la mucoviscidose	28
2.3. Particularités de l'antibiothérapie chez ces patients.....	32
2.4. Intérêt de l'antibiothérapie ambulatoire dans la mucoviscidose	34
3. La perfusion à domicile.....	34
3.1. Les critères à respecter	35
3.2. Les dispositifs utilisant la gravité.....	35
3.3. Les dispositifs de perfusions actifs.....	35
3.4. Les diffuseurs portables	37
3.5. Choix du DM de perfusion le plus adapté au milieu ambulatoire.....	40
4. Préparation centralisée des antibiotiques injectables pour les patients atteints de la mucoviscidose au sein du réseau EMERAA	43
4.1. Organisation des soins en France avec la création des CRCM.....	43

4.2. Réseaux de soin : définition du réseau EMERAA et de leurs objectifs	44
4.3. Circuit de la prise en charge de l'antibiothérapie au domicile pour les patients du réseau EMERAA	45
▪ Modèle 1 : préparation centralisée en PUI	47
▪ Modèle 2 : préparation au domicile du patient	48
4.4. Modèle de financement des cures d'antibiotiques pour le réseau EMERAA	49
5. Enjeux de la réalisation de ces préparations d'antibiotiques injectables en pharmacie hospitalière pour le milieu ambulatoire	54
5.1. Impact de cette activité pharmaceutique sur la sécurisation du circuit médicamenteux	54
5.2. Intérêt économique de cette activité pharmaceutique	57
5.3. Impact organisationnel	59
Partie II.....	61
Etat des lieux des préparations stériles d'antibiotiques injectables dans les établissements hospitaliers français et suisses francophones	
Description des activités de préparations et des organisations actuelles	
1. Matériels et méthodes.....	61
2. Résultats	63
2.1. Le retour des centres ne réalisant pas de préparations stériles d'antibiotiques	64
2.2. Description des activités hospitalières de préparations d'antibiotiques injectables.....	66
2.3. Moyens nécessaires au fonctionnement de cette activité dans les centres français et suisses	69
2.4. Problématiques rencontrés dans les centres hospitaliers réalisant des préparations stériles d'antibiotiques injectables	75
2.5. Stratégie de développement de nouvelles préparations au sein de ces centres hospitaliers...	75
3. Discussion	76
3.1. Description des activités de préparations mises en place.....	76
3.2. Moyens nécessaires pour le fonctionnement de cette activité.....	78
3.3. Perspectives d'évolution de cette activité pharmaceutique :	82
3.4. Limites de cette enquête	85

4. Conclusion.....	86
Partie III	87
Préparation centralisée d'antibiotiques injectables pour le milieu ambulatoire	
Lever les freins pour un intérêt clinique, proposition d'un outil pour les pharmaciens hospitaliers	
1. Stabilité physicochimique d'une solution d'antibiotiques injectables	87
1.1. Définition	87
1.2. Les risques.....	88
1.3. Les paramètres à prendre en compte	88
1.4. Cas particulier du diffuseur portable.....	93
2. Les études de stabilité physico-chimique des antibiotiques injectables.....	94
2.1. Utilisation des données des études de stabilité.....	94
2.2. Lecture critique des données de stabilité.....	96
3. Proposition d'un outil destiné au pharmacien hospitalier	98
3.1. Méthodologie	98
3.2. Résultats	99
3.3. Discussion des résultats.....	101
Partie IV	106
Préparation centralisée d'antibiotiques injectables pour le milieu ambulatoire : Un tour du monde des pratiques	
1. Préparation destinées aux patients atteints de la mucoviscidose en Europe	106
2. Modèle anglo-saxon de l'OPAT : exemple des USA, de la Grande-Bretagne et de l'Australie	107
3. Implication de l'industrie pharmaceutique dans la réalisation de préparations stériles d'antibiotiques pour le milieu ambulatoire.....	109
4. Vers une plus grande implication des patients dans leur antibiothérapie injectable ?.....	110
5. Initiative de pharmacies hospitalières à travers le monde.....	111
6. Impact de la pandémie COVID-19 : vers une expansion majeure de la production aseptique d'antibiotiques injectables en Grande-Bretagne ?.....	112

7. Un constat commun : le manque d'étude de stabilité physico-chimique pour de nombreuses molécules.....	112
Conclusion générale.....	115
Bibliographie.....	117
Annexes.....	126

Tables des présentations et des annexes

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification des mutations (9,11)	21
Tableau 2. Principaux traitements symptomatiques en lien avec la physiopathologie de la mucoviscidose (6,14,15).....	24
Tableau 3. Répartition des germes chez les patients atteints de la mucoviscidose en France en 2018 (5)	27
Tableau 4. Antibiothérapie dirigée contre <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> selon le stade de l'infection (6).....	31
Tableau 5. Antibiotiques injectables anti-staphylococciques et anti-pyocyaniques utilisés dans la mucoviscidose (15).....	33
Tableau 6. Récapitulatifs des différents DM utilisés pour la perfusion (22,23)	41
Tableau 7. Modalités de dispensation des antibiotiques injectables utilisés dans la mucoviscidose	46
Tableau 8. Grille utilisée pour déterminer le coût de production d'une session de travail	52
Tableau 9. Grille utilisée pour déterminer le coût de production d'une cure complète	53
Tableau 10. Economie réalisée par la centralisation des préparations antibiotiques en pharmacie hospitalière dans le cadre du réseau EMERAA (44)	58
Tableau 11. Questionnaire utilisé pour le recueil de données	63
Tableau 12. Synthèse des préparations stériles d'antibiotiques injectables réalisées dans les centres hospitaliers français et suisses.....	68
Tableau 13. Professionnel en charge de l'habilitation des préparateurs	72
Tableau 14. : Moyens nécessaire au fonctionnement de l'activité de préparation stérile d'antibiotiques injectables dans les centres français et suisses	74
Tableau 15. Données de stabilités physico-chimiques renseignées au sein du guide	100

Tableau 16. Norme de l'USP (United States Pharmacopeia) pour la date d'expiration des produits stériles (50).....	103
--	-----

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Prévalence de la mucoviscidose par département (en nombre de patients) (5)	19
Figure 2. Evolution du nombre de patient depuis 1992 (5)	20
Figure 3. Algorithme du dépistage néonatal (12)	22
Figure 4. Bactéries cliniquement importantes selon les classes d'âges (5)	28
Figure 5. Schéma d'un diffuseur portable à coque rigide (modèle Baxter).....	37
Figure 6. Formule de la loi de Poiseuille-Haggen	39
Figure 7. Organisation du réseau EMERAA (35)	44
Figure 8. Présentation des différents circuits.....	47
Figure 9. Points de contrôles pharmaceutiques apportés par la centralisation des préparations d'antibiotiques injectables en PUI.....	55
Figure 10. Répartition des CHU français et suisses francophones réalisant des préparations d'antibiotiques injectables	64
Figure 11. Arguments évoqués par les pharmaciens hospitaliers des centres ne réalisant pas ce type de préparations	65
Figure 12. Formations des préparateurs à la réalisation de préparations stériles d'antibiotiques injectables dans des centres hospitaliers français et suisse (n=8).....	72

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Formulaire de perfusion à domicile	127
Annexe 2. Mode opératoire et exemple d'une fiche de fabrication.....	128
Annexe 3. Guide GERPAC : Aide à l'interprétation des résultats d'une étude de stabilité d'une préparation en solution	130
Annexe 4. Guide de l'antibiothérapie injectable	131

LISTE DES ABREVIATIONS

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : Antibiothérapie Parentérale Ambulatoire

ARS : Agence Régionale de Santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CH : Centre Hospitalier

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique

CSP : Code de la Santé Publique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CRCM : Centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose

DM : Dispositif Médical

DPE : Diffuseur Portable Elastomérique

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

EMERAA : Ensemble pour la prise en Charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes

Auvergne

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HAD : Hospitalisation A domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civiles de Lyon

HAFL : Hotte À Flux Laminaire

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

ICH : International Conference on Harmonisation

IDE : Infirmier(ère) diplômé(e) d'état

IH : Insuffisance Hépatique

IV : Intraveineux/se

NHS : National Health Service

OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (dispositif régional auprès de l'ARS).

OPAT : Outpatient parenteral antimicrobial therapy

PA : *Pseudomonas aeruginosa*

PC : Pharmacie Centrale

PH : Préparation Hospitalière

Pk/Pd : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

PM : Préparation Magistrale

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PVA : Pompe Volumétrique Ambulatoire

PVC : Polychlorure de vinyle

QSP : Quantité Suffisante Pour

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SA : Semaine d'Aménorrhée

SAMS : Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

SAMR : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SOID : Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale

TIR : trypsine immuno-réactive

TMS : troubles musculo-squelettiques

TRA : Test de Remplissage Aseptique

UK : United-Kingdom

USP : United States Pharmacopeia

UFPS : Unité de Fabrication des Préparations Stériles

VVC : Voie Veineuse Centrale

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

La France est l'un des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques (1). La voie orale doit être privilégiée dans la mesure du possible, mais il est souvent nécessaire de recourir à la voie parentérale, ce qui peut nécessiter une hospitalisation et surcharger le système de soins. La conjoncture économique actuelle, la croissance démographique et la prise en compte de la qualité de vie des patients ont accéléré le « virage ambulatoire » du système de santé et l'Antibiothérapie Parentérale Ambulatoire (APA) s'est développée (2). Cette prise en charge nécessite cependant une bonne coordination ville-hôpital et multi professionnelle, afin de garantir une sécurité et un taux de guérison équivalant à celui du milieu hospitalier (3).

C'est dans cette optique, que depuis 1995 et 2005 respectivement, les CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Lyon et de Grenoble réalisent des préparations de diffuseurs portables d'antibiotiques pour les patients ambulatoires atteints de la mucoviscidose, dans le cadre du réseau EMERAA (Ensemble pour la prise en Charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne). Ces Unités de Fabrication de Préparation Stérile (UFPS) constituent un environnement contrôlé permettant de réaliser des préparations de médicaments injectables dans des conditions optimales d'asepsie (4). La centralisation des préparations d'antibiotiques injectables est une activité pharmaceutique peu décrite dans la littérature et peu connue des praticiens.

L'objectif du travail est de s'intéresser à la préparation centralisée d'antibiotiques au sein des PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) afin de comprendre les enjeux, les limites et les perspectives d'avenir de cette activité. La première partie de ce travail permettra de présenter le modèle du réseau EMERAA afin d'exposer l'intérêt de ces préparations centralisées pour le milieu ambulatoire. La seconde partie présentera un état des lieux des pratiques des hôpitaux

français et suisses francophones concernant ces préparations. La troisième partie s'intéressera à la stabilité physico-chimique de ces préparations et proposera un guide afin d'aider le pharmacien hospitalier dans cette activité pharmaceutique. Enfin, dans la dernière partie, nous réaliserons un tour du monde des pratiques afin d'évaluer l'étendue de ces préparations au sein des autres pays.

Partie 1

Réseau EMERAA

Mise à disposition en ambulatoire de diffuseurs portables d'antibiotiques prêts à l'emploi pour les patients atteints de la mucoviscidose

Au sein de la région Rhône-Alpes Auvergne, les patients atteints de la mucoviscidose bénéficient de diffuseurs portables d'antibiotiques prêts à l'emploi, préparés de manière centralisée en pharmacie hospitalière.

Dans cette partie, une présentation de la mucoviscidose permettra de mettre en évidence la place du traitement antibiotique dans la prise en charge de ces patients. Le modèle du réseau EMERAA sera ensuite expliqué en intégrant l'organisation des préparations centralisées. Enfin, l'intérêt de la réalisation de ces préparations stériles en PUI pour le milieu ambulatoire sera développé.

1. La mucoviscidose

1.1. Epidémiologie

La mucoviscidose aussi appelée fibrose kystique du pancréas est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, qui touche autant les femmes que les hommes avec un sex-ratio proche de 1 (5). Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans les populations caucasiennes, environ 75 000 personnes sont atteintes à travers le monde et

l'incidence en France est de 1/ 4 500 naissances (5,6). En 2018, 7 180 patients français ont été répertoriés par le registre français de la mucoviscidose et 2 millions de Français sont également porteurs hétérozygotes, susceptibles de transmettre la mutation à leurs enfants (5). On observe une disparité de la répartition des patients sur le territoire, avec une incidence plus élevée au Nord-Ouest et à l'Est, ce qui est due à des différences de génétiques locales (Figure 1) (7).

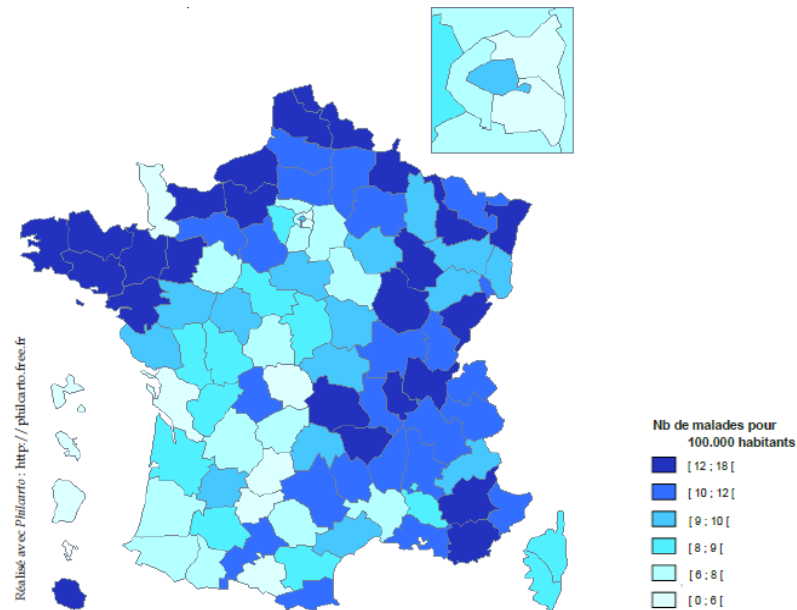


Figure 1. Prévalence de la mucoviscidose par département (en nombre de patients) (5)

Longtemps considérée comme une maladie infantile, l'espérance de vie est passée de 7 ans en 1965 à 52 ans en 2018 grâce à l'amélioration de la prise en charge ces quatre dernières décennies (8). On observe ainsi une augmentation constante du nombre de patients (Figure 2), un vieillissement de la population et on recense actuellement plus d'adultes que d'enfants.

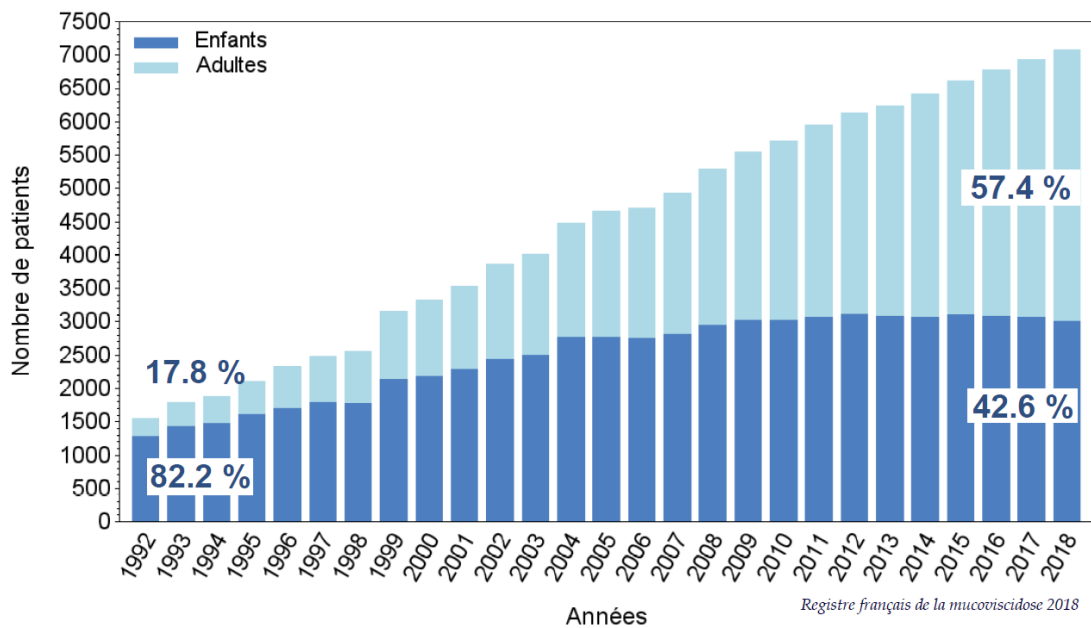


Figure 2. Evolution du nombre de patient depuis 1992 (5)

1.2. Physiopathologie

Cette maladie héréditaire est provoquée par une ou plusieurs mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), identifié en 1989 et porté par le chromosome 7 (9). Ce gène code pour la protéine CFTR située au pôle apical des cellules épithéliales, permettant la sortie des ions chlorures vers l'extérieur de la cellule (6). Une mutation de ce gène entraîne un dysfonctionnement des échanges ioniques épithéliaux, avec une rétention d'ion chlorure et la réabsorption de sodium et d'eau dans la cellule, provoquant une déshydratation des sécrétions et du mucus (10). Cette anomalie s'exprime dans les organes où la protéine est physiologiquement présente, principalement les poumons, le tube digestif, les canaux pancréatiques et biliaires, les glandes sudoripares et le tractus génital (6). Ce gradient électrochimique étant inversé au sein des glandes sudoripares, c'est le transport de chlore vers l'intérieur de la cellule qui est perturbé, rendant la sueur des patients abondante et riche en chlore (6). A ce jour, plus de 2 000 mutations ont été identifiées à travers le

monde. Celles-ci sont répertoriées en 6 classes, selon les défauts de la protéine CFTR (Tableau 1).

Tableau 1. Classification des mutations (9,11)

	Type de mutation	Expression de la protéine
Classe 1	Mutations non-sens ou faux-sens entraînant l'apparition d'un codon stop et donc l'arrêt prématuré de la synthèse protéique.	Absence totale de la protéine CFTR à la membrane apicale
Classe 2	Défaut de maturation entraînant une dégradation prématurée de la protéine dans le cytoplasme. Comprend la mutation la plus fréquente au monde : F508del (plus de 80% des patients).	
Classe 3	Défaut d'activation de l'ouverture du canal chlore.	Protéine CFTR présente à la membrane mais non fonctionnelle
Classe 4	Défaut de conductance, altérant la perméabilité du canal chlore.	
Classe 5	Protéine fonctionnelle mais présente en quantité réduite	Peu de protéine CFTR à la membrane apicale
Classe 6	Instabilité de la protéine CFTR entraînant un turn over plus fréquent.	

Les trois premières classes sont associées à des formes cliniques plus graves, tandis que les classes 5 et 6 sont des formes plus tardives, pouvant ne se relever qu'à l'âge adulte.

1.3. Diagnostic

Le diagnostic de la mucoviscidose peut être posé par le dépistage néonatal, le dépistage prénatal ou sur un tableau clinique évocateur à tout âge.

Le dépistage néonatal est systématique depuis 2002 et comporte 3 étapes (Figure 3). En premier lieu, le dosage sanguin de la trypsine immuno réactive (TIR), enzyme synthétisée par le pancréas, est réalisé lors du 3^{ème} jour de vie. L'élévation du taux de cette enzyme n'est pas spécifique de la mucoviscidose mais constitue un marqueur de l'obstruction des canaux pancréatiques (12). La 2^{ème} étape consiste en une analyse génétique permettant la recherche des 30 mutations les plus fréquentes du gène CFTR. Si une mutation du gène est retrouvée chez le nouveau-né, un test à la sueur est effectué pour confirmer le diagnostic par la révélation d'un taux élevé d'ions chlorure dans la sueur (5). Si ce test s'avère positif, le nouveau-né est considéré comme malade. En l'absence de mutation, un nouveau dosage de la TIR est réalisé trois semaines plus tard, suivi d'un test à la sueur si le taux d'enzyme est une nouvelle fois élevé (12).

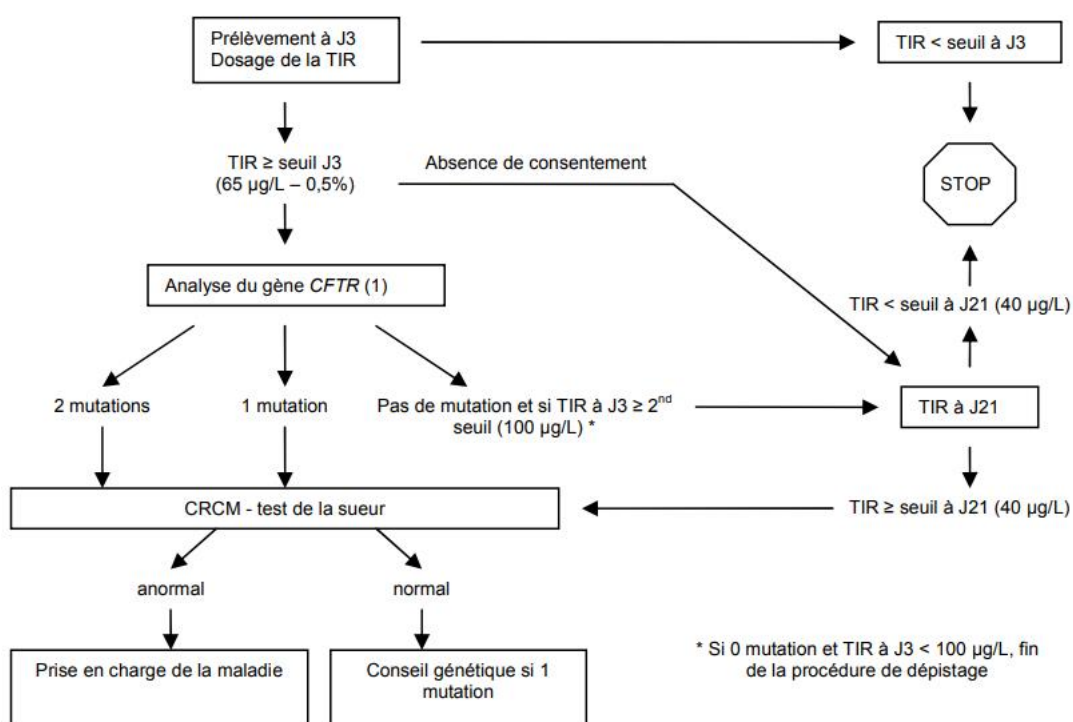


Figure 3. Algorithme du dépistage néonatal (12)

Le dépistage prénatal est quant à lui proposé lorsqu'un membre de la famille est atteint de mucoviscidose ou après la détection d'une obstruction intestinale lors d'une échographie. Il repose sur la recherche d'anomalie génétique à partir des villosités chorales prélevées à 12 semaines d'aménorrhée (SA) ou par le dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique à 18 SA (13). Ces méthodes étant invasives, avec un risque de fausse couche de l'ordre de 1%, les recherches actuelles se tournent vers le développement d'un test non invasif à partir de sang maternel permettant d'isoler les cellules fœtales.

Un diagnostic préimplantatoire peut également être effectué lors de fécondation in vitro, par l'analyse génétique de cellules embryonnaires (13).

1.4. Tableau clinique et prise en charge thérapeutique

Il existe un polymorphisme des manifestations cliniques, avec une prédominance pour les atteintes respiratoires et gastro-intestinales. La prise en charge de cette pathologie complexe repose majoritairement sur des traitements symptomatiques (Tableau 2) (7).

Tableau 2. Principaux traitements symptomatiques en lien avec la physiopathologie de la mucoviscidose (6,14,15)

Physiopathologie	Clinique	Prise en charge
Atteinte digestive		
<p>Atteinte hépatique Obstruction des canalicules biliaires par la bile épaissie. Cette rétention d'acides biliaires provoque des lésions hépatiques progressives.</p>	<p>Hépatomégalie, cholestase, stéatose biliaire. Puis, fibrose, cirrhose, hypertension portale, calculs biliaires, insuffisance hépatique (IH)...</p>	<p>Acide ursodesoxycholique : acide biliaire hydrophile naturel permettant d'améliorer la fluidité biliaire Vaccin hépatite A et B recommandé <u>Si IH sévère</u> : transplantation hépatique</p>
<p>Atteinte pancréatique Le mucus obstrue les canaux pancréatiques : - <u>Malabsorption intestinale</u> : ces canaux conduisent les enzymes destinées à favoriser la digestion. - <u>Lésions pancréatiques</u> pouvant aller jusqu'à la fibrose puis à une insuffisance pancréatique. Destruction des îlots de Langerhans responsable d'un défaut de sécrétion d'insuline.</p>	<p><u>Insuffisance pancréatique exocrine (85%)</u> : - stéatorrhée - détérioration du statut nutritionnel - retard de croissance - diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K). <u>Insuffisance pancréatique endocrine</u> : diabète Pancréatite aiguë ou chronique</p>	<p>Enzymes pancréatiques (CREON®, EUROBIOL®) : au début ou au milieu du repas +/- inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) pour réduire l'hypersécrétion gastrique acide gênant leur activité. Supplémentation : - en vitamine ADEK - en oligo-éléments selon les carences : fer, zinc et sélénium, magnésium Prise en charge nutritionnelle : - prévention de la dénutrition : régime hypercalorique normo lipidique - si dénutrition : compléments nutritionnels oraux, nutrition entérale ou parentérale Si diabète : insulinothérapie</p>
<p>Atteinte gastro-intestinale Le mucus épais fait barrière à l'absorption digestive et altère les propriétés lubrifiantes du tube digestif, ce qui crée une obstruction intestinale.</p>	<p><u>Atteinte intestinale</u> : douleurs abdominales, constipation, syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) 40% des cas, prolapsus rectal. <u>Nouveau-né</u> : iléus méconial provoquant un retard l'élimination du méconium. <u>Atteinte gastrique</u> : reflux gastro-oesophagien (RGO) 80% des cas</p>	<p>Règles hygiéno-diététiques Constipation : laxatifs osmotiques SOID : laxatifs, +/- chirurgie Iléus méconial : lavements hypertoniques, +/- chirurgie. RGO : anti-H2, IPP, pansements gastriques.</p>

Atteinte pulmonaire		
<p>Accumulation de mucus épais et visqueux dans la lumière bronchique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - altération de la clairance mucociliaire - stase du mucus et obstruction des voies aériennes - inflammation excessive des bronches - favorise l'adhésion des bactéries à la muqueuse, milieu propice à la prolifération bactérienne. <p>Cycle d'auto entretien : L'inflammation favorise l'infection bronchique, qui entretient l'inflammation.</p>	<p><u>Signes respiratoires :</u> toux chronique, expectorations purulentes et visqueuses, bronchite et sinusite chronique.</p> <p><u>Infections broncho-pulmonaires récurrentes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bactériennes - Fongique : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) <p><u>Complications :</u> pneumothorax, hémoptysie, insuffisance respiratoire</p> <p>L'atteinte pulmonaire est progressive et évolue par poussées ou exacerbation (majoration de la toux et des expectorations, diminution des capacités respiratoires ...).</p> <p>→ A terme, l'inflammation et l'obstruction chronique des bronches entraînent la destruction du parenchyme pulmonaire.</p>	<p>Kinésithérapie respiratoire : permet de désencombrer les poumons et d'évacuer les sécrétions.</p> <p>Antibiothérapie préventive ou curative : par voie inhalée, orale ou intraveineuse (IV).</p> <p>Vaccination antigrippale recommandée.</p> <p>ABPA : corticoïdes oraux +/- traitement antifongique</p> <p>Anti-inflammatoire oraux : Azithromycine, corticoïdes</p> <p>Aérosolthérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoires : corticoïdes inhalés - antibiotiques : tobramycine, colistine, aztreonam. - Bronchodilatateur : β2-mimétiques - Mucolytiques : désoxyribonucléase recombinante humaine ou RhDNase (Pulmozyme®), diminue la viscosité des sécrétions et améliore leur évacuation - Sérum salé hypertonique : restaure l'hydratation du mucus, réduit la viscosité, améliore la clairance mucociliaire. - Mannitol : appel osmotique d'eau dans les sécrétions des voies aériennes <p>Si hypoxie : Oxygénothérapie</p> <p>Si insuffisance respiratoire grave : transplantation pulmonaire (traitement de dernier recours).</p>
Autres atteintes		
<p>Métabolique : sueur plus abondante, riche en chlorure de sodium et en eau.</p>	<p>Hypersudation</p> <p>Risque de déshydratation si exposition à de fortes chaleurs, déplétion sodique</p>	<p>Prévention de la déshydratation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hydratation, supplémentation en sel - Augmenter les apports hydro-sodés si fortes chaleurs ou exercice physique
<p>Manifestations génitales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Homme :</u> obstruction des canaux déférents par les sécrétions visqueuses, mobilité altérée des spermatozoïdes, atrésie bilatérale des canaux déférents. - <u>Femme :</u> épaissement de la glaire cervicale (>95%) 	<ul style="list-style-type: none"> - puberté retardée (85%) - stérilité chez les hommes (98%) : azoospermie obstructive - hypofertilité chez les femmes 	<p>Procréation médicalement assistée</p> <p>Conseils génétiques</p>

Les recherches se concentrent désormais sur les traitements étiologiques, comme la thérapie protéique ou la thérapie génique (10).

L'objectif des thérapies protéiques est de cibler les dysfonctions de la protéine CFTR, dans le but de restaurer la fonction de la protéine défectueuse (5). Deux molécules ont actuellement l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France (16). L'ivacaftor (KALYDECO®) est un agent potentialisateur permettant de restaurer l'activité du canal chlore et d'augmenter son temps d'ouverture. Ce médicament d'exception a obtenu l'AMM en 2012 pour certaines mutations de classe 3 (7,8). Le lumacaftor est un agent correcteur permettant d'améliorer la maturation de la protéine CFTR et d'augmenter ainsi la quantité de protéine fonctionnelle à la membrane. L'association lumacaftor-ivacaftor (ORKAMBI®) a obtenu l'AMM en 2015 pour les patients ≥ 6 ans porteurs homozygotes de la mutation F508del (classe 2) (7,8).

La thérapie génique a quant à elle comme objectif de corriger l'anomalie du gène, en insérant une copie fonctionnelle du gène CFTR dans le génome des cellules épithéliales bronchiques afin de rétablir la fonction de la protéine altérée. Elle agirait indépendamment des différentes mutations contrairement à la thérapie protéique. En 2015, une étude britannique a démontré un effet modeste mais statistiquement significatif ($p = 0,046$) de cette thérapeutique (9). Ces résultats encourageant laissent présager d'importants progrès dans la prise en charge des patients.

Malgré ces avancées majeures, cette maladie chronique reste pour le moment incurable. Le soutien psychologique est donc également un axe médical important de la prise en charge (11).

2. Antibiothérapie dans la mucoviscidose

Le pronostic étant lié à l'atteinte respiratoire, l'antibiothérapie est au cœur de la prise en charge de ces patients et celle-ci doit être précoce afin de retarder ou d'arrêter le cycle inflammatoire (17).

2.1. Germes ciblées

La colonisation bactérienne apparaît très tôt dans l'histoire de la pathologie. Les germes sont mis en évidence lors d'un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) et les cures antibiotiques ciblent principalement 3 bactéries, *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique), qui sont les trois germes les plus fréquemment retrouvés (Tableau 3).

Tableau 3. Répartition des germes chez les patients atteints de la mucoviscidose en France en 2018 (5)

Bactérie retrouvée à l'ECBC	Pourcentage de patient porteurs (%)
Staphylocoque	61.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	17.6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10.3
Mycobactérie atypique	3.1
Pneumocoque	2.6
<i>Burkholderia cepacia</i>	2.1

Les premiers germes à coloniser l'arbre bronchique chez l'enfant sont le staphylocoque (essentiellement *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ou SAMS) et *Haemophilus influenzae* (15). *Pseudomonas aeruginosa* (PA) est considéré comme un « colonisateur tardif » car il est rencontré plus tard dans l'histoire de la maladie, généralement après l'âge de 10 ans (Figure 4).

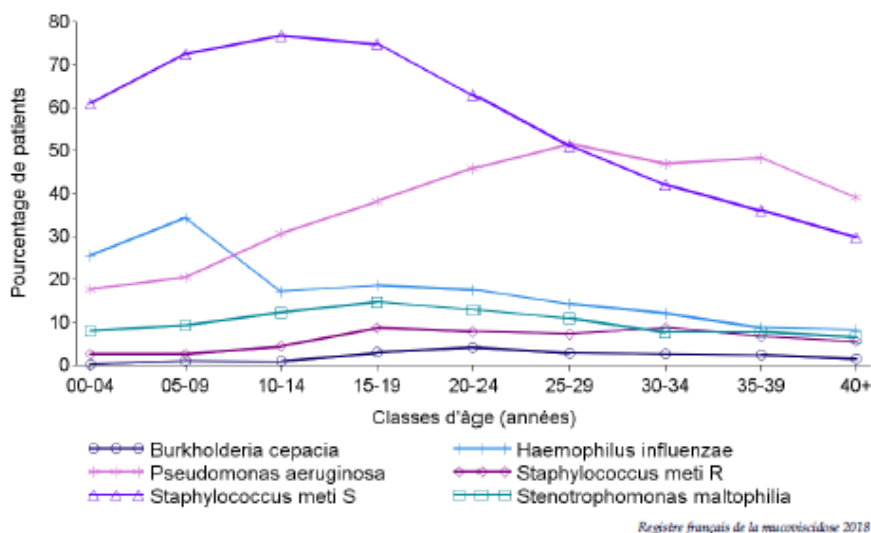


Figure 4. Bactéries cliniquement importantes selon les classes d'âge (5)

2.2. Stratégie de l'antibiothérapie dans la mucoviscidose

Le rythme, la durée et le choix des antibiotiques sont adaptés aux germes isolés à l'ECBC, à leur sensibilité aux antibiotiques retrouvée à l'antibiogramme, à l'efficacité des traitements antérieurs et à la tolérance du patient (6).

Le traitement des infections à *Haemophilus influenzae* repose généralement sur une monothérapie per os d'Amoxicilline-Acide Clavulanique (Augmentin®) pendant 15 jours (18).

Pour *Staphylococcus aureus*, la prise en charge diffère entre le SAMS ou le SAMR (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). Il n'est pas recommandé de traiter systématiquement la primo-colonisation sauf s'il s'agit d'un SAMR (environ 6% des

patients), qui est un possible facteur d'aggravation (6). Pour le traitement des exacerbations, la voie orale est privilégiée, mais en cas de forme grave ou d'échec de l'antibiothérapie orale, la voie parentérale intraveineuse (IV) peut-être proposée. Lorsqu'il s'agit d'un SAMS, l'antibiothérapie repose sur l'utilisation d'une bêta-lactamine per os associée ou non à l'acide fusidique (7). Lorsqu'un SAMR est isolé, le traitement de 1^{ère} intention est une bithérapie associant la pristinamycine et la rifampicine (7).

L'apparition de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'expectoration plusieurs mois ou années plus tard, marque un tournant dans l'évolution de la maladie, du fait de sa responsabilité dans l'aggravation de l'atteinte respiratoire (15). La stratégie thérapeutique diffère entre une primo-infection (possibilité d'éradiquer les bactéries) et une infection chronique (persistance des bactéries malgré le traitement antibiotique).

La primo-colonisation correspond à la première découverte de la bactérie dans l'arbre bronchique, sans signe d'infection direct (manifestations cliniques) ou indirect (anticorps sériques spécifiques). Puis des infections intermittentes apparaissent, avec des éradications transitoires du germe (supérieures à 6 mois) (6). Enfin, l'infection chronique se définit par une colonisation chronique (persistance du germe pendant au moins 6 mois, avec trois prélèvements positifs à au moins 1 mois d'intervalle +/- la présence d'anticorps) associée à des signes d'infection directs ou indirects (6).

La primo-colonisation de ce bacille gram négatif doit systématiquement être traitée par une antibiothérapie précoce dans le but de l'éradiquer et de retarder le passage à l'infection chronique (Tableau 4) (11). Les souches retrouvées sont généralement des souches non mucoïdes et sensibles aux antibiotiques habituels.

L'isolement d'une souche mucoïde de *Pseudomonas aeruginosa*, marque le passage à l'infection chronique, l'impossibilité d'éradiquer la bactérie et indique une dégradation rapide

de la fonction respiratoire (15). Ces souches sont capables de sécréter de l'alginate, un exopolysaccharide visqueux, qui majore la viscosité des sécrétions bronchiques et forme un biofilm. Celui-ci permet à la bactérie de persister en lui assurant une protection contre les défenses immunitaires et les antibiotiques et en lui fournissant un environnement propice à la croissance bactérienne (11).

La prise en charge de l'infection chronique se décompose en deux phases, avec le traitement des exacerbations aiguës pour améliorer l'état clinique des patients et le traitement d'entretien afin d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire (Tableau 4) (10). L'association synergique d'une bêta-lactamine (Ceftazidime, pipéracilline/tazobactam ou imipenem le plus souvent) et d'un aminoside permet d'éviter l'apparition de résistances (15).

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques à bactéricidie temps dépendante, administrées en perfusion continue ou à fréquence répétée. Les aminosides sont quant à eux des antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante, administrés selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) en dose unique journalière, afin d'obtenir un pic sérique permettant d'augmenter les concentrations tissulaires bronchiques, tout en limitant la toxicité grâce à un faible taux résiduel. La tobramycine et l'amikacine sont préférentiellement utilisés plutôt que la gentamicine pour des raisons de toxicité rénale et auditive accrues (6).

Le traitement d'entretien peut être réalisé par voie inhalée en alternative à la voie injectable, afin d'obtenir des concentrations locales plus élevées tout en limitant la toxicité systémique (Tableau 4). Cependant, les quantités d'antibiotiques arrivant au site de l'infection sont variables selon le patient et l'obstruction des voies aériennes par le mucus limite la pénétration de l'antibiotique. Des cures trimestrielles par voie intraveineuse peuvent être réalisées en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou si la voie IV apporte de meilleurs résultats.

Tableau 4. Antibiothérapie dirigée contre *Pseudomonas Aeruginosa* selon le stade de l'infection (6)

Traitement de la primo-colonisation et des infections intermittentes	Traitement des colonisations chroniques	
	Exacerbation	Antibioprophylaxie secondaire : traitement d'entretien
<p>Deux options : selon la clinique, les signes de gravités,...</p> <p>1. Bithérapie bactéricides IV : Bêta-lactamine et un aminoside pendant 14 jours minimum. Suivie ou non d'aérosols de colistine pendant 3 à 6 mois.</p> <p>2- Traitement inhalé : Tobramycine en monothérapie pendant 28 jours. Si échec, recours à la voie IV.</p>	<p>Bithérapie bactéricide injectable : bêta-lactamine et aminoside en IV pendant 14 à 21 jours.</p>	<p><u>Traitement prolongé par voie inhalé</u> : 28 jours de tobramycine, colistine ou aztréonam, un mois sur deux, afin d'éviter l'apparition de résistance.</p> <p><u>Cures systématiques IV trimestrielles</u> : Association bêta-lactamine + aminoside en IV pendant 14 jours.</p>

L'efficacité du traitement est essentiellement clinique et est difficile à apprécier à court terme. En cas de non régression des symptômes, un switch antibiotique peut être proposé. Au fil des cures, une résistance aux antibiotiques se dessine, rendant la stratégie thérapeutique de plus en plus complexe (11).

2.3. Particularités de l'antibiothérapie chez ces patients

L'antibiothérapie doit être adaptée aux paramètres pharmacocinétiques, qui sont modifiés chez ces patients. Le volume de distribution est majoré par une augmentation de la masse maigre et la demi-vie d'élimination est raccourcie par une augmentation de la clairance rénale et par des modifications du métabolisme hépatique (19). De plus, il est nécessaire d'obtenir des concentrations élevées in situ à cause de la difficulté de pénétration des antibiotiques au sein du mucus et des caractéristiques de ces bactéries (résistance aux antibiotiques, Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) élevée, présence d'un biofilm limitant l'accès des antibiotiques) (6). Les sociétés savantes recommandent une majoration de la durée de traitement ainsi que l'utilisation de doses élevées d'antibiotiques, souvent supérieures à celles mentionnées dans l'AMM des médicaments, avec des concentrations d'antibiotiques à administrer hors Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) (15). La conférence sur consensus de 19 novembre 2002 a exposé des recommandations en termes de posologie pour l'usage des antibiotiques chez ces patients (Tableau 5).

Tableau 5. Antibiotiques injectables anti-staphylococques et anti-pyocyaniques utilisés dans la mucoviscidose (15)

Cible	DCI Antibiotique	Posologie : enfants, adultes	Conformité à l'AMM
<i>Staphylococcus aureus</i>	Amoxicilline + acide clavulanique	Enfants : 200mg/Kg/j Adultes : 2 à 12 g/j Max 1200mg/j d'acide clavulanique et 200mg/injection	Conforme
	Linézolide (AMM si >18ans)	Adultes : 1200 mg/j	Conforme
	Oxacilline	300mg/Kg/j	Doses > à l'AMM
	Rifampicine	Enfants : 20 à 30mg/Kg/j Adultes : 20 mg/kg/j	Conforme
	Teicoplanine	20mg/Kg/j	Doses > à l'AMM
	Vancomycine	Enfants : 40mg/Kg/j Adultes : 2000 mg/j	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacine	Enfants : 20 à 30mg/Kg/j Adultes : 20 mg/kg/j Dose totale <1,5 g	Doses > à l'AMM
	Ciprofloxacine (AMM si âge > 5ans)	Enfants : 30mg/Kg/j Adultes : 400 à 1200 mg/j Maximum 1200 mg/j	Conforme
	Tobramycine	8 à 10mg/Kg/j, dose max 600mg	Doses > à l'AMM
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aztréonam	Adultes : 150-200mg/Kg/j Maximum 12 g/j	Doses > à l'AMM
	Ceftazidime	200-250mg/Kg/j Maximum 12 g/j	Doses > à l'AMM
	Colistine	0,1-0,15 MUI/kg/j	Doses > à l'AMM
	Imipenem	75 à 100mg/Kg/j Maximum 4 g/j	Conforme
	Meropenem	120 à 160mg/Kg/j Maximum 6 g/j	Conforme
	Pipéracilline ± Tazobactam AMM si âge > 12ans	Enfants : 300mg/Kg/j Adultes : 200mg/Kg/j	Conforme
	Ticarilline ± acide clavulanique	Enfants : 250mg/Kg/j Adultes : 400mg/Kg/j (max 15 g/j) Acide clavulanique : max 20mg/kg/j chez l'enfant et 1 200 mg/j chez l'adulte	Conforme

2.4. Intérêt de l'antibiothérapie ambulatoire dans la mucoviscidose

En 2018, plus de 2000 patients atteints de la mucoviscidose ont bénéficié d'une antibiothérapie injectable en France, en moyenne de 2.3 fois par an (5). En pratique ces cures antibiotiques peuvent être réalisées à l'hôpital ou à domicile, mais lorsque l'état du patient le permet, les soins à domicile sont à privilégier pour de multiples raisons.

D'un point de vue médical, la réalisation des cures en milieu ambulatoire permet de diminuer le risque d'infections nosocomiales et d'infections à germes multi résistants (6). La 1^{ère} cure ambulatoire réalisée dans le cadre de la mucoviscidose date de 1974 et leur efficacité est maintenant largement reconnue (20,21). Aussi, sur le plan psychosocial, les soins au domicile apportent une amélioration de la qualité de vie des patients en permettant aux patients de conserver une vie sociale, scolaire ou professionnelle (6). Enfin, d'un point de vue économique, la réalisation de la cure en milieu ambulatoire génère moins de coût que lors d'une hospitalisation complète.

En 2018, 70% des jours de cure antibiotiques (soit 49 000) ont été ainsi réalisées en milieu ambulatoire (5). Il est tout de même préférable d'effectuer la première cure en milieu hospitalier (obligatoire pour les enfants), afin de surveiller l'apparition d'effets indésirables et de permettre l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille.

Plusieurs types de dispositifs médicaux permettent de réaliser ces perfusions continues ou discontinues d'antibiotiques au domicile du patient.

3. La perfusion à domicile

L'évolution des dispositifs médicaux (DM) de perfusion permet de proposer un large choix pour l'administration des antibiotiques au domicile tout en assurant une sécurité optimale pour le patient.

3.1. Les critères à respecter

Le DM de perfusion doit être précis, fiable et simple d'utilisation. Les antibiotiques doivent être injectés de manière très précise, le débit doit donc être exact, constant et reproductible.

On distingue 3 catégories de DM de perfusion, les dispositifs à écoulement par gravité, les dispositifs de perfusion actifs utilisant une source d'énergie extérieure, et enfin les diffuseurs à membrane élastomérique.

3.2. Les dispositifs utilisant la gravité

Les dispositifs à écoulement par gravité utilisent le phénomène physique de gravité pour assurer la perfusion, en plaçant le liquide en hauteur (minimum 70cm) (2). C'est le moins cher et le plus simple d'utilisation, mais il possède une grande marge d'erreur (20 à 40%) du fait de l'instabilité de son débit et de l'imprécision de son réglage. Ils sont adaptés pour les perfusions de très courte durée (<1 heure), mais ne conviennent pas à l'usage ambulatoire car ils compliquent les déplacements du patient (2).

3.3. Les dispositifs de perfusions actifs

Les dispositifs de perfusion actifs sont des DM réutilisables, utilisant l'énergie électrique pour assurer le débit de perfusion. Ils sont composés des pousse-seringues et des pompes à perfusion (2). Ces dispositifs programmables sont généralement utilisés pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou nécessitant une durée d'administration maîtrisée.

- Pousse seringue

La perfusion par le pousse seringue est assurée par une pression exercée sur le piston de la seringue dont la vitesse dépend du débit programmé. Il permet de pousser séparément ou simultanément le piston d'une ou plusieurs seringues et l'obtention d'un débit d'une grande précision avec une marge d'erreur de 3%. Ce système de perfusion est donc d'un grand intérêt pour les molécules perfusées à faible débit. Il est cependant encombrant, ce qui limite l'autonomie du patient et il se destine aux petits volumes d'administration car la seringue ne peut pas contenir plus de 60mL (26).

- Pompe volumétrique

La pompe volumétrique utilise l'énergie fournie par un moteur pour assurer l'écoulement de la solution. Elle présente de nombreux avantages comme la présence d'alarme, la possibilité de réaliser des perfusions par bolus et des perfusions séquentielles, d'injecter de grands volumes, tout en gardant une grande précision dans le débit (marge d'erreur 5%) (2). Cependant, la pompe volumétrique classique est encombrante, ce qui rend compliqué son usage en milieu ambulatoire (2).

Des pompes volumétriques adaptées au milieu ambulatoire ont donc été développées. On retrouve les *Rhythmic evolution*® de Micrel Medical Device, *Automed*® de ACE Medical et *CADD-legacy*® de Smith Medical. Elles fonctionnent à l'aide de piles électriques. Une poche souple transparente à usage unique est préalablement remplie avec le médicament à administrer avant d'être introduite dans le boîtier. Son poids léger et sa petite taille permettent au patient de conserver sa mobilité et un filtre éliminateur d'air permet de supprimer les alarmes intempestives pour lui garantir un meilleur confort.

3.4. Les diffuseurs portables élastomériques

Il existe plusieurs types de diffuseurs portables, à pression négative, à ressort, chimiques ou à réservoir élastomérique, ces derniers étant les plus utilisés dans les pratiques actuelles. Pour la suite de ce travail, les données présentées seront réalisées avec les réservoir élastomérique (23).

Les diffuseurs portables élastomériques (DPE) agissent de manière autonome, sans source d'énergie extérieure. Leur fonctionnement repose sur l'action conjointe d'un réservoir (membrane élastomère sous forme de ballon) contenant la solution médicamenteuse et exerçant une pression sur celle-ci, et sur un régulateur de débit pré réglé non modifiable assurant la diffusion en continu de la solution (Figure 5) (24).

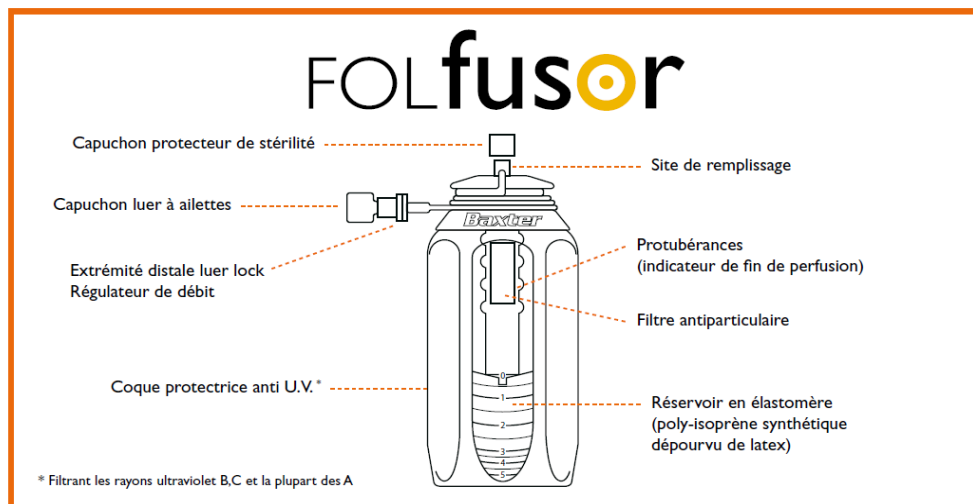


Figure 5. Schéma d'un diffuseur portable à coque rigide (modèle Baxter)

Ils peuvent être à coque rigide (*Folfusor*® de Baxter, *Autofuseur*® d'ACE medical, *Accufuser*® de Woo Young Medical) afin d'assurer une protection contre les chocs ou à

coque souple (*Easypump*® de BBraun, *Homepump*® de Halyard, *Smartez*® de EPIC) pour diminuer l'encombrement.

Ce DM externe de classe Iib a pour caractéristique d'être à usage unique, stérile et pyrogène et il doit répondre à certaines exigences réglementaires (24). En effet, selon la norme NF EN ISO 28620 internationale, il doit être composé des éléments suivants (25) :

- une source d'énergie autre que l'électricité
- un régulateur de débit : le débit moyen doit se situer à ± 15 % du débit nominal
- un réservoir étanche destiné à contenir la solution à administrer
- un filtre anti-particulaire avec une porosité $\leq 7 \mu\text{m}$.

Il doit également contenir un système anti reflux pour le remplissage (24).

Les DPE sont adaptés au milieu ambulatoire et apportent une réelle autonomie au patient, avec un faible poids, une petite taille et une simplicité d'utilisation. Ils se transportent accrochés à la ceinture, afin d'être discrets et de ne pas limiter la mobilité du patient (2). Une étude a d'ailleurs montré que l'acceptabilité des patients vis-à-vis des DPE était largement supérieure à celle des autres DM de perfusion (26).

Ils sont adaptés aux perfusions de courte ou longue durée, avec un large choix de volumes de remplissage et avec la possibilité d'utiliser de grands volumes (2). Cependant, ils sont non programmables et présentent un manque de précision au niveau de la durée de perfusion avec un écart de débit de $\pm 15\%$ toléré par la norme AFNOR. Certaines études démontrent même que cette marge d'erreur peut atteindre jusqu'à 40 % (27). Une analyse de 430 DPE a permis de démontrer que le débit ne correspondait pas à celui indiqué par le fabricant dans 34 à 47% des cas (28). Une étude japonaise réalisée en 2010 a démontré que cette variation de durée de perfusion était considérée comme peu sécurisante pour la majorité des patients (29).

Leur fonctionnement repose sur la loi de Poiseuille-Haggen, qui permet de calculer le débit d'une solution donnée à travers un capillaire et d'identifier les facteurs ayant une influence sur celui-ci (Figure 6) (24).

$$Q = \frac{\Delta P \times r^4 \times \pi}{8 \eta \times l}$$

Q : débit en mL/min
ΔP : différence de pression entre la sortie et l'entrée du tube en Pascal (Pa)
r : rayon du tube en cm
η : viscosité dynamique du liquide en Pa/min
l : longueur du tube en cm

Figure 6. Formule de la loi de Poiseuille-Haggen

De nombreux facteurs peuvent donc impacter le débit, comme la température et le choix du diluant qui peuvent modifier la viscosité, la pression atmosphérique, la distance entre le régulateur de débit et le réservoir, le volume de remplissage du réservoir et la variabilité intrinsèque du dispositif (24). Le débit est relativement stable dans le temps, sauf à la fin de la perfusion où il diminue rapidement car la force appliquée par l'élastomère dépend du volume restant (24).

Une étude réalisée au CHUGA (Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes) en 2015 sur la durée d'écoulement a permis de mettre en évidence 3 facteurs, qui auraient une réelle incidence sur la viscosité, influençant ainsi le débit et donc le temps de perfusion :

- le délai entre le remplissage du DPE et la perfusion de l'antibiotique
- le stockage des DPE au froid
- la concentration en antibiotique (30)





La réfrigération des solutions antibiotiques aurait un impact sur les propriétés rhéologiques intrinsèques du ballon élastomérique. La sortie des DPE à température ambiante (21°C) 12 heures avant la réalisation des mesures, ne permettrait pas de récupérer ces propriétés mécaniques (30). La température corporelle du patient peut également influencer le débit, avec une augmentation de ce dernier lorsque la température augmente. C'est pourquoi, les fabricants recommandent de placer le régulateur de débit au contact de la peau du patient, et de porter le réservoir et la tubulure à l'extérieur des vêtements. Il est également recommandé au patient d'éviter au maximum toute exposition à la chaleur et de ne pas placer le DPE sous les couvertures la nuit (26). L'étude démontre également que plus le délai est long entre le remplissage du DPE et la perfusion, plus la durée d'écoulement est allongée. Les propriétés élastiques du ballon semblent se détériorer avec une longue durée de stockage, environ 7 jours au réfrigérateur (30).

Les équipes soignantes ainsi que les patients doivent donc être informés d'un allongement possible de la durée de perfusion par rapport au temps annoncé par le fabricant et des différents facteurs pouvant entrer en compte.

3.5. Choix du DM de perfusion le plus adapté au milieu ambulatoire

Le choix du DM de perfusion dépend de plusieurs paramètres, comme sa précision de débit, la durée et le rythme d'administration souhaité, le volume de dilution, les données de stabilité physicochimique de la solution médicamenteuse dans le contenant, le mode de vie ou la préférence des patients (besoin d'autonomie, de mobilité...) ainsi que le coût du dispositif (Tableau 6) (26).

Tableau 6. Récapitulatifs des différents DM utilisés pour la perfusion (22,23)

DM de perfusion	Perfuseur par gravité	Pousse seringue	Pompe à perfusion ambulatoire	Diffuseur à membrane élastomérique
Visuel	 Référence 96108® BD Carefusion	 Benefusion SP5® Mindray	 RYTHMIC Evolution® Micrel Medical Devices	 Folfusor® Baxter
Précision du débit	20-40%	3%	5%	15%
Large choix de volume	++	--	-	+
Autonomie	--	-	+	++
Coûts	++	-	--	+

Les Pompes Volumétriques Ambulatoires (PVA) et les DPE semblent être les DM de perfusion les plus adaptés pour le milieu ambulatoire. Ils apportent une autonomie aux patients en les libérant des contraintes de mobilité des anciens systèmes de perfusion (26).

Une étude réalisée par des internes en pharmacie du CHUGA avait pour objectif de comparer ces deux DM de perfusion (31). Des critères techniques, écologiques, économiques ainsi que la satisfaction des IDE et les données de stabilité physico-chimique ont été étudiés. Les résultats de ce travail ont permis d'observer que les qualités techniques des PVA sont globalement supérieures à celles des DPE, notamment sur la précision de débit (+/-5% pour les pompes versus +/-15% pour les DPE) et l'absence d'influence des PVA aux variables externes (températures) (31). De nombreuses alarmes permettent également de sécuriser l'administration grâce à la détection d'anomalies (détection d'air, occlusion en aval...). Dans le domaine de la chimiothérapie intraveineuse, ce manque de précision des DPE peut

également s'avérer problématique. C'est pour cette raison que l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) du CHUGA a fait le choix en 2019 de remplacer les DPE par des pompes ambulatoires pour l'administration des chimiothérapies à domicile. Dans le cadre d'une utilisation par des patients du réseau EMERAA, l'amélioration de la précision de la durée de l'administration permettrait de réduire les inquiétudes des patients et d'optimiser les horaires de passages de l'Infirmier(ère) diplômé(e) d'état (IDE) libérale.

L'opinion des IDE a également été sollicitée et révèle une meilleure satisfaction avec l'utilisation des DPE, notamment en raison de pratiques plus anciennes avec ces dispositifs.

Au niveau de l'impact écologique, les DPE, qui sont des DM à usage unique, génèrent plus de déchets que la pompe ambulatoire avec une émission de gaz à effet de serre théorique 3.2 fois supérieure (31).

Enfin, au niveau ergonomique, les PVA ont un poids plus important, sont plus difficile à dissimuler sous les vêtements et leur dépendance en électricité perturbe les activités quotidiennes des patients et limite leur autonomie (22).

Une autre étude a permis de confirmer la préférence des patients pour les DPE par rapport aux PVA, avec un attrait supérieur pour chacun des 10 patients interrogés, principalement pour ces raisons ergonomiques (32).

D'un point de vue économique, les DPE sont également moins onéreux à l'achat que les PVA et ne nécessitent pas de coût de maintenance. Enfin, en ce qui concerne la pratique, les DPE exposent davantage les manipulateurs aux risques de TMS (troubles musculo-squelettiques), que les PVA.

Ainsi, malgré les inconvénients liés au débit, les DPE restent pour le moment à privilégier en ambulatoire dès lors que les conditions le permettent (2).

4. Préparation centralisée des antibiotiques injectables pour les patients atteints de la mucoviscidose au sein du réseau EMERAA

4.1. Organisation des soins en France avec la création des CRCM

Comme vu précédemment, le diagnostic précoce et les progrès thérapeutiques ont permis d'augmenter l'espérance de vie des patients atteints de la mucoviscidose (33). La réorganisation du système de soin est devenue une nécessité face à cette augmentation du nombre de patients adultes. La circulaire de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) du 22 octobre 2001 a permis de structurer la réorganisation de l'offre de soin à travers la création de Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), ayant pour objectif de coordonner la prise en charge multidisciplinaire des patients (6). Quarante-neuf CRCM ont ainsi vu le jour, dont 37 sont pédiatriques ou mixtes. Leurs missions sont multiples comme la confirmation et l'explication du diagnostic aux nouveaux patients, le choix de la stratégie thérapeutique, la coordination des soins et l'éducation thérapeutique (10).

Les hôpitaux accueillants les CRCM doivent être en mesure de fournir :

- une structure ouverte en continue afin d'assurer la continuité des soins (33)
- une équipe pluridisciplinaire composée d'au moins un médecin, un infirmier et un kinésithérapeute.
- un plateau technique permettant de réaliser les examens nécessaires à la prise en charge de ces patients.

La mise en place de ces CRCM a permis d'assurer la coordination des différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la mucoviscidose (médecin traitant et spécialisé, pharmaciens hospitaliers et officinaux, infirmiers libéraux, kinésithérapeutes, nutritionnistes, psychothérapeutes, microbiologistes, ...) (6). Cette

approche pluridisciplinaire est essentielle pour une prise en charge optimale des patients. Le suivi régulier effectué par les CRCM avec une consultation trimestrielle a également permis de généraliser le déploiement de la prise en charge ambulatoire des patients, permettant une diminution du nombre de séjours en hospitalisation (6).

4.2. Réseaux de soin : définition du réseau EMERAA et de leurs objectifs

La circulaire de 2001 fait également mention de réseaux de soins attachés aux CRCM. Le réseau EMERAA (Ensemble pour la prise en Charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne) est un réseau de santé ville-hôpital régional créé en 2004 (Figure 7). Il permet de regrouper les professionnels des 5 CRCM de la région, ainsi que les professionnels libéraux et les prestataires de service autour des patients et de leurs familles (34).

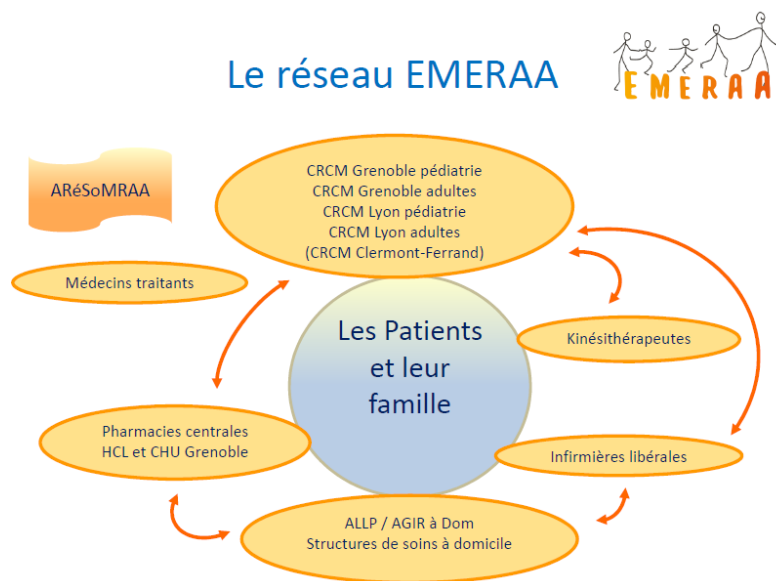


Figure 7. Organisation du réseau EMERAA (35)

Une harmonisation la prise en charge est effectuée au sein de toute la région, par l'utilisation de référentiels de soins rédigés sur la base des textes de consensus nationaux et internationaux et par la formation des professionnels de santé. L'objectif du réseau est d'améliorer la qualité de vie des patients ainsi que la qualité des soins tout en optimisant le

coût de prise en charge. En effet, le réseau privilégie le maintien à domicile des patients, avec la mise à disposition de diffuseurs d'antibiotiques prêts à l'emploi pour la réalisation des cures en ambulatoire.

4.3. Circuit de la prise en charge de l'antibiothérapie au domicile pour les patients du réseau EMERAA

Le réseau coordonne les différentes étapes de l'antibiothérapie au domicile : la prescription des cures antibiotiques, la préparation des diffuseurs et l'organisation de l'administration au domicile du patient.

4.3.1. Prescription par les médecins du CRCM

Les médecins du CRCM prescrivent les cures d'antibiotiques conformément aux recommandations. La prescription s'effectue sur un formulaire de perfusion à domicile (Annexe 1). Ils doivent préciser sur l'ordonnance la molécule, le dosage, le volume et le solvant de dilution, la durée et la vitesse de perfusion souhaitées. La moitié des antibiotiques est disponible en officine et l'autre moitié est rétrocédable ou réservée à l'usage hospitalier (Tableau 7).

Une cure type comprend une bithérapie de 14 à 21 jours associant les antibiotiques suivants :

- Tobramycine 500 mg en perfusion de 30 minutes une fois par jour dans un DPE Baxter SV200 (DM permettant une diffusion sur 30 min à 200 mL/h) pendant 5 à 7 jours.
- Ceftazidime 6 g, deux fois par jour en perfusion continu (DPE Baxter LV10 permettant une diffusion à 10mL/h sur 12h ou 24h) pendant 21 jours. En Pédiatrie, il est prescrit avec une dose de charge ou en perfusion discontinu sur 30min (SV200).

Les médicaments et posologies indiquées ci-dessus sont issus d'une extraction de données de l'ensemble des préparations réalisées par la PUI du CHUGA sur l'année 2020 et correspondent aux doses et associations de molécules les plus souvent prescrites.

Tableau 7. Modalités de dispensation des antibiotiques injectables utilisés dans la mucoviscidose

Officine	Rétrocession	Réserve hospitalière
Amoxicilline + acide clavulanique	Amikacine	Céfazoline
Aztréonam	Linézolide	Colistine
Cefepime	Teicoplanine	Pipéracilline
Ceftazidime	Temocilline	Ticarcilline acide clavulanique
Imipenem	Vancomycine	
Meropenem		
Oxacilline		
Pipéracilline Tazobactam		
Rifampicine		
Tobramycine		
Ciprofloxacine		

4.3.2. Préparation des antibiotiques injectables

En 2017, 5 696 jours de cures antibiotiques ont été réalisés en milieu ambulatoire au sein du réseau EMERAA (36).

Trois schémas de préparations coexistent et sont conditionnés à la stabilité de l'antibiotique (Figure 8) :

- Existence de données de stabilité physico-chimique de l'antibiotique dans un DPE ≥ 7 jours : préparation centralisée des antibiotiques en PUI

- Absence ou insuffisance de données de stabilité physico-chimique de l'antibiotique dans un DPE (< 7 jours) : préparation au domicile du patient par l'IDE
- Cure mixte : un antibiotique préparé par la pharmacie et un antibiotique préparé au domicile du patient.

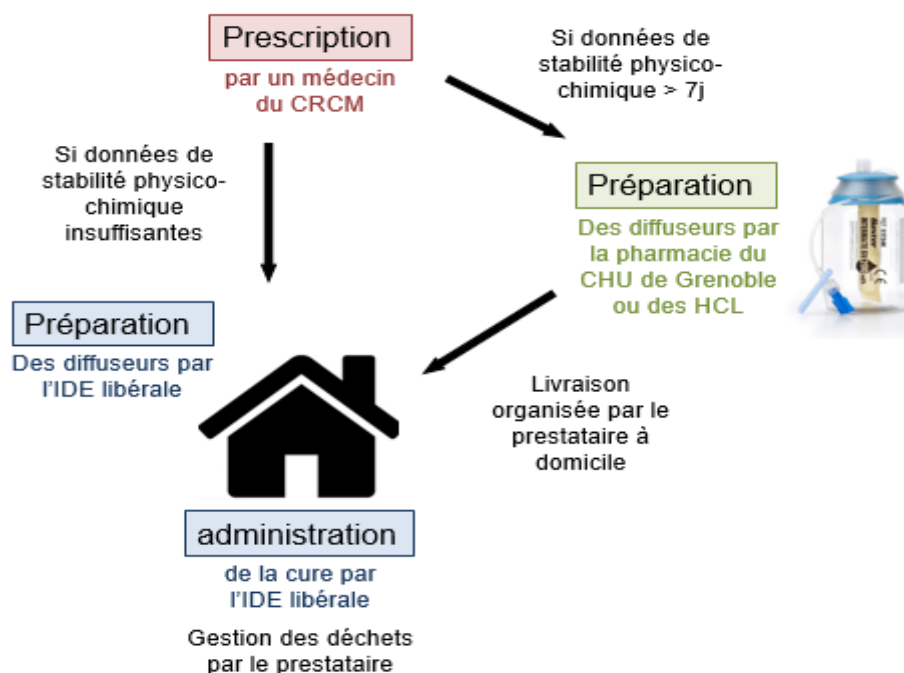


Figure 8. Présentation des différents circuits

- **Modèle 1 : préparation centralisée en PUI**

Lorsque les données de stabilité physico-chimique permettent une préparation centralisée de la cure antibiotique, le CRCM envoie l'ordonnance à la pharmacie hospitalière. Le pharmacien procède alors à sa validation (choix de l'antibiotique, dose, durée de perfusion et de la cure, choix du diffuseur...) et vérifie la faisabilité de la préparation. Un découpage des cures est effectué car les données de stabilité ne permettent pas de réaliser les préparations plus d'une semaine à l'avance. La préparation des antibiotiques est réalisée en série pour un patient donné, le jour prévu de la dispensation, dans des conditions optimales d'asepsie avec

l'utilisation d'une hotte à flux laminaire (HAFL) en zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe C. Ces préparations sont effectuées par les préparateurs en pharmacie hospitalière sous la responsabilité du pharmacien, conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) définies par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le mode opératoire et un exemple de fiche de fabrication du CHUGA sont présentés en Annexe 2.

Une fois la préparation terminée, les diffuseurs pré-remplis sont conditionnés individuellement dans des sachets stériles thermo scellés afin de garantir la protection de la préparation. Ils sont ensuite libérés par le pharmacien, après une vérification de leur conformité (adéquation entre la prescription et l'étiquette, intégrité de l'emballage, nombre et poids des diffuseurs, couleur et homogénéité de la solution). Lors de la dispensation au transporteur, les diffuseurs sont mis dans une glacière au nom du patient avec des blocs réfrigérés, puis ils sont acheminés jusqu'au domicile du patient.

- **Modèle 2 : préparation au domicile du patient**

Lorsque les données de stabilité physicochimique ne permettent pas cette préparation centralisée de la cure antibiotique, l'infirmier libéral réalise les préparations directement au domicile du patient, sur une surface de travail propre et dégagée, juste avant l'administration. La formation des IDE ainsi que la livraison des antibiotiques et du matériel nécessaire à la perfusion sont assurés par le prestataire de service. La stabilité physico-chimique des préparations est préalablement vérifiée par l'infirmière coordinatrice.

4.3.3. Administration au domicile du patient

L'IDE libéral se rend au domicile du patient les jours d'administration pour brancher les DPE sur l'accès veineux du patient. Il vérifie préalablement l'intégrité du sachet assurant la protection de la préparation. Il effectue la purge de la tubulure du diffuseur, puisque celle-ci n'est pas réalisée à l'avance à cause du risque de précipitation des antibiotiques dans la tubulure. Il procède ensuite à une administration successive des antibiotiques, en rinçant systématiquement la voie d'abord entre chaque antibiotique.

Le 1^{er} modèle nécessite la collaboration des patients, qui doivent sortir les diffuseurs du frigo environ 2h avant la perfusion pour une remise à température ambiante avant l'administration.

Lors du second modèle, les antibiotiques sont administrés juste après la préparation.

4.3.4. Gestion des déchets

Le prestataire de santé assure également la logistique des DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux), avec la mise à disposition au domicile du patient d'un container pour les déchets mous et de boîtes jette aiguille pour les déchets perforants, coupants ou tranchants.

4.4. Modèle de financement de la préparation centralisée d'antibiotiques pour le réseau EMERAA

4.4.1. Modalités de remboursement

Le financement de l'activité repose sur un accord avec la caisse d'assurance maladie pour la rétrocession des préparations réalisées par la PUI. En effet, lors de la mise en place de

l'activité, les deux centres ont bénéficié d'une entente préalable avec la sécurité sociale dans le cadre du réseau EMERAA. Chaque année, une grille de tarification du coût de préparation est établi en tenant compte des mises à jour des prix des matières premières, des consommables, etc... Cette grille est ensuite adressée pour validation aux pharmaciens conseils de la sécurité sociale du département. Ce calcul de coût n'est cependant pas harmonisé entre les deux centres.

Dans le cadre de ce travail de thèse, un nouveau mode de calcul de coût de préparation a été établi au CHUGA par une méthode en coût complet permettant d'obtenir un prix le plus juste possible et également de tenir compte des variabilités annuelles de production.

4.4.2. *Méthode de calcul de coût*

La méthode de coût utilise une étude micro-costing des dépenses liées à la production de ces préparations sur les prestations réalisées en année N-1. La technique d'analyse des coûts est celle en coût complet qui comptabilise à la fois les coûts fixes et les coûts variables pour l'établissement de santé. Le périmètre étudié intègre les étapes suivantes : commande et réception de la matière première, analyse et validation d'ordonnance, préparation des diffuseurs, contrôle microbiologique et libération de la préparation. Le coût de préparation correspondant à une session de travail sera donc déterminé en définissant d'une part les coûts fixes de production puis en ajoutant le coût variable en matière première, qui peut évoluer selon l'antibiotique et la dose prescrite. Une session de travail correspond à une demi-cure ou à un tiers de cure selon la durée de celle-ci (14 ou 21 jours). Quel que soit le nombre de diffuseurs préparés par cure, le coût fixe de production sera le même. Enfin, le prix du conditionnement n'est pas inclus dans le calcul de coût car le DPE est fourni par le prestataire de santé.

Le recueil des coûts de production a été réalisé sur une période de 2 mois correspondant à la réalisation de 18 sessions de travail. Lors de ce recueil, les consommables tels que solvants, matériels nécessaires à la préparation, au nettoyage, la tenue du personnel ont été recensés. Le temps en effectif préparateur et pharmacien a été chronométré. La durée d'amortissement de chaque équipement a été prise en compte dans le coût des équipements. Les coûts d'entretien et de fonctionnement des locaux ainsi que les charges indirectes ont été calculés pour l'ensemble de l'unité de production du centre. Une affectation de 10 % de ces derniers coûts a été attribuée à cette activité. L'ensemble de ces coûts de production est divisé par le nombre de sessions réalisées sur l'année précédente soit 87 pour l'année 2020.

4.4.3. *Résultats du calcul de coût fixe de production*

Le détail des coûts est présenté dans le Tableau 8. Les coûts cités sont des coûts réels transmis par la direction des affaires financières de l'établissement. En l'absence de données spécifiques, les coûts cités sont hors taxes. Les coûts liés aux ressources humaines totalisent à eux seuls 70% du coût total, alors que les équipements et consommables n'en représentent que 17%. Les coûts associés aux solvants, aux contrôles et aux charges indirectes sont les moins impactant et ne génèrent à eux trois que 1.1% du coût global.

Tableau 8. Grille utilisée pour déterminer le coût de production d'une session de travail

Coûts réel de production	Détails	Prix en €
Coût réel en matière première (hors antibiotique)	<i>Solvant</i>	1.40
Coût réel des consommables		36.28
Coût du matériel	<i>Aiguille, prise d'air, compresses non stériles, cupule, champ, seringues, sachets plastiques transparents stériles, essuies mains stériles</i>	6.87
Coût des DM nécessaire au fonctionnement de la pompe	<i>Spike, tubulure</i>	15.86
Coût de la tenue du personnel	<i>Pyjamas non stériles, sarrau non stérile, casaque stérile, cagoule, charlotte, gants stériles et non stériles, masque de chirurgie à lacette, masque de soin à élastique.</i>	10.96
Coût lié à la prise en charge des déchets	<i>Conteneur DASRI, boîte jette aiguille, sac plastique</i>	0.89
Coût des DAE	<i>Détergent désinfectant, lavette à usage unique, gel hydro alcoolique, alcool 70%, alcool bleu pédiatrique</i>	1.70
Coût réel du contrôle in process	<i>Géloses</i>	2.18
Coût réel divers		52.30
Coût du ménage		36.28
Coût ponctuels	<i>Travaux, budget qualité de vie au travail</i>	3.06
Coût papeterie	<i>Etiquette de traçabilité, feuille de papier A4, surligneur, cartouche imprimante</i>	3.46
Coût de la structure, équipement	<i>Coût d'entretien des hottes/Centrale de Traitement d'Air, bouillon de culture, tenue stériles, coût entretien filtres</i>	14.32
Coût réel des ressources humaines	<i>Préparateur, pharmacien, interne</i>	312.95
Coût réel de l'équipement	<i>Balance, hotte à flux laminaire, pompe baxa repeater, thermosoudeuse</i>	37.59
Coût réel des charges indirectes	<i>Eau, électricité</i>	1.25
Coût total € Hors TVA		557.71 €

4.4.4. Exemple d'un coût total d'une cure d'antibiotique

Pour obtenir le coût complet de la cure préparée, les coûts d'antibiotiques consommés pour la session sont ajoutés au prix de production et les 3 sessions de travail correspondant aux 21 jours de traitements sont additionnées (Tableau 9). L'exemple choisi est celui de la cure type exposée précédemment : Ceftriaxone pendant 21 jours et Tobramycine pendant 7 jours.

Lors de la première session de travail, 21 diffuseurs sont préparés :

- 14 diffuseurs de Ceftriaxone à la dose de 6g, soit 2 diffuseurs par jour
- 7 diffuseurs de Tobramycine à la dose de 500mg une fois par jour

La prescription de Tobramycine étant de 7 jours, les deux sessions de travail suivantes ne comprendront que des diffuseurs de Ceftriaxone.

Tableau 9. Grille utilisée pour déterminer le coût de production d'une cure complète

Cure complète	Coût production €	Coût d'antibiotiques en €	Coût total de la session en €	Coût après ajout de la TVA
Semaine 1	557.71 €	14 diffuseurs de Ceftriaxone : 52.5 € 7 diffuseurs de Tobramycine : 73.15 €	683.36 €	697.71€
Semaine 2	557.71 €	14 diffuseurs de Ceftriaxone : 52.5 €	610.21 €	623.02 €
Semaine 3	557.71 €	14 diffuseurs de Ceftriaxone : 52.5 €	610.21 €	623.02 €
<u>Coût total de la cure</u> : 42 diffuseurs de Ceftriaxone + 7 diffuseurs de Tobramycine			1903.78 €	1943.75 €

Ainsi, après l'ajout d'une TVA finale de 2,1%, le coût total de la première session est de 697.71€, alors que pour les deux sessions suivantes il s'élève à 623,02€ (37). Le coût global de cette cure type sur 21 jours est donc de 1943,75€. Du point de vue de la sécurité sociale, le

prix total d'une cure s'élève à 1965.75€ après l'ajout d'une marge 22€ liée à la ligne de rétrocession.

5. Enjeux de la réalisation de ces préparations d'antibiotiques injectables en pharmacie hospitalière pour le milieu ambulatoire

La réalisation de préparations prêtes à l'emploi pour le milieu ambulatoire permet de sécuriser le processus de préparation en garantissant la qualité microbiologique de la préparation jusqu'à l'administration au patient (34). Cependant, leur intérêt ne s'arrête pas là.

5.1. Impact de cette activité pharmaceutique sur la sécurisation du circuit médicamenteux

La préparation et l'administration d'antibiotiques injectables constituent un circuit à risque iatrogène avec plusieurs phases critiques. Contrairement à l'antibiothérapie en milieu hospitalier qui bénéficie d'une surveillance médicale accrue, l'antibiothérapie ambulatoire est exposée à davantage de risques écologiques ou d'échecs thérapeutiques (erreur de posologie, instabilité physico-chimique de la préparation...) en échappant au système de contrôle hospitalier (2,26).

La centralisation des préparations d'antibiotiques injectables ne se réduit pas à la fabrication de médicaments prêts à l'emploi, mais inclut les étapes de validation pharmaceutique de la prescription et de la faisabilité de la préparation, de contrôles qualité, de libération et de dispensation pharmaceutique (38). La réalisation de ces préparations en pharmacie hospitalière apporte donc une sécurisation du circuit médicamenteux grâce à de multiples points de contrôles pharmaceutiques (Figure 9).

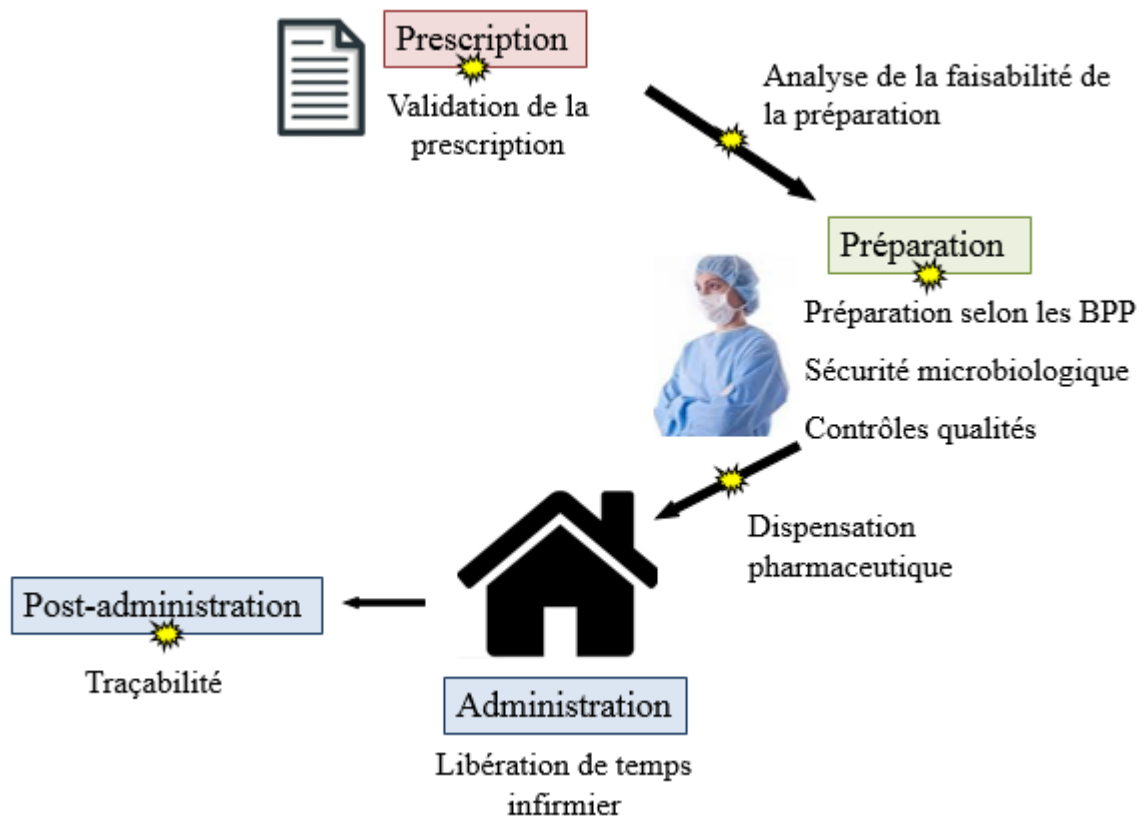


Figure 9. Points de contrôles pharmaceutiques apportés par la centralisation des préparations d'antibiotiques injectables en PUI

Validation pharmaceutique de la prescription : Les anti-infectieux constituent la classe médicamenteuse avec le plus fort taux d'erreurs médicamenteuses (38.7%) (39). En 2017, une analyse de 114 prescriptions d'antibiotiques IV pour le milieu ambulatoire a mis en évidence un mésusage de l'antibiotique dans 27% des cas, avec de nombreuses erreurs de posologie, ainsi qu'un manque d'optimisation des paramètres Pk/Pd (pharmacocinétique/pharmacodynamique) dans 93% des cas (2). Ce temps d'analyse pharmaceutique de la prescription pourrait donc permettre au pharmacien de jouer pleinement son rôle dans la sécurisation du circuit médicamenteux, en veillant notamment au bon usage

des antibiotiques et en détectant de potentielles erreurs de prescription ou interactions médicamenteuses.

Analyse de la faisabilité de la préparation : Les causes d'échecs d'un traitement antibiotique sont multiples, avec notamment le non-respect de leurs propriétés physico-chimiques pouvant être responsable de l'inactivation de l'antibiotique (2). La vérification de la faisabilité de la préparation par le pharmacien selon les données bibliographiques de compatibilité et de stabilité physicochimique de l'antibiotique contribue ainsi à la sécurisation du circuit (22).

Sécurisation du processus de préparation : La réalisation de préparations en milieu aseptique répondant aux contraintes d'assurances qualité quant au respect des BPP, garantie une sécurité pour le patient en augmentant la qualité microbiologique et physico-chimique du produit fini (40). La préparation des antibiotiques étant réalisée dans une zone protégée, la protection de l'environnement et des manipulateurs est également assurée. De plus, la centralisation des préparations permet de réduire le risque d'erreur liée à l'interruption de tâche, que l'on peut observer lorsque la préparation est réalisée au domicile du patient (34). Enfin, l'utilisation d'automates comme la pompe péristaltique permet de diminuer le risque d'erreur ou d'imprécision liée à la manipulation (17,41).

Contrôles du produit fini : Les contrôles qualités (poids, concentration, stérilité...) effectués sur le produit fini permettent de garantir la qualité et la conformité de la préparation réalisée.

Dispensation pharmaceutique : Cette étape comprend la vérification de l'adéquation entre la prescription, la fiche de fabrication et la préparation. Elle permet d'appliquer la règle des 5B recommandée par la HAS : « *administrer le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment, au Bon patient* » (42).

Traçabilité : La centralisation de ces préparations respecte un système d'assurance qualité avec notamment la traçabilité des préparations, par le remplissage d'un ordonnancier qui sera conservé pendant 10ans, par la retranscription des numéros de lot et dates de péremption des antibiotiques et solvants utilisés sur la fiche de fabrication et par l'étiquetage nominatif de chaque diffuseur comprenant les mentions légales de l'ordonnance (17).

5.2. Intérêt économique de cette activité pharmaceutique

La réalisation de ces préparations en pharmacie hospitalière présente également un intérêt économique. Une étude réalisée par la Pharmacie Centrale (PC) des HCL (Hospices Civiles de Lyon) en 2013, a démontré que l'ensemble des préparations d'antibiotiques injectables réalisées sur l'année par la pharmacie hospitalière permettait de générer une réduction du coût annuel pour la sécurité sociale de 247 515€ (43). Une seconde étude réalisée en 2019 (Tableau 10), met toujours en évidence cette économie générée pour la sécurité sociale (SS) qui s'élève à 348,55€ par cure antibiotique (soit 11% du coût pris en charge par la SS) et révélait cette fois-ci une économie de 310€ par cure pour le prestataire (soit 30% du coût pour le prestataire) (44).

Tableau 10. Economie réalisée par la centralisation des préparations antibiotiques en pharmacie hospitalière dans le cadre du réseau EMERAA (44)

Coût généré par la cure	Evolution de ce coût lors de la centralisation des préparations	Commentaires
<i>Coût pour la sécurité sociale</i>		
Coût médicaments et solvants	↓	Négociation des prix par les hôpitaux auprès des laboratoires
Coût infirmier	=	
<i>Coût pour le prestataire</i>		
Coût matériel	↓	Optimisation de la quantité de consommables utilisée
Coût élimination des déchets	=	
Coût du transport	↗	Remboursé par le réseau EMERAA

Plusieurs raisons permettent d'expliquer ces gains économiques. Lorsque la préparation est réalisée au domicile du patient, dans des conditions d'asepsie non contrôlée, la solution antibiotique est préparée de manière extemporanée, soit juste avant l'administration (22). En réalisant les préparations de façon centralisée en milieu aseptique, celles-ci sont réalisées d'emblée pour 7 jours de traitements, permettant l'optimisation du temps de préparation ainsi que des consommables utilisés (matériels, solvants et antibiotiques) (41). Enfin, une grande partie de cette économie réside dans le prix d'achat des antibiotiques, grâce à une négociation de prix effectuée par les hôpitaux auprès des laboratoires (17,41,43).

5.3. Impact organisationnel

En 2017, la PC des HCL a réalisé une enquête sur le ressenti des infirmiers libéraux du réseau EMERAA, concernant la préparation centralisée des cures d'antibiotiques en PUI. La majorité des IDE interrogés considèrent que la centralisation de ces préparations a un impact positif ou très positif sur la qualité de prise en charge des patients ainsi que sur la sécurisation des soins (41). Les résultats révèlent également une amélioration du niveau de confiance des infirmiers sur la détection d'erreur de prescription ainsi qu'un gain de temps pour l'éducation thérapeutique du patient (41). En effet, la fourniture de diffuseurs prêts à l'emploi permet d'alléger la charge de travail de l'infirmier, lui libérant ainsi du temps pour se consacrer à ses autres missions, tels que le soin et l'éducation thérapeutique du patient (17).

L'enquête révèle également un impact positif sur l'acceptabilité des patients au niveau de leur antibiothérapie et sur leur autonomie (41). Le temps soignant est réduit au domicile du patient, apportant une meilleure qualité de vie à ce dernier.

Cette expérience en Rhône-Alpes Auvergne autour de la mucoviscidose démontre que cette activité pharmaceutique a pleinement sa place dans le parcours ambulatoire des patients. Ce parcours de soins répond au cadre actuel de l'article 51, né de la loi de financement de la Sécurité sociale 2018 permettant de consolider le lien ville-hôpital. Le fonctionnement et la pérennité de ce modèle de réseau repose sur des collaborations multidisciplinaires, sur une organisation autour des IDE de coordination, sur un système de financement établi, et pour une pathologie qui nécessite une antibiothérapie de longue durée chez des patients toujours plus demandeur d'autonomie.

En 2015, une enquête réalisée auprès de pharmaciens hospitaliers impliqués dans la prise en charge de la mucoviscidose a cependant mis en évidence le faible développement de cette

activité de préparation au sein des établissements hospitaliers français. Un des freins était le manque de lignes directrices pour la mise en place de cette activité (45). Ce constat soulève plusieurs problématiques : quels sont les moyens nécessaires pour instaurer une telle activité au sein d'une PUI ? Existe-t-il d'autres indications que la mucoviscidose pour lesquels les PUI réalisent des préparations stériles d'antibiotiques ? Quels autres établissements participent à cette activité de préparation ?

Partie II

Etat des lieux des préparations stériles d'antibiotiques injectables dans les établissements hospitaliers français et suisses francophones

Description des activités de préparations et des organisations actuelles

La centralisation des préparations en milieu stérile est une obligation réglementaire pour les produits cytotoxiques, contrairement aux antibiotiques injectables, dont les préparations sont bien moins décrites dans la littérature et peu connue des praticiens.

Un état des lieux des pratiques de préparation centralisée d'antibiotiques au sein des hôpitaux français et suisses francophones a donc été réalisé afin de décrire les activités de préparations mises en place, de comprendre les organisations et d'identifier les limites à son développement ainsi que les capacités d'évolution de ces pratiques.

1. Matériels et méthodes

L'état des lieux a été réalisé auprès des centres hospitaliers français et suisses francophones. Cinquante-trois centres ont été contactés dont 30 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) français, 21 Centres Hospitaliers (CH) français et 2 CHU suisses francophones.

Cette étude prospective et descriptive a été réalisée en deux étapes :

- Dans un premier temps, l'ensemble des centres a été contacté pour répondre à un sondage permettant d'identifier d'une part les centres réalisant ce type de préparation et d'autre part, les raisons de non réalisation de ce type d'activité au sein des pharmacies hospitalières.
- Dans un deuxième temps, l'enquête a été menée au cours d'un entretien téléphonique, par un auditeur unique à l'aide d'un questionnaire, avec les pharmaciens référents des UFPS des centres réalisant ces préparations. Le questionnaire était composé de 21 questions, majoritairement ouvertes (Tableau 11).

Tableau 11. Questionnaire utilisé pour le recueil de données

<p>Type de préparations réalisées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation magistrale (PM) ou hospitalière (PH) - Indication et antibiotiques concernés par ces préparations - DM de perfusion utilisé - Modalités de conservation des préparations - Raisons pour lesquels les autres antibiotiques ne sont pas concernés par ces préparations
<p>Activité de préparation aseptique d'antibiotiques injectables</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Date de mise en place de l'activité au sein du centre - Volume annuel de préparations - Informatisation des fiches de fabrications et des étiquettes - Contrôles qualités effectués sur les préparations - Eventuelles difficultés rencontrées avec cette activité
<p>Moyens matériels utilisés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Laboratoire dédié ou non - Procédés de préparations de médicaments stériles - Types d'équipements utilisés pour le maintien de la stérilité - Classe de la ZAC - Utilisation d'automates
<p>Moyens humains nécessaires au fonctionnement de l'activité</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ressources humaines affiliées à cette activité de préparation - Temps mis pour la réalisation d'une préparation - Formation des préparateurs en pharmacie
<p>Moyens financiers</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Coût d'une préparation - Modalités de facturation de ces préparations - Impact économique de ces préparations sur l'établissement

2. Résultats

Sur les 53 centres contactés, 35 centres hospitaliers ont participé au sondage, dont 25 CHU. Parmi les centres ayant répondu à l'enquête, seulement 6 établissements français et 1 établissement suisse réalisent des préparations stériles d'antibiotiques injectables.

L'illustration suivante présente la répartition des CHU réalisant ces préparations sur le territoire français et suisse francophone.

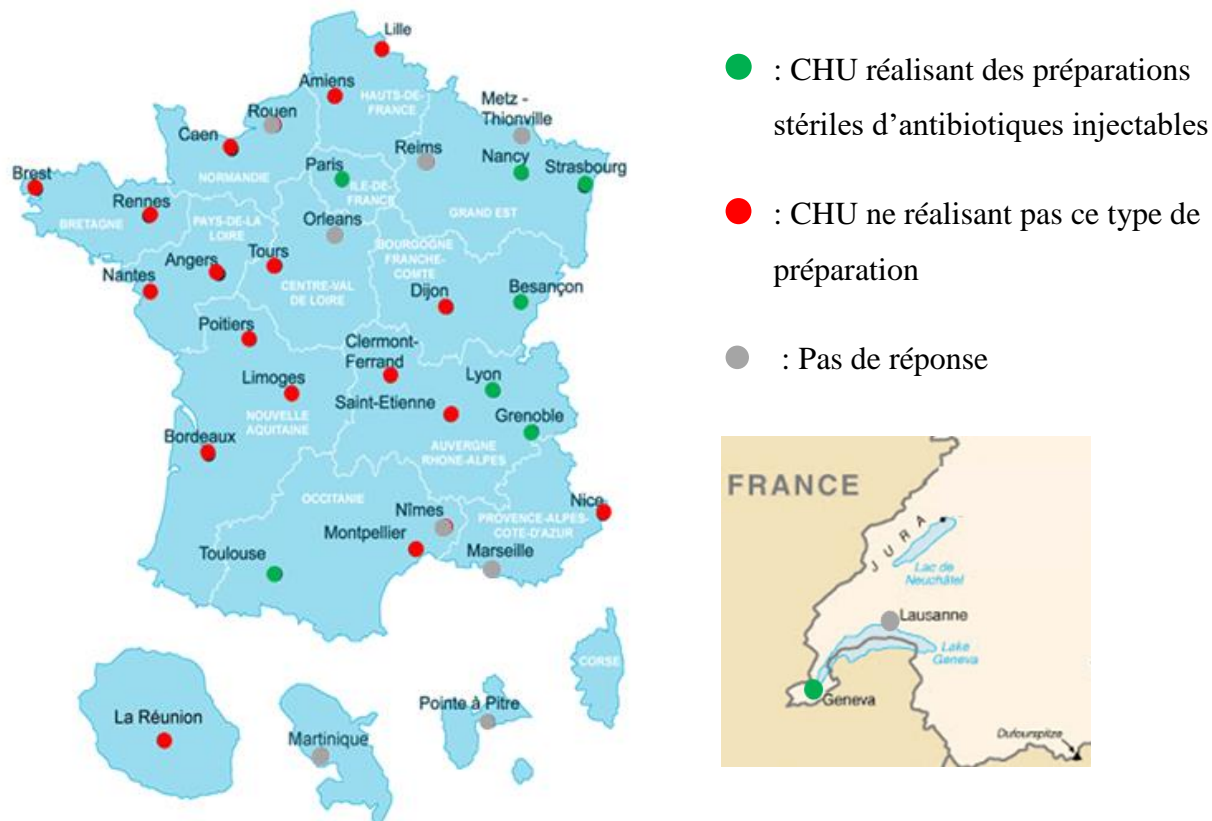


Figure 10. Répartition des CHU français et suisses francophones réalisant des préparations d'antibiotiques injectables

2.1. Le retour des centres ne réalisant pas de préparations stériles d'antibiotiques

Sur l'ensemble des centres interrogés, 28 centres ne réalisent pas ce type de préparations. Les raisons évoquées abordent plusieurs aspects de la mise en place d'une nouvelle activité de préparation : aspect clinique (52%), organisationnel (24%), technique (13%) et économique (8%) (Figure 11). Certains centres ont notamment évoqué plusieurs arguments.

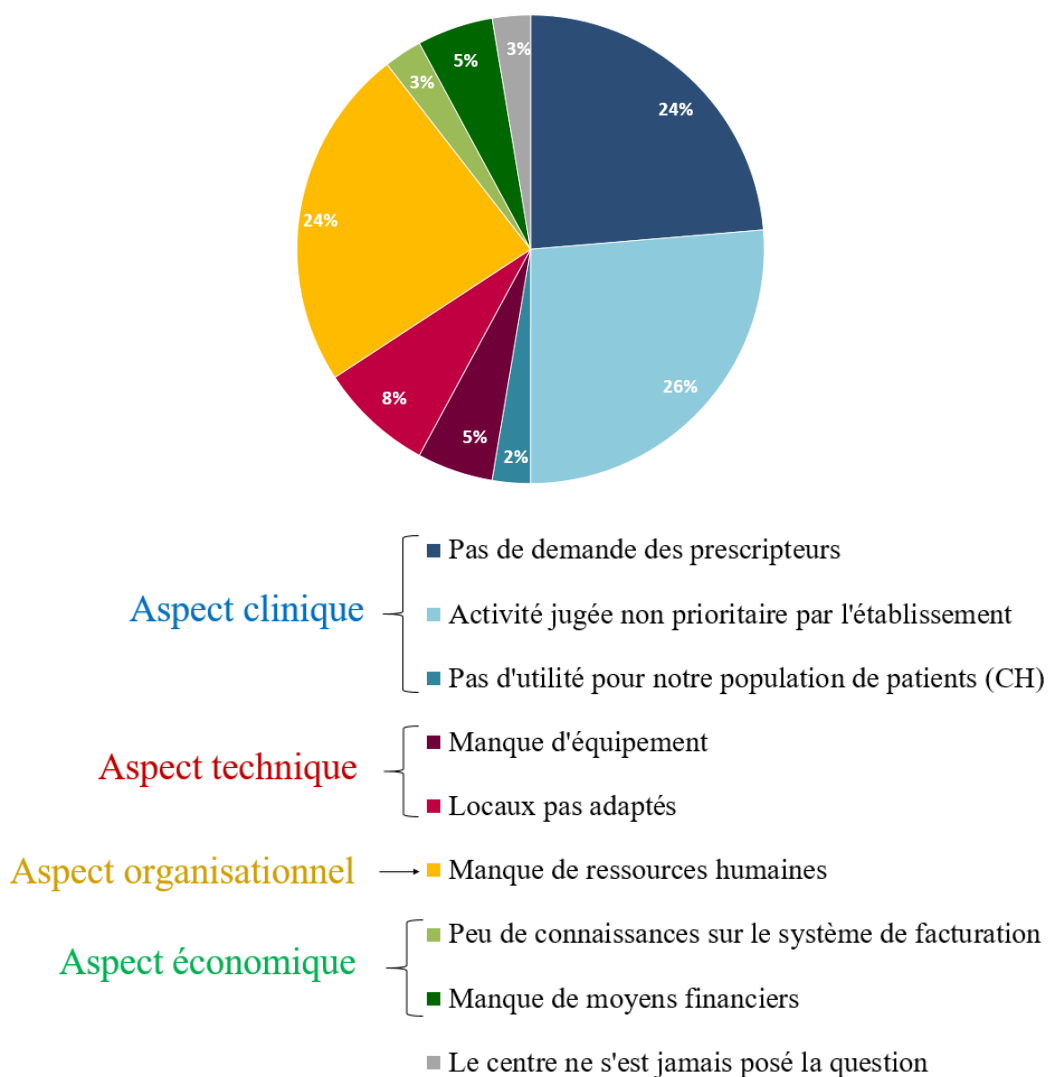


Figure 11. Arguments évoqués par les pharmaciens hospitaliers des centres ne réalisant pas ce type de préparations

Les pharmaciens de ces structures ont montré un intérêt pour cette activité (84%) et souhaité avoir un retour à ce sujet. Certains centres souhaiteraient mettre en place ces activités au sein de leur pharmacie (65%). Deux centres ont en effet rapporté avoir déjà réalisé une étude de faisabilité pour la mise en place de cette activité.

2.2. Description des activités hospitalières de préparations d'antibiotiques injectables

Pour les 8 pharmacies réalisant ce type de préparations, un descriptif des préparations centralisées d'antibiotiques injectables est récapitulé dans le Tableau 12.

▪ *Activité*

Cette activité de préparation s'est globalement développée sur 20 ans au sein du territoire (entre 1995 et 2015). Le volume moyen d'activité est de 4050 préparations annuelles par centre, mais il est très variable selon les structures et le type de préparations réalisées.

▪ *Les types de préparations*

Les préparations destinées aux patients hospitalisés (67% des cas) sont majoritairement des préparations hospitalières (PH), réalisée à l'avance et en petite séries pour un ou plusieurs patients. Les préparations réalisées pour le milieu ambulatoire sont quant à elles principalement des préparations magistrales (PM).

▪ *Indications*

Les indications retrouvées sont multiples, allant de la mucoviscidose à la colonisation des voies veineuses centrales, en passant par la prophylaxie post-chirurgie du glaucome. La mucoviscidose est l'indication la plus représentée pour le milieu ambulatoire, avec 2 centres réalisant ces préparations rien qu'au niveau de la région Rhône-Alpes Auvergne ainsi qu'un centre en suisse francophone.

▪ *La population cible*

Les populations cibles sont principalement la pédiatrie (46%), suivi de la population adultes (36%) et enfin celle des nouveau-nés (18%).

- ***Les antibiotiques préparés***

Les antibiotiques concernés appartiennent généralement à la famille des bêta-lactamines (Céphalosporine de 3^{ème} génération et pipéracilline-tazobactam), des aminosides (amikacine, gentamicine et tobramycine) ou des glycopeptides (vancomycine et teicoplanine).

- ***Les conditionnements***

Les préparations sont conditionnées majoritairement dans des seringues lorsqu'elles sont destinées aux patients hospitalisés, et dans des diffuseurs portables pour le milieu ambulatoire grâce à l'autonomie qu'ils apportent au patient.

- ***Modalités de conservation***

La durée de conservation des préparations est variable selon les centres, allant d'une utilisation immédiate à une conservation sur plus de 6 mois. Les modalités de conservations sont cependant similaires, avec un stockage au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C. La conservation au congélateur est effectuée au sein d'un seul centre.

Tableau 12. Synthèse des préparations stériles d'antibiotiques injectables réalisées dans les centres hospitaliers français et suisses

Préparation magistrale (PM) ; Préparation hospitalière (PH) ; Voie Veineuse Centrale

Nom du centre	Type de préparation		Mise en place de l'activité	Antibiotiques concernés	Indication	Types de patients	Conditionnement	Activité annuelle (nombre de préparations)	Destination	Conservation des préparations	Contrôles qualités effectués
	PM	PH									
Hôpital Beaujon (APHP)	X	X	2008	Amikacine, daptomycine, gentamicine, teicoplanine, vancomycine	Colonisation des VVC (patients sous nutrition parentérale ou en oncologie).	Adultes	seringues de 2 ml	En 2019 : - hospitalières : 5651 - magistrales = 285	Usage hospitalier et ambulatoire	Au frigo entre 2 – 8 °C PH : 7 semaines PM : 1 mois	Contrôle visuel, dosage de la concentration et contrôle de la stérilité
CHU Besançon	X		2000	Amikacine, Clindamycine	injection intravitréenne d'antibiotique post chirurgie du glaucome	Adultes	seringue à tuberculine 1mL	20	Usage intrahospitalier	Utilisation immédiate	Double contrôle visuel
		X		Cefuroxime				2500		1 semaine au frigo entre 2 – 8 °C	
CHU Grenoble	X		2005	Aztréonam, Cefazoline, Cefepime, Ceftazidime, Pipéracilline-Tazobactam, tobramycine.	Mucoviscidose	Adultes et enfants	Diffuseurs portables	Environ 1200 (en diminution)	Usage Ambulatoire	1 semaine au frigo entre 2 – 8 °C	Contrôle visuel, pesée, contrôles microbiologies de l'environnement (géluses)
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)	X		2017	Ceftazidime Pipéracilline-Tazobactam	Mucoviscidose Pour les perfusions de >24h	Enfants de tout âge	Diffuseurs portables	20 -30 (en augmentation)	Usage intrahospitalier	Dépend de la molécule (données stabilis)	<u>Diffuseur</u> : double contrôle visuel
		X	2010	Vancomycine	Infections pédiatriques	Enfants	seringue	1000 à 1500		Données étude interne + 6 mois au frigo entre 2 – 8 °C	Seringue : contrôle visuel, dosage, contrôle du pH, de l'osmolarité, comptage particulière de la stérilité, endotoxine.
CHU Lyon	X		1995	Amikacine, Aztreonam, Cefepime, Ceftazidime, Piperacilline/Tazobactam (en discontinu), Tobramycine, Oxacilline.	Mucoviscidose	Adultes et enfants	Diffuseurs portables	Environ 10 000/an, (en diminution : 7000 en 2020)	Usage Ambulatoire	1 semaine au frigo entre 2 – 8 °C	Contrôle visuel, pesée
CHU de Nancy	- Non renseigné -		2003	Amikacine Cefotaxime, Vancomycine	Infections patients de la néonatalogie	Nouveaux-nés	Seringue de 10 ou 20mL	2400	Usage intrahospitalier	Frigo	Contrôle visuel, dosage par le laboratoire de contrôle
CHU Strasbourg		X	2011	Amikacine 7.5 mg/ml Céfotaxime 50 mg/ml Vancomycine 5 mg/ml	infections en réanimation néonatale	Nouveaux-nés prématurés	seringue	12 000	Usage intrahospitalier	2 mois (frigo ou congélateur)	Contrôle visuel, physico-chimique et de la stérilité
CHU Toulouse	X		2015	Linézolide	Infections pédiatriques	Enfants	seringue	Environ 70	Usage intrahospitalier	1 semaine au frigo entre 2 – 8 °C	Contrôle visuel et bactériologique

2.3. Moyens nécessaires au fonctionnement de cette activité dans les centres français et suisses

Les moyens nécessaires au fonctionnement de cette activité se répartissent en 3 catégories : les moyens matériels (laboratoire de préparation, équipements, utilisation d'automates), les moyens humains ainsi que les moyens financiers (Tableau 14).

2.3.1. *Ressources en équipements*

- Les laboratoires et équipements

Les PUI des centres hospitaliers sont équipées de locaux à atmosphère contrôlée appelés Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) réparties en 3 classes (B, C et D) selon leur niveau attendu de maîtrise de la contamination. La moitié des centres partagent le laboratoire avec une autre activité de préparation stérile.

Equipements de préparations

La majorité des centres (75%) disposent d'une HFAL (Hotte à flux d'air laminaire) en zone de classe B ou C afin de maintenir la stérilité. Un centre dispose des deux types d'installation au sein de son unité.

Utilisation d'automate

Des automates peuvent être utilisés pour la réalisation de la préparation. Ils assurent une précision et une reproductibilité du volume prélevé, permettant de réduire le risque d'erreur ou d'imprécision lié à la manipulation, tout en offrant un gain de temps lors de la préparation (46). Seulement 3 centres utilisent des automates (pompe péristaltique REPEATER®), il s'agit des centres réalisant le remplissage de diffuseurs portables.

- Les procédés de préparations

Il existe trois principaux procédés de préparation des médicaments stériles : la stérilisation terminale (destruction des micro-organismes par un procédé physique ou chimique), la filtration stérilisante (élimination mécanique des microorganismes à l'aide d'un filtre de porosité $\leq 0,22 \mu\text{m}$) et la préparation aseptique (utilisation de matériel stérile au sein d'une zone à atmosphère contrôlée) (4). L'intégralité des centres interrogés emploie le procédé de préparation aseptique et 2 centres le combinent à une filtration stérilisante.

Les contrôles qualités

Un contrôle visuel est appliqué dans chaque centre, celui-ci permet de rechercher la présence de particules, de précipitations, de bulles gazeuses ou de changements de couleur pouvant être le témoin d'une instabilité physico-chimique de la solution. D'autres contrôles qualités sont appliqués au sein de ces centres. Certains permettent de vérifier la conformité de la préparation à la prescription (pesée, dosage), d'autres de s'assurer de la qualité de la préparation (contrôle microbiologique de la préparation ou de l'environnement, contrôles physico-chimique, du pH, de l'osmolarité...).

Informatisation

L'ensemble des centres de production disposent d'un système informatisé d'étiquetage et les 3/4 d'entre eux possèdent également des fiches de fabrication informatisées. Deux centres bénéficient d'un programme Excel permettant la liaison des fiches de fabrication aux étiquettes.

2.3.2. Ressources humaines

▪ *Temps de préparation et ressources humaines attribués pour cette activité*

Le temps de préparation diffère entre les centres et selon les préparations. Il dépend par exemple de l'utilisation ou non d'automate ainsi que du conditionnement choisi. Lorsque la solution antibiotique est conditionnée en DPE ce temps est allongé par rapport à une préparation en seringues, car cela nécessite un plus grand nombre de manipulations (clampage des diffuseurs portables, transfert de la solution dans le diffuseur, réalisation du QSP (Quantité Suffisante pour avec le solvant...)). Les sessions de travail s'étendent sur une durée de 30 minutes à une demi-journée, selon de nombre de préparations à réaliser.

De même, le temps préparateur ou pharmacien dédié à cette activité de préparation varie de quelques minutes ou heures par semaine à plusieurs ETP (Equivalent Temps Plein). L'ETP est une unité de mesure qui permet d'évaluer la masse salariale de manière homogène en convertissant le temps travaillé par chaque salarié au temps d'un salarié à temps plein (soit 35 heures par semaine). Pour les activités de faibles volumes, il est difficile de quantifier le temps préparateur ETP requis car les besoins de préparations sont parfois ponctuels. Des internes en pharmacie participent également à cette activité pharmaceutique dans trois des huit centres.

▪ *Formation du personnel à la préparation stérile d'antibiotiques injectables*

Une formation spécifique des préparateurs à cette activité de préparation stérile est réalisée dans l'intégralité des centres de l'enquête, selon les modalités exposées dans la Figure 12.

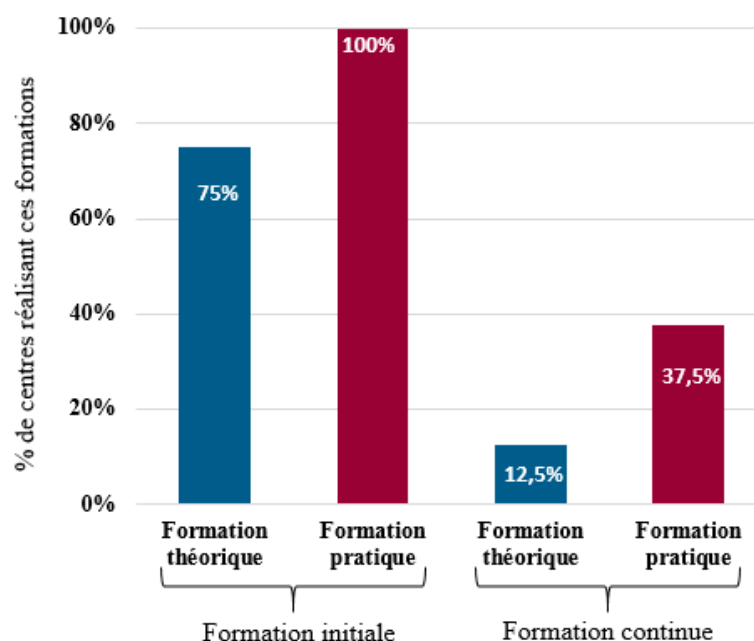


Figure 12. Formations des préparateurs à la réalisation de préparations stériles d'antibiotiques injectables dans des centres hospitaliers français et suisse (n=8)

La répartition des professionnels en charge de l'habilitation des préparateurs au terme de leur formation initiale est détaillée au sein du Tableau 13.

Tableau 13. Professionnel en charge de l'habilitation des préparateurs

Professionnel en charge de l'habilitation	Répartition dans les centres
Pharmacien responsable de l'unité	50%
Préparateur référent	25%
Binôme pharmacien/préparateur	12.5%
Binôme pharmacien/cadre	12.5%

Elle s'accompagne d'un TRA dans 50% des centres, afin d'évaluer la capacité du préparateur à maintenir la stérilité de la préparation tout au long du processus de fabrication (47). Le TRA ou « Media-fill Test », permet de simuler l'intégralité des étapes de fabrication d'une préparation stérile, dans des conditions défavorables appelées « worst-case », en

utilisant un milieu de culture de type Tryptone-Soja ou Trypto-Caséine-Soja comme principe actif et solvant (46). Un centre utilise le test à la fluorescéine pour l'habilitation des préparateurs, ce qui permet d'évaluer leur aptitude à manipuler sans générer de contamination chimique. Les projections sont relevées par la lampe à rayons ultraviolets (UV) grâce à la fluorescence de cette molécule (47). Les deux tests peuvent également être couplés, comme c'est le cas à la Pharmacie Centrale des HCL.

Trois établissements procèdent également à une habilitation périodique des préparateurs à l'aide de ces épreuves pratiques : TRA ou test à la fluorescéine tous les ans ou tous les deux ans.

2.3.3. *Ressources financières*

▪ *Coût des préparations*

La moyenne du coût de préparation de ces 8 centres est de 27.76 €, avec des valeurs très hétérogènes (l'étendue des valeurs est de 87€).

▪ *Modalités de facturation*

Dans cette enquête, l'intégralité des préparations destinées aux patients ambulatoires sont facturées par le biais d'une rétrocession alors que les préparations destinées au milieu hospitalier sont majoritairement facturées au service bénéficiaire.

▪ *Impact pour la structure*

L'impact économique de ces préparations du point de vue hospitalier est variable selon les centres et n'a pas été défini dans tous les cas. Pour ceux l'ayant calculé, elles permettent de générer un gain financier pour 67% des centres ou engendrent des dépenses dans 33% des cas.

Tableau 14. : Moyens nécessaire au fonctionnement de l'activité de préparation stérile d'antibiotiques injectables dans les centres français et suisses

Centre hospitalier	Moyens matériels				Pompe ou automate utilisé	Moyens humains		Moyens financiers		
	Laboratoire		Préparation aseptique			Temps de préparation	Ressources humaines nécessaires	Coût de préparation	Méthode de facturation	Impact économique sur l'établissement
	Type	Classe	Procédé	Equipement						
Hôpital Beaujon (APHP)	dédié	C	PA	HFAL	<i>En projet</i> : pompe péristaltique pour produire des lots plus importants	2h pour 120 seringues	2 Préparateurs : 2j/semaine 1 interne : 2 ½ journées/semaine	entre 3 et 10€ en fonction de l'antibiotique	Intra-hosp : rapport d'activité Ambulatoire : rétrocession	Valorisation financière
CHU Besançon (PM) CHU Besançon (PH)	partagé	C	PA	Isolateur	non	1h pour 1 préparation	Temps interne ou pharmacien : 10min - 20 fois/an. Temps préparateur: 20h/an	20€ l'injection, (prend en compte uniquement matière première, pas les RH)	Facturation au service	Génère des dépenses
1h30 pour 50 seringues						Temps interne ou pharmacien : 15min/semaine Tps préparateur : 1h30/sem				
CHU Grenoble	dédié	C	PA	HFAL	pompe péristaltique BAXA Repeater	1h30 à 2h pour 1 demie cure	Préparateurs : 0,8 ETP Pharmacien : 0,5 ETP	33,19€	rétrocession	Valorisation financière sur la ligne de rétrocession (préparation autofinancée)
HUG diffuseurs HUG seringues	partagé	Isolateur : zone de classe D HFL : zone de classe B	PA + FS	isolateur et HFAL	Pour les seringues de Vancomycine : pompe péristaltique BAXA Repeater	1h : pour 1 lot (nombre de diffuseurs selon la prescription)	<i>Non calculable car partagé entre plusieurs activités</i>	1 diffuseur : environ 100 F suisse	Facturation au service Facturation par un forfait à l'assurance maladie.	Génère des dépenses
½ journée : lot de 500						Environs 8 F				
CHU Lyon	dédié	C	PA + FS	HFAL	pompe péristaltique BAXA Repeater	≈ 1h30 par patient (cure de 14j découpée en 3)	2 Assistants : 1 ETP Préparateurs : 1,5 ETP	≈ 24€	rétrocessions	Valorisation financière sur la ligne de rétrocession
CHU de Nancy	dédié	B	PA	HFAL	non	30 min à 1h/jour (selon l'activité)	1 interne en pharmacie et 2 préparateurs	Non chiffré	non facturé	- Non renseigné -
CHU Strasbourg	partagé	C	PA	HFAL	non	1h30-2h : 1 lot (60-100 seringues)	1 pharmacien responsable de l'activité Préparateurs : 8h/semaine	Prix à la seringue : 4,48 à 4,8€	Facturation au service	- Non renseigné -
CHU Toulouse	partagé	D	PA	Isolateur	non	1h : pour 7j de traitement	1 préparateur temps plein partagé avec la préparation de collyres antibiotiques	35€ la dose	- Non renseigné -	Valorisation financière

PA : préparation aseptique ; FS : Filtration Stérilisante ; HFAL : Hotte à flux d'air laminaire ; ETP : équivalent temps plein

2.4. Problématiques rencontrés dans les centres hospitaliers réalisant des préparations stériles d'antibiotiques injectables

Sur l'ensemble des centres réalisant des préparations, 43 % ont rapportés des problématiques liées à ce type de préparation. Principalement, il s'agissait de dysfonctionnements liés au DM de conditionnement des préparations. En effet, dans le cas des diffuseurs portables, un éclatement du ballon en élastomère lors du remplissage peut survenir notamment par défaut de lubrification de la membrane élastomérique (34).

Les problématiques rapportées par les centres diffèrent selon le type de préparations réalisées : préparations magistrales ou hospitalières. Les PM génèrent plus de contraintes organisationnelles, car leur planification impacte sur le temps préparateur et elles nécessitent une réalisation rapide, ce qui contraint de prioriser l'activité de l'unité. Les PH quant à elles correspondent à une activité programmable, qui peut être anticipée sur l'activité globale de l'unité. Leurs contraintes résident davantage dans la gestion des stocks au regard de la consommation des services qui est quant à elle aléatoire sur l'année. Concernant les préparations réalisées pour le milieu hospitalier, des complexités logistiques ont été rapportées concernant l'acheminement des préparations jusqu'au service destinataire. Aucune de ces difficultés n'a cependant été qualifiée de majeure et aucune n'a été responsable d'un arrêt de l'activité.

2.5. Stratégie de développement de nouvelles préparations au sein de ces centres hospitaliers

Les pharmaciens des centres hospitaliers ont été interrogés sur le rationnel des antibiotiques choisis pour une préparation centralisée. Pour exemple, les HUG ont fait le choix

de réaliser des préparations de seringue de vancomycine pour la population pédiatrique car cette préparation nécessite une double dilution.

Concernant l'extension de la préparation centralisée à d'autres antibiotiques, le principal frein retrouvé est le manque de données de stabilité physico-chimique (30% des freins évoqués), notamment pour les préparations destinées au milieu ambulatoire nécessitant des temps de conservation allongés. Pour les préparations destinées au milieu hospitalier, certains centres rapportent ne pas avoir été sollicité par les prescripteurs pour la mise en place d'une préparation centralisée. Les freins organisationnels liés aux ressources humaines sont également rapportés, avec 10% de l'ensemble des freins évoqués.

3. Discussion

3.1. Description des activités de préparations mises en place

Le premier objectif de ce travail était de décrire les activités de préparation centralisée d'antibiotiques dans les établissements hospitaliers.

L'enquête révèle que ce type d'activité existe en pharmacie hospitalière française depuis une vingtaine d'année et concerne exclusivement les CHU (environs un CHU sur quatre). Aucun des pharmaciens des CH ayant participé à l'enquête ne réalise ce type de préparations et l'un d'entre eux a par ailleurs mentionné un manque d'utilité pour leur population de patient. De plus, les pharmaciens des CHU semblent porter un intérêt plus important à cette activité de préparation que les pharmaciens travaillant au sein des CH, avec un taux de participation à l'enquête presque 2 fois supérieur dans les CHU. On peut supposer que les équipements et les ressources humaines sont plus limités dans les petites structures comparativement aux CHU, ce qui complique le développement de nouvelles activités. Aussi, depuis le 26 janvier 2016, le système de santé doit s'articuler autour des Groupements

Hospitaliers de Territoire (GHT) avec la loi n° 2016-41 de modernisation du système de santé (34). Chaque établissement public de santé appartient à un GHT, ce qui permet de mutualiser des activités de la PUI, telle que la pharmacotechnie avec ses exigences techniques difficiles à mettre en place au sein des petites structures.

Dans l'ensemble, les préparations centralisées d'antibiotiques répondent à des besoins thérapeutiques non couverts par l'industrie pharmaceutique que ce soit en termes de concentration, de conditionnement ou de galénique (34). Les préparations à destination intra-hospitalière ont pour objectif la sécurisation du procédé de préparation. En effet, les préparations réalisées pour les services de pédiatrie, néonatalogie et d'ophtalmologie permettent de sécuriser le procédé de préparation nécessitant de multiples dilutions (pédiatrie/néonatalogie) ou réalisées dans des conditions de préparation difficiles (au bloc opératoire) et pour une voie d'administration présentant un risque important de contamination microbiologique (endophtalmie pour les injections intra-vitréennes) (34,48). Les antibiotiques préparés par ces unités de production font partie des antibiotiques injectables les plus consommés en France (49).

La conservation des préparations stériles dépend de deux facteurs : la stabilité physico-chimique du médicament en solution dans le conditionnement et la stérilité du produit fini (50). Les préparations des différents centres appartiennent aux préparations à faible niveau de risque microbiologique car il s'agit de préparations aseptiques en système clos. De ce fait, leur date de péremption ne doit pas excéder 48 heures à température ambiante, 14 jours au frigo ou 45 jours au congélateur sauf si des tests de stérilité sont effectués sur le produit fini (50). Les durées de conservation de certains centres s'élèvent à plusieurs semaines ou plusieurs mois car un test de stérilité est effectué une fois la préparation terminée.

3.2. Moyens nécessaires pour le fonctionnement de cette activité

Le second objectif de cette enquête était de comprendre les organisations et les ressources utilisées pour ces préparations. En effet, les BPP stipulent qu'une préparation ne peut être réalisée que si le pharmacien dispose des moyens appropriés pour sa réalisation et son contrôle (4).

- ***Locaux et équipements adaptés :***

Les préparations stériles d'antibiotiques injectables appartiennent aux préparations de catégorie 3, imposant des exigences particulières dans le but de réduire les risques de contaminations microbienne, particulaire et pyrogène (4). L'intégralité des centres interrogés réalisent leurs préparations dans des ZAC, conformément aux BPP (4). Le choix entre une HFAL et un isolateur se fait selon plusieurs critères. Les isolateurs apportent une meilleure ergonomie de travail mais le temps de stérilisation limite leur productivité par rapport aux HFAL. Ils sont également plus imposants et de fait nécessitent une salle de travail plus grande, et leur prix d'achat est 20 fois plus élevé que celui des HFAL. Les antibiotiques n'étant pas considérés comme des médicaments à risques cancérigène, mutagène ou reprotoxique, il n'est pas nécessaire de disposer d'un laboratoire en dépression (4).

La préparation aseptique est le procédé de préparation le plus approprié lorsque la matière première à usage pharmaceutique est une spécialité pharmaceutique stérile (4). C'est effectivement le procédé choisi par l'ensemble des centres et il est complété par la filtration stérilisante chez deux d'entre eux.

Deux des freins évoqués à la mise en place de cette activité sont le manque d'équipement et des locaux non adaptés. La création de locaux de préparation nécessite effectivement des investissements importants, mais lorsqu'elle s'intègre dans une stratégie de développement et de financement de l'activité, ces investissements pourront être amortis à termes. En fonction

du volume d'activité, il est également possible de partager le laboratoire avec une autre activité de préparation stérile. C'est effectivement le cas pour la moitié des centres, mais cela nécessite d'effectuer un vide de chaîne avant chaque nouvelle préparation afin d'éviter des potentielles contaminations croisées (4).

Plusieurs types d'automates peuvent être utilisés pour les procédés de préparations avec transfert aseptique simple. On distingue les pompes volumétriques type « pousse seringue », comme la Medimix® Mini (IMF) et la Mibmix® (Hemedis) qui permettent un remplissage simultané de plusieurs poches, et les pompes péristaltiques, comme la REPEATER® (Baxa), SmartPump® (Verder), Watson Marlow, VYGO (IMF) (46). Une étude réalisée à l'hôpital Saint-Louis de Paris, a pu démontrer que leur utilisation permettait de réduire la fatigue ainsi que les troubles musculo-squelettiques chez les préparateurs lors de la production d'un lot (51).

- ***Ressources humaines nécessaires au fonctionnement de l'activité et formation du personnel***

Le nombre de préparateurs nécessaires est préalablement défini par une estimation de l'activité, qui est calculée en fonction temps de préparation théorique et du nombre prévisionnel de préparations annuelles (52). L'intégralité des étapes nécessaires au fonctionnement de cette activité doivent également être prises en compte (temps lié à la gestion des stocks, à la rédaction des fiches de fabrications, aux contrôles qualité, au nettoyage...). La variabilité de l'activité annuelle rend cependant l'estimation du temps préparateur et pharmacien dédié à ces activités complexe.

Les BPP stipulent que la garantie de la stérilité d'une préparation aseptique dépend en partie de la qualification du personnel, qui doit bénéficier d'une formation « appropriée et

évaluée » (4). Selon une enquête réalisée en 2015 sur la formation des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH) au sein d'UFPS, 100% des pharmaciens interrogés estiment que la formation initiale hospitalière est insuffisante pour exercer au sein de ces unités (47). Une formation spécifique est effectivement appliquée au sein de l'ensemble des centres et celle-ci est d'avantage centrée sur la pratique (100% des centres) que sur la théorie (62.5%). C'est également ce qui était identifié lors de l'enquête de 2015, avec un temps dédié à la pratique 4 fois supérieur à celui consacré à théorie (47). Cette formation pratique peut se répartir en plusieurs phases : période observationnelle, puis d'apprentissage à la manipulation en conditions aseptiques (manipulatoire à l'extérieur, manipulation à blanc sous la hotte), suivi d'un compagnonnage. Le risque du compagnonnage est cependant l'apprentissage de gestes erronés liés à des dérives de pratiques (47). La formation théorique peut quant à elle permettre l'apprentissage des procédures d'hygiène et l'acquisition de connaissances cliniques en lien avec l'activité de préparation. A l'issue de cette formation initiale, l'habilitation de l'agent est le plus souvent réalisée par le pharmacien responsable de l'unité. Celle-ci s'accompagne d'une épreuve pratique (TRA ou test à la fluorescéine) dans 75% des centres, afin d'évaluer l'aptitude de l'agent à ne pas générer de contamination chimique ou microbiologique lors de la préparation. Une formation continue est appliquée dans moins de la moitié des centres. Celle-ci permet le maintien du niveau de qualification des préparateurs et la mise à jour des connaissances et des pratiques. Les BPP préconisent l'habilitation périodique des agents à l'aide d'un TRA, c'est effectivement ce qui est effectué au sein de 2 centres (4). Cet état des lieux confirme donc celui de 2015, qui avait déjà mis en évidence cette disparité des pratiques en termes de formation et d'habilitation des préparateurs (47).

- ***Modalités de financement :***

Le coût de préparation renseigné par les centres est difficilement interprétable car il est calculé différemment selon les établissements. Tous les centres ne prennent pas en compte le coût en ressources humaines ou le coût d'amortissement des équipements dans leur calcul et comme vu précédemment, les HCL et le CHUGA ne prennent pas en compte le prix du DPE qui est fourni par le prestataire.

Les préparations réalisées pour le milieu ambulatoire permettent une valorisation financière pour l'établissement, grâce à une marge de ligne de rétrocession de 22€, sous condition que le prix de remboursement ait été calculé au plus juste. La centralisation des préparations destinées aux patients hospitalisés peut également permettre aux structures hospitalières de réaliser un gain économique par la gestion du reliquat des flacons.

- ***Procédés de sécurisation de ce circuit de préparation***

La préparation de médicaments stériles en milieu hospitalier nécessitent de maîtriser les risques microbiologiques et physico-chimiques et d'instaurer des procédures de contrôle du process et du produit fini (53). Dans notre enquête, les contrôles pratiqués sur les préparations sont hétérogènes. En effet, aucune méthode de contrôle des préparations stériles de médicaments injectables n'est imposée par les BPP (46). La pharmacopée européenne recommande cependant la réalisation d'un essai de stérilité sur le produit fini (54). Or, selon les BPP, ce type d'essai destructeur n'est applicable que sur les lots de préparations hospitalières (4). Les préparations magistrales étant réalisées pour un patient donné, il revient au pharmacien d'évaluer le risque associé à la stérilité de la préparation et d'appliquer ou non ce type de test (4,46).

L'informatisation de certaines étapes du circuit contribue à la sécurisation de la préparation, en évitant des erreurs de calcul, de transcription, de formulation, de dosage, de stabilité physico-chimique et permet de tracer la validation pharmaceutique ainsi que d'éventuelles interventions pharmaceutiques (4). Cependant, il n'existe pour le moment pas de logiciel adapté à l'antibiothérapie injectable permettant le calcul automatique des volumes d'antibiotiques et de solvants nécessaires à la préparation, ni renseignant les modalités de conservation de chaque préparation selon les données de stabilité physico-chimique. L'informatisation de l'ensemble du circuit (de la prescription à la libération) comme c'est le cas pour les préparations cytotoxiques, constitue donc un axe d'amélioration pouvant apporter une sécurisation et une traçabilité informatique complète des préparations d'antibiotiques injectables (34).

3.3. Perspectives d'évolution de cette activité pharmaceutique :

Le dernier objectif de ce travail est d'identifier les capacités d'évolution de cette activité qui peine à se développer malgré un intérêt certain des pharmaciens hospitaliers.

- ***Identification des freins à la mise en place de cette activité***

Plusieurs freins à la mise en place de cette activité ont été identifiés. Le manque de sollicitation de la part des prescripteurs peut en partie s'expliquer par le nombre limité de publication sur cette activité dans la littérature, qui est de ce fait peu connue des praticiens. Concernant le manque de moyens matériels et humains, il ne constitue pas nécessairement un frein car il est possible de partager le laboratoire et ses équipements avec une autre activité de préparation stérile et de détacher des ressources humaines ponctuellement pour la développer. Il en va de même pour le volet investissement car cette activité génère à terme de nouvelles ressources financières pour l'établissement concerné.

Enfin, les autres problématiques identifiées (logistiques, organisationnelles, lié au conditionnement ou à la gestion des stocks) par les centres réalisant ces préparations ne semblent pas constituer un frein à son développement car elles concernent moins de la moitié des centres et aucune n'est à l'origine d'un arrêt de l'activité. L'extension de ces préparations à de nouveaux antibiotiques semble cependant être limitée par le manque de données de stabilité physico-chimique.

- ***Variabilité du volume d'activité***

On remarque une grande variabilité du volume d'activité au sein de plusieurs centres réalisant ce type de préparation. C'est notamment le cas des préparations de diffuseurs portables destinés aux patients atteints de la mucoviscidose. Une diminution d'environ 50% des prescriptions de cures antibiotiques a été observée dans ces 2 centres français depuis la mise en place de cette activité, ce qui s'explique par l'évolution des thérapies et des soins de support depuis 20 ans. Face à ces évolutions susceptibles d'impacter les volumes d'activité, il paraît indispensable de faire preuve de plasticité, en ajustant l'activité de préparation stérile d'antibiotiques en fonction de la demande et des ressources disponibles. Une certaine agilité managériale, peut permettre à l'unité de développer des préparations stériles pour de nouveaux antibiotiques injectables ou de nouvelles indications.

- ***Développement de l'antibiothérapie parentérale ambulatoire : essor du modèle « EMERAA » dans de nouvelles indications ?***

La conjoncture économique actuelle a accéléré le « virage ambulatoire » de la prise en charge médicale, permettant la réduction des coûts hospitaliers en diminuant la durée moyenne de séjour (2). L'apparition de dispositifs médicaux permettant l'administration

continue et prolongée d'antibiotiques en milieu ambulatoire a favorisé le développement de l'antibiothérapie parentérale ambulatoire (APA) en France. Cette activité en pleine expansion, constitue une avancée majeure dans la prise en charge des patients nécessitant une antibiothérapie injectable au long cours (24). Elle améliore sensiblement la qualité de vie des patients, tout en assurant la même efficacité thérapeutique et en diminuant le coûts de prise en charge ainsi que la survenue d'infections nosocomiales (bactériémies à *Staphylococcus aureus*, colites à *Clostridium difficile*, acquisition de bactéries multi-résistantes) (26,55). L'arrêté du 12 avril 2016 du Code de la Santé Publique (CSP) a permis de fixer les modalités de prise en charge des perfusions à domicile par la sécurité sociale (56). Celle-ci doit durer au minimum 30 minutes pour être prise en charge par l'assurance maladie et les IDE doivent assurer une surveillance continue pour les perfusions de moins d'une heure.

L'enquête révèle que la centralisation de ces préparations pour le milieu ambulatoire est peu développée en France et semble se limiter à la mucoviscidose, pathologie pour laquelle le circuit centralisé est ancré au sein du réseau EMERAA. En 2011, l'ARS comptait seulement 15 réseaux de soins pour les pathologies infectieuses sur les 716 réseaux français (57). Le manque de réseaux de soins spécialisés dans le domaine de l'infectiologie pourrait constituer un facteur limitant pour le développement de ces préparations pour de nouvelles indications en milieu ambulatoire. En effet, les limites de l'APA dans le cadre des infections ostéo-articulaires semblent principalement liées au manque de réseau de soins spécifique (3).

Il y a pourtant de réels enjeux autour de ces préparations pour le développement de l'APA et de nombreuses infections traitées en milieu ambulatoire pourraient bénéficier de ce type de préparation centralisée. Une étude réalisée en 2010 sur les perfusions ambulatoires a mis en évidence les principales indications de l'APA : infections broncho-pulmonaires, ostéo-articulaires (IOA), abdominales, endocardites infectieuses, infections du pied diabétique, infections ORL, génito-urinaire... (58). On retrouve une prédominance pour les infections

broncho-pulmonaires et ostéo-articulaires, qui représentent les 2/3 des indications de l'APA, les IOA nécessitant en moyenne 39 jours d'antibiothérapie injectable (58). On pourrait donc imaginer de transposer le modèle du réseau EMERAA pour ces pathologies, avec la fourniture de solutions antibiotiques prêtes à l'emploi permettant de contribuer à l'essor de l'APA dans ces indications.

3.4. Limites de cette enquête

Bien que l'enquête soit représentative de l'activité des CHU français (seulement 2 CHU n'ont pas pu être interrogés par manque de contact pharmaceutique dans ces structures), celle-ci est peu représentative des CH français avec seulement 21 CH contactés sur les 499 existant sur le territoire. La faible cohorte de l'étude peut ainsi constituer un biais de sélection.

L'intérêt des pharmaciens hospitaliers rapportés au cours de ce travail pour ce type d'activité peut être biaisé par le fait que des centres interrogés n'ont pas répondu à cette enquête (36%) et que ceux ayant répondu ont, logiquement présenté un intérêt pour cette thématique.

De la même façon, la thématique étudiée n'a concerné que les antibiotiques et a exclu, de fait, l'ensemble des autres classes thérapeutiques (antifongiques, anesthésiques...) qui sont également la cible de préparations hospitalières / magistrales stériles des centres hospitaliers.

Enfin, l'avis des pharmaciens réalisant des préparations concernant les pratiques des autres centres n'a pas été sollicité. Ce retour d'expertise pourrait constituer un complément à ce travail et amorcer une réflexion de groupe. Il serait pertinent d'intégrer les deux centres qui ont réalisé une étude de mise en place de cette activité au sein de leur établissement.

4. Conclusion

Cet état des lieux met en exergue l'activité de préparation centralisée d'antibiotiques injectables au sein des hôpitaux français et suisses francophones, et permet de communiquer sur les pratiques actuelles et sur l'intérêt de cette activité. Les pratiques des centres de préparations sont hétérogènes, que ce soit au niveau de la destination des préparations (ambulatoire ou usage hospitalier), des indications et de la population cible des préparations. Cette diversité des pratiques ne permet pas de comparer les différents modèles entre eux.

L'enquête permet cependant de comprendre les organisations mises en places et les moyens nécessaires au fonctionnement de l'activité. Les limites de son développement ont également été mises en lumière et l'identification des principaux freins permet de proposer des solutions pour tenter de les lever. De plus, la rédaction de ligne directrice incluant des modalités de préparations et une meilleure connaissance des pratiques de financement des prestations ambulatoires peuvent constituer un levier au développement de ces préparations en pharmacie hospitalière.

Le faible recours à ces préparations pour le milieu ambulatoire semble s'expliquer par le nombre restreint de réseau de soins spécifiques dans le domaine de l'infectiologie ainsi que par le manque de données de stabilité physico-chimique pour de nombreux antibiotiques. Enfin, concernant les préparations destinées au milieu hospitalier, une étude pourrait être mise en place afin d'évaluer les besoins intra hospitaliers concernant les doses prêtes à l'emploi en prenant en compte le versant clinique, économique et sécuritaire (protection du personnel et risque pour le patient).

Préparation centralisée d'antibiotiques injectables pour le milieu ambulatoire

Stabilités des antibiotiques injectables

Proposition d'un outil pour les pharmaciens hospitaliers

Les pharmaciens réalisant des préparations centralisées d'antibiotiques ont majoritairement cité le manque de données de stabilité physico-chimique comme frein au développement de leur activité pour d'autres antibiotiques. En effet, l'une des missions du pharmacien hospitalier est de s'assurer que la préparation réalisée reste stable et conserve toute ses propriétés, de la préparation jusqu'à l'administration au patient (53). Les données de stabilité indiquées dans les RCP sont minimales, souvent restreintes à 24h, pour limiter le risque de contamination microbiologique (59). Cependant, la réalisation des préparations dans des conditions aseptiques permet de diminuer le risque de contamination microbiologique, rendant indispensable la réalisation d'étude de stabilité physico-chimiques plus complètes (59).

1. Stabilité physicochimique d'une solution d'antibiotiques injectable

1.1. Définition

La stabilité physico-chimique d'une solution médicamenteuse est souvent définie dans la littérature internationale, comme « le maintien d'au moins de 90% de la concentration initiale en solution ». Cette définition est cependant incomplète car elle ne prend pas en compte la production de produits de dégradation pouvant s'avérer toxiques pour l'homme.

Les recommandations de l'International Conference of Harmonisation (ICH) proposent la définition suivante: « *The ability of an active ingredient or a drug product to retain its properties within specified limits throughout its shelf-life. The chemical, physical, microbiological and biopharmaceutical aspects of stability must be considered* » (60). Cette définition introduit également de nouvelles notions comme la quantification des produits de dégradation, la variation de pH, la stabilité physique (couleur, séparation de phase), le maintien de 95% de la concentration initiale et non plus 90% (61,62).

1.2. Les risques

Le risque d'une instabilité physico-chimique est la dénaturation du principe actif pouvant être responsable d'une diminution de l'efficacité du traitement ou la production de produits de dégradation, pouvant être toxiques pour le patient (21,73). Parmi les incompatibilités physico-chimiques, certaines sont visibles, avec l'apparition d'une précipitation, d'un changement de coloration, de viscosité, ou d'un dégagement gazeux, contrairement à d'autres qui passent totalement inaperçues aux yeux de l'homme comme la chélation, l'oxydoréduction, l'hydrolyse ou la photolyse (36). L'œil humain étant capable de détecter les particules de taille \geq à 50 μ m, un contrôle visuel avant et pendant l'administration est indispensable mais ne suffit pas à garantir qualité et la sécurité d'une préparation injectable.

1.3. Les paramètres à prendre en compte

La stabilité physico-chimique d'une solution dépend de plusieurs paramètres qui interagissent entre eux (présentés ci-dessous) (53,63).

La concentration de l'antibiotique

La concentration en principe actif a une grande influence sur la stabilité physico-chimique d'une solution. Plus elle est élevée, plus elle se rapproche de la saturation, ce qui rend la solution instable avec un risque de précipitation plus important (en particulier si la solution est conservée au froid) (22). Toutefois, une dilution trop importante de la solution peut également être à l'origine d'une instabilité physico-chimique (22).

Le solvant de dilution

Il faut également prendre en compte la compatibilité de ces antibiotiques avec les solutés de dilution (Glucose 5% ou NaCl 0.9%). En effet, certains antibiotiques comme l'amoxicilline + acide clavulanique ou la daptomycine sont incompatibles avec le glucose (64). De plus, comme vu précédemment, le volume de solvant utilisé doit impérativement être maîtrisé pour éviter une trop forte concentration ou dilution de l'antibiotique (62).

Le contenant

L'obtention de données de compatibilité et de stabilité physico-chimiques entre le contenu et le contenant est indispensable, des interactions entre le principe actif et les matériaux composant les DM de perfusion peuvent survenir (65).

Il faut prendre en compte l'ensemble des DM nécessaires à la perfusion, aussi appelés ligne de perfusion (conditionnement, cathéter, prolongateur, tubulure) (65).

Les principaux matériaux composants ces DM sont les suivants :

- polyoléfines (POF) : polypropylène (PP), polyéthylène (PE)
- polychlorure de vinyle (PVC)
- polyuréthane (PU)

- silicone (Si)
- Ethylène-Acétate de Vinyle (EVA)
- élastomère : ballon élastomérique utilisé dans les diffuseurs portables

La composition de ces DM varie d'un fabricant à l'autre, il est donc impératif de se référer aux données indiqués pour chaque DM utilisé. Le verre et les polyoléfines sont considérés comme des matériaux inertes, ne créant pas d'interactions contenu-contenant, à l'inverse du PVC, du PU et du silicone qui sont des polymères générant beaucoup d'interactions avec les médicaments (65,66).

On distingue plusieurs types d'interactions contenu/contenant :

- La migration du contenu (solution médicamenteuse) vers le contenant (polymères du DM) peut conduire à une diminution de la dose de principe actif (PA) administrée au patient par le mécanisme de l'adsorption (le PA reste à la surface du polymère), de l'absorption (le PA se retrouve coincé dans les couches du polymère) ou de perméation (le PA traverse toutes les couches du polymère) (65,67). Ces phénomènes peuvent également concerner les excipients et être responsable d'une instabilité du médicament, pouvant aller jusqu'à sa dégradation (67). Une étude a démontré que l'adsorption de 5 antibiotiques testés (amoxicilline, ciprofloxacine, sulfadiazine, tétracycline, et triméthoprime) sur 5 polymères (PP, PE, PVC, polystyrène, polyamide) pouvait être diminuée de manière significative par la salinité (68).
- Le relargage de certains composés du contenant vers le contenu peut également se produire par le phénomène de désorption, responsable d'une contamination chimique de la solution médicamenteuse par une extraction de composés additifs contenus dans le polymère. On retrouve notamment le cas du PVC, connu désormais pour la migration de plastifiants potentiellement toxiques pour l'homme (comme le Di-

EthylHexyl Phtalate ou DEHP) dans la solution médicamenteuse (69). Le mécanisme de perméation peut également se produire avec le passage de gaz issus des couches du polymère dans la solution médicamenteuse (65).

Plusieurs paramètres influencent ces interactions, comme la température, le temps de contact, et le débit. L'intensité de l'interaction augmente de façon proportionnelle avec ces trois facteurs. Une des façons de réduire le temps de contact est d'éviter les prolongateurs et de connecter la perfusion au plus près du patient (65).

La température

La température représente l'un des facteurs les plus importants dans la stabilité physico-chimique des solutions médicamenteuses. La vitesse des réactions de dégradation augmente proportionnellement avec la température (70). Une solution médicamenteuse aura de ce fait une stabilité physico-chimique généralement plus longue au frigo qu'à température ambiante. Il existe cependant des exceptions, car dans certains cas une baisse de la température peut entraîner une baisse de la stabilité, on peut notamment observer une précipitation de solutions saturées au frigo (53). La température lors de la préparation, du stockage ou de l'administration de la solution constitue donc un paramètre fondamental, qui doit être maîtrisé afin de garantir la stabilité de la solution jusqu'à son administration (62).

Le pH

Le pH a un rôle déterminant sur l'efficacité de la molécule et sa toxicité, sa variation pouvant être responsable d'une instabilité physico-chimique du principe actif. De manière générale, il est recommandé de ne jamais injecter simultanément dans la même voie veineuse un médicament très acide (vancomycine) et un médicament très basique (cotrimoxazole), afin

d'éviter l'apparition d'une réaction acido-basique pouvant entraîner la formation d'un précipité (71).

L'exposition à la lumière

Lors du stockage du médicament, l'exposition à la lumière peut être responsable d'une photodégradation du principe actif, pouvant conduire à une inefficacité du médicament ou à la formation de produits de dégradation (72). Certains antibiotiques comme ceftazidime, cefuroxime et cefepime doivent donc impérativement être conservés dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière avant toute utilisation. Cependant, aucun antibiotique ne nécessite l'utilisation de DM opaques (seringues ou tubulures) pour la perfusion (72).

La présence d'oxygène

La présence d'oxygène peut entraîner l'instabilité de la solution par l'oxydation du principe actif présent sous forme réduite (62). Pour éviter ce type de réaction, il est possible d'utiliser un contenant non perméable ou d'ajouter un antioxydant (62).

Les autres médicaments administrés

Un autre élément à prendre en compte est la possibilité d'incompatibilité médicamenteuse entre les différents médicaments à administrer par voie parentérale. Il est préconisé d'administrer chaque médicament sur une voie veineuse dédiée et dans des conditionnements distincts (22). Le cas échéant, certaines règles de bases doivent être respectées :

- Effectuer au préalable une recherche d'incompatibilité physico-chimique entre les différents médicaments : la base de données Stabilis peut être utilisée, mais ces résultats ne sont valables que dans les conditions de l'étude en question.

- Rincer la tubulure entre 2 administrations
- Placer la connexion en Y le plus proche possible du patient afin de diminuer le temps de contact des différents médicaments
- Le sang et ses dérivés doivent toujours être administrés seuls.
- Il faut également faire preuve d'une grande prudence avec les mélanges de nutrition parentérale ou les émulsions lipidiques, qui sont souvent responsables d'incompatibilités physico-chimiques (73).

Certains antibiotiques nécessitent l'emploi de mesures de précaution supplémentaires. Suite à des cas de réactions fatales chez des nouveau-nés lors du mélange de la Ceftriaxone avec des solutions contenant des sels de calcium, cet antibiotique ne doit jamais être mélangé ou administré simultanément avec ces solutions, même avec des sites de perfusion distincts ou des tubulures de perfusion différentes (62). Aussi, l'utilisation de vancomycine injectable impose l'emploi d'une voie veineuse dédiée à cause du risque important d'incompatibilité physico-chimique, notamment avec les bêta-lactamines (2).

1.4. Cas particulier du diffuseur portable

Influence de la variation de la température

Comme vu précédemment, la durée de stabilité d'une solution médicamenteuse est généralement plus longue à température ambiante qu'à température corporelle (70). Cette notion est importante à prendre en compte lors de l'utilisation de DM de perfusion placés près du corps par les patients car ils peuvent être soumis à des températures élevées avoisinants les 32–33°C (22). Certaines données de la littérature rapportent même que cette température pourrait dépasser les 37°C lors de l'exposition à de fortes chaleurs (par exemple en période de canicule, lors de l'exposition au soleil) (74–76). Actuellement, peu de données de stabilité

physicochimique sont communiquées à de telles températures. Seuls les antibiotiques suivants disposent de données de stabilité à des températures $>25^{\circ}\text{C}$: pipéracilline + tazobactam, ceftazidime, céfépime, aztréonam (22). Pour les autres antibiotiques, s'il s'agit d'une administration prolongée, il est conseillé de placer le diffuseurs dans une sacoche isotherme à condition que celle-ci assure avec efficacité un maintien constant de la température (22). Il n'existe cependant pas de risque majeur de dégradation pour les administrations de courte durée (par exemple la tobramycine administrée sur 30 minutes). Dans tous les cas, il faudra expliquer au patient les précautions à prendre pour limiter ces variations de température et l'impact de celles-ci sur la stabilité des antibiotiques (75).

Influence des solvants de dilution

Lors de l'utilisation de diffuseur portable, le choix du solvant de reconstitution et de dilution utilisé peut influencer le débit de la perfusion et ainsi augmenter la durée d'administration, ce qui expose le patient à des risques d'instabilité physico-chimique (2,22). Le solvant de dilution à privilégier est le NaCl 0.9%, car l'augmentation de la viscosité induite par le Glucose 5% (G5%) peut entraîner une diminution du débit de l'ordre de 10% (22).

2. Les études de stabilité physico-chimique des antibiotiques injectables

2.1. Utilisation des données des études de stabilité

Dans le cadre des préparations pharmaceutiques, les études de stabilité physico-chimique ont pour objectif d'évaluer l'impact des différents paramètres cités précédemment, de déterminer la faisabilité de la préparation ainsi que la durée et les modalités de conservation de la solution (70). La détermination de cette durée de stabilité physico-chimique est

indispensable pour garantir son bon usage et relève de la responsabilité du pharmacien hospitalier (53). Plusieurs ouvrages de référence répertorient les études de stabilité physico-chimique des médicaments ainsi que leurs incompatibilités et peuvent aider le pharmacien dans cette démarche :

- **Le Trissel Handbook on Injectable Drugs** regroupe les informations provenant des RCP ainsi que de publications internationales et bénéficie de mises à jour régulières (77). Avec une quarantaine d'années de parution, il constitue une référence dans le domaine.
- **La Base de données Micromedex® 2.0** regroupe les données sous forme de monographies plus brèves que le Handbook et constitue de ce fait une référence plus aisée à utiliser dans la pratique (78).
- **La base de données King Guide to parenteral admixtures** présentée sous format papier ou en ligne et régulièrement mise à jour, constitue également une base de données utilisée dans la pratique (79).
- **La base de données européenne Stabilis®** est disponible en ligne gratuitement en 24 langues et rassemble à ce jour plus de 2000 références bibliographiques concernant plus de 800 molécules (64). Parmi ces nombreux avantages, on peut citer une mise à jour en continue des données ainsi que l'utilisation de logo qui permet une lecture simplifiée des données.
- **La base de données Stabforum®** a été créé par le laboratoire Baxter à destination de ses clients afin de sécuriser l'emploi de leurs DPE (80). Elle est disponible en ligne, bénéficie de mises à jour en continue et peut-être complétée selon les besoins des utilisateurs. Les données de stabilité sont cependant spécifiques de leur DPE et ne doivent pas être extrapolées à d'autres dispositifs.

2.2. Lecture critique des données de stabilité

▪ *Analyse de la méthode utilisée*

Le pharmacien doit s'assurer que l'étude de stabilité physicochimique est réalisée dans des conditions rigoureuses avec une méthodologie robuste et adaptée à la pratique. La robustesse de la méthode est définie par sa capacité à ne pas être affectée par de faibles variations apportées délibérément aux paramètres de la méthode. Elle permet donc d'apprécier la fiabilité de la méthode dans des conditions normales d'utilisation (61,81).

Les méthodes analytiques de choix pour la réalisation d'études de stabilité physicochimique de solution médicamenteuses sont les méthodes séparatives, principalement la chromatographie liquide (dont la chromatographie liquide à haute performance ou HPLC) et l'électrophorèse capillaire (53). La chromatographie sur couche mince à haute performance et l'électrochromatographie sont plus rarement employées.

La méthode analytique choisie doit permettre :

- L'identification du principe actif et des produits de dégradation par l'utilisation d'une méthode suffisamment spécifique.
- La quantification du principe actif avec la réalisation d'une gamme de calibration
- La réalisation d'une étude semi-quantitative des produits de dégradation (53)

D'autres paramètres comme la limpidité, l'osmolarité, le changement de couleur ou d'odeur doivent également être analysés dans l'étude (53). Le nombre de particules et la turbidité sont également des données intéressantes à prendre en compte pour analyser la stabilité physique de la solution.

▪ **Interprétation des résultats et transposition à la pratique**

Un algorithme d'aide à l'interprétation des résultats d'une étude de stabilité a été conçue par le GERPAC (Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée) à partir de référentiels et de recommandations (ICH, Pharmacopée Européenne, Asean guideline...) (53). Cet outil permet au pharmacien d'évaluer la pertinence des données de stabilité issue de la littérature scientifique, de s'assurer que la méthodologie utilisée par l'étude permet d'exploiter les résultats et de les transposer à sa pratique (Annexe 3).

Pour utiliser les données, il faut vérifier que l'étude de stabilité est bien transposable au cas présent :

- matériau du contenant final identique
- même solvant de reconstitution ou de dilution
- concentration en antibiotique comparable
- mêmes conditions environnementales de conservations : température, exposition à la lumière
- même forme commerciale utilisée (66)

La stabilité physico-chimique d'une solution peut effectivement différer selon les génériques (82). Il est cependant possible d'extrapoler les résultats d'une étude de stabilité d'un principe actif d'une spécialité à une autre si la formulation est strictement identique (59). Lorsqu'une solution est stable dans le PVC, on peut extrapoler cette stabilité dans les autres contenants. L'inverse n'est cependant pas vrai (69). Enfin, si la solution est stable à une concentration x et à une concentration y , on considère qu'elle est stable pour toutes les concentrations de l'intervalle $[x ; y]$ (69). Cette approche matricielle est en effet utilisée dans les études de stabilité physico-chimique en alternative à l'approche par tests complets.

3. Proposition d'un outil destiné au pharmacien hospitalier

En plus de s'assurer de la stabilité physico-chimique de la préparation, le pharmacien hospitalier doit analyser la faisabilité clinique de la prescription et l'aspect technique de la préparation. Un guide de l'antibiothérapie injectable (Annexe 4) reprenant l'intégralité de ces étapes a donc été élaboré, dans le but de l'aider dans cette activité pharmaceutique.

3.1. Méthodologie

Cet outil a été élaboré en se basant sur une revue bibliographique des données concernant le bon usage des antibiotiques injectables et de leurs données de stabilité physicochimique.

Un croisement de données de 40 sources a été effectué :

- Le résumé des caractéristiques du produit : RCP (83)
- Base de données médicamenteuses : Vidal (84), Thériaque (85), Stabilis® (64), GPR® (86), Pediatric and neonatal dosage Handbook (87), British National Formulary for Children (88), Le Trissel Handbook on Injectable Drugs (77), Guide de Pharmaco Clinique (89), Stabforum® (80), Pilly maladies infectieuses et tropicales (90).
- Documents relatifs au bon usage des antibiotiques élaborés par des groupes professionnels :
 - 13ème journée des référents en antibiothérapie (91)
 - Agence Régionale de Santé Auvergne Rhône-Alpes (92)
 - Centre Hospitalier de Sambre Avesnois (93)
 - Centre Hospitalier de Tourcoing (94–96)
 - Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (97)
 - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (98)

- CRIOGO (Centre de Référence en Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) (99)
 - Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble (100,101)
 - HCL (102)
 - OMEDIT (Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique) (82,103–107)
 - Référentiels des HUG (71,72,108,109)
- Articles scientifiques issue d'une recherche bibliographique (22,63,110)
 - Thèses d'exercice en pharmacie (24,55,65,111,112)
 - Poster issue de congrès (31)

3.2. Résultats

Antibiotiques sélectionnés

Ce guide comprend les 40 antibiotiques injectables les plus consommés en France selon les données de Santé Publique France (113).

Priorisation des sources

Lors de discordance des données entre plusieurs sources, les données provenant des RCP ou d'ouvrage de référence ont été privilégiées.

Classifications des données

Le guide a été rédigé en 3 parties :

- Données nécessaires à l'analyse de la faisabilité clinique : les données relatives aux posologies adultes sont issues de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de

Langue Française) (86). Les posologies pédiatriques ne sont pas exposées mais sont disponibles dans des référentiels comme le Pediatric and neonatal dosage Handbook (87) ou le British National Formulary for Children (88).

- Données pratiques pour la préparation de la solution antibiotique
- Données de stabilité physico-chimique de la préparation, classées en trois catégories (Tableau 15).

Tableau 15. Données de stabilités physico-chimiques renseignées au sein du guide

Donnée de stabilité physico-chimique	Sources utilisées pour l'élaboration du guide
Après reconstitution : dans le conditionnement initial	RCP
Après dilution dans des seringues ou des poches : POF, PP, PE, PVC, PU	Stabilis ®
Après dilution dans un diffuseur portable : polyisoprène, élastomère	Stabforum ®

Les données de stabilités indiquées dans le guide ne sont pas exhaustives car nous nous sommes limités à deux des cinq référentiels cités plus haut, Stabforum® pour sa spécialisation dans les diffuseurs portables élastomériques (DPE) et Stabilis® pour des raisons de praticité. En effet, sur Stabilis ® une cotation correspondant au niveau de preuve des études de stabilité est appliquée, ce qui permet d'analyser plus aisément la méthodologie de chaque étude. Dans un souci qualitatif, nous avons exclue toutes les études de stabilité physico-chimique pour lesquelles nous ne disposions pas de l'ensemble des informations nécessaires pour la transposition à la pratique (exposition de la méthodologie, formulation de l'antibiotique, matériaux du contenant utilisé, concentration testée, solvant utilisé, conditions de conservation).

3.3. Discussion des résultats

3.3.1. Application du guide dans la pratique pharmaceutique

Ce guide est valable à un instant t et ne constitue pas un substitut au jugement professionnel. Le choix a été fait de ne pas indiquer les posologies des antibiotiques pour chaque indication mais d'utiliser une fourchette thérapeutique, afin de ne pas surcharger le guide. Celle-ci n'est fournie qu'à titre indicatif, il reste nécessaire de valider la posologie de chaque prescription d'antibiotique selon l'indication et les caractéristiques du patient.

On remarque que la durée de conservation post-reconstitution des antibiotiques diffère selon le laboratoire et parfois même selon le dosage. Il est donc indispensable de se référer à la bonne RCP pour utiliser cette donnée dans la pratique. En ce qui concerne la durée de stabilité physico-chimique d'une préparation antibiotique diluée, il convient de se référer à la colonne correspondant au DM de conditionnement choisi. Les données relatives aux poches et aux seringues concernent principalement le PE, PP, PVC ou EVA car il s'agit des composants les plus souvent retrouvés. Les données de stabilité physico-chimique indiquées pour les DPE concernent les modèles du laboratoire Baxter®, qui sont composés d'élastomères et de polyisoprène.

Aucune donnée de stabilité physico-chimique n'était disponible pour 4 antibiotiques sur Stabilis® et pour 19 antibiotiques sur Stabforum®. Pour les autres antibiotiques, on remarque que dans de nombreuses études, il manque des informations nécessaires à la transposition pour la pratique. En effet, dans certains cas la formulation de l'antibiotique utilisée lors de l'étude n'était pas précisée et comme vu précédemment cette information est indispensable pour l'utilisation des données. Dans d'autres cas, la difficulté d'accès à certaines études ne nous a pas permis de retrouver l'intégralité des informations nécessaires. De plus, des études n'ont pas été sélectionnées car leur méthodologie comportait des biais (exemple : produits de

dégradation non quantifiés). La cotation appliquée par la base de données Stabilis® sur les différentes études de stabilité apporte un œil critique sur la méthodologie utilisée et soulève les principaux biais de l'étude. Elle constitue donc une aide précieuse pour le pharmacien hospitalier. Concernant la plateforme Stabforum®, l'accès aux études réalisées est limité et ne permet pas une analyse en détail de la méthodologie utilisée. Cependant, la plateforme réalise ces études selon les directives du National Health Services (NHS) du Royaume Uni, telles que les paramètres indicateurs de stabilité, les indications sur les produits de dégradation, les données sur la durée de conservation en cours d'utilisation à température corporelle lors d'une perfusion continue...

Il est donc indispensable d'analyser chaque étude avant de considérer ses résultats comme transposables. Les raisons évoquées ci-dessus expliquent en partie la faible quantité de donnée de stabilité renseignée dans le guide, mais ce travail confirme tout de même le manque de données de stabilité physico-chimique concernant les antibiotiques injectables.

Enfin, les données de stabilité indiquées concernent uniquement la stabilité physico-chimique des antibiotiques. Cependant, comme vu précédemment, la durée de stabilité est également conditionnée par la stabilité microbiologique, qui dépend du niveau de risque de contamination de la préparation (Tableau 16) (50).

Tableau 16. Norme de l'USP (United States Pharmacopeia) pour la date d'expiration des produits stériles (50)

Niveau de risque	Température ambiante	Réfrigérateur	Congélateur
Faible : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manipulations aseptiques dans un environnement de classe 5 ISO avec des ingrédients et des matériaux stériles ▪ Transfert unique à partir d'ampoules, de sacs ou de fioles ▪ Mesurer et mélanger pas plus que trois produits commerciaux 	48h	14j	45j
Moyen : Mêmes critères que dans le niveau précédent plus : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'agents antibactériens présents malgré l'administration du produit pendant plusieurs jours ▪ Manipulations aseptiques complexes autres que le simple transfert 	30h	7j	45j
Elevé : Mêmes critères que dans les niveaux précédents plus : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits stériles préparés à partir d'ingrédients non stériles ▪ Utilisation de matériaux non stériles avant la stérilisation finale ▪ Ingrédients ou matériaux stériles exposés à un environnement de qualité inférieure à la classe 5 ISO 	24h	3j	45j

Concernant, le choix du mode d'injection (IV directe, perfusion IV lente, perfusion continue, injection intramusculaire ou sous-cutanée...), il repose sur l'optimisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) de l'antibiotique permettant de réduire le risque d'apparition de résistance (63). Pour les antibiotiques concentration-dépendants ou temps-dépendants mais à longue demie vie, il est préférable de choisir un mode de perfusion intermittent de courte durée (63). C'est notamment le cas des aminosides, pour

lesquels il faut privilégier une dose unique journalière, afin de limiter la toxicité et la sélection de mutants résistants tout en optimisant la bactéricidie (114). Pour les antibiotiques à activité « temps-dépendant », l'efficacité est proportionnelle au temps passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie. L'administration prolongée ou continue des bêta-lactamines (en particuliers pipéracilline+tazobactam, ceftazidime et céfépime) ou de la vancomycine doit donc être privilégiée dans les situations cliniques défavorables (infection grave, CMI élevée, site d'accès difficile...) (2,63,96). La durée maximale de perfusion est définie par la stabilité physicochimique de la solution antibiotique dans le dispositif de perfusion (26).

3.3.2. Quelles solutions pour les antibiotiques dont les données de stabilité ne permettent pas une préparation centralisée ?

Les résultats de ce travail soulèvent la même problématique que l'état des lieux des pratiques des hôpitaux français et suisses francophone : le manque de données de stabilité physico-chimique pour de nombreux antibiotiques, en particulier dans les DPE. Lorsque les données de stabilités physico-chimiques sont insuffisantes pour permettre une préparation à l'avance en pharmacie hospitalière, plusieurs options peuvent être étudiées.

Une étude réalisée en 2009 en Belgique avait pour objectif d'analyser la congélation de préparations injectables réalisées en pharmacie hospitalière dans des contenants en PVC ou en PE. Les résultats démontrent que cette option permet d'obtenir une augmentation de la durée de conservation des préparations, ainsi qu'une réduction du temps de production générant ainsi des bénéfices économiques. L'utilisation en routine s'avère cependant compliquée avec la nécessité de disposer d'un congélateur, d'effectuer des contrôles réguliers de température et de maîtriser les conditions de congélation et de décongélation (40). De plus, tous les DM de

perfusions ne peuvent pas être congelés, la membrane en élastomère des DPE peut raidir et ne plus exercer une pression compatible avec le débit nominal lors de la congélation (115).

De plus, comme vu précédemment les données de stabilité physico-chimique d'un antibiotique varient selon les matériaux du conditionnement choisi. Le manque de données de stabilité concerne majoritairement l'élastomère, contrairement au PVC, pour lequel les données sont bien plus nombreuses (31). La pharmacotechnie du CHUGA n'est actuellement pas en mesure de réaliser les préparations de ciprofloxacine, colimycine, fosfomycine, gentamicine et imipenem dans des dispositifs en élastomère comme les DPE. Une étude a donc été réalisée en 2020 afin de déterminer si les PVA (pompes volumétriques ambulatoires) pouvaient constituer une alternative aux DPE lorsque les données de stabilité de l'antibiotique dans l'élastomère ne permettent pas sa préparation sept jours à l'avance. Bien que plus onéreuse, plus polluante et plus encombrante, l'utilisation des PVA pourrait effectivement constituer une option dans ce cas précis (31). Cela nécessiterait cependant de former préalablement les IDE et les patients à leur utilisation.

La responsabilité du pharmacien est pleinement établie concernant la stabilité physico-chimique des préparations stériles et la rédaction de ce guide a pour vocation de l'aider dans cette activité pharmaceutique. Le manque de données de stabilité physico-chimique constitue un frein au développement de ces préparations pour de nombreux antibiotiques. Cependant, l'intensification de la recherche à travers les études de stabilité et l'analyse d'alternatives (congélation, changement de dispositif de perfusion) pourraient permettre de lever ce frein. Quelles solutions sont employées par les autres pays face à ce manque de donnée de stabilité physico-chimique ? Quelle place occupe ces préparations stériles d'antibiotiques injectables pour le milieu ambulatoire à l'étranger ? Existe-t-il des modèles similaires à celui du réseau EMERAA dans d'autres pays ?

Préparation centralisée d'antibiotiques injectables pour le milieu ambulatoire

Tour du monde des pratiques

L'état des lieux a permis de confirmer le faible développement des préparations centralisées d'antibiotiques injectables sur le territoire français. Seulement 3 centres réalisent des préparations à destination du milieu ambulatoire, malgré leur intérêt sécuritaire, économique et organisationnel. Quelle est la place de ces préparations pour le milieu ambulatoire au sein des autres pays du monde ?

1. Préparations destinées aux patients atteints de la mucoviscidose en Europe

Une enquête réalisée en 2015 sur l'implication des pharmaciens français et européens (Grande-Bretagne, Irlande, Belgique et Pays-Bas) dans la prise en charge des patients atteints de la mucoviscidose, avait mis en évidence 9 centres hospitaliers chez nos voisins européens, réalisant également des préparations stériles d'antibiotiques injectables de manière centralisée dans le cadre de la mucoviscidose pour un usage intra-hospitalier ou ambulatoire (45).

2. Modèle anglo-saxon de l'OPAT : exemple des USA, de la Grande-Bretagne et de l'Australie

L'OPAT (Outpatient parenteral antibiotic therapy) est un terme anglo-saxon utilisé pour désigner l'administration d'antimicrobien par voie parentérale en ambulatoire sur au moins 2 jours sans que le patient ne passe la nuit en milieu hospitalier (112). Ce modèle est apparu dans les années 1970 aux Etats-Unis, pour les patients atteints de mucoviscidose et s'est depuis développé pour de nombreuses indications (55).

Aux **USA**, cette pratique est encadrée par des recommandations nationales établies par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) (116).

Plusieurs modèles d'OPAT coexistent :

- administration de l'antibiothérapie au domicile du patient par un professionnel de santé
- auto-administration à domicile
- administration dans un centre de perfusion fonctionnant comme un Hôpital de Jour.

De nombreuses structures d'OPAT recrutent des pharmaciens pour assurer la fourniture des antibiotiques injectables préparés aseptiquement ainsi que pour leur expertise clinique en infectiologie (112). Ces pharmaciens sont les référents en terme de stabilité physico-chimique et jouent un rôle dans l'optimisation de l'antibiothérapie des patients (paramètres PK/PD, modalité de perfusion, choix des molécules, suivi des concentrations, recherche d'interactions...). Certains centres de perfusion à domicile exigent une astreinte pharmaceutique 24h/24 (117). Tous les centres ne disposent pas de ce service pharmaceutique interne et doivent alors sous-traiter la préparation aseptique auprès d'un fabricant commercial ou des « home infusion pharmacy ». Contrairement aux pharmacies officinales, elles disposent d'installations (généralement HAFL) leur permettant de réaliser des préparations stériles selon les bonnes pratiques (USP 797 guidelines : Pharmaceutical

Compounding sterile Preparations) et sont spécialisés dans les techniques de perfusion à domicile (118).

En se basant sur ce modèle américain, d'autres pays ont développé leurs propres programmes d'OPAT, qui varient considérablement selon les pays du fait des différents systèmes de remboursement (119).

En **Grande-Bretagne**, l'OPAT a notamment connu une expansion ces dernières années, en raison de la pression financière au sein du NHS (National Health Service) (74). Des directives nationales ont été élaborées par la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) pour encadrer son développement (74). Les solutions d'antibiotiques injectables destinées à l'OPAT peuvent être fournies par les UFPS (Unités de Fabrications des Préparations Stériles) hospitalières, par les pharmacies communautaires de « compounding » du NHS ou par un fabricant commercial (120). Le « compounding » est un terme anglo-saxon utilisé pour désigner la réalisation de préparations pharmaceutiques par un pharmacien pour répondre aux besoins d'un patient lorsque les médicaments disponibles dans le commerce ne répondent pas à ces besoins.

En **Australie**, l'OPAT est devenue une norme dans la plupart des hôpitaux australiens pour diverses infections (121). Lorsqu'un pharmacien est présent au sein de l'équipe d'OPAT, le patient peut bénéficier de solutions antibiotiques stériles prêtes à l'emploi (112). Cependant, dans la majorité des cas, il n'y a pas de pharmacien au sein de l'équipe, qui doit alors se tourner vers un fabricant commercial pour la fourniture de DPE pré-remplies (122). Une étude menée à Melbourne en 2013 a mis en évidence la nécessité d'un pharmacien au sein de ces unités ambulatoires. L'absence de pharmacien spécialisé a été identifiée comme cause possible de l'écart retrouvé par rapport à la prise en charge hospitalière (dose ou durée incorrecte d'antibiothérapie) (123). Dans le cadre de l'OPAT, la fourniture de préparations stériles est la règle et la préparation par des infirmiers au domicile du patient constitue une

exception. En effet, ces derniers ne réalisent ces préparations de manière extemporanée que pour combler les écarts entre la livraison de diffuseurs prêts à l'emploi et la date de début de traitement ou lorsque des modifications de doses/switch d'antibiotique doivent être effectués rapidement (122).

L'OPAT est donc répandue dans différents pays anglo-saxon depuis plus de cinquante ans et les modalités de fourniture des solutions antibiotiques stériles diffèrent selon les pays et au sein d'un même pays (26,55). Les indications d'OPAT les plus fréquemment retrouvées au sein de ces trois pays sont dans l'ordre les infections de la peau et des tissus mous, les infections ostéo-articulaires et les infections respiratoires (121).

3. Implication de l'industrie pharmaceutique dans la réalisation de préparations stériles d'antibiotiques pour le milieu ambulatoire

Comme vu précédemment, l'industrie propose également la fourniture de préparations stériles d'antibiotiques injectables prêtes à l'emploi destinées aux patients de l'OPAT (société Healix aux Etats-Unis, Fannin Compounding en Irlande ou Baxter dans de nombreux pays anglo-saxons). La société Baxter propose en effet un service de « compounding » en fournissant des DPE pré-rempli d'antibiotiques injectables pour le milieu ambulatoire depuis plus de 30 ans dans différents pays (Grande Bretagne, Nouvelle Zélande, Australie, Finlande...) (124). Les diffuseurs sont préalablement commandés par le pharmacien hospitalier auprès du laboratoire, puis les préparations sont réalisées par une équipe pharmaceutique dans une ZAC de classe D disposant d'un isolateur. La livraison des diffuseurs pré-rempli est effectuée auprès de la pharmacie hospitalière ou directement au domicile du patient. Au Royaume-Unis, une demande de prise en charge spécifique a été préalablement soumise aux autorités locales afin d'obtenir un remboursement pour les

hôpitaux bénéficiant de ce modèle. Une étude est actuellement en cours au sein de la société BAXTER, afin d'évaluer le besoin français pour une éventuelle transposition de ce modèle en France.

4. Vers une plus grande implication des patients dans leur antibiothérapie injectable

Plusieurs pays comme les Etats-Unis, la Grande-Bretagne, la Suisse, l'Australie ou la Suède, proposent aux patients de s'auto-injecter leur antibiothérapie, après une formation préalable (110,116,125,126). La Grande Bretagne, les Etats-Unis ou la Suède proposent même aux patients une formation pour effectuer eux même la reconstitution des antibiotiques injectables à leur domicile (125,126). Les recommandations britanniques privilégient tout de même la reconstitution dans les UFPS (Unité de Fabrication des Préparations Stériles), reconnaissant que la préparation au domicile du patient puisse représenter un risque plus élevé de contamination et d'erreur de dosage (120). Aux Etats-Unis, les patients ne sont autorisés à réaliser eux même la préparation que lorsque celle-ci ne peut être effectuée de manière aseptique par la pharmacie, pour des raisons économiques ou de faible durée de stabilité physico-chimique (110).

Une étude réalisée en Suède en 2000 a permis de comparer les 2 modèles suivants chez les patients bénéficiant d'une antibiothérapie ambulatoire dans le cadre de la mucoviscidose : l'utilisation de dispositifs de perfusion pré-remplie par l'UFPS de la pharmacie hospitalière versus la préparation à domicile par le patient lui-même après une formation à la reconstitution, la dilution et l'auto-administration (126). Les résultats démontrent une meilleure satisfaction et une meilleure qualité de vie des patients ainsi qu'une diminution du

gaspillage de médicament et de matériel lorsque la préparation est réalisée préalablement par la pharmacie (126).

5. Initiative de pharmacies hospitalières à travers le monde

Un centre hospitalier **finlandais** a pris l'initiative en 2018, de préparer dans la ZAC de la pharmacie centrale des diffuseurs portables de Penicilline G sur 24h, destinés aux patients en Hospitalisation A Domicile (HAD) souffrant d'érysipèle, à la place d'un traitement par céfuroxime administré trois fois par jour. Ce modèle a prouvé son efficacité clinique, et les patients ont été satisfaits de la réduction du nombre de passage infirmier. Depuis, c'est un modèle qui s'étend à d'autres centres HAD finlandais, et de nouvelles molécules sont en développement (127).

Dans un contexte de pénurie de lit en milieu hospitalier, l'hôpital Princess Margar à **Hong Kong** a conduit une étude pilote d'OPAT en 2013 afin de réduire les séjours hospitaliers évitables. Les antibiotiques nécessitant des administrations pluriquotidiennes ont été préparés dans des diffuseurs sur 24 heures dans l'UFPS de l'hôpital. La pharmacie a également procédé à des tests de stabilité afin de déterminer la stabilité physico-chimique de molécules pour lesquelles aucune donnée n'était disponible dans la littérature. Ce programme réalisé sur 7 mois a permis de réaliser une économie de 790 journées d'hospitalisation, de réduire le temps infirmier lié à la préparation des médicaments et de minimiser les pertes d'antibiotique au cours de la préparation. Plus de 90% des patients ont déclaré être satisfaits de ce programme OPAT (128).

6. Impact de la pandémie au COVID-19 : vers une expansion majeure de la production aseptique d'antibiotiques injectables en Grande-Bretagne ?

Le 29 octobre 2020, le ministère de la santé et des affaires sociales britannique a publié un rapport intitulé « transforming NHS pharmacy aseptic services in England » (129). Un des constats de la pandémie au Sars-CoV-2 est la nécessité de faire des efforts supplémentaires afin d'éviter les admissions hospitalières inutiles. L'amélioration de l'offre d'OPAT apparaît alors comme une solution pour permettre de libérer des lits en milieu hospitalier. Un des objectifs de ce rapport est donc de faire progresser de manière considérable la mise en place de services OPAT en Angleterre, en augmentant la production d'antibiotiques injectables stériles prêts à l'emploi (129).

Le rapport soulève que l'OPAT et les autres thérapies intraveineuses ambulatoire ont le potentiel de libérer plus d'1 millions de lits au niveau national chaque année, dégageant un gain économique estimé à 346 millions de livres sterling annuel, et que l'expansion des services d'OPAT dépend de la disponibilité de ces préparations (129). Il recommande de créer un réseau national de centres aseptiques régionaux, permettant une production à grande échelle avec l'utilisation d'automates, afin de soutenir les structures de production aseptique actuelles. Le rapport précise que ce modèle nécessitera des investissements considérables mais apportera un rendement économique et qualitatif avec une sécurité accrue pour le patient et une libération de temps infirmier (129).

7. Un constat commun : le manque d'étude de stabilité physico-chimique pour de nombreux antibiotiques

Le manque de données de stabilité physico-chimique a également été constaté en Australie et au Royaume-Uni (112). Selon la BSCA (British Society for Antimicrobial

Chemotherapy) cela constitue un obstacle important à l'expansion de l'OPAT et à la généralisation de l'utilisation de diffuseurs prêts à l'emploi en milieu ambulatoire (130). Le Royaume Unis a donc lancé un programme de tests de stabilité pour favoriser le développement de l'OPAT et fournir un référentiel conformes aux normes du NHS. La BSCA a également créé le Forum international de collaboration sur la stabilité des médicaments, dans le but de soutenir la recherche mondiale de test de stabilité physico-chimique et de favoriser l'échange d'informations entre les organisations du monde entier.

L'utilisation de tampon citrate dans différents pays européen (Royaume-Uni, Finlande) comme stabilisateur du pH pour les solutions injectables de pénicilline (penicilline G, pipéracilline tazobactam, cloxacilline) apporte de nouvelles perspectives, car il permet d'augmenter la durée de stabilité physico-chimique de ces préparations (115). L'utilisation de ce tampon permettrait notamment la préparation centralisée de pipéracilline/tazobactam en diffuseur portable pour une perfusion continue sur 24 heures. Cette importation de matière première, permettant de créer de nouvelles formulations galéniques, constitue une perspective intéressante pour les molécules dont les données de stabilité physico-chimique sont actuellement insuffisantes.

Bien que peu développée en France, l'utilisation des préparations stériles d'antibiotiques injectables pour les patients ambulatoires est une pratique largement déployée à travers le monde, en particulier dans les pays anglo-saxons. L'expérience du réseau EMERAA en Rhône-Alpes Auvergne constitue donc un exemple français de ce qui retrouvé à l'international. Ces préparations occupent une place primordiale au sein des modèles ambulatoires anglo-saxons et constituent souvent le facteur limitant leur expansion. Ces

différents modèles mènent cependant vers un constat commun, le manque de données de stabilité physico-chimique comme frein à l'expansion de ces préparations.

Ce seul frein ne suffit cependant pas à expliquer le faible développement de ces préparations pour le milieu ambulatoire en France. En effet, nous disposons actuellement de données de stabilité pour de nombreux antibiotiques et les préparations pour le milieu ambulatoire semblent ne concerner que la mucoviscidose. Le nombre restreint de réseaux de soins spécialisés dans les autres pathologies infectieuses est une piste envisagée. Aussi, l'enquête a mis en évidence le fait que de nombreux établissements hospitaliers considèrent cette activité comme non prioritaire, contrairement aux modèles anglo-saxon, notamment l'Angleterre, qui en fait une priorité pour développer l'OPAT et soulager la pression intra-hospitalière.

Conclusion générale

Dans le cadre du réseau EMERAA (Ensemble pour la prise en Charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne), les CHU de Grenoble et de Lyon fournissent des diffuseurs d'antibiotiques prêts à l'emploi pour les patients ambulatoires atteints de la mucoviscidose. La centralisation des préparations antibiotiques au sein d'une unité stérile hospitalière est toutefois peu décrite dans la littérature.

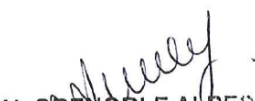
L'objectif de ce travail est de comprendre les enjeux, les limites et les perspectives de cette activité pharmaceutique. Dans un premier temps, la présentation du réseau EMERAA permet de comprendre l'intérêt de ces préparations pour le milieu ambulatoire et l'importance de ce réseau de soin pour pérenniser ce modèle centralisé. L'état des lieux de cette activité en France et en Suisse francophone confirme son faible développement au sein des hôpitaux et permet de comprendre les organisations mises en place ainsi que les moyens nécessaires à son fonctionnement. Les limites de son développement ont été mises en lumière et l'identification des freins nous a permis de proposer des solutions pour tenter de les lever. Un guide de l'antibiothérapie injectable incluant des données stabilités physicochimiques a notamment été élaboré afin d'aider les pharmaciens hospitaliers dans cette activité pharmaceutique, pour laquelle ils ont montré un réel intérêt. Enfin, la présentation des modèles étrangers apporte de nouveaux horizons à ces préparations pour le milieu ambulatoire.

En France comme à l'étranger, le manque de données de stabilité physico-chimique constitue un frein à l'expansion de ces préparations pour de nombreux antibiotiques. L'intensification de la recherche à travers les études de stabilité, l'échange de données à l'échelle internationale et l'utilisation de tampons pour stabiliser les solutions constituent des axes de développement. Ce seul frein ne suffit cependant pas à expliquer le faible développement de ces préparations pour le milieu ambulatoire français. En effet, leur usage

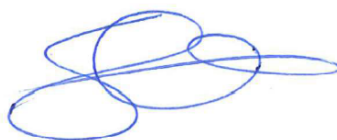
semble se limiter à la mucoviscidose, ce qui peut s'expliquer par l'existence de réseaux de soins spécifiques dans cette pathologie. L'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale 2018 permet le financement de parcours de soins innovants. Cette disposition réglementaire pourrait faciliter la transposition du modèle du réseau EMERAA pour d'autres types d'infections traitées en milieu ambulatoire. La perfusion d'antibiotique ambulatoire devrait continuer à se développer en France et à l'image des modèles anglo-saxons se généraliser pour de nombreuses autres pathologies infectieuses.

Par ailleurs, ce travail est centré sur les antibiotiques. Il serait intéressant de se tourner vers l'ensemble des thérapies intraveineuses réalisées en ambulatoire afin de définir une stratégie territoriale. En effet, le ministère de la santé et des affaires sociales britannique soulève le potentiel des thérapies intraveineuses ambulatoires comme stratégie pour soulager la pression intra-hospitalière.

Directrice de thèse


C.H.U. GRENOBLE ALPES
Pôle PHARMACIE
Dr Marjorie DURAND
Pharmacien PH
N° ordre section : 158550 H
N° RPPS : 10100473478

Tuteur Universitaire



Doyen de la faculté

Bibliographie

1. Omedit Centre-Val de Loire. Inf'Omédit. 2016.
2. Picard M. L'antibiothérapie intraveineuse à domicile : évaluation des pratiques. Université des Antilles ; 2017.
3. Galpérine T, Ader F, Piriou P et al. Antibiothérapie parentérale ambulatoire (APA), par voie intraveineuse dans les infections ostéoarticulaires. Médecine Mal Infect. Mars 2006;36(3):132-7.
4. ANSM. Bonnes pratiques de préparation. déc 3, 2007.
5. Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2018 - Vaincre la Mucoviscidose. 2020 déc; Paris.
6. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. 2017.
7. Lachenal A. Mucoviscidose et médecine personnalisée : l'avancée des thérapies protéiques. Université Claude Bernard Lyon 1 ; 2018.
8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines : the 2018 revision. J Cyst Fibros. Mars 2018 ; 17(2):153-78.
9. Jarry-lacombe H. Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge symptomatique aux nouvelles thérapeutiques. Université de Limoges ; 2016.
10. Penven C. Suivi de patients atteints de mucoviscidose : création d'un outil pour l'équipe officinale. Université de Limoges ; 2017.
11. Dussart J. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique de l'enfant atteint de la mucoviscidose. Université de Lille ; 2018.
12. HAS. Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France. 2015.
13. Ameli. Mucoviscidose : dépistage et conseil génétique [Internet]. 2020. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage>
14. Ahmed J. Stabilité et produits de dégradation des perfusions de ceftazidime chez les patients pédiatriques avec mucoviscidose. Université de Genève ; 2013.
15. Société Française de Pédiatrie. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. 2002 nov. 18; Palais du Luxembourg - Paris.

16. Inserm. Mucoviscidose : des pistes thérapeutiques encourageantes [Internet]. [Cité 3 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>
17. May I, Lebreton V, Lestreit J-M et al. Mucoviscidose : préparation en pharmacie hospitalière des diffuseurs portables à usage unique pour l'antibiothérapie à domicile. *Journal de pharmacie clinique* ; 1999.
18. Chhuy S. Mycoses et infections bactériennes chez les patients atteints de mucoviscidose. Université Claude Bernard Lyon 1 ; 2015.
19. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A et al. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. I. Particularités pharmacologiques des antibiotiques. *Arch Pédiatrie*. Mai 2000;7(5):519-28.
20. Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ et al. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *Eur Respir J*. avr 1997 ; 10(4):896-900.
21. Riethmueller J, Busch A, Damm V et al. Home and Hospital Antibiotic Treatment Prove Similarly Effective in Cystic Fibrosis. *Infection*. 1 déc 2002 ; 30(6):387-91.
22. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect*. juill 2016;46(5):242-68.
23. Lesourd F. Les diffuseurs portables à réservoir élastomérique : étude de variabilité du débit, état des lieux en 2017. Université de Nantes ; 2017.
24. Madouni FZ. Etude de stabilité physico-chimique de solutions injectables d'oxacilline sodique : plans d'expériences et validation statistique des résultats. [Algérie]; 2015.
25. Organisation internationale de normalisation. Norme ISO 28620. Dispositifs médicaux — Diffuseurs portables de médicaments, non mus électriquement. 2010.
26. Diamantis S, Dawudi Y, Cassard B et al. Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use. *Infect Dis Now*. févr 2021;51(1):39-49.
27. Steffens E, Quintens C, Derdelinckx I et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antibiotic stewardship: opponents or teammates? *Infection*. avr 2019;47(2):169-81.
28. Remerand F, Vuitton AS, Palud M et al. Elastomeric Pump Reliability in Postoperative Regional Anesthesia: A Survey of 430 Consecutive Devices: *Anesth Analg*. déc 2008;107(6):2079-84.
29. Sato J, Terui K, Awatsu A et al. [Survey on the compliance of patients with continuous infusion of 5-fluorouracil via portable infusion pumps]. *Gan To Kagaku Ryoho*. avr 2010;37(4):671-5.
30. Grangeon-Chapon C, Robein-Dobremez M-J, Pin I et al. 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. *Ann Pharm Fr.* sept 2015;73(5):378-90.

31. Hosni A, Liaigre L, Mazet R et al. Préparation centralisée de cures antibiotiques : diffuseur portable ou pompe volumétrique? *Euro pharma.* 2020;
32. Zahnd D, Aebi S, Rusterholz S et al. A randomized crossover trial assessing patient preference for two different types of portable infusion-pump devices. *Ann Oncol.* juin 1999;10(6):727-9.
33. Guigon L. Les traitements antibiotiques inhalés dans le cadre de la mucoviscidose. Université Claude Bernard --- Lyon 1; 2016.
34. Margeritte L. Préparation centralisée et aseptique de diffuseurs portables destinés au traitement ambulatoire des patients atteints de la mucoviscidose : satisfaction des infirmiers. Université Claude Bernard Lyon 1; 2018.
35. EMERAA. L'antibiothérapie à domicile en pratique : formation des infirmiers libéraux dans le cadre du réseau EMERAA. 2018.
36. Registre français de la mucoviscidose F. Données spécifiques du centre : GRENOBLE Hôpital de la Tronche Pédiatrie (039) Inter-Région Sud-Est/EMERA. 2017.
37. Ministère de la santé et des sports. Règles de facturation des soins dispensés dans les établissements de santé : rétrocession des médicaments. 2009.
38. Sémély D. Pharmacie hospitalière et territorialité en Midi-Pyrénées : Projet de coopération en pharmacotechnie. Université de Limoge ; 2016.
39. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P et al. Study of Medication Errors on a Community Hospital Oncology Ward. *J Oncol Pract.* juill 2006;2(4):149-54.
40. Hecq J-D. Congélation des préparations injectables prêtes à l'emploi. 12èmes Journées du GERPAC ; 2009 oct.
41. Garcia S, Margueritte L, Carpentier I, Nave V. Aseptic centralized versus home extemporaneous preparation for cystic fibrosis outpatients' parenteral antibiotic therapy : a survey on nurses' satisfaction. 2017 ; Hospices Civils de Lyon, Pharmacie Centrale.
42. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2013.
43. Maldonado F, Pages J, Morel N et al. Traitement antibiotique ambulatoire et mucoviscidose : intérêt économique d'un réseau de soin. 2013.
44. Nave V. Etude de coût Pharmacie Centrale des HCL : Comparaison des coûts d'une cure antibiotique intraveineuse à domicile par le prestataire seul ou par le prestataire plus la pharmacie centrale. 2019.
45. Rouzé H, Garcia S, Margueritte L et al. Activities of french hospital pharmacies toward cystic fibrosis compared to hospital pharmacies in United Kingdom, Ireland, Belgium and the Netherlands. Focus on parenteral antibiotic therapy. 2018.

46. Sauvaget L. Standardisation des doses (ou « Dose-Banding ») des médicaments injectables : application à deux principes actifs l'aciclovir et l'inflximab. Université de Bordeaux ; 2016.
47. Colombe A. Élaboration d'un programme de formation et d'habilitation destiné aux préparateurs hospitaliers en unité de production de médicaments stériles. [Sciences pharmaceutiques]. Université de Bordeaux ; 2016.
48. Cochereau I, Korobelnik J-F, Bodaghi B. Prévention de l'endophtalmie post injection intravitréenne : l'antibioprophylaxie a-t-elle sa place ? J Fr Ophtalmol. janv 2013 ; 36(1):72-5.
49. Santé publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017. [Internet]. 2017. Disponible sur: www.santepubliquefrance.fr
50. Eid J. Peut-on assurer la stérilité de nos préparations stériles ? Pharmactuel. Sept 2005;38(4).
51. Moine M, Menard C, Sankhare D et al. Préparation manuelle ou semi-automatisée de petits lots : quelle est la préférence du préparateur ? Saint-Louis Hospital, anticancer preparation unit, 75010 Paris, France.
52. Basteri MJ, Dani J, Fity S. Mise en place d'une unité centralisée de préparation des cytotoxiques sous hotte à flux laminaire. Expérience de deux centres hospitaliers du Sud-Est. Centre Hospitalier de Basta et de Brignoles ; 2002 janv.
53. Sautou V, Société française de pharmacie clinique, Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Partie 1, Partie 1, Clermont-Ferrand: SFCP ; GERPAC; 2013.
54. La Pharmacopée Européenne 10ème édition. 2021.
55. Rousset F. Pertinence de la prise en charge des infections ostéo-articulaires en hospitalisation à domicile. Université Claude Bernard Lyon 1; 2017.
56. Arrêté du 12 avril 2016 portant modification des modalités de prise en charge de dispositifs médicaux de perfusion à domicile et prestations associées visées sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032407206>
57. Ministère chargé de la santé, direction générale de l'offre de soin. Guide méthodologique. Améliorer la coordination des soins : comment faire évoluer les réseaux de santé ? 2012.
58. Issartel B. Etude des prescriptions d'antibiothérapie parentérale extra hospitalière en France. Lyon ; 2010.
59. Respaud R. Etude de stabilité de médicaments anticancéreux injectables : apports analytiques et pharmaceutiques. [Tours]: Université François Rabelais; 2011.

60. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Stability testing of new drug substances and products – ICH Q1A. févr 2003;
61. Lider P. Évolution de la base de données Stabilis ® : Création d'un système de cotation des publications relatives aux études de stabilité de médicaments anticancéreux. Université de Lorraine ; 2013.
62. Du Repaire T. Comment prévenir les problématiques de stabilité et d'incompatibilité physico-chimique de chimiothérapies injectables lors de la mise en place d'essai cliniques : développement de l'outil réctal au sein du groupe hospitalier Timone. Aix Marseille Université ; 2018.
63. Diamantis S, Longuet P, Lesprit P et al. Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Infect Dis Now*. févr 2021;51(1):14-38.
64. Vigneron J. Stabilis 4.0 [Internet]. Disponible sur : <https://www.stabilis.org/>
65. Masse M. Etudes des interactions contenu-contenant avec le polychlorure de vinyle et développement de méthodes de prévention de ces interactions. [Lille] : Université du Droit et de la Santé; 2018.
66. Sautou V. Risques d'instabilité physico-chimique et interaction contenant contenu des préparations stériles. 16ème conférence GERPAC ; 2013 oct.
67. Tokhadze N. Etude des phénomènes de sorption entre médicaments et dispositifs médicaux de la perfusion : approche empirique et fondamentale par simulation moléculaire. 2020.
68. Li J, Zhang K, Zhang H. Adsorption of antibiotics on microplastics. *Environ Pollut*. juin 2018;237:460-7.
69. Vigneron J. Etudes de stabilité et de compatibilité des médicaments en pharmacie hospitalière. 2020.
70. Hecq JD. Stabilité physico-chimique d'injectables reconstitués en milieu hospitalier : 35 ans de recueil de données. *J Pharm Belg*.
71. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Incompatibilités physico-chimique. 2009.
72. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Influence de la lumière sur la stabilité des médicaments. 2013.
73. Unité de gérontopharmacologie clinique et Pharmacie des HUG. Bulletin d'information du CAPP (Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique). Administration de médicaments par voie parentérale et incompatibilités physico-chimiques. 2006 Mai.

74. Chapman ALN, Patel S, Horner C et al. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. JAC-Antimicrob Resist. 1 sept 2019 ; 1(2):dlz026..
75. Voumard R, Van Neyghem N, Cochet C et al. Antibiotic stability related to temperature variations in elastomeric pumps used for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). J Antimicrob Chemother. Mai 2017 ; 72(5):1462-5.
76. Docherty T, Montalto M, Leslie J et al. Temperature profiles of antibiotic-containing elastomeric infusion devices used by ambulatory care patients. Am J Health Syst Pharm. 1 juill 2017 ; 74(13):992-1001.
77. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 20th Edition.
78. IBM Micromedex [Internet]. [Cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com>
79. King JC. King Guide to Parenteral Admixtures [Internet]. [Cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.kingguide.com/>
80. BAXTER. Stabforum [Internet]. [Cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.stabforum.com/>
81. Vidjro SW. Etude de stabilité chimique d'un médicament entamé : cas d'un sirop de paracétamol. Université Mohammed V-Rabat ; 2015..
82. OMEDIT Centre. Guide de reconstitution et d'administration des principaux Anti-infectieux injectables. 2013 févr.
83. ANSM. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>
84. Vidal [Internet]. [Cité 25 mai 2021]. Disponible sur: www.vidal.fr
85. Theriaque [Internet]. [Cité 25 mai 2021]. Disponible sur: www.theriaque.fr
86. GPR [Internet]. [Cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
87. Taketomo CK, Kraus DM, Hurlburt Hodding J. Pediatric and neonatal dosage handbook. 25ème édition.
88. British National Formulary for Children. 2019.
89. Willoquet G, Gervais R, Talbert M. Guide pharmaco clinique. 2013.
90. Chirouze C, Epaulard O, Le Berre R, CMIT. ECN PILLY Maladies infectieuses et tropicales. 7ème édition. 2020.
91. Diamantis S, Meyssonier V. Antibiothérapie parentérale à domicile. 13ème journée des référents en antibiothérapie ; 2018 juin; Nantes.
92. Agence Régionale de Santé Auvergne Rhône-Alpes. Liste Anti-Infectieux. 2017.

93. Centre Hospitalier de Sambre Avesnois. Guide d'administration des anti-infectieux injectables chez l'adulte.
94. Isore G, Normand F, Stolz K. Utilisation pratique des anti-infectieux. 2017 ; Centre Hospitalier de Tourcoing.
95. CH Tourcoing. Antibiogilar [Internet]. Disponible sur: <https://www.gilar.org/antibiogilar.html>
96. Alfandari S. Antibiothérapie curative 2019 : protocoles et fiches techniques. Commission des anti-infectieux; Centre Hospitalier de Tourcoing.
97. Chapuis C. Tableau des injectables. 2015 ; Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes.
98. Senn L, Zanetti G, Calandra T et al. Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte. 2016 mai ; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois.
99. CHU Tours. Les Centres de Référence pour les Infections Ostéo-articulaires du Grand-Ouest (CRIOGO). 2011.
100. Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble. Récapitulatif antibiotiques injectables.
101. Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble. Bonnes pratiques de reconstitution et utilisation des anti-infectieux. 2018.
102. Giroud A. Manuel d'administration des injectables en HAD adultes. Centre Lyon Bérard; 2019 juin.
103. Omedit ile de France. La juste prescription [Internet]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/juste-prescriptionbon-usage/la-juste-prescription/>
104. Omedit Centre-Val de Loire. Guide de reconstitution et d'administration des principaux anti-infectieux injectables. 2017.
105. Omedit Pays de la Loire. Adaptation posologique des principaux Antibiotiques à la fonction rénale (adulte). 2018.
106. Omedit Centre-Val de Loire. Prescription de sortie d'anti-infectieux en administration I.V. à domicile : Où se les procurer? 2019.
107. Omedit Grand Est. Recommandations de bon usage et d'utilisation des anti-infectieux. 2020.
108. Hôpitaux Universitaires de Genève. Compatibilités des médicaments injectables administrés en Y. 2018.
109. Hôpitaux Universitaires de Genève. Guide d'administration des médicaments injectables chez l'adulte. 2018.
110. Paladino JA, Poretz D. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Today. Clin Infect Dis. 15 sept 2010;51(S2):S198-208.

111. Weber A. Bon usage et informations pratiques sur les antibiotiques : Création d'un site internet destiné à l'équipe officinale. [Nancy]: Université Henri Poincaré; 2009.
112. Docherty T, Schneider JJ, Cooper J. Clinic- and Hospital-Based Home Care, Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) and the Evolving Clinical Responsibilities of the Pharmacist. *Pharmacy*. 7 déc 2020;8(4):233.
113. Santé publique France. Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé, résultats 2018. Partie 1 – Consommation d'antibiotiques [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/>
114. Afssaps. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. 2011 mars p. 16.
115. NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee. Guidance on the Pharmaceutical Issues concerning OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy) Services and other Outpatient Intravenous Therapies. 2018 avr. Report No.: Edition 1.
116. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 1 janv. 2019;68(1):e1-35.
117. D Tice A. Handbook of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy For Infectious Diseases. 3ème édition. USA;
118. Pew Charitable Trusts, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American Hospital Association (AHA). Pharmacy Sterile Compounding Summit. Summary of a Stakeholder Meeting. Washington; 2013 févr.
119. Esposito S, Leone S, Noviello S et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy for Bone and Joint Infections : An Italian Multicenter Study. *J Chemother*. Août 2007 ;19(4):417-22.
120. Patel S, Abrahamson E, Goldring S et al. Good practice recommendations for paediatric outpatient parenteral antibiotic therapy (p-OPAT) in the UK : a consensus statement. *J Antimicrob Chemother*. 1 févr 2015 ; 70(2):360-73.
121. Subedi S, Looke DFM, McDougall DA et al. Supervised self-administration of outpatient parenteral antibiotic therapy : a report from a large tertiary hospital in Australia. *Int J Infect Dis*. janv 2015;30:161-5.
122. Dobson PM, Loewenthal M, Harris L. Determining the Risk of Sepsis Using Nurse-Compounded Elastomeric Pumps for Continuous Infusion in Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy. *J Infus Nurs*. sept 2017;40 (5):282-5.
123. Hodgson KA, Huynh J, Ibrahim LF et al. The use, appropriateness and outcomes of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Arch Dis Child*. oct. 2016 ;101(10):886-93.
124. Baxter Hospital Care [Internet]. Baxter 4.0. Disponible sur: <https://www.baxter.com/healthcare-professionals/hospital-care>

125. Seaton RA, Barr DA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: Principles and practice. *Eur J Intern Med.* oct 2013;24(7):617-23.
126. Ramstrom H, Erwander I, Mared L et al. Pharmaceutical intervention in the care of cystic fibrosis patients. *J Clin Pharm Ther.* déc 2000;25(6):427-34.
127. Rautamo M, Laihanen N, Lehtola L. Improving antibiotic stewardship at a home hospital unit by implementing the production of elastomeric pumps containing benzylpenicillin. HUS Pharmacy, HUS Helsinki University Hospital; 2019.
128. Lai S, Chan C, Wong F et al. Advanced Pharmacy Aseptic Reconstitution Service for Outpatient-Parenteral-Antimicrobial-Therapy (OPAT). 2014 ; Princess Margaret Hospital.
129. Lord Carter of Coles. Transforming NHS pharmacy aseptic services in England. United Kingdom; 2020 oct.
130. Allwood MC, Stonkute D, Wallace A et al. Assessment of the stability of citrate-buffered flucloxacillin for injection when stored in two commercially available ambulatory elastomeric devices: INFusor LV (Baxter) and Accufuser (Woo Young Medical): a study compliant with the NHS Yellow Cover Document (YCD) requirements. *Eur J Hosp Pharm.* mars 2020;27(2):90-4.

Annexes

Annexe 2. Mode opératoire et exemple d'une fiche de fabrication

Préparations Pharmaceutiques Stériles– Pôle Pharmacie du CHUGA - EMERAA

CODE UF : 2298

Ceftazidime - EN CONTINU

Identification du patient : Nom Prénom Date de naissance Poids (kg)		Date de préparation : N° ordonnancier :	
Prescription : Date de prescription : 00/01/1900 Dose (grammes) : 1,3 Nb de fois/jours : 1 Volume de dilution (ml) : 110 Durée de perfusion (h) : 11		Fiche rédigée par Fiche contrôlée par Validation pharmaceutique	
Concentration par diffuseur : 11,82 mg/ml		Jours d'administration : du au Choix du diffuseur : X LV10 (11h) - vol 110mL SV200 - vol 100mL* <i>*voir avec le pharmacien si diffuseur LV250 prescrit</i>	
		Nb diffuseurs prescrits : 14 Lot + date de péremption	

Concentrations testées :

5 à 40 mg/mL (Baxter) 70 mg/mL (HCL) – stabilité chimique à +2°C à +8°C = 10 jours
 > 70 mg/ml (Stabilis): stabilité chimique réduite à 6 jours à +4°C + 12 heures à 27°C

Quantité nécessaire de matières premières pour toute la cure (incluant un surremplissage lié au procédé)

Dose totale d'antibiotique pour la cure en g	19,5	Solution mère préparée pour N + 1 diffuseur soit	15
		QSP pour chaque diffuseur en ml	110

Matières premières	n° lot+ dp	Nb flacons	Volume de reconstitution de NaCl 0,9% pour 1 flacon (mL)	Volume d'ATB après reconstitution avec NaCl 0,9%
Ceftazidime 2g (10mL)		10	10	100
NaCl 0,9% (1000mL)		2		

Volume total d'antibiotique	97,5	Manipulateur	
Volume de dilution (mL) = NaCl 0,9%	1552,5	Aide-manipulateur	
Volume total de la poche mère	1650		→ poche de 2 litres

Mode dégradé : Quantité nécessaire pour un diffuseur

Pour 1 diffuseur	n° lot+ dp	Nb de flacons	Volume de reconstitution de NaCl 0,9% pour 1 flacon (mL)	Volume d'ATB reconstitué pour 1 diffuseur (en mL)
Ceftazidime 1g (10mL)		0,3	10	3
Ceftazidime 2g (10mL)		1	10	10
NaCl 0,9% (1000mL)		1		
Volume d'ATB reconstitué à prélever pour 1 diffuseur (en ml)				13
Volume de NaCl 0,9% à mettre dans 1 diffuseur (en mL)				97
QSP de chaque diffuseur (mL)				110

Mode opératoire : Reconstituer les flacons d'antibiotique avec le solvant de reconstitution.

Prelever le volume d'antibiotique nécessaire et mettez le dans le diffuseur. Prelever le volume de NaCl 0,9% requis et ajouter le dans le diffuseur. Peser et étiqueter le diffuseur

Mode opératoire

Installer la pompe BAXA Repeater avec la tubulure

- Remettre la pompe à zéro

Reconstitution des antibiotiques

- Purger la tubulure avec le solvant de reconstitution en 2x 30 ml
- Calibrer la pompe avec le volume de reconstitution (vitesse MED-5)
- Reconstituer les flacons d'antibiotiques avec le solvant de reconstitution

Préparation de la poche mère

- Calibrer la pompe avec le volume de dilution : NaCl 0,9% : 100mL à l'aide d'une éprouvette
- Appuyer sur Clear pour remettre à 0 le décompte du nombre de prélèvements

Ajout du solvant de dilution dans la poche mère

- Prendre une poche vide de 2L ou plus et la brancher à la tubulure de la pompe
- Saisir 100 ml sur la pompe et réaliser l'ajout du volume dans la poche
- Répéter l'opération jusqu'à s'approcher du volume de dilution final souhaité. Si volume non multiple de 100 ml, ajout du volume restant à la seringue directement dans le septum de la poche mère
- Déconnecter la poche de la tubulure + mettre un bouchon stérile

Vérifier la calibration

- Vérifier les paramètres de calibration de la pompe afin de vérifier que le volume demandé reste conforme : 100 ou 110ml à l'aide de l'éprouvette

Purge inversé

- Réaliser une purge de la tubulure avec l'air du flacon de solvant de dilution
- Retourner la bouteille de solvant, saisir un volume de 2x30 ml sur la pompe
- La tubulure se purge avec l'air contenu dans le flacon de solvant (purge avec « l'air inversé »)

Ajout du volume d'antibiotique dans la poche mère

- Récupérer le volume d'ATB dans des seringues de 50 ml puis injecter au fur et à mesure dans la poche mère via le septum
- Pour limiter le nombre de piquage dans le septum : mettre un robinet
- Retirer l'air de la poche
- Homogénéiser la poche par retournement successifs (10 fois)

Remplissage dans les diffuseurs portables

- Brancher la poche mère à la pompe BAXA grâce à un spike
- Purger la tubulure avec le contenu de la poche mère en 2 x 30mL
- Brancher le premier diffuseur à la pompe BAXA
- Envoyer le volume requis (= QSP du diffuseur)
- Débrancher le diffuseur et mettre le suivant
- Peser le diffuseur

Conformité attendue : pesée du diffuseur SANS emballage compris dans les bornes (cf tableau).

Si le poids est non conforme pour un diffuseur ou un lot, contacter le pharmacien

DIFFUSEUR	QSP	POIDS MIN	POIDS MAX
LV10	110	173,0	177,7

Etiquetage et emballage

- Coller l'étiquette sur le diffuseur
- Emballer le diffuseur

Diffuseur 1
Diffuseur 2
Diffuseur 3
Diffuseur 4
Diffuseur 5
Diffuseur 6
Diffuseur 7
Diffuseur 8
Diffuseur 9
Diffuseur 10
Diffuseur 11
Diffuseur 12
Diffuseur 13
Diffuseur 14

Libération

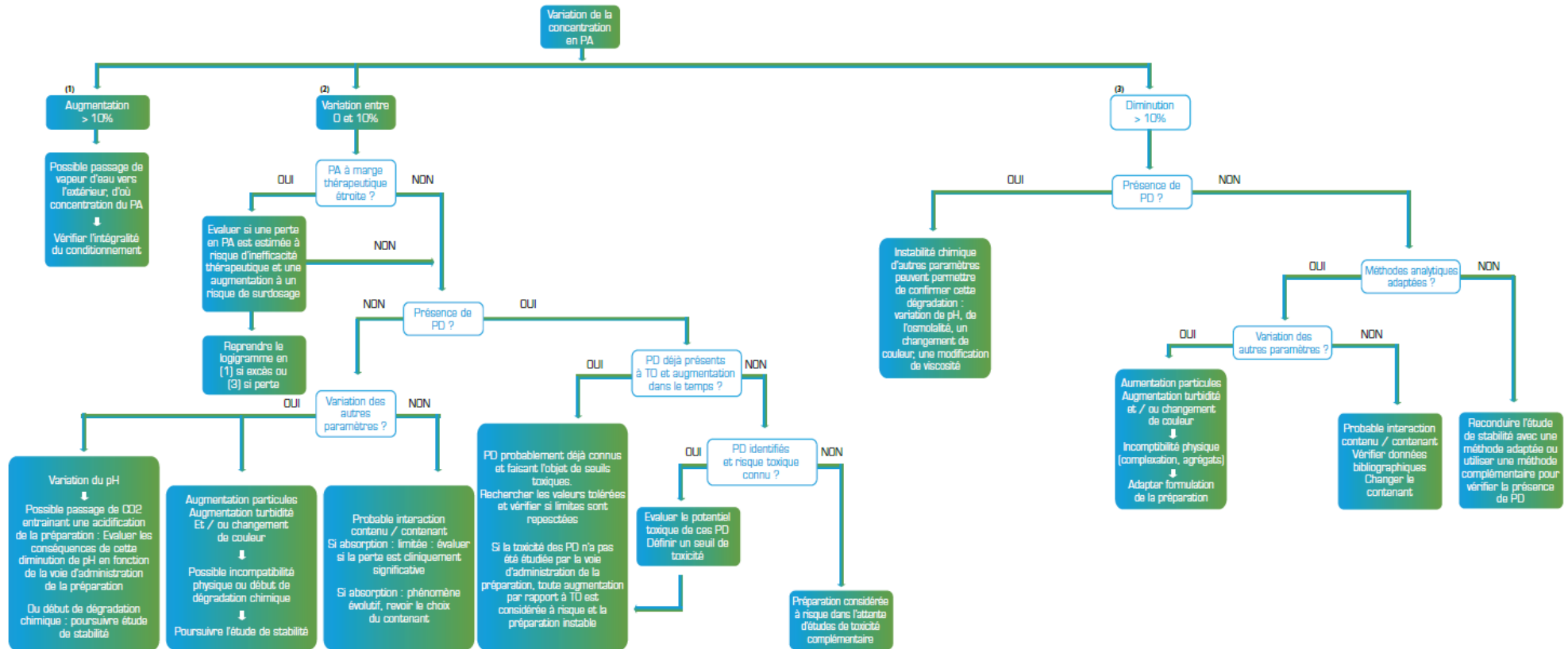
Mouvement de stock	<input type="checkbox"/> Fait
Nombre de diffuseurs faits	14
Facturation rétrocession	

Libération par le pharmacien du laboratoire de Pharmacotechnie	Préparation libérée
	Préparation détruite

Nom, Date et signature :

Niveau EMEREA PHARMACIE CHU GRENOBLE - CS 20217 Grenoble cedex 09			
Ceftazidime	1,3 G	-	110 ml
Solution pour perfusion - Voie IV	11,82	mg / ml	
LV10	à administrer sur		11,0 heure(s)
Nom	0	DDN	00/01/1900
Prénom	0	n° 1 / 14	
Conservation entre + 4 et + 8° C			
Ne pas avaler			
! Tubulure non purgée !			

Annexe 3. Guide GERPAC : Aide à l'interprétation des résultats d'une étude de stabilité d'une préparation en solution



PD : produits de dégradation

Annexe 4. Guide de l'antibiothérapie injectable

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
2-8°C	25°C										
<p>Amikacine</p> <p>Poudre pour solution à perfuser : 250mg, 500mg, 1g</p> <p>Solution pour perfusion : 2,5, 5, 10 et 50mg/mL</p> <p><i>Rétrocession Prescription hospitalière</i></p>	<p>Adulte : 20 à 30mg/Kg/j max 1.5g/j</p> <p>DUJ préférentielle 2 à 3 adm/j possible</p>	<p>Perf IVL de 30 à 60min</p> <p>nourisson : 1 à 2h pas IVD</p> <p>SC et IM possibles mais à éviter. Pas de perf continue</p>	<p>Ajuster la dose selon dosage sérique.</p> <p>Pic à 30min : cible 60-80mg/L</p> <p>Crésiduelle 48h après l'injection si ATB>5j ou IR (cible <2.5mg/l).</p> <p>Si IR : pas de diminution de dose unitaire mais taux résiduels si plusieurs injections et espacer les doses en fonction</p>	<p>Forme poudre:</p> <p>EPPI 2ml/250mg 4ml/500mg 5ml/1g</p>	<p>Forme poudre et sol inj 50mg/mL):</p> <p>G5% ou NaCl 0,9% C = 2,5 à 10 mg/ml</p> <p>Cmax perf IV : 20mg/mL</p>	<p>Conservation du flacon à l'abri de la lumière à une T<25°C. La solution peut prendre une légère coloration jaune sans conséquence.</p>	<p>Après ouverture :</p> <p>Amikacine B BRAUN Sol perf 2.5, 5 et 10mg/mL 24h à 2-8°C</p> <p>-----</p> <p>Amikacine MYLAN Pdr pour perf 250mg, 500mg 24h à 25°C ou 10j à 2-8°C</p> <p>-----</p> <p>Amikacine MYLAN Pdr 1g 24h à 2-8°C, 12h à 25°C</p>	<p>PVC</p> <p>Amikacine BRISTOL-MYERS SQUIBB 5mg/mL Nacl 0.9% ou G5% 48h à 25°C</p>	<p>Amikacine BRISTOL-MYERS SQUIBB 0,25-20 Nacl 0.9% ou G5%</p>	<p>28j</p>	<p>+48h</p>
<p>Amoxicilline</p> <p>Poudre pour sol injectable 2g</p> <p>Poudre pour sol injectable IV/IM : 0.5, 1g</p> <p>Poudre pour sol injectable IM : 1g/5mL</p> <p><i>500mg, 1g : Officine</i> <i>2g : réserve hospitalière</i></p>	<p>Adulte : 100 à 200mg/Kg/j</p> <p>En 2 à 6 adm/j</p>	<p>IVD (3-4mm) : max 1g/adm chez l'adulte et 25mg/Kg chez l'enfant</p> <p>Perf IVL (30-60mn) max 2g/adm chez l'adulte et 50mg/Kg chez l'enfant</p> <p>IM possible : max 1g/inj chez l'adulte et 60mg/Kg chez l'enfant.</p> <p>Perf continue possible Pas de SC</p>	<p>Tenir compte de l'apport sodé.</p> <p>Si doses élevées : hyperhydratation du patient nécessaire pour éviter cristallurie.</p> <p>Adapter la posologie à la fonction rénale</p>	<p>EPPI 500mg:10mL 1g :20mL 2g : 40mL</p> <p>IM : EPPI ou lidocaïne 250mg: 1,5mL 500mg : 2,5mL 1g : 5mL</p>	<p>NaCl 0,9% 500mg : 50mL 1 et 2g : 100mL</p> <p>Cmax perf IV : 20mg/mL</p>	<p>La solution peut prendre une légère coloration rosée transitoire pendant la reconstitution, qui vire au jaune pâle ou une faible opalescence. Agiter la solution vigoureusement avant l'injection et administration dans les 20min après la reconstitution. Stabilité altérée par le G5%</p>	<p>CLAMOXYL® Pdr sol inj 500mg, 1g, 2g</p> <p>Utilisation immédiate</p> <p>-----</p> <p>Amoxicilline PANPHARMA Pdr IV 1g, 2g 6h dans Nacl 0.9% ou 1h dans G5%</p>				

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
								2-8°C	25°C		
<p>Amoxicilline + acide clavulanique</p> <p>Poudre pour solution injectable : 500mg/50mg, 1g/100mg, 1g/200mg, 2g/200mg</p> <p><i>Officine</i></p>	<p>Adulte : 3 à 6g/j</p> <p>Dmax acide clavulanique 200mg/inj soit 1200mg/j</p> <p>En 2 à 3 adm/j</p>	<p>IVD (3-4mn) : max 1g/adm chez l'adulte et 25mg/Kg chez l'enfant</p> <p>Perf IVL (30-60mn) : max 2g/adm chez l'adulte et 50mg/Kg chez l'enfant</p> <p>Pas d'IM, pas de SC</p> <p>Pas de perf continue (problème de stabilité).</p>	<p>Si doses élevées d'amoxicilline : volume de liquide suffisant pour assurer une bonne diurèse (risque cristallurie).</p> <p>Si sonde urétrale : surveillance car risque de précipitation.</p> <p>Tenir compte de l'apport en Na et K. Adapter la posologie à la fonction rénale.</p>	<p>NaCl 0,9% ou EPPI</p> <p>2g/200mg : 20 mL</p> <p>1g/200mg : 20 mL</p> <p>500mg/50mg : 10mL</p>	<p>NaCl 0,9%</p> <p>500mg : 50mL</p> <p>1g : 50 à 100mL</p> <p>2g : 100mL</p> <p>Immédiatement après la reconstitution (max 20min après).</p> <p>Cmax perf IV: 20mg/mL</p>	<p>Possible coloration légère rosée transitoire qui vire au jaune pâle, ou faible opalescence lors de la reconstitution.</p>	<p>AUGMENTIN® Amoxicilline/acide clavulanique PANPHARMA, SANDOZ</p> <p>500mg/mg, 1g/200mg, 2g/200mg</p> <p>Utilisation immédiate</p> <p>-----</p> <p>Amoxicilline/ acide clavulanique MYLAN</p> <p>500mg/50mg, 1g/100mg dans NaCl 0.9%</p> <p>2h à 18-22°C ou 4h 2-8°C</p> <p>-----</p> <p>Amoxicilline/ acide clavulanique MYLAN</p> <p>2g/200mg dans NaCl 0.9%</p> <p>5h à 25°C ou 10h 2-8°C</p>				
<p>Aztreonam</p> <p>Poudre pour usage parentérale : 1g</p> <p><i>Officine Prescription hospitalière</i></p>	<p>Adulte : 3 à 8g/j</p> <p>En 2 à 4 adm/j</p>	<p>IVD (3-5min)</p> <p>Perf IVL (20-60min)</p> <p>IM profonde possible</p> <p>Perf continue possible</p> <p>Pas SC</p>	<p>AMM chez l'adulte. Ne contient pas de sodium. Phlébogène, de préférence sur VVC si disponible</p> <p>Adapter la posologie à la fonction rénale.</p> <p>Réservé à l'adulte</p>	<p>EPPI</p> <p>IVD : 10mL</p> <p>IM/perf IV : 3mL</p>	<p>NaCl 0,9% ou G5%</p> <p>50 à 100mL/1g</p> <p>Cmax perf IV: 100mg/mL (viscosité)</p>	<p>Bien agiter lors de la reconstitution. Solution reconstituée incolore à faiblement jaune.</p> <p>Agiter avant utilisation.</p>	<p>AZACTAM®</p> <p>Utilisation immédiate recommandée</p>	<p>PP AZACTAM®</p> <p>125mg/mL</p> <p>NaCl 0.9% ou G5%</p> <p>24h à 25°C</p> <p>PVC</p> <p>Aztreonam Squibb & Sons</p> <p>10 à 20mg/mL</p> <p>NaCl 0.9% ou G5%</p> <p>48h à 25°C ou 4j à 4°C à l'abri de la lumière</p>	<p>Aztreonam BRISTOL-MYERS SQUIBB</p> <p>5 G5% ou NaCl 0,9%</p> <p>5 à 60 G5% ou NaCl 0,9%</p> <p>50 G5%</p> <p>10 EPPI</p>	<p>28j</p> <p>24h à 37°C</p>	<p>+48h</p> <p>+24h</p>

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Cefazoline Poudre pour solution injectable : 1g, 2g Poudre pour usage parentéral : 1g/5mL, 2g/10mL <i>Réserve hospitalière</i>	Adulte : 60 à 100mg/Kg/j En 2 à 3 adm/j	IVD (3-5min) Perf IVL (30-60min) IM profonde Perf continue possible Pas de SC	Tenir compte de l'apport en sodium. AMM à partir de 1 mois. Adapter la posologie à la fonction rénale.	EPPI, NaCl 0.9% 1g : 3 à 5mL 2g : 5 à 10mL IM : 3ml/1g et 5mL/2g	NaCl 0,9% ou G5% 50 à 100mL Cmax perf IV : 25mg/mL	Après reconstitution, coloration jaune pâle à jaune, bien agiter pour dissoudre.	Cefazoline MYLAN Pdr sol inj IM/ IV 1g, 2g 48h à 4°C ----- Cefazoline PANPHARMA Pdr et solvant IV 1g/5mL, 2g/10mL 48h à 2-8°C	PP Cefazoline MYLAN 125mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 24h à 25°C	Cefazoline Smith Kline & French 10 à 40 G5%	17j	+4j
								PVC Cefazoline APOTEX INC 20 à 40mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 30 jours à 5°C à l'abri de la lumière			
								EVA Cefazoline APOTHECON 10mg/mL dans NaCl 0.9% 5j à 23°C, 30j à 4°C à l'abri de la lumière	Cefazoline Lilly 20 EPPI	10j	
Cefepime Poudre pour solution injectable : 500mg, 1g, 2g Poudre pour solution injectable IV/IM: 500mg, 1g, 2g <i>Officine Prescription hospitalière</i>	Adulte : 4 à 6g/j En 2 à 3 adm/j	IVD (3-5min) Perf IVL (30-60min) Perf continue possible IM profonde possible (0.5g et 1g) Pas de SC	Adapter la posologie à la fonction rénale	EPPI NaCl 0,9%, G5% 1 et 2g : 10mL 500mg : 5 mL IM : EPPI ou lidocaïne 0.5 ou 1% 500mg : 1,5mL 1g : 3mL	NaCl 0,9% ou G5% 50 à 100mL Cmax perf IV: 50mg/mL	La solution reconstituée peut évoluer vers une coloration jaune ambrée ne correspondant pas à une perte d'activité. A conserver à l'abri de la lumière.	Cefepime AXEPIM MYLAN NORIDEM Pdr sol inj 500mg, 1g, 2g 24h à 25°C ou 7j à 2-8°C ----- Cefepime GERDA PANPHARMA Pdr sol inj IV/IM 500mg, 1g, 2g 18h à 25°C ou 7j à 2-8°C	PVC MAXIPIME® 2.5 à 20mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 24h à 25°C ou 7j à 4°C.	Cefepime BRISTOL-MYERS SQUIBB		
								PE AXEPIM® 8mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 48h à 24°C ou 15j à 4°C à l'abri de la lumière	1 à 5 NaCl 0,9%		3j
									1 à 5 G5%		48h
								5 à 60 G5% ou NaCl 0,9%	7j	24h	

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique					
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution				
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)			
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation		
							2-8°C	25°C				
Cefotaxime Poudre pour solution injectable IV/IM: 500mg, 1g, 2g <i>Réserve hospitalière</i>	Adulte : 100 à 300mg/Kg/j En 3 à 6 adm/j	IVD (3-5min) Perf IVL (30-60min) IM profonde possible. avec solvant IM Perf continue possible Pas de SC <u>Chez l'enfant</u> : préférer la voie IV.	Tenir compte de l'apport sodé. Adapter la posologie à la fonction rénale.	EPPI 2g/10mL 1g/4mL 500mg/2mL IM: 4mL EPPI ou lidocaïne 0.5 ou 1%	NaCl 0,9% ou G5% 50-100mL Cmax perf IV : 20mg/mL	Conserver le flacon à l'abri de la lumière et à T<25°C. Il existe des formes IM. Ne pas utiliser le solvant IM pour la voie IV.	Cefotaxime PANPHARMA Pdr sol inj 2g 24h à 2-8°C ou 24h à 25°C ----- Cefotaxime MYLAN, PANPHARMA Pdr sol inj 0,5 et 1g Utilisation immédiate	PP Cefotaxime MYLAN 83 à 125mg/mL NaCl 0,9% ou G5% 6h à 25°C	5 à 40 G5% ou NaCl 0,9%		24h	
									40 NaCl 0,9%	10j	ou 24h	
Cefoxitine Poudre pour solution injectable : 1g, 2g <i>Rétrocession Prescription hospitalière</i>	Adulte : 3 à 8g/j En 3 à 4adm/j	IVD (3-5min) Perf IVL (30-60min) Perf continue possible	Tenir compte de l'apport sodé. Adapter la posologie à la fonction rénale. Uniquement chez l'adulte.	EPPI 1 et 2g : 10mL	NaCl 0,9% 50 à 250mL Cmax perf IV: 100mg/mL	Bien agiter pour dissoudre après reconstitution.	Cefoxitine GERDA 8h à 25°C ou à 2-8°C ----- Cefoxitine PANPHARMA Utilisation immédiate	PP Cefoxitine PANPHARMA 125mg/mL NaCl 0,9% ou G5% 6h à 25°C	5 à 60 G5%	10j	24h	
									5 NaCl 0,9%		24h	
									60 NaCl 0,9%	10j		
									30 EPPI	10j		

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique					
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution				
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)			
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation		
							2-8°C	25°C				
Ceftazidime Poudre pour sol injectable enfant et nourrisson : 250mg, 500mg Poudre pour solution injectable IV/IM: 0,5g, 1g Poudre pour solution injectable IV/IM: 0,5g, 1g, 2g <i>Officine Prescription hospitalière</i>	Adulte : max 6g/j En 2 à 3 adm/j	IVD lente 3-5min Perf IVL 30-60min IM possible Perf continue possible <u>Si perf sur 12 ou 24h</u> : Dmax 6g/j, dilution maximale dans du NaCl 0.9% et T 15-22°C.	Tenir compte de l'apport sodé. Adapter la posologie à la fonction rénale	IVD : EPPI 250mg/2,5mL 500mg/5mL 1g/10mL 2g/10mL IM : EPPI lidocaïne 0.5 ou 1% 250mg/1mL 500mg/1.5mg 1g/3mL	NaCl 0,9%, G5% 50mL Perf IV continue : 80mg/mL (risque production de pyridine à taux toxique au-delà).	Conserver le flacon à l'abri de la lumière et à T<25°C. Bien secouer pour dissoudre le produit, un dégagement gazeux se produit et est tout à fait normal, une solution limpide est obtenue au bout d'une à 2min. La solution peut varier du jaune pâle au jaune ambré.	FORTUM ® Pdr sol inj 250mg, 500mg, 1g, 2g 6j à 4°C ou 9h à 25°C ----- Ceftazidime ARROW, GERDA, MYLAN, PANPHARMA Pdr sol inj 250mg, 500mg, 1g, 2g 24h à 2-8°C ou 8h à 25°C	PVC FORTUM ® 40mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 7j à 2-8°C à l'abri de la lumière	Ceftazidime GLAXO			
								5 à 40 G5%	5j	ou 24h		
								5 à 40 NaCl 0,9%	10j	ou 24h		
								EVA Ceftazidime GlaxoSmith Kline 20mg/mL dans NaCl 0.9% 24j à 23°C, 7j à 4°C à l'abri de la lumière	40 à 60 NaCl 0,9%	7j		
								PP FORTUMSET ® 40mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 20h à 20°C à l'abri de la lumière	70 NaCl 0,9%	10j		
Ceftazidime/avibactam Poudre à diluer pour perfusion : 2g/0,5g <i>Réserve hospitalière Prescription hospitalière</i>	Adultes : 6g/j En 3 adm/j	Perf IVL sur 2h Perf continue possible	Adapter la posologie à la fonction rénale	EPPI 10mL Le délai entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation ne doit pas dépasser 30min	NaCl 0,9% G5% Concentration : - Adultes : 8-40 mg/ml - Enfants (3-12mois): 20mg/mL	La solution reconstituée est une solution jaune pâle exempte de particule. Conserver à l'abri de la lumière	ZAVICEFTA ® Utilisation immédiate					

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Ceftolozane tazobactam Poudre à diluer pour perfusion 1g/0,5g <i>Réserve hospitalière</i> <i>Prescription hospitalière</i> FRIGO	Adultes : 1g toutes les 8h	Perf IVL sur 1h Perf continue possible	Adapter la posologie à la fonction rénale	EPPI NaCl 0,9% 10mL Vtotal : 11,4mL	Dilution obligatoire Volume à prélever 1g/0,5g : 11,4mL 0,5g/250mg : 5,7mL 0,25g/125mg : 2,9mL 100mg/50mg : 1,2mL A transférer dans une poche de 100mL de G5% ou NaCl 0,9%	Agiter doucement pour dissoudre la poudre. A conserver au frigo dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. La solution est limpide et incolore à légèrement jaunâtre.	ZERBAXA® 24h à 25°C ou 4j entre 2 et 8°C Protéger de la lumière				
Ceftriaxone Poudre pour sol injectable : 250mg, 500mg, 1g, 2g Poudre pour sol injectable IM : 500mg/2mL 1g/3,5mL <i>0,5g, 1g : officine</i> <i>2g : réserve hospitalière</i>	Adulte : 1 à 4g/j En 1 adm/j	IVD (5min) max 1g Perf IVL (30min), 60min nouveau-né IM possible (max2g), max 1g par site d'injection SC possible 15-30min (hors AMM) Pas d'intérêt de la perf continue (1/2 vie longue)	Tenir compte de l'apport sodé. Pas d'adaptation de posologie en cas d'IR.	IV : EPPI, NaCl 0,9% G5% 250mg : 5ml 0,5/1g : 10ml 2g : 20 à 40 ml SC et IM (solvant fourni): 500mg : 2ml 1g : 3,5ml	NaCl 0,9% G5% 50-100 mL Cmax perf IV: 50mg/mL	La solution peut varier du jaune pâle au jaune ambré. Il existe une forme IM. Tenir compte de l'apport sodé. Conserver le flacon à l'abri de la lumière.	ROCEPHINE® Pdr sol inj 1g, pdr sol IM 1g/3,5mL 6h à 25°C ou 24h à 2-8°C ----- Ceftriaxone MYLAN Pdr sol inj 250mg, 500mg, 1g, pdr sol IM 1g/3,5mL 8h à 25°C ou 24h à 4-8°C	PP ROCEPHINE® 250 à 450mg/mL dans du G5% 24h à 20°C et 10j à 4°C à l'abri de la lumière PP Ceftriaxone HOFFMAN 10 à 40mg/mL NaCl 0,9% ou G5% 10j à -15°C à l'abri de la lumière EVA ROCEPHINE® 10 à 20mg/mL dans du NaCl 0,9% 3j à 23°C ou 30j à 4°C à l'abri de la lumière	Ceftriaxone ROCHE 5 G5% ou NaCl 0,9% 5 à 40 G5% ou NaCl 0,9% 30 EPPI	28j 21j 10j	+24h +24h

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique									
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution								
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)							
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation						
							2-8°C	25°C								
<p>Cefuroxime</p> <p>Poudre pour perfusion : 1,5g</p> <p>Poudre pour solution injectable IV/IM: 250mg, 750mg</p> <p><i>Réserve hospitalière</i></p>	<p>Adulte : 2 à 6g/j</p> <p>En 2 à 4 adm/j</p>	<p>IVD 3 à 5min</p> <p>Perf IVL 30 à 60min</p> <p>IM profonde possible (D< ou égal 1.5g), max 750mg par site</p>	<p>Tenir compte de l'apport sodé.</p> <p>Adapter la posologie à la fonction rénale</p>	<p>IVD : EPPI 2mL/250mg 3 à 6mL/750mg 10 à 15mL/1.5g</p> <p>IM : 1mL/250mg, 3mL/750mg Lidocaïne 1%</p>	<p>NaCl 0,9% ou G5% 50 ou 100mL</p>	<p>La solution reconstituée est jaunâtre.</p> <p>Il existe une forme IM (250mg et 750mg). Ne pas utiliser le solvant de la voie IM pour la voie IV (contient de la lidocaïne).</p> <p>A conserver à l'abri de la lumière.</p>	<p>ZINNAT® Utilisation immédiate ----- Cefuroxime MYLAN Pdr sol perf 1.5g, IV/IM 750mg 24h à 2-8°C ----- Cefuroxime PANPHARMA Pdr sol perf 1.5g 24h à 25°C ou 72h à 2-8°C ----- Cefuroxime PANPHARMA Pdr sol inj IV/IM 750mg 6h à 25°C ou 48h à 2-8°C</p>	<p>PVC</p> <p>ZINACEF® 5 à 10mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 24h à 25°C ou 30j à 5°C à l'abri de la lumière</p>	<p>Cefuroxime GSK 5 à 30 NaCl 0,9%</p>	<p>4j</p>	<p>+5h</p>	<p>Cefuroxime GLAXO 15 à 30 G5%</p>	<p>7j</p>	<p>+15h</p>		
<p>Ciprofloxacine</p> <p>Poche solution pour perfusion: 200 mg/100 mL 400 mg/200 mL</p> <p><i>200mg :officine</i> <i>400mg :réserve hospitalière</i> <i>Prescription hospitalière</i></p>	<p>Adulte : 800 à 1200mg/j</p> <p>En 2 à 3 adm/j</p>	<p>Perf IVL : 30 min pour 200 mg, (60 min chez l'enfant), 60 min pour 400mg</p> <p>Pas d'IVD, ni d'IM, ni de SC</p> <p>Pas de perf continue</p>	<p>Tenir compte de l'apport Sodé. A éviter chez l'enfant jusqu'à la fin de sa croissance. Adapter la posologie à la fonction rénale.</p>	<p>Poche prête à l'emploi.</p>	<p>Poche prête à l'emploi, mélange possible avec NaCl 0,9% ou G5%</p>	<p>Ne pas mettre les poches au réfrigérateur et les conserver à l'abri de la lumière.</p> <p>A basse température un précipité peut se former, qui se redissout à Tamb.</p> <p>Ne pas administrer si solution trouble ou si précipité.</p>	<p><u>Après ouverture</u> :</p> <p>CIFLOX® 24h à 15-25°C ----- Ciprofloxacine KABI, MYLAN PANPHARMA utilisation immédiate</p>	<p>EVA</p> <p>Ciprofloxacine BAYER Corporation 4mg/mL NaCl 0,9% 30j 4°C ou 7j 23°C à l'abri de la lumière</p>	<p>Ciprofloxacine MILES</p>			<p>0,5 à 6 G5% ou NaCl 0,9% ou EPPI</p>	<p>30j</p>	<p>0,5 à 6 G5% ou NaCl 0,9% ou EPPI</p>	<p>90j</p>	<p>+14j</p>

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Clarithromycine Poudre pour perfusion 500 mg <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 0,5 à 2g/j En 2 à 3 adm/j	Perf IVL 60 min pas d'IM, pas d'IVD, pas de SC pas de perf continue	Toxicité veineuse. Adapter la posologie à la fonction rénale. Réservé à l'adulte	EPPI 10 mL	NaCl 0,9% ou G5% 500mg dans 250 mL		ZECLAR® 24h à 2-8°C				
Clindamycine Solution injectable 600 mg/4 mL 900 mg/6 mL <i>Réserve hospitalière</i>	Adulte : 1800 à 2400mg/j En 2 à 4 adm/j	Perf IVL 30min (20min minimum) Vitesse d'injection : max 30mg/min Perf continue possible IM possible (600mg max) Jamais en IVD, pas de SC	Pas d'adaptation de la posologie en cas d'IR	Solution prête à être diluée	NaCl 0,9% ou G5% 300mg : 50mL 600mg : 50mL 900mg:50-100 mL 1200mg : 100 mL Cmax perf IV : 12mg/mL	Conservation du conditionnement à une T°C < 25°C. Dilution obligatoire, ne pas injecter la solution pure	Après ouverture : DALACINE® Utilisation immédiate	PVC DALACINE® 6 à 12mg/mL NaCl 0,9% ou G5% 16j à 25°C et 32j à 4°C à l'abri de la lumière	Ciprofloxacine UPJOHN 2 à 12 G5% 2 à 12 NaCl 0,9% 5 EPPI	10j 10j 10j	ou 24h ou 24h
Cloxacilline Poudre pour perfusion : 500mg, 1g <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 100 à 200mg/Kg/j En 2 à 6 adm/j	Perf IVL : 60min Perf continue possible IM possible Pas d'IVD, ni de SC	Si perfusion continue sur <u>24h</u> : ne pas utiliser de PSE, car volumes trop importants de dilution. Tenir compte de l'apport sodé. Adaptation de la posologie à la fonction rénale.	EPPI NaCl 0,9% G5% 1g/16mL	G5% 100mL Cmax perf IV : 50mg/mL	Stabilité altérée par le serum physiologique	ORBENINE® PANPHARMA Utilisation immédiate	Cloxacillin Stragen Nordic 10 à 20 NaCl 0,9% 30 NaCl 0,9% 53 NaCl 0,9%	7j 2j 24h	+ 6h + 12h + 12h	

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Colistimethate Poudre pour solution injectable 1MUI, 3MUI <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 9MUI/j En 2 ou 3 adm/j	Perf IVL 30 à 60min IM possible Pas de perf continue Pas d'IVD, ni de SC	Surveillance de la fonction rénale en début de traitement et régulièrement au cours du traitement chez tous les patients. Ajuster la posologie à la fonction rénale. Tenir compte de l'apport sodé.	<u>Solvant fourni</u> NaCl 0,9% 3 mL à 10mL	NaCl 0,9% 50 mL	Lors de la reconstitution, agiter doucement pour éviter la formation de mousse.	COLISTINE Colistimethate PANPHARMA, MEDAC 24h à 2-8°C si C ≥ 80 000UI/mL et utilisation immédiate si C < 80 000UI/mL	PVC Colistine Pfizer 4mg/mL NaCl 0,9% ou G5% 48h à 4°C à l'abri de la lumière	Colistimethate PHARMAX		
								POF TADIM® 0,8 à 2,4 mg/mL NaCl 0,9% 7j à 2-8°C ou 1j à 20-24°C à l'abri de la lumière	1 à 3 G5% ou NaCl 0,9%	30j	+ 2j
Daptomycine CUBICIN® FRIGO Poudre pour perfusion 350 mg et 500mg <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 6 à 12mg/Kg/j En 1 adm/j	IVD (2-3min) perf IVL 30min (60min chez l'enfant de 1 à 6 ans) Pas de perf continue, ni IVD, ni SC, ni IM	Adapter la posologie à la fonction rénale. Dosage des CPK	NaCl 0,9% 7ml/350mg 10ml/500mg	NaCl 0,9% 50 mL Cmax perf IV : 50mg/mL	Après reconstitution, agiter doucement le flacon en le faisant tourner pour prévenir la formation de mousse. Formation de bulles ou de mousse sur les parois possible. Laisser reposer 10-15min (dissolution en 15min). La solution doit être limpide, jaune pâle à marron clair. Conserver les flacons au frigo.	CUBICIN®, Daptomycine ACCORD, MEDAC 12h à 25°C ou 48h à 2-8°C	Daptomycin NOVARTIS			
								3.5 à 10 NaCl 0,9%	13j	+ 6h	

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique							
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution						
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)			Conservation	2-8°C	25°C
									Formulation et C testées (mg/mL)					
Doxycycline FRIGO Solution injectable : ampoule 100mg/5mL <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 100 à 200mg/j En 1 ou 2 adm/j	Perf IVL (60 min minimum) Exclusivement en perf, jamais d'IVD (risque de choc anaphylactique). Pas de perf continue	Pas d'adaptation posologique à la fonction rénale. Risque de photosensibilisation : éviter toute exposition directe au soleil et aux U.V. pendant le traitement. Eviter chez les enfants <8 ans : risque de coloration permanente des dents	Prêt à être dilué	NaCl 0,9% ou G5% 1 à 2 ampoules dans 250 à 500 mL C : 0,1 à 1 mg/ml	Conserver les ampoules à une température comprise entre 2 et 8°C.	Après ouverture : VIBRAVEINEUSE® Utilisation immédiate	PVC Doxycycline Pfizer 0.8 à 1mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 96h à 23°C ou 7j à 4°C à l'abri de la lumière						
Ertapenem Poudre pour perfusion :1g <i>Rétrocession Prescription hospitalière</i>	Adulte : 1 à 2g/j En 1 adm/j (adulte) 2 adm/j (enfants)	Perf IVL 30 min Pas de perf continue (1/2 vie longue) IM possible Pas d'IVD	AMM à partir de 3 mois. Adapter la posologie selon la fonction rénale.	EPPI ou NaCl 0,9% 1g : 10 mL IM : 3.2 mL de lidocaïne 1%	NaCl 0,9% 50 mL Cmax perf IV : 20mg/mL Dilution immédiate et obligatoire	Solution incolore à jaune pâle. Bien agiter pour dissoudre après reconstitution. Ne pas congeler la solution.	INVANZ ®, Ertapenem HIKMA Utilisation immédiate	PVC INVANZ ® 10 et 20mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 6h à 25°C 5j à 4°C à l'abri de la lumière						
Erythromycine Poudre pour solution IV 500 mg et 1 g <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 2 à 3g/j En 2 à 4 adm/j	Perf IVL 60 min minimum Pas d'IVD, pas d'IM ni de SC. Perf continue possible	Phlébogène/ Veinotoxique : de préférence sur VVC. Adapter la posologie à la fonction rénale. Possibilité troubles du rythme cardiaque.	EPPI 10ml/500 mg, 20 ml/1g	NaCl 0,9% ou G5% 100 à 500mL	Agiter longuement jusqu'à dissolution complète lors de la reconstitution. Ne pas utiliser le NaCl 0,9% pour reconstituer (risque de précipitation).	ERYTHROCINE® Utilisation immédiate ----- Erythromycine PANPHARMA 24h à 2-8°C	Erythromycine ABBOTT						
								2,5 à 10 G5%	10j					
								10 G5%	10j	ou 24h				
								2,5 à 10 NaCl 0,9%	10j	ou 24h				

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
		Formulation et C testées (mg/mL)		Conservation							
Gentamicine Solution injectable en ampoule : 10 mg/1 mL 40 mg/2 mL 80 mg/2 mL 160 mg/2 mL <i>Officine</i>	Adultes : 3 à 8mg/Kg/j DUJ préférentielle 2 à 3adm/j possible	Perf IVL en 30min IM possible Pas d'IVD, ni de SC (risque de nécrose) Pas de perf continue	Présence de sulfites de sodium pouvant provoquer des réactions allergiques sévères. <u>Dosages sériques:</u> - Pic à 30min (cible : 40 à 30mg/L) - C résiduelle après 48h de traitement si ATB>5j ou si IR (cible <0.5mg/l). Ne pas diminuer les doses unitaires en cas d'IR.	Solution prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G5% 50 à 200mL <u>Cmax perf IV</u> : 10mg/mL	Après ouverture : Gentamicine PANPHARMA : Utilisation immédiate	Gentamicine LYPHOMED				
							0,5 à 5 G5%	10j	ou 24h		
							0,5 NaCl 0,9%	10j	ou 48h		
							0,5 à 5 NaCl 0,9%	10j	ou 24h		
							5 NaCl 0,9%		24h		
							2.5 EPPI	10j			
Imipenem (I) + cilastatine (II) Poudre pour perfusion: 250 mg/250 mg 500 mg/500 mg <i>Officine Prescription hospitalière</i>	Adulte : 2 à 4g/j En 3 à 4 adm/j	Perf IVL : 20 à 30min si 250 à 500mg 40 à 60min si 1g. IM possible. Pas de perf continue (problèmes de stabilité). Pas d'IVD ni de SC.	<u>Si nausées ou posologie élevée</u> : ralentir le débit. Tenir compte de l'apport sodé. Adapter la posologie à la fonction rénale Pas d'AMM chez l'enfant <1an. Il existe une forme IM.	NaCl 0,9% G5% 10mL/250mg, 20mL/500mg Pour 500mg, 10mL et bien agiter puis répéter cet étape (20mL au total).	NaCl 0,9% ou G5% ou 100mL NE PAS ADMINISTRER SANS DILUTION. <u>Cmax perf IV</u> : 8mg/mL (solubilité)	Après reconstitution, secouer vigoureusement pour dissoudre la poudre (dissolution en 3 min). Max 2h entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion. Les variations de couleur, d'incolore à jaune, n'affectent pas l'activité du produit.	TIENAM © Utilisation immédiate ----- Imipenem/ Cilastatine ARROW, MYLAN PANPHARMA 4h à 25°C ou 24h à 2-8°C	PE Imipenem Cilastatine MERCK 2.5 à 5mg/mL NaCl 0.9% 3j à 4°C à l'abri de la lumière			

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Levofloxacine TAVANIC® Poche solution pour perfusion : 250 mg/50 mL 500 mg/100 mL <i>Réserve hospitalière</i>	Adulte : 0.5g à 1g/j En 1 ou 2 adm/j	Perf IVL exclusive au moins 30 min pour 250mg et 60min pour 500mg Pas de perf continue Pas d'IVD, ni de SC, ni d'IM	Adapter la posologie à la fonction rénale. A éviter chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de sa croissance.	poche prête à l'emploi	Solution prête à perfuser <u>Cmax perf IV</u> : 5mg/mL	Conservation à Tamb. à l'abri de la lumière dans l'emballage d'origine. Utilisation seulement si la solution est limpide, jaune-vert, sans particules.	<u>Après ouverture</u> : TAVANIC ®, lévofloxacine ARROW, KABI immédiate recommandée	PVC Levofloxacine OMJ Pharmaceuticals 0.5 et 5mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 3j à 25°C ou 14j à 5°C			
Linézolide Solution pour perfusion : 600 mg/300 mL <i>Rétrocédable, Prescription hospitalière</i>	Adultes : 1200 à 1800mg/j En 2 adm/j	Perf IVL 30 à 120 min Pas de perf continue Pas d'IVD, ni de SC, ni d'IM	Durée traitement max 28j (toxicité). Tenir compte de l'apport sodé et glucosé. Il existe un risque de vertige. Surveillance des plaquettes en cas de thrombopénie préexistante et/ou de traitement prolongé. Adapter la posologie en cas d'IR. Pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent.	Prêt à l'emploi	Solution prête à perfuser	Se conserve à l'abri de la lumière. Retirer le suremballage d'aluminium uniquement au moment de l'utilisation, puis vérifier l'étanchéité en exerçant une pression sur les poches. Ne pas réutiliser de poches partiellement utilisées.	<u>Après ouverture</u> : ZYVOXID ®, linézolide PANPHARMA Utilisation immédiate Linezolid KABI 24h à 2-8°C ou 25°C				
Méropenem Poudre pour solution injectable 500mg, 1 g <i>Officine prescription hospitalière</i>	Adultes : 3 à 6g/j En 2 à 4 adm/j	IVD 5min (max 1g chez l'adulte ou 20mg/Kg chez l'enfant) Perf IVL 15 à 30min Perf prolongée sur 4h. Pas de perf continue. Pas d'IM ni de SC	Pas l'AMM chez l'enfant<3M. Tenir compte de l'apport en sodium. Adaptation de la posologie à la fonction rénale.	IVD : EPPI 20mL/1g Perf IV : NaCl 0,9% ou G5% possible	NaCl 0,9% <u>Cmax perf IV</u> : 20mg/mL	Solution reconstituée incolore ou jaune pâle. Agiter la solution reconstituée avant emploi. Stabilité altérée par le G5%.	MERONEM ® 1g 3h à 25°C ou 12h à 2-8°C ----- Meropenem 0.5g ARROW 2h à 15-25°C ----- Meropenem 1g ARROW 3h à 15-25°C ou 8h à 2-8°C	PVC Meropenem Zeneca Pharmaceutical 10 à 20mg/mL NaCl 0.9% 5j à 5°C à l'abri de la lumière	Meropenem ASTRAZENECA		
								6 NaCl 0,9%	4j	+4h	
								5 à 40 NaCl 0,9%	18h	+6h	

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Métronidazole Solution pour perfusion : 500 mg/100 mL <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 1 à 2,25g/j En 2 ou 3 adm/j	Perf IVL (30-60 mn) pour 500 mg Pas d'intérêt pour la perf continue Pas d'IVD, ni de SC, ni d'IM	Adaptation posologie si IR	Poche prête à l'emploi	Solution prête à perfuser	Conservation de la solution à l'abri de la lumière.	<u>Après ouverture :</u> FLAGYL ®, Métronidazole BBRAUN Utilisation immédiate				
Ofloxacine Solution pour perfusion 200 mg/40 mL <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 400 à 800mg/j En 2 adm/j	Perf IVL de 30 min Pas d'intérêt pour la perf continue Pas d'IVD, ni d'IM, ni de SC	A éviter chez l'enfant jusqu'à la fin de sa croissance. Tenir compte de l'apport en sodium. Adapter la posologie à la fonction rénale.	Solution prête à l'emploi	Solution prête à perfuser	Conservation de la solution à l'abri de la lumière	<u>Après ouverture :</u> Ofloxacine MACOPHARMA, MYLAN Utilisation immédiate	PVC Ofloxacine DAIICHI PHARMA-CEUTICAL 0.4 et 4mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 3j à 24°C ou 14j à 50°C à l'abri de la lumière			
Oxacilline Poudre et solvant IV : 1 g/5mL <i>Officine</i>	Adultes : 100 à 200mg/Kg/j En 4 à 6 adm/j	Perf IVL 30-60min ou IVD au moins 15min Perf continue possible pas de SC	Aucune adaptation posologique en cas d'IR	<u>Solvant fourni:</u> EPPI 5mL/1g	NaCl 0,9% ou G5%	Après reconstitution, agiter jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Risque de précipitation lors de l'exposition à de fortes températures.	ISOPEN ® Utilisation immédiate	Oxacilline BRISTOL			
								10 à 80 G5% ou NaCl 0,9%	10j	ou 24h	
								40 EPPI	10j		

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
		Formulation et C testées (mg/mL)		Conservation							
		2-8°C		25°C							
Benzylpenicilline Pdr pour usage parentéral : 1 MUI 5 MUI <i>Prescription hospitalière</i> 1g : officine 5g : réserve hospitalière	Adultes : 12 à 24MUI/j En 4 à 6 adm/j	Perf IVL (1 à 2h) Perf continue possible IM possible si <6MUI pas de SC	Tenir compte de la teneur en sodium. Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.	EPPI 1MU/2ml 5MU/5ml	NaCl 0,9% 1MUI : 10-50mL 5MUI :50-250mL Cmax perf IV : 100 000 UI/ml	Conservation du conditionnement à l'abri de la lumière et à une T°C < 25°C	Penicilline G PANPHARMA 24h à 2-8°C	Benzylpenicilline PFIZER			
								PVC	20 à 60K G5%	7j	+24h
								Benzyl-Penicilline TEVA 0.0025 et 0.05MUI/mL NaCl 0.9% ou G5% 21j à 5°C à l'abri de la lumière	60 à 100K G5%		24h
									100K G5%	10j	ou 24h
									20-100K NaCl 0,9%		24h
									100K NaCl 0,9%	10j	ou 24h
	100K EPPI	10j									
Piperacilline Pdr pour sol inj IV/IM : 1g, 4g <i>Prescription hospitalière</i> Réserve hospitalière	Adultes : 200mg/Kg/j En 2 à 4 adm/j	IVD 3-5min Perf IVL 30min minimum IM : max 2g au point d'injection Perf continue possible Pas de SC	Adapter la posologie à la fonction rénale	EPPI 2mL/1g 5ml/2g 10ml/4g Si IM : 2mL/1g lidocaïne 0.5 ou 1%.	NaCl 0,9% ou G5% 50-100mL Cmax perf IV continue : 80mg/mL (viscosité) Cmax perf IV discontinue: 128mg/mL	Avant préparation, conserver à une température <25°C.	Piperacilline PANPHARMA 24h à T<25°C ou 48h à 4-8°C	Piperacillin LEDERLE			
								PP Piperacilline PanPharma 40mg/mL NaCl 0.9% 5j à 25°C à l'abri de la lumière.	G5% 10 à 80	14j	+24h
								EVA Piperacilline Lederle Laboratories 30 à 40mg/mL NaCl 0.9% 5j à 23°C ou 21j à 4°C à l'abri de la lumière	NaCl 0,9% 10 à 80	16j	ou 24h
	40 EPPI	10j									

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
<p>Piperacilline + Tazobactam</p> <p>Pdr pour perf : 2 g/250 mg 4 g/500 mg</p> <p><i>Officine Prescription hospitalière,</i></p>	<p>Adultes : 12g à 16g/j</p> <p>En 3 à 4 adm/j</p>	<p>Perf IVL de 30min Perf continue possible Pas de SC, ni d'IM</p>	<p>Tenir compte de la teneur en sodium. Adapter la posologie à la fonction rénale.</p>	<p>EPPI NaCl 0,9% 2g/250mg : 10ml 4g/500mg : 20ml</p>	<p>NaCl 0,9% ou G5% 50 à 150 mL</p> <p>Cmax perf IV continue : 80mg +10mg/mL (viscosité) IV discontinue: 128 +16 mg/mL</p>	<p>Conservation à une T°C < 25°C. Avec une agitation constante, la reconstitution est obtenue en 2 à 3min (max 10min).</p> <p>La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et exempte de particules.</p>	<p>TAZOCILLINE ® 12h à 2-8°C</p> <p>-----</p> <p>Piperacilline/ Tazobactam MYLAN 18h à 25°C ou 48h à 2-8°C</p> <p>-----</p> <p>Piperacilline/ Tazobactam KABI 24h à 2-8°C</p>	<p>PVC ZOSYN® 20/2.5mg/mL NaCl 0.9% 72h à 23°C ou 28j à 5°C à l'abri de la lumière</p> <p>PVC ZOSYN® 80/10mg/mL G5% 72h à 23°C 28j à 5°C à l'abri de la lumière</p> <p>POF TAZOCIN ® 40/5 mg/mL NaCl 0.9% 3j à 25°C ou 17j à 7°C à l'abri de la lumière</p>			
<p>Rifampicine</p> <p>Pdr et solvant pour perf: 600 mg/10mL</p> <p><i>Officine Prescription hospitalière</i></p>	<p>Adultes : 8 à 30mg/Kg/j</p> <p>En 1 ou 2 adm/j</p>	<p>Perf IVL 1h30 Pas de perf continue Pas d'IVD, ni d'IM, ni de SC</p>	<p>Coloration des urines et conjonctives, lentilles. Toxicité veineuse. Adapter la posologie en cas d'IH et espacer des doses en cas d'IR.</p>	<p><u>Solvant fourni:</u> EPPI 10 mL</p>	<p>G5% 250 ml (600mg)</p> <p>DILUTION OBLIGATOIRE</p>	<p><u>Après ouverture :</u></p> <p>RIFADINE ® Utilisation immédiate</p>	<p>PVC RIFADINE ® 0.1mg/mL NaCl 0.9% ou G5% 8h à 24°C ou 72h à 4°C</p>				

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Spiramycine Poudre injectable 1,5MUI <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 4,5 à 9MUI/j En 3 adm/j	Perf IVL de 60min Pas de perf continue Pas d'IVD, ni d'IM, ni de SC	Pas d'adaptation de la posologie si IR. Réservé à l'adulte.	EPPI 4 ml	G5% 100ml minimum		<u>Après ouverture</u> : ROVAMYCINE® 12h à 25°C				
Sulfaméthoxazole Triméthoprime Sol pour perf (ampoule) 400 mg/80 mg dans 5 mL <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 4 à 15 ampoules/j En 3 à 4 adm/j	Perf IVL de 60 à 90min Pas de perf continue Pas d'IVD, ni de SC, ni d'IM	Tenir compte de l'apport en Sodium et en alcool. VVC si possible car veinotoxique (phlebogène). Adapter la posologie à la fonction rénale.	Solution prête à être diluée	G5% ou NaCl 0,9% - 125 ml : 1 amp - 250 ml : 2 amp Enfant <12 ans : 1 mL dilué dans 25 mL de solvant dilution obligatoire.	La perfusion doit être terminée au plus tard 6h après la dilution. Agiter fortement lors de la dilution. Si présence d'un trouble ou d'une cristallisation dans la solution avant ou pendant la perfusion, le mélange doit être jeté.	<u>Après ouverture</u> : BACTRIM® Utilisation immédiate				
Teicoplanine TARGOCID® Pdr et solvant (sol inj/perf/sol buvable) 100mg, 200mg 400 mg <i>Rétrocédable, Prescription hospitalière</i>	Adultes : 6 à 12mg/Kg/12h pendant 3 à 5inj, puis 6 à 12mg/Kg/j En 1 à 2 adm/j	IVD 1min Perf IVL 30min (seule possibilité chez nouveaux-nés) IM possible Pas de perf continue.	Adapter la posologie si IR. Surveillance des taux sériques résiduels.	<u>Solvant fourni</u> EPPI 100mg/1.8mL 200mg/3.2mL 400mg/3.2mL La solution reconstituée peut être injectée directement, diluée ou administrée par voie orale.	NaCl 0,9% ou G5% 50 à 100 mL	Conservation du conditionnement à l'abri de la chaleur Ajouter le solvant lentement en roulant les flacons entre les mains pour éviter la formation de mousse. Si apparition de mousse lors de la reconstitution, laisser reposer jusqu'à disparition (15min). La couleur de la solution peut varier de jaunâtre à jaune sombre. Laisser reposer le flacon si amas poudre.	TARGOCID®, Teicoplanine MYLAN, HIKMA 24h à 2-8°C				

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
<p>Temocilline FRIGO Pdr pr sol inj : 1g, 2g</p> <p><i>Rétrocédable, Prescription hospitalière</i></p>	<p>Adultes : 4 à 6g/j</p> <p>En 2 ou 3 adm/j</p>	<p>IVD 3-4min, Perf IVL 30-40min, IM possible : max 2g à la fois Perf continue possible</p>	<p>Adapter la posologie à la fonction rénale. Tenir compte de l'apport sodé.</p>	<p>EPPI 10mL/1g 20mL/2g</p> <p>IM : 3mL/1g EPPI, NaCl 0,9% lidocaïne 0,5 à 1%</p>	<p>NaCl 0,9% ou G5% 50, 100 ou 150mL Cmax perf IV : 80mg/mL</p>	<p>Conserver les flacons au frigo. Bien agiter jusqu'à ce que le contenu du flacon soit entièrement dissous Ne pas réfrigérer les solutions reconstituées ou diluées.</p>	<p>NEGABAN® Utilisation immédiate</p>	<p>PP NEGABAN® 125mg/mL 24h à 25°C NaCl 0,9% ou G5% A l'abri de la lumière</p> <p>PE NEGABAN® 20mg/mL 30j à -20°C NaCl 0,9% ou G5% à l'abri de la lumière</p>			
<p>Ticarcilline + acide clavulanique FRIGO Poudre IV 3,1 g 5,2 g</p> <p><i>Réserve hospitalière</i></p>	<p>Adultes : 12 à 15 g/j 250mg/Kg/j (max 25g/j)</p> <p>Dmax acide clavulanique 200mg/inj et 1200mg/j</p> <p>En 3 à 6 adm/j</p>	<p>IVD 3 à 5min (1,5 g et 3 g) Perf IVL 20-30min Pas d'IM, ni de SC Pas IV continu</p>	<p>Tenir compte de l'apport en Na et K. Adapter la posologie à la fonction rénale.</p>	<p>EPPI ou NaCl 0,9% 20ml/3g 30ml/5g</p>	<p>NaCl 0,9% ou G5% 100 mL</p>	<p>Conservation du conditionnement à une T < 25°C.</p>	<p>TIMENTIN® Utilisation immédiate</p>				

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
							2-8°C	25°C			
Tigécycline Poudre pour perf 50 mg <i>Réserve hospitalière</i>	Adultes : 100 à 200mg/j En 2 adm/j	Perf IVL : 30 à 60 min 60min chez l'enfant Pas de perf continue Pas d'IVD, ni de SC, ni d'IM	Pas d'adaptation de la posologie à la fonction rénale. Pas l'AMM chez les enfants <8 ans.	G5% ou NaCl 0,9% 5,3ml	G5% ou NaCl 0,9% 100mL Dilution immédiate Prélever 5mL de la solution reconstituée et l'injecter dans 1 poche de perfusion de 100 mL. Pour une dose de 100mg : idem (diluer dans 100mL). Cmax perf IV : 1mg/mL	Agiter doucement après la reconstitution jusqu'à dissolution. La solution reconstituée doit être jaune à orange. Le flacon contient 6 % de produit en plus. Ainsi, 5 ml de la solution reconstituée contiennent 50 mg de la substance active.	TYGACIL® Utilisation immédiate ----- Tigecycline MYLAN 48h à 2-8°C		Tigecycline WYETH 0.50 NaCl 0,9%	14j	+ 24h
Tobramycine Solution : 25 mg/2,5 mL 75 mg/1,5 mL 100 mg/2 mL <i>Officine</i>	Adultes : 3 à 8mg/Kg/j En 1 à 3 adm/j	Perf IVL sur 30min Pas de perf continue IM possible Pas IVD ni SC	Présence de sulfites (risque de réaction de type anaphylactique). Ajuster la dose selon dose sérique : - pic à 30min : cible 30 à 40 mg/L - Crériduelle 48h après l'injection si ATB>5j ou IR (cible <0.5mg/l). Ne pas diminuer la posologie unitaire en cas d'IR.	prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G5% 100 mL		Après ouverture : NEBCINE® Utilisation immédiate	PVC Tobramycine MARSAM PHARMA-CEUTICALS 1-10mg/mL 14j à 4°C ou 3j à 25°C NaCl 0,9% A l'abri de lumière	0,5 à 5 G5%	7j	+ 24h
									1.6 à 6 NaCl 0,9%	21j	
									5 à 22,5 NaCl 0,9%	43j	

	Validation pharmaceutique de la prescription antibiotique			Préparation de la solution antibiotique injectable			Stabilité physico-chimique de la préparation antibiotique				
	Fourchette thérapeutique	Modalités d'administration	Données à prendre en compte pour la validation	Reconstitution	Dilution	conseils pour la préparation	Après reconstitution dans le flacon	Après dilution			
								Dans une poche ou une seringue	Dans un DPE (BAXTER)		
									Formulation et C testées (mg/mL)	Conservation	
								2-8°C	25°C		
Vancomycine Pdr pour perf : 125 mg 250 mg 500 mg 1 g <i>Rétrocession Prescription hospitalière</i>	Adultes : 20 à 40mg/Kg/j En 2 à 4 adm/j	Perf IVL au moins 60min débit max : 10mg/min Pas d'IVD, pas d'IM (nécrose), ni de SC Perf continue possible (uniquement sur VVC)	Adapter posologie aux dosages sériques.: Cmax (1h après la fin de la perfusion) 20 à 40 mg/l et Crésiduelle (après 48/72h de traitement) 10 à 20 mg/l. Voie veineuse dédiée, car nombreuses incompatibilités. Si IR : dose de charge identique puis adapter selon les concentrations sériques.	EPPI 20ml : 1g 10 ml : 125 à 500 mg	NaCl 0,9% ou G5% 500 mg : au moins 100 ml 1000mg : au moins 200 ml Dilution obligatoire car produit nécosant. Cmax VVC : 80mg/mL Cmax VVP : 5mg/mL	Après reconstitution, la solution est limpide et incolore à légèrement jaune brunâtre. Seules les solutions limpides et sans matières particulières doivent être utilisées. Conservation du conditionnement à une T<25°C à l'abri de la lumière.	Vancomycine 1g MYLAN 96h à 2-8°C ----- Vancomycine MYLAN 125 et 250mg 72h à 2-8°C ----- Vancomycine MYLAN 750mg 24h à 4°C	PP	Vancomycine LILLY		
								Vancomycine MYLAN 41.67mg/mL Nacl 0.9% ou G5% 48h à 18-25°C	10 à 20 G5% ou NaCl 0,9%	10j	ou 24h
							EVA	Vancomycine American Pharmaceutical Partners 10mg/mL 7j à 23°C ou 30j à 4°C dans NaCl 0,9% à l'abri de la lumière	15 EPPI	10j	

Lexique :

Adm/j : Administration par jour

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATB : antibiotique

Cmax : concentration maximale

DUJ : Dose Unique Journalière

EPPI : Eau pour préparations injectables

EVA : Ethylène Acétate de Vinyle

G5% : Glucose 5%

IM : Intramusculaire

Inj : Injection

IR : Insuffisance rénale

IV : Intraveineux

IVSE : Injection intraveineuse à la seringue électrique

IVD : Injection intraveineuse directe

Perf IVL : perfusion intraveineuse lente

NaCl 0.9% : Sérum Salé Isotonique 0.9%

PE : polyéthylène

Perf : perfusion

POF : polyoléfines

PP : polypropylène

PSE : Pousse-seringue électrique

PVC : polychlorure de vinyle

SC : Sous-cutané

QSP : Quantité Suffisante Pour

VVC : Voie Veineuse Centrale

VVP : Voie veineuse périphérique

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Pauline SOURNIA

**CENTRALISATION DE LA PREPARATION D'ANTIBIOTIQUES INJECTABLES EN PHARMACIE
HOSPITALIERE : ENJEUX, LIMITES ET PERSPECTIVES**

RÉSUMÉ : Dans le cadre du réseau EMERAA (Ensemble pour la prise en Charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne), les CHU de Grenoble et de Lyon fournissent des diffuseurs d'antibiotiques prêts à l'emploi pour les patients ambulatoires. Cette activité de préparation stérile d'antibiotiques injectables est peu décrite dans la littérature et peu connue des praticiens. Un état des lieux des pratiques des hôpitaux français et suisses francophones a donc été réalisé. Il confirme le faible développement de cette activité de préparation mais permet de comprendre les organisations mises en place et les moyens nécessaires au fonctionnement de l'activité. Les limites de son développement ont été mises en lumière et l'identification des freins nous a permis de proposer des solutions pour tenter de les lever. En France comme à l'étranger, le manque de données de stabilité physico-chimique limite l'expansion de ces préparations. L'intensification des études de stabilité et l'échange de données entre les pays sont indispensables pour élargir ces préparations à davantage d'antibiotiques et l'utilisation de tampon citrate constitue une perspective intéressante. Un guide de l'antibiothérapie injectable incluant des données stabilités physicochimiques a également été élaboré, dans le but d'aider le pharmacien hospitalier dans cette activité pharmaceutique. Bien que peu développée en France, l'utilisation de ces préparations pour le milieu ambulatoire est une pratique largement déployée dans les pays anglo-saxons. L'expérience du réseau EMERAA constitue un exemple français de ce qui retrouvé à l'international. Le déploiement de réseaux de soin dans les pathologies infectieuses en France semble être un axe important pour la création de circuits centralisés pérennes.

MOTS CLÉS : Antibiotiques injectables, unité de production de préparations stériles, pharmacie à usage intérieur.

FILIÈRE : Pharmacie hospitalière – Pratique et Recherche