

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024

N° 16

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

TABARY Pauline

Née le 28 janvier 1998 au Mans (72)

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2024

Étude de stabilité de 11 bêta-lactamines dans le sang total

JURY

Président :

Hassan ALLOUCHI, professeur des universités - praticien hospitalier, CHRU Tours

Membres :

Olivier LE TILLY, assistant hospitalo-universitaire, CHRU Tours – Directeur de thèse

Matthieu EVEILLARD, professeur des universités - praticien hospitalier, CHU Angers

David GUILLET, professeur des universités, faculté de pharmacie d'Angers

Stéphanie PROVÔT, praticien hospitalier, CHRU Tours

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POULARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POULARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOULLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat)	Soledad	ANGLAIS
-------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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.

Date : 24/04/2024

L'étudiant

TABARY Pauline

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je remercie en premier lieu tous les membres de mon jury, Hassan Allouchi, Matthieu Eveillard, David Guilet, Stéphanie Provôt et Olivier le Tilly, pour avoir accepté de lire et de commenter ce travail.

Avec mention spéciale pour mon directeur de thèse, Olivier le Tilly, merci beaucoup pour ton encadrement, tes enseignements et ton fameux dicton « C'est dans l'urgence que je me sublime », qui a le mérite ou le malheur de justifier la procrastination.

Mes premières pensées sont pour vous, Papa et Maman. Merci beaucoup pour tout ce que vous avez fait pour moi au cours de ces huit petites années et demie d'études. C'est un parachute doré que vous m'avez laissé et qui m'a permis de grandir et de m'épanouir au fil des ans. J'espère vous avoir rendu fiers. Je vous aime.

À mes sœurs, Romane, grand maître de la chimie organique et de la bière belge et Lucie, mon zozo, future excellente professionnelle de santé. Merci pour les rires, les bouderies, les moqueries (désolées Papa), les bêtises, les aventures, les road-trips... que tout cela puisse continuer éternellement.

À mes grands-parents, merci pour tout ce que vous m'avez appris. À Papy et Mamie, merci pour tous ces bons moments partagés en famille à Roz. Je vous remercie également d'avoir pris soin de moi pendant mes fructueuses semaines de révisions de mes partiels de pharmacie à vos côtés, à renfort de parties de cartes endiablées et de bons petits plats. À Pépère et Mémère, merci de m'avoir accueillie pendant ma disponibilité, j'ai adoré passer ces semaines avec vous.

Je remercie également tous mes oncles, tantes et cousins, avec mention spéciale à tous les blaireaux de cette famille. Je remercie en particulier Tatie, de m'avoir accueillie tant de fois à Rome, Julie pour tes conseils avisés, quand la route professionnelle à prendre n'était pas toujours très claire, Fanny et Alexandre, pour nos jeux, bêtises, excursions.

À mes copains de la fac, quelle chance de vous avoir, vous êtes tous si bienveillants et drôles. Je vous remercie pour toutes ces années passées à vos côtés, sur les bancs de la fac pour certains, accoudés au comptoir pour d'autres. Ma Vivi, mon âme sœur, Mel, mon soutien indéfectible, Orianne, ma partenaire de TP et de lever de coude, Jadou, ma réunionnaise toute bronzée, Chacha, ma vendéenne pas si bronzée, Marine, volleyeuse hors pair, Kiki, ma kikifit et toute première coloc, Brice l'alpiniste, « Descendez de cette table jeune homme », voilà une phrase maintes fois entendue, Flo, fervant supporter du PSG, Tuan, mon indus pref, à tes futurs SUV de PDG et montres à mouvements automatiques suisses, Souf, mon instagrammeur, Val, monsieur parfait, Emy et Hamza, cinéphiles et chanteurs de salle de bain, Clothilde, ma gossip girl, et Antoine, Brian, Maelle, Valou, Margaux et Elsa.

Aux copains de la Ferté, merci d'être là depuis si longtemps maintenant. Mention spéciale à Florian tmtc depuis le CE1 ! À Helo et Alice, qui m'ont initiée au retard, particulièrement lors de cours de philosophie du vendredi matin 8h... A Justine, Cassou, Benji, Clément, Kim, Brian et Karl.

Aux co-internes, je suis tellement contente de vous avoir rencontrés, merci pour toutes ces soirées, vacances, sorties et peut être aussi un peu pour ces moments de travail : Jul, le N, le T, le F, le M, Aymerico, Juju, Guiz, Louise, Léa, Mad Math, Nico, Mathieu, Yoko, Elsa, Isa, Evan, Anne, Tarik, Cécile, la Man, Oliv,...

A mes colocos et également co-internes, Elise, la personne la plus empathique (et si drooole) que je connaisse, Lisa, future ministre de la Santé et impliquée à 100% dans tous les débats, et ma petite Laet, hâte de voir revenir de Tahiti. Merci de m'avoir supportée pendant ces mois de rédaction. Merci pour tous ces moments de partage vous êtes toutes les trois des personnes incroyables.

Un grand merci aux externes, secrétaires, préparateurs, pharmaciens, techniciens, médecins, biologistes, ingénieurs, OP, avec qui j'ai eu grand plaisir à travailler au cours des différents stages.

Enfin, je remercie chaleureusement tout le laboratoire de pharmacologie du CHU de Tours pour le stage passé en votre compagnie, votre accueil, pour tous vos enseignements et pour les rendez-vous de 10h30. Je te remercie Alison tout particulièrement, pour ton aide précieuse sur cette thèse.

Table des matières

Liste des abréviations	8
Liste des illustrations	10
Liste des tableaux.....	10
Introduction générale	11
Les bêta-lactamines.....	11
Historique	11
Généralités.....	11
Classification	11
Mécanisme d'action.....	14
Pharmacocinétique	15
Relation pharmacocinétique- pharmacodynamie des bêta-lactamines	16
Effets indésirables	20
Mécanismes de résistance	21
L'optimisation thérapeutique au service de la lutte contre l'antibiorésistance.....	22
Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)	23
Généralités.....	23
Intérêt du STP des bêta-lactamines	25
Réalisation du STP des bêta-lactamines – paramètres analytiques	27
Linézolide	31
Étude de stabilité	32
Introduction	32
Matériels et Méthodes	34
Methodologie	34
Produits chimiques – matériel	35
Préparation des solutions et échantillons dans le sang total	35
Paramètres chromatographiques	35
Extraction des échantillons plasmatiques pour dosage	36
Validation de la méthode de dosage.....	37
Analyse statistique	37
Résultats	37
Discussion	40
Conclusion.....	42
Annexes	44
Bibliographie	89

Liste des abréviations

4°C : Température réfrigérée
AL : À l'abri de la lumière
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu
CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
Céq : Concentration à l'équilibre
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CRP : Protéine C Réactive
CV : Coefficient de variation
DFS : *Drug-free serum*
ECOFFs : *Epidemiological cut-off values*
EEQ : Évaluations externes de la qualité
EFS : Établissement Français du Sang
EMA : *European Medicines Agency*
EUCAST : *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*
FDA : *Food and Drug Administration*
HAS : Haute Autorité de Santé
HC : Haute concentration
HPLC : *High performance liquid chromatography*
IM : Intramusculaire
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
IV : Intraveineux
LC : Basse concentration
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LLOQ : *Lower limit of quantification*
MS : *Mass spectrometer*
NR : Non réalisé
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD : Pharmacodynamie
PK : Pharmacocinétique
PLP : Protéine de liaison des pénicillines
PLPa : Protéine de liaison des pénicillines additionnelle
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SC : Sous-cutané
SCN : Staphylocoque à coagulase négative
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFPT : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
SPARES : Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Établissements de Santé

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

T0 ou **Cmin** : Concentration résiduelle

TA : Température ambiante

ULCMS : *Ultra-high performance liquid chromatography coupled to a mass spectrometer*

ULOQ : *Upper limit of quantification*

Vd : Volume de distribution

WHO : *World Health Organization*

Liste des illustrations

Figure 1 : Noyau bêta-lactame	11
Figure 2 : Structure chimique commune à la classe des pénicillines	12
Figure 3 : Structure chimique commune à la classe des céphalosporines	13
Figure 4 : Structure chimique de l'aztréonam	14
Figure 5 : Structure chimique commune à la classe des carbapénèmes (noyau pénème).....	14
Figure 6 : Représentation schématique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif [4].	15
Figure 7 : Répartition mondiale des CMI de la céfotaxime sur les souches sauvages de E.coli. La concentration critique épidémiologique est fixée à 0,25mg/L [9].	18
Figure 8 : Concentrations critiques PK/PD et interprétation clinique en fonction de la posologie administrée. ..	18
Figure 9 : Évolution des concentrations de bêta-lactamines en fonction du temps selon le mode d'administration [14].	19
Figure 10 : Concentration à l'équilibre atteinte après 5 demi-vies (administrations discontinues)	28
Figure 11 : Formules chimiques des 11 bêta-lactamines étudiées et du linézolide.	33
Figure 12 : Évolutions des concentrations basses (LC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température ambiante (TA).....	38
Figure 13 : Évolutions des concentrations hautes (HC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température ambiante (TA).....	39
Figure 14 : Évolutions des concentrations basses (LC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température réfrigérée (4°C).....	39
Figure 15 : Évolutions des concentrations hautes (HC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température réfrigérée (4°C).....	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Cibles pour la concentration résiduelle plasmatique totale (Cmin) ou libre (CminL) en cas d'administration discontinue, et pour la concentration plasmatique totale (Céq) ou libre (CéqL) à l'équilibre en cas d'administration continue, pour les principales bêta-lactamines utilisées en soins critiques. D'après recommandations experts SFAR-SFPT [37].	30
Tableau 2 : Concentrations (LC, HC) et conditions de stockage des 11 bêta-lactamines étudiées et du linézolide TA : Température ambiante, 4°C : Température réfrigérée, AL : Température ambiante à l'abri de la lumière, NR : Non réalisé	34
Tableau 3 : Paramètres de détection des 11 bêta-lactamines et du linézolide sur chaîne HPLC.	36
Tableau 4 : Stabilité dans le sang total des bêta-lactamines et du linézolide aux différentes conditions testées.	40
Tableau 5 : Conditions d'acceptation des prélèvements sanguins antérieures et postérieures à l'étude de stabilité réalisée.	43

Introduction générale

Les bêta-lactamines

Historique

La sérendipité, ou fruit du hasard, est un mot rattaché à la découverte de la pénicilline. En 1928, Alexander Flemming, de retour de vacances, observe une contamination par une moisissure (*Penicillium notatum*) de ses cultures bactériennes de staphylocoque. Il constate alors que les bactéries ne poussent pas autour du champignon. La molécule responsable de cet effet sera nommée pénicilline G. Identifiée comme premier antibiotique, elle est aussi le premier membre de la famille des bêta-lactamines.

Généralités

Le terme « bêta-lactamines » provient du noyau bêta-lactame (*Figure 1*), à l'origine de l'activité antibactérienne. Il est retrouvé dans la structure chimique de toutes les molécules de la famille.

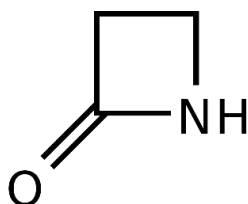


Figure 1 : Noyau bêta-lactame

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides, temps-dépendants, avec un spectre d'activité antibactérienne plus ou moins large en fonction des molécules. Le terme bactéricide signifie que les bêta-lactamines ont la capacité de tuer, d'éradiquer la bactérie, par opposition aux antibiotiques bactériostatiques qui empêchent leur multiplication. Le terme temps-dépendant signifie que l'efficacité antibactérienne est fortement corrélée au temps pendant lequel les concentrations d'antibiotiques restent supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie.

Disponibles sous de multiples formes galéniques, notamment orales (comprimé, gélule, suspension buvable, ...) et injectables (intraveineuse - IV, sous-cutanée - SC et intramusculaire - IM), les bêta-lactamines sont prescrites dans de nombreuses indications, en ville, comme à l'hôpital.

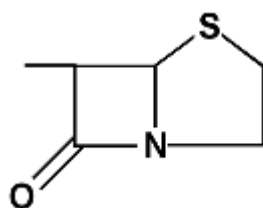
Classification

Les bêta-lactamines sont composées de quatre classes : pénicillines, céphalosporines, monobactames et carbapénèmes.

Pénicillines

Les pénicillines sont les antibiotiques les plus consommés en France comme en Europe. Tous antibiotiques confondus, cette classe représente 54% de part en secteur officinal et 43% de part en secteur hospitalier en France en 2020 [1].

Les pénicillines sont caractérisées par la présence d'un noyau pénème (*Figure 2*). La classe des pénicillines comprend les pénicillines du groupe G, les pénicillines du groupe M, les pénicillines du groupe A, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les amidinopénicillines.



*Figure 2 : Structure chimique commune à la classe des pénicillines
(noyau pénème : cycle bêta-lactame accolé à un cycle thiazolidine)*

Les pénicillines du groupe G comprennent benzylpénicilline, et benzathine-benzylpénicilline disponibles sous formes injectables (IV et IM) et indiquées respectivement dans le traitement de certaines formes graves d'infections cutanées et dans le traitement de la syphilis.

Les pénicillines du groupe M sont nommées ainsi en référence à leur chef de file, la méticilline. Aujourd'hui, on retrouve dans ce groupe l'oxacilline, disponible sous forme injectable (IV), et la cloxacilline, disponible sous forme orale et injectable (IV). Dotées d'un spectre d'activité antibactérienne étroit elles sont indiquées dans le traitement des infections à staphylocoques et streptocoques sensibles.

Le chef de file des pénicillines du groupe A, aussi appelées aminopénicillines, est l'amoxicilline. Antibiotique le plus consommé en ville comme à l'hôpital [1, 2], l'amoxicilline est disponible sous forme orale et injectable (IV et IM). En association avec l'acide clavulanique, un inhibiteur des bêta-lactamases, le spectre d'activité antibactérienne de l'amoxicilline est très large. L'amoxicilline, en association ou non, est utilisée dans de nombreuses indications.

Les carboxypénicillines comprennent la témocilline, disponible uniquement sous forme injectable (IV et IM), et réservée à l'usage hospitalier. Disposant d'un spectre d'activité antibactérienne plus large que les aminopénicillines, la témocilline est réservée aux infections compliquées.

Les uréidopénicillines comprennent la pipéracilline. En association avec le tazobactam, inhibiteur des bêta-lactamases, la pipéracilline est uniquement retrouvée sous forme injectable (IV). Également réservée à un usage hospitalier, la pipéracilline associée au tazobactam est utilisée dans de nombreuses indications.

Les amidinopénicillines comprennent le pivmécillinam. Disponible uniquement sous forme orale, le pivmécillinam est indiqué en 2^{ème} intention dans le traitement des infections urinaires chez la femme.

Céphalosporines

En établissements de santé, les céphalosporines sont les antibiotiques les plus consommés après les pénicillines. En ville, leur consommation a largement diminué, en raison notamment des politiques de santé visant à réduire l'utilisation d'antibiotiques à large spectre [1, 2].

Les céphalosporines sont divisées en cinq générations. Toutes sont caractérisées par un noyau céphème (Figure 3).

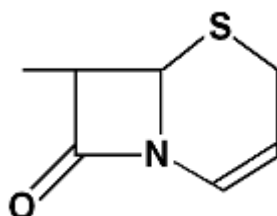


Figure 3 : Structure chimique commune à la classe des céphalosporines
(noyau céphème : cycle bêta-lactame accolé à un cycle dihydrothiazine)

Les céphalosporines de 1^{ère} génération comprennent notamment la céfazoline, administrée par voie injectable (IV et IM). Les céphalosporines de 1^{ère} génération sont indiquées dans les infections à germes sensibles ORL et respiratoires ainsi que dans les infections urinaires non compliquées.

Les céphalosporines de 2nde génération comprennent notamment céfuroxime et céfamandole, administrées par voie orale et injectable. Elles ont une meilleure activité sur les entérobactéries que les céphalosporines de 1^{ère} génération.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération ont très vite supplanté la 2^{ème} génération dans les infections sévères en milieu hospitalier. Elles disposent d'une haute résistance aux bêta-lactamases, d'une meilleure diffusion et d'une activité supérieure avec des CMI plus basses. Parmi les formes injectables on retrouve les molécules suivantes : céfotaxime, ceftriaxone et ceftazidime. Céfixime et cefpodoxime sont, elles, administrées par voie orale.

La 4^{ème} génération des céphalosporines comprend la céfépime, administrée par voie injectable (IV ou IM). En raison d'un très large spectre d'action, elle est indiquée dans les infections sévères telles que les sepsis et bactériémies. Les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération sont les céphalosporines les plus consommées en secteur hospitalier [1].

Les céphalosporines de 5^{ème} génération comprenant ceftobiprole et ceftaroline, molécules actives contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), le ceftolozane associé au tazobactam contre le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime, et le céfidérocol, céphalosporine sidérophore, concluent cette revue des céphalosporines. Le céfidérocol est un antibiotique de dernier recours en cas d'infections multirésistantes à bactéries Gram négatif.

Monobactames

Les monobactames sont composés d'une structure monocyclique.

Dans cette classe, on retrouve l'aztréonam (Figure 4). L'aztréonam est disponible sous forme injectable (IV et IM) et sous forme inhalée. Caractérisé par une grande stabilité aux bêta-lactamases, son spectre d'activité antibactérienne est original et étroit, puisque limité aux

On retrouve d

au sein de la bactérie. L'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne entraîne une lyse cellulaire et la mort de la bactérie.

Les bêta-lactamines exercent leur action bactéricide sur les deux types de paroi cellulaire à savoir les bactéries Gram positif et Gram négatif. En revanche, les bactéries Gram négatif ont une membrane externe qui recouvre le peptidoglycane, compliquant l'accès aux PLP (Figure 6). Afin de pouvoir agir, la molécule doit passer au travers des porines de la membrane externe. Ainsi, l'activité antibactérienne Gram négatif des bêta-lactamines est conditionnée par leur capacité de diffusion au niveau des porines de la membrane externe.

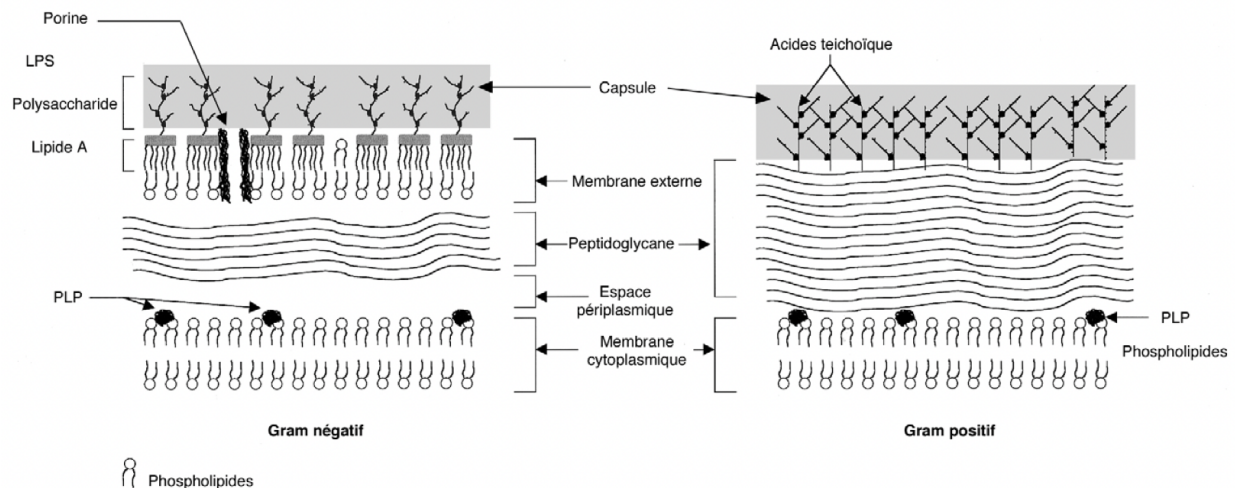


Figure 6 : Représentation schématique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif [4].

LPS : Lipopolysaccharide ; PLP : Protéines de liaison aux pénicillines

De fait, en raison d'affinités variables pour les PLP et pour les porines, le spectre d'activité antibactérienne diffère d'une bêta-lactamine à une autre. Les variations du spectre d'activité peuvent également être expliquées par l'acquisition de divers mécanismes de résistance.

Enfin, l'efficacité des bêta-lactamines, comme des antibiotiques en général, ne peut être résumée qu'au seul mécanisme d'action. En effet, bien que bactéricides, les bêta-lactamines doivent atteindre le site infectieux pour pouvoir agir. Il est ainsi essentiel de prendre en considération les propriétés pharmacocinétiques et donc la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie des molécules.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques comprennent absorption, distribution, métabolisme et excrétion de la molécule (ADME), et étudient le devenir du médicament dans l'organisme.

Absorption

L'absorption est notamment caractérisée par la biodisponibilité. La biodisponibilité correspond à la quantité de médicament atteignant la circulation générale. Seules les bêta-lactamines

stables à pH acide peuvent être administrées par voie orale [5], avec une biodisponibilité de 50 à 70% en fonction des molécules. Dans le cas contraire, elles ne peuvent être administrées que par voie parentérale (IV ou IM, rarement SC), c'est le cas de la pipéracilline, de certaines céphalosporines, de l'aztréonam ou encore des carbapénèmes.

Distribution

La distribution des bêta-lactamines englobe les notions de transport du médicament dans la circulation sanguine et la diffusion du médicament au sein des tissus.

La liaison aux protéines plasmatiques est un paramètre pharmacocinétique renseignant la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques telles que l'albumine. La fraction libre du médicament correspond à la fraction non liée aux protéines plasmatiques, elle est aussi nommée fraction biologiquement active puisqu'elle seule peut agir sur sa cible et aura une diffusion plus importante que la fraction liée. La liaison aux protéines plasmatiques varie d'une bêta-lactamine à une autre. On observe par exemple une faible liaison aux protéines (< 20%) pour amoxicilline, pipéracilline, ceftazidime, méropénème, imipénème et une forte liaison (> 75%) pour cloxacilline, oxacilline, céfazoline, ceftriaxone et ertapénème.

Les bêta-lactamines présentent globalement une bonne diffusion dans la majorité des tissus à l'exception du liquide céphalo-rachidien (LCR). Seules certaines céphalosporines de 3^{ème} génération comme la ceftriaxone et le céfotaxime, ainsi que les carbapénèmes, ont une bonne diffusion dans le LCR. Ceftriaxone et céfotaxime sont ainsi retrouvées en première indication dans le traitement de plusieurs méningites bactériennes. Les bêta-lactamines diffusent également dans le placenta et le lait maternel.

Élimination (excrétion)

Les bêta-lactamines sont principalement éliminées par le rein, sous forme inchangée. En effet, les bêta-lactamines sont peu, voire pas métabolisées.

La demi-vie plasmatique est un paramètre pharmacocinétique indiquant le temps nécessaire pour éliminer 50% du médicament de l'organisme. Après une seule administration de médicament, celui-ci est considéré éliminé à 95% au terme de 5 fois la demi-vie.

À l'exception de la ceftriaxone qui a une demi-vie de 8 heures, les demi-vies des bêta-lactamines sont relativement courtes et varient de 30 minutes à 2 heures. Ces demi-vies courtes expliquent les administrations répétées au cours de la journée. En raison d'un retard d'élimination chez les patients insuffisants rénaux, la demi-vie des bêta-lactamines est augmentée. De fait, des adaptations posologiques des bêta-lactamines sont souvent nécessaires en cas d'insuffisance rénale.

Relation pharmacocinétique- pharmacodynamie des bêta-lactamines

L'activité anti-infectieuse des bêta-lactamines est régie par des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les paramètres pharmacocinétiques permettent d'établir la concentration du médicament en fonction du temps. Les paramètres

pharmacodynamiques, eux, renseignent sur les effets du médicament sur l'organisme (effets recherchés ou non) en fonction de la concentration en médicament. Un antibiotique, bien que bactéricide *in vitro*, pourra ne pas avoir d'effet thérapeutique s'il ne diffuse pas au niveau du site infectieux. De même, un antibiotique, bien que doté d'une excellente diffusion au niveau du site infectieux, s'il ne dispose pas d'une activité antibactérienne suffisante, sera inefficace. Ainsi la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK/PD) illustre l'effet bactéricide des antibiotiques au niveau du site infectieux en fonction du temps et de la concentration de l'antibiotique. À cela s'ajoutera la balance bénéfice-risque du médicament avec la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients. Certains effets indésirables peuvent être plus fréquents à fortes posologies, et dépendront donc de la concentration sanguine de l'antibiotique.

Concentration minimale inhibitrice (CMI)

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps-dépendant : leur effet bactéricide est conditionné par le temps passé à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). La CMI est la plus petite concentration en antibiotique permettant d'inhiber toute croissance bactérienne. La CMI est susceptible de varier avec le temps pour une même souche bactérienne. En effet, en raison de l'acquisition de résistance, une souche bactérienne peut nécessiter une concentration en antibiotique plus élevée pour être éliminée.

La CMI est déterminée à l'aide d'un antibiogramme. Il en existe deux sortes, la dilution en milieu liquide : macrodilution (un seul antibiotique testé) ou microdilution en plaque (plusieurs antibiotiques testés), et la diffusion en milieu gélosé [6].

Les CMI obtenues sont ensuite interprétées au regard des CMI seuils, aussi appelées concentrations critiques. Ces concentrations critiques permettent de définir la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique. Une CMI plus élevée que la concentration critique, indiquera que la souche bactérienne est peu sensible à l'antibiotique testé. Les concentrations critiques sont établies d'après des critères épidémiologiques, et cliniques [7]. Les concentrations critiques épidémiologiques ou ECOFFs (pour *epidemiological cut-off values*) sont établies par l'EUCAST (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) sur la base des répartitions des CMI d'antibiotiques sur diverses souches bactériennes sauvages (sans mécanisme de résistance) (*Figure 7*). En France, les données de l'EUCAST servent de base aux recommandations établies par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), à destination des laboratoires de microbiologie [8].

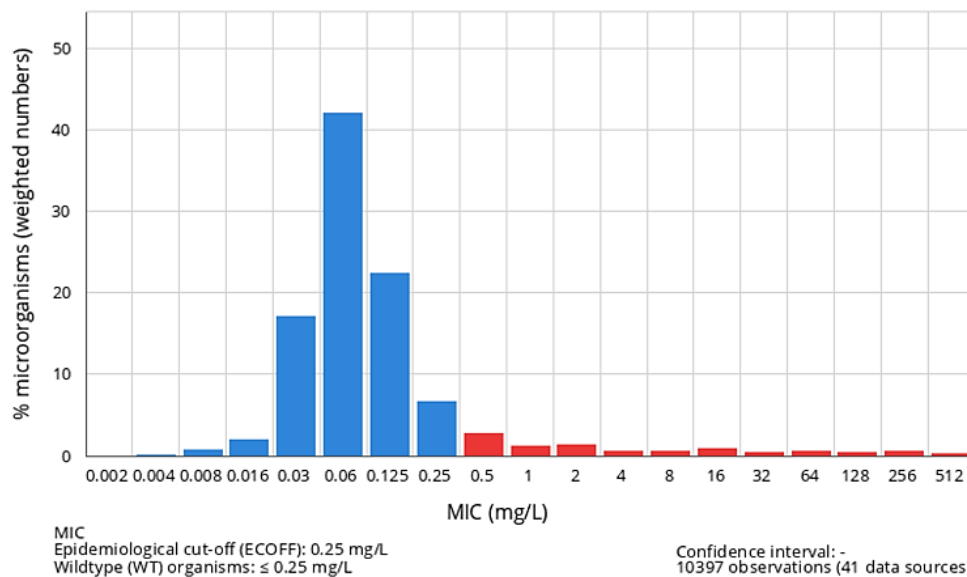


Figure 7 : Répartition mondiale des CMI de la céfotaxime sur les souches sauvages de *E.coli*. La concentration critique épidémiologique est fixée à 0,25mg/L [9].

La sensibilité de la bactérie à un antibiotique est donc déterminée *in vitro* et peut ne pas être suffisante pour prédire l'évolution clinique chez un patient. La modélisation PK/PD permet de simuler les concentrations obtenues chez un grand nombre de patients à différentes posologies et de les confronter à différents paramètres PK-PD prédictifs de l'efficacité de l'antibiotique. La probabilité d'atteindre ces objectifs dans la population peut ainsi être estimée en fonction de la CMI pour chaque posologie [6]. Une valeur de CMI est donc cliniquement pertinente si elle entraîne un changement de la posologie à administrer : on parle alors de concentrations critiques cliniques.

Les sensibilités des souches bactériennes aux antibiotiques sont ensuite interprétées au regard des concentrations critiques établies. Après révision en 2019 par l'EUCAST, les sensibilités des souches bactériennes aux antibiotiques sont dorénavant définies comme suit : « sensible à posologie standard », « sensible à forte posologie » et « résistant ». Ce sont notamment les concentrations critiques cliniques ou concentrations critiques PK/PD qui permettent l'interprétation « sensible à forte posologie » sur l'antibiogramme [6, 10] (Figure 8).

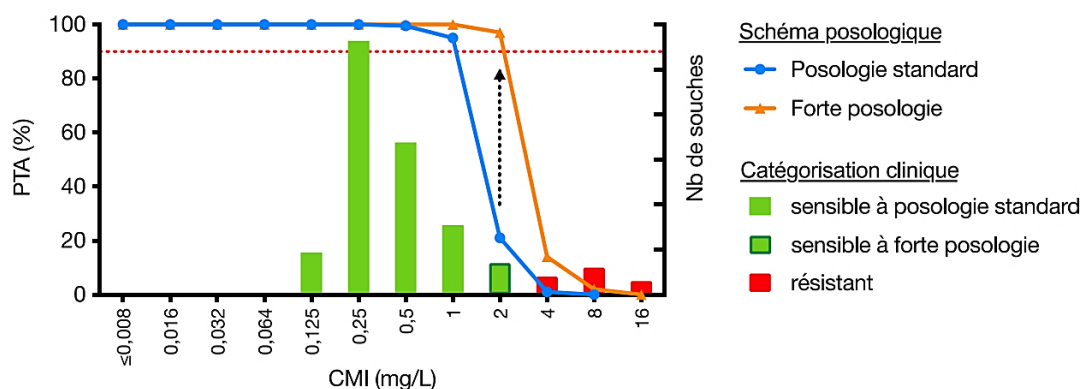


Figure 8 : Concentrations critiques PK/PD et interprétation clinique en fonction de la posologie administrée. PTA: Probability of Target Attainment [7].

T > CMI – paramètre PK/PD prédictif de l'efficacité des bêta-lactamines

Plusieurs paramètres PK/PD permettent de prédire l'efficacité bactéricide d'un antibiotique. Ces paramètres prédictifs diffèrent en fonction des antibiotiques. Le paramètre prédictif de l'efficacité bactéricide des bêta-lactamines est le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à la CMI ($T > CMI$).

$T > CMI$ est exprimé en pourcentage : plus le pourcentage est élevé, plus le temps passé par les concentrations en bêta-lactamines au-dessus de la CMI entre deux administrations est important (Figure 9).

On trouve également l'expression suivante : %fT > CMI, correspondant au pourcentage de temps passé par la concentration plasmatique libre des bêta-lactamines au-dessus de la CMI. Dans les infections graves de soins critiques, de meilleurs taux de guérison clinique ont été observés en ciblant une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines entre 4 et 8 fois la CMI et ceci pendant 100% de l'intervalle de dose entre deux administrations [11-14].

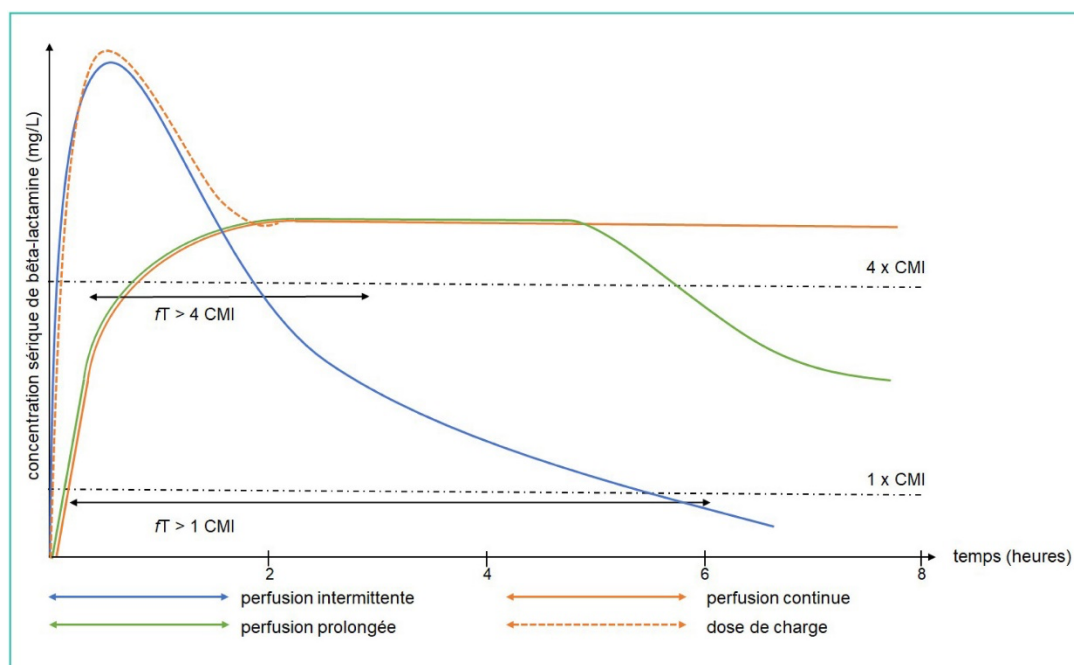


Figure 9 : Évolution des concentrations de bêta-lactamines en fonction du temps selon le mode d'administration [14].

Modalités d'administration

En raison de leur demi-vie courte, les bêta-lactamines doivent être administrées régulièrement afin que leurs concentrations plasmatiques restent au-dessus de la CMI. Ainsi, on retrouve deux modalités d'administration pour les bêta-lactamines : soit l'administration discontinue, indiquant que l'antibiotique est administré plusieurs fois au cours de la journée, soit l'administration continue, indiquant que l'antibiotique est administré continuellement par perfusion intraveineuse.

Dans les infections graves de soins critiques, avec des bactéries requérant des CMI élevées de bêta-lactamines, l'objectif PK/PD est plus facilement atteint par perfusion continue et est associé à un taux de guérison clinique plus important que par administration discontinue [14-16].

18] (*Figure 9*). Ceci a été particulièrement mis en évidence dans les infections à Gram négatif et notamment à *Pseudomonas aeruginosa* [15, 16].

De récentes recommandations des sociétés savantes suivantes : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Société Française de Pharmacologie Thérapeutique (SFPT) et CA-SFM établissent les modalités d'administration en fonction de la sensibilité à posologie standard ou forte de la souche bactérienne à traiter [19]. A noter toutefois que les perfusions continues sont possibles sous réserve que la stabilité du médicament au cours de l'administration soit préservée.

Stabilité des bêta-lactamines en solution

La stabilité des antibiotiques en solution concerne les antibiotiques administrés par voie injectable et dépend des paramètres suivants : composants des seringues et tubulures, milieu de dilution, pH de la solution, concentration finale de l'antibiotique dans le milieu, température de la solution et enfin du temps (= durée de perfusion) [20].

La stabilité des bêta-lactamines en solution varient de quelques heures à plus de 24 heures. On peut citer parmi les bêta-lactamines les plus stables, la pipéracilline associée ou non au tazobactam, la céfazoline et la céfépime qui sont stables à température ambiante pendant 24 heures, ou encore l'aztréonam, stable 48 heures à température ambiante. En revanche, les carbapénèmes sont très instables en solution, en particulier l'imipénème associé à la cilastatine qui est stable 2 à 3 heures à température ambiante, empêchant une administration par perfusion prolongée ou continue [20-22].

Les risques liés à la dégradation des bêta-lactamines avant administration sont la perte d'efficacité, la dose administrée ne correspondant plus à la dose prescrite, et la toxicité, engendrée par certains produits de dégradation. Ainsi, la ceftazidime en solution, en cas de concentration excédant 80mg/mL ou de durée de conservation supérieure à 8 heures à température ambiante, forme de la pyridine à des concentrations toxiques (supérieures à 1mg/mL) [20], pouvant occasionner dépression du système nerveux central et toxicités hépatiques et rénales [23,24].

Effets indésirables

L'effet indésirable principal des bêta-lactamines rencontré lors d'administration de posologies standard est le risque allergique. Les pénicillines sont les bêta-lactamines occasionnant le plus d'allergies, tout médicament confondu. En effet plus de 10% de la population rapporterait une allergie aux pénicillines [25]. Cette hypersensibilité se traduit cliniquement par des manifestations cutanées plus ou moins sévères (prurit, urticaires, exanthèmes, ...), pouvant aller jusqu'aux bronchospasme, angioedème et œdème laryngé ou œdème de Quincke dans les formes sévères et le décès en cas de prise en charge trop tardive. En raison de similitudes dans les structures chimiques, il existe une allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines variant de 2 à 16% en fonction des céphalosporines : la réactivité croisée est plus fréquente avec les céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération [25,26]. Des allergies

croisées entre pénicillines et carbapénèmes sont également retrouvées [27]. En revanche, l'allergie croisée entre pénicillines et aztréonam, de la classe des monobactames, est très rare. Un autre effet indésirable fréquent, commun avec la majorité des antibiotiques, sont les affections gastro-intestinales telles que les diarrhées, nausées et vomissements. En effet, les antibiotiques vont également exercer leur activité antibactérienne sur les bactéries commensales du tube digestif et ainsi être responsables des effets cités ci-dessus. Par ailleurs, l'exposition prolongée aux bêta-lactamines majore le risque de développer une infection à *Clostridioides difficile*, bactérie dont le développement est facilité par altération du microbiote digestif.

En cas de surdosage en bêta-lactamines, des toxicités neurologiques et rénales sont observées. Les bêta-lactamines causent des encéphalopathies, se traduisant par des confusions, altérations de la conscience ainsi que des crises d'épilepsie. Ces encéphalopathies sont principalement rapportées pour les molécules suivantes : imipénème, céfazoline, pipéracilline, ceftazidime, céfépime et méropénème [28-32], avec une prédominance de survenue lors de traitement par céphalosporines [30]. L'hypothèse majoritaire expliquant cette neurotoxicité est l'action antagoniste des bêta-lactamines sur le récepteur GABA-A [33]. A noter que l'insuffisance rénale a été identifiée comme facteur de risque de survenue d'encéphalopathie [32, 34].

La toxicité rénale est définie par l'altération de la clairance à la créatinine et a été observée pour plusieurs bêta-lactamines dont la pipéracilline associée au tazobactam ainsi que le méropénème [31]. Une autre bêta-lactamine responsable de toxicité rénale est l'amoxicilline. L'amoxicilline peut provoquer des insuffisances rénales aiguës secondaires à des cristalluries, notamment lors d'administration de fortes doses par voie injectable [35]. Ces cristalluries sont résolutes à l'arrêt de l'amoxicilline et peuvent être prévenues par l'administration de posologies adaptées à la fonction rénale en perfusion lente, l'hydratation, l'alcalinisation des urines, la surveillance de la fonction rénale et de la diurèse ou encore la surveillance des concentrations plasmatiques [35, 36]. Ces toxicités, neurologiques et rénales, sont d'autant plus importantes que les concentrations en bêta-lactamines sont élevées, traduisant une relation concentration-toxicité [30, 31, 34]. Concernant les molécules pour lesquelles il n'existe pas de seuil toxique validé, les experts de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) recommandent de ne pas dépasser une concentration plasmatique de bêta-lactamines supérieure à 8 fois la CMI de la bactérie incriminée [37].

Mécanismes de résistance

L'un des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines retrouvés chez les bactéries Gram positif et négatif, est la production de bêta-lactamases. Il s'agit même du principal mécanisme de résistance chez les bactéries Gram négatif [38, 39]. Les bêta-lactamases sont des enzymes hydrolysant le noyau bêta-lactame, elles empêchent ainsi les molécules de se lier aux PLP et

d'exercer leur activité antibactérienne. Parmi les bêta-lactamases on retrouve : les pénicillinases, les céphalosporinases et les carbapénémases. Comme leur nom l'indique, chacune de ces enzymes hydrolysent une classe de bêta-lactamines. A noter, l'émergence depuis les années 1980 de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), hydrolysant aussi bien, pénicillines, céphalosporines de 3^{ème} génération que les monobactames. Des inhibiteurs de bêta-lactamases, comme l'acide-clavulanique, le tazobactam ou encore le sulbactam, sont ainsi utilisés en association aux bêta-lactamines afin de préserver leur activité antibactérienne. Plus récemment, les molécules rélébactam et vaborbactam ont été développées et sont retrouvées en association à l'imipénème et au méropénème et ont une efficacité sur certaines carbapénémases [40].

Un autre mécanisme, entraînant une résistance croisée à toutes les bêta-lactamines, est l'acquisition du gène chromosomique *mecA*, codant pour une PLP additionnelle (PLP2a). Identifiée en premier lieu comme responsable de la résistance à la méticilline, cette PLP2a a une faible affinité pour les bêta-lactamines. Ce mécanisme est présent chez les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et chez certains staphylocoques à coagulase négative (SCN).

Enfin, on retrouve des mécanismes de résistances propres aux bactéries Gram négatif puisque corrélés à la présence de la membrane externe : une affinité variable des bêta-lactamines pour les porines (impermeabilité) et la présence de pompes à efflux. Les bêta-lactamines, ne pouvant persister suffisamment longtemps pour se fixer aux PLP et exercer leur activité antibactérienne, sont alors inefficaces.

Ces résistances sont favorisées par l'antibiothérapie et le non-respect des mesures d'hygiène, et font l'objet de surveillances très étroites. La diffusion des résistances entre bactéries par propagation du matériel génétique muté peut s'effectuer de plusieurs façons : diffusion clonale d'une bactérie (une même souche bactérienne peut se disséminer par manuportage ou transmission de fluides biologiques), transmission de plasmide (le plasmide contenant l'ADN muté se transmet d'une bactérie à une autre *via* le processus de conjugaison) ou encore par diffusion de transposons et d'intégrons (unités d'ADN pouvant « sauter » d'une structure génétique à une autre et ainsi intégrer le plasmide de la bactérie).

En 2022 en France, le réseau de surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (SPARES) a relevé 12% de SARM (cocci Gram positif) et 7,5% de souches Enterobacterales (bacille Gram négatif) produisant des BLSE [41].

L'optimisation thérapeutique au service de la lutte contre l'antibiorésistance

La lutte contre l'antibiorésistance est depuis plusieurs années un enjeu de santé publique. Elle s'inscrit dans la démarche « One Health », correspondant à une approche de la santé globale qui fait le lien entre écologie, médecine humaine et vétérinaire. Cette approche souligne l'importance de prévenir l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques par la mise en

place de politiques de santé globales qui encouragent le bon usage des antibiotiques en médecine humaine et animale, dans l'agriculture, et la limitation des contaminations environnementales [42]. La bonne utilisation des antibiotiques est d'autant plus essentielle dans un contexte de majoration des impasses thérapeutiques et de faible innovation thérapeutique [1].

Le bon usage des antibiotiques consiste à prescrire le bon antibiotique, à la bonne posologie pendant la bonne durée :

- Prescrire l'antibiotique adéquat : l'antibiotique prescrit doit être efficace sur la souche bactérienne ciblée. Les antibiotiques à large spectre doivent être préservés, et l'emploi d'antibiotiques à spectre étroit doit être privilégié.
- Prescrire la posologie adéquate : la posologie prescrite ainsi que les modalités d'administration de l'antibiotique doivent permettre l'obtention de concentrations plasmatiques conformes aux objectifs PK/PD : un antibiotique sous dosé expose au risque d'émergence de résistance en sélectionnant les bactéries les moins sensibles, tandis qu'un antibiotique surdosé expose le patient à des effets indésirables.
- Traiter pendant la bonne durée. Les antibiotiques temps-dépendants, dont les bêta-lactamines, doivent agir suffisamment longtemps à une concentration définie pour exercer leur effet bactéricide.

Les prescriptions d'antibiotiques ne doivent cependant pas excéder les durées recommandées, sous peine de majorer les sélections environnementales de souches bactériennes résistantes. De plus, les sur-prescriptions engendrent un surcoût économique et écologique.

Afin de pouvoir optimiser les posologies de l'antibiothérapie, en l'occurrence des bêta-lactamines, et de savoir si celles-ci permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces, il peut être pertinent de doser le médicament chez le patient. La mesure des concentrations plasmatiques du médicament et l'adaptation posologique qui en découle sont également appelées suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Généralités

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) consiste à suivre les concentrations d'un médicament et/ou métabolites et de les maintenir dans un intervalle établi correspondant à l'intervalle thérapeutique. Le STP permet une individualisation des posologies pour maintenir les concentrations dans l'intervalle thérapeutique. L'objectif est de maximiser l'efficacité du médicament tout en minimisant la toxicité.

Les indications à la réalisation d'un STP pour un médicament sont les suivantes :

- S'il existe une relation concentration-effet : si ce n'est pas le cas, la concentration obtenue ne pourra pas être interprétée et ne renseignera pas sur l'efficacité du médicament.
- S'il existe une relation concentration-toxicité : lorsque l'on peut déterminer un seuil au-delà duquel les concentrations sont corrélées à la survenue de toxicités.
- En cas de variabilité pharmacocinétique inter-individuelle : lorsqu'une même posologie administrée à des patients distincts se traduit par des concentrations différentes en raison de variations dans l'absorption (protéines d'efflux type P-gp, vidange gastrique), la distribution (volume de distribution modifié par la composition corporelle ou la liaison aux protéines, remplissage vasculaire), le métabolisme (métaboliseurs lents/rapides) ou l'excrétion (variations dans les clairances rénales, hépatiques, dialyse) du médicament.
- En cas de variabilité pharmacocinétique intra-individuelle : lorsqu'une même posologie administrée à différents moments chez un même patient peut mener à des concentrations différentes en raison de variations PK au cours de la vie (poids, alimentation/dénutrition, grossesse, ...) ou d'évènements intercurrents (sepsis/inflammation, hémorragie, déshydratation, ...). Cette variabilité doit toutefois être limitée pour que le STP soit possible (difficulté à adapter une posologie en cas de fonction rénale instable et imprévisible).
- Si le médicament est à marge thérapeutique étroite : c'est-à-dire les médicaments dont les concentrations efficaces et non toxiques sont comprises dans un intervalle restreint. C'est le cas notamment des immunosuppresseurs ou du lithium.
- En l'absence de mesure directe de l'effet du médicament (comme la prise de tension, la mesure de la glycémie, etc...)

Le suivi des concentrations du médicament peut également être réalisé afin de suivre l'observance du patient.

Le STP peut être proactif ou réactif [43]. Une stratégie proactive de STP consistera à surveiller systématiquement les concentrations d'un médicament afin d'en adapter les posologies, quelle que soit la clinique (ex : immunosuppresseurs en transplantation rénale) tandis qu'une stratégie réactive consistera à expliquer une réponse clinique insuffisante ou une toxicité par une différence d'exposition au médicament ou un défaut d'observance (ex : antihypertenseurs pour identifier une hypertension pharmacorésistante). Une stratégie proactive sera particulièrement justifiée pour les médicaments pour lesquels le STP est indispensable, notamment à cause d'une variabilité pharmacocinétique importante associée à une marge thérapeutique étroite et une réponse clinique difficilement observable. En fonction du contexte, un même médicament peut faire l'objet de ces deux stratégies de STP, c'est le cas pour les bêta-lactamines. Le STP proactif des bêta-lactamines est recommandé chez des

patients de soins critiques présentant des infections sévères et/ou une variabilité pharmacocinétique importante [37].

Intérêt du STP des bêta-lactamines

La surveillance des concentrations plasmatiques des antibiotiques et notamment des bêta-lactamines revêt plusieurs intérêts :

- Il permet d'éviter un sous-dosage et ainsi l'inefficacité thérapeutique et la sélection de mutants résistants.
- Il permet d'éviter un surdosage et donc de réduire les toxicités associées.
- Il permet de constater un échec thérapeutique : lorsque les concentrations plasmatiques en bêta-lactamines sont comprises dans les intervalles de concentrations efficaces alors qu'aucune amélioration clinique n'est constatée. On évite ainsi les escalades thérapeutiques non justifiées. Cela peut notamment concerner leur utilisation en situation probabiliste, en l'absence de documentation microbiologique et donc de CMI disponible.

En revanche, le STP des bêta-lactamines ne présente pas d'intérêt dans toutes les situations et n'est pas réalisé en routine. En effet, l'efficacité thérapeutique des bêta-lactamines peut être facilement constatée au travers de plusieurs marqueurs cliniques et biologiques : régression des polynucléaires neutrophiles, diminution de la CRP et de la fièvre ou encore en s'appuyant sur les résultats des prélèvements bactériologiques (identification du germe en culture, antibiogramme). De plus, les bêta-lactamines ne sont pas des médicaments à marge thérapeutique étroite, leur manipulation (choix de posologie, administration) dans le traitement des infections simples est aisée.

En revanche, le suivi des concentrations en bêta-lactamines est intéressant et prisé dans les situations de variabilité pharmacocinétique : les doses administrées n'étant plus forcément reflétées par les concentrations plasmatiques, sous-dosages, surdosages et échecs thérapeutiques sont plus fréquents. Ces situations de variabilité pharmacocinétique sont notamment retrouvées chez les patients de soins critiques, où la sévérité plus importante des infections nécessite d'atteindre rapidement des concentrations efficaces.

Variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques

Le STP des bêta-lactamines est recommandé pour l'optimisation thérapeutique du patient en soins critiques. Les patients de soins critiques sont exposés à des variations hémodynamiques telles qu'engendrées par : inflammation, hémorragie, défaillance multiviscérale, brûlure ou encore liées à la circulation extra-corporelle (CEC), aux remplissages vasculaires et aux dialyses intermittentes ou continues. Ces variations hémodynamiques ont un impact sur la PK/PD des médicaments administrés, notamment les bêta-lactamines. Parmi les variabilités PK/PD des bêta-lactamines observées chez le patient de soins critiques on observe des modifications du

volume de distribution (Vd) et de la clairance rénale [44-46]. Ces modifications sont notamment liées à l'hypoalbuminémie rencontrée chez 40 à 50% des patients de soins critiques [46]. L'hypoalbuminémie accroît le Vd (par diminution de la fixation aux protéines plasmatiques) et la clairance des bêta-lactamines.

De ce fait, la distribution et l'élimination des bêta-lactamines fluctuent considérablement pour un même patient au cours de son hospitalisation mais aussi d'un patient à l'autre, ce qui entraîne une grande variabilité des concentrations plasmatiques.

PK/PD des bêta-lactamines dans le traitement des infections de soins critiques

Une autre raison motivant la réalisation d'un STP pour les bêta-lactamines est l'emploi de fortes posologies. Les infections graves de soins critiques justifient souvent la prescription de fortes posologies de bêta-lactamines, puisque celles-ci doivent permettre l'obtention de concentrations plasmatiques supérieures à 4 fois la CMI [11-14]. Pourtant, malgré l'administration de posologies fortes et adaptées, les objectifs PK/PD ne sont pas toujours atteints [47-49]. Une étude a d'ailleurs rapporté des objectifs PK/PD de 100% fT > 4xCMI non atteints chez près de 2/3 des patients de soins critiques traités par amoxicilline, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime ou méropénème [49]. Cette même étude indique que l'obésité, en incidence croissante en France, est un facteur de risque de non atteinte des objectifs PK/PD des bêta-lactamines.

Parallèlement, en raison des fortes posologies employées et des variabilités PK/PD, telles qu'une diminution de l'élimination des bêta-lactamines en cas de défaillance rénale, des concentrations élevées peuvent être retrouvées lors du dosage et engendrer des effets indésirables. Les toxicités neurologiques, notamment neuropsychiatriques sont d'ailleurs plus fréquentes chez les patients de soins critiques [31].

A noter également que, plus tôt le STP des bêta-lactamines est réalisé chez les patients de soins critiques, meilleure est la réponse clinique [50]. En pratique, si les prélèvements peuvent être facilement réalisés, leur analyse par les laboratoires de pharmacologie est contraignante et rarement disponible en urgence (méthodes chromatographiques).

Profil des infections traitées en soins critiques

Le rapport mondial de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a rapporté que près de la moitié (48,7%) des cas de sepsis avec dysfonction d'organes traités dans les unités de soins critiques sont d'origine nosocomiale [51]. Or, les principales bactéries retrouvées dans les infections nosocomiales de soins critiques sont *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* et *K. pneumoniae* [52]. Ces bactéries présentent fréquemment des mécanismes de résistance aux antibiotiques, motivant des prescriptions de molécules de large spectre. Les bêta-lactamines de large spectre, telles que la pipéracilline associée au tazobactam ou le méropénème, sont également prescrites en probabilité en soins critiques dans l'attente des résultats de l'antibiogramme. Ces derniers, généralement obtenus sous 24 - 72 heures doivent inciter le médecin à réévaluer la prescription (critère 2.1-06 du manuel de certification des établissements de santé de la Haute Autorité de Santé) [53]. Le STP peut aussi être un outil

intéressant chez ces patients de soins critiques traités par bêta-lactamines à spectre large pour observer et limiter l'apparition de résistance à ces molécules, à l'origine d'impasses thérapeutiques, et ainsi contribuer au bon usage des antibiotiques.

En résumé : le STP proactif des bêta-lactamines du patient de soins critiques est recommandé afin de limiter inefficacité, survenue de résistance et toxicité.

Réalisation du STP des bêta-lactamines – paramètres analytiques

Le dosage d'un médicament dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique correspond à un examen de biologie médicale. Ainsi, comme rapporté par le Code de la Santé Publique (article L.6211-2) [54], il se déroule en trois phases : la phase pré-analytique (prélèvement, recueil des éléments cliniques pertinents, préparation, transport et conservation de l'échantillon biologique), la phase analytique (processus technique permettant l'obtention du résultat) et se conclut par la phase post-analytique (validation, interprétation du résultat et communication de celui-ci au prescripteur).

Prélèvement

Pour que le résultat du dosage soit interprétable, il est impératif que le prélèvement soit correctement réalisé.

Dans un premier temps il faut s'assurer de prélever au bon moment. En effet, la concentration dosée doit correspondre à l'exposition du patient au médicament. Pour cela, il faut réaliser le prélèvement sanguin à un moment précis, qui diffère en fonction des modalités d'administration des médicaments.

Les bêta-lactamines peuvent être administrées en discontinu, plusieurs fois par jour, comme en continu, pendant 24 heures. Deux types de prélèvements peuvent ainsi être réalisés. Le prélèvement en « résiduel » est effectué lors d'administrations discontinues de médicament et permet de doser une concentration résiduelle (T0) tandis que le prélèvement lors d'administrations continues permet de doser une concentration à l'équilibre (Céq). Le prélèvement en « résiduel » correspond à un prélèvement sanguin réalisé au plus près de la nouvelle injection de médicament. Le prélèvement lors d'administrations continues, c'est-à-dire lorsque le patient reçoit continuellement le médicament à débit constant, peut être réalisé à tout moment au cours de la perfusion.

A noter que la concentration résiduelle comme la concentration à l'équilibre ne reflèteront l'exposition du patient au médicament que si celui-ci est administré depuis suffisamment longtemps pour atteindre l'état d'équilibre (qui correspond à 5 fois la demi-vie du médicament) (*Figure 10*).

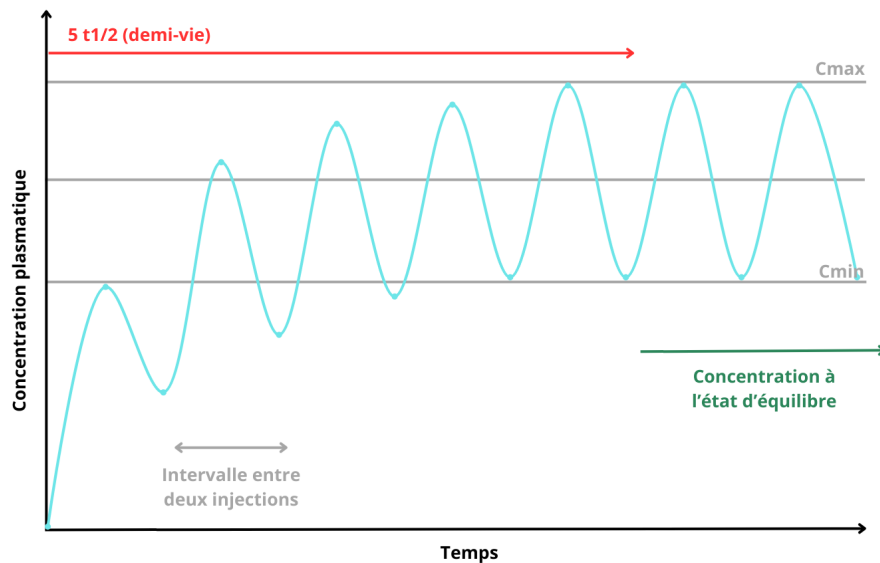


Figure 10 : Concentration à l'équilibre atteinte après 5 demi-vies (administrations discontinues)

Également lorsque la bêta-lactamine est administrée par perfusion continue, le prélèvement ne doit pas être réalisé sur la voie veineuse servant à son administration. Les concentrations dosées risquent d'être faussement élevées. Le prélèvement doit être réalisé sur le membre opposé.

Enfin, le sang doit être recueilli dans un tube adapté. Les tubes comportant un gel séparateur sont proscrits. Le gel permet, après centrifugation de former une barrière entre le plasma et les cellules sanguines, mais peut interférer avec les molécules, dont les bêta-lactamines et fausser ainsi le résultat du dosage. Une étude a d'ailleurs mis en évidence une différence significative de stabilité plasmatique de la pipéracilline après 24 heures de stockage à 4°C en fonction de l'utilisation d'un tube avec ou sans gel séparateur pour le prélèvement [55]. Au CHU de Tours, un tube héparinate de sodium sans gel séparateur dit « éléments traces » est demandé par le laboratoire de pharmacologie. Un minimum de 2mL de sang est requis pour pouvoir réaliser le dosage.

Transport et conservation de l'échantillon biologique

Les prélèvements sont réalisés à des heures et des jours variables, nécessitant des procédures de stockage et d'acheminement des prélèvements en jours ouvrés et hors jours ouvrés.

Des modalités de transport et de conservation des échantillons sont également définies en fonction des molécules à doser. En effet, il est important de préserver l'échantillon et de veiller à ce qu'il ne soit pas dégradé au cours du transport afin de ne pas rendre de conclusion erronée sur le STP du patient. De fait, les conditions de stockage et les délais d'acheminement doivent être respectés. Les conditions de stockage peuvent être : conservation à température ambiante, température réfrigérée ou encore à l'abri de la lumière. Délai et conditions de stockage varient d'une molécule à une autre et sont définis d'après des études de stabilité.

En l'occurrence, rares sont les données de stabilité des bêta-lactamines dans le sang total, pourtant matrice majoritaire des bêta-lactamines pendant le transport des échantillons.

Les données de stabilité des bêta-lactamines dans le plasma sont plus étoffées, et permettent de renseigner sur les modalités de conservation des échantillons une fois réceptionnés et centrifugés au laboratoire de pharmacologie. Les échantillons plasmatiques sont ainsi conservés de manière privilégiée à -80°C avant dosage, la stabilité des bêta-lactamines étant assurée pendant 3 à 12 mois en fonction des molécules [56-58].

Dosage

Les échantillons plasmatiques de bêta-lactamines sont ensuite extraits puis dosés. Le dosage des bêta-lactamines est principalement effectué sur chaîne HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), permettant la séparation des analytes d'après leurs affinités pour la phase stationnaire et la phase mobile. Les temps de rétention diffèrent en fonction des bêta-lactamines permettant séparation et identification des molécules. La chaîne HPLC est couplée à un spectrophotomètre UV-visible et/ou à un spectromètre de masse (MS) pour pouvoir quantifier la molécule et ainsi obtenir une concentration.

A l'issue de la validation technique comportant suivi de l'aire de l'étalon interne au cours de l'analyse et vérification des contrôles qualité, les résultats du dosage peuvent être rendus (validation biologique).

Interprétation du résultat

Les concentrations en bêta-lactamines obtenues sont ensuite à interpréter au regard des concentrations cibles pour chaque molécule. Les experts de la SFAR et de la SFPT ont établi des concentrations cibles pour les bêta-lactamines et sont à retrouver dans le *Tableau 1*.

Les concentrations des bêta-lactamines dosées ainsi que les conclusions associées sont ensuite transmises au prescripteur afin qu'il puisse au besoin, optimiser le traitement. Dans les infections graves de soins critiques les experts de la SFAR-SFPT recommandent de pouvoir disposer du résultat du dosage des bêta-lactamines dans les 24 heures qui suivent le prélèvement [37].

	Fraction libre (f) en %	Concentrations cibles recommandées		CMI seuil considérée
		Infection documentée	Infection non documentée	
Amoxicilline	≈80%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 40-80 mg/L Céq : 40-80 mg/L	8 mg/L (<i>E. coli</i>)
Céfazoline	≈15-20%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 40-80 mg/L Céq : 40-80 mg/L	2 mg/L (<i>S. aureus</i>)
Céfépime	80%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin < 20mg/L Céq < 35 mg/L	Cmin : 5-20 mg/L Céq : 5-35 mg/L	1 mg/L (Enterobactéries)
Céfotaxime	≈60-80%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 60 mg/L	Cmin : 25-60 mg/L Céq : 25-60 mg/L	4 mg/L (<i>S. aureus</i>)
Ceftazidime	≈90%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 35-80 mg/L Céq : 35-80 mg/L	8 mg/L (<i>P. aeruginosa</i>)
Ceftriaxone	≈10%	CminL ≥ 4x CMI Cmin < 100 mg/L	Cmin : 20-100 mg/L	0,5 mg/L (<i>E. cloacae</i>)
Cloxacilline	≈10%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 50 mg/L	Cmin : 20 -50 mg/L Céq : 20-50 mg/L	0,5 mg/L (<i>S. aureus</i>)
Ertapénème	≈10%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin < 10 mg/L	Cmin : 5-10mg/L	0,125 mg/L (<i>H. influenzae</i>)
Imipénème	≈80%	CminL ≥ 4x CMI Cmin < 5 mg/L	Cmin : 2,5-5 mg/L	0,5 mg/L (<i>E. coli</i>)
Méropénème	≈100%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 16 mg/L	Cmin : 8-16 mg/L Céq : 8-16 mg/L	2 mg/L (<i>P. aeruginosa</i>)
Pipéracilline	≈80%	CminL ou CéqL ≥ 4x CMI Céq < 160 mg/L	Céq : 80-160 mg/L	16 mg/L (<i>P. aeruginosa</i>)

Tableau 1 : Cibles pour la concentration résiduelle plasmatique totale (Cmin) ou libre (CminL) en cas d'administration discontinue, et pour la concentration plasmatique totale (Céq) ou libre (CéqL) à l'équilibre en cas d'administration continue, pour les principales bêta-lactamines utilisées en soins critiques. D'après recommandations experts SFAR-SFPT [37].

En résumé : les bêta-lactamines sont des molécules fréquemment retrouvées dans le traitement des infections de soins critiques. Ces infections nécessitent souvent des fortes posologies et/ou l'emploi de bêta-lactamines à forte pression de sélection de germes résistants chez des patients présentant des variabilités pharmacocinétiques importantes. Les concentrations cibles efficaces ne sont donc pas toujours atteintes et peuvent nécessiter un suivi thérapeutique pharmacologique afin de pouvoir adapter les posologies et modalités d'administration des bêta-lactamines. Le stockage et l'acheminement des prélèvements sanguins des bêta-lactamines ne doit pas être source d'interprétations erronées du dosage. La dégradation des différentes bêta-lactamines dans le sang total doit être connue afin de définir les modalités d'acceptation des prélèvements par le laboratoire.

L'objectif de cette étude est de déterminer les stabilités dans le sang total des 11 bêta-lactamines suivantes : amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, méropénème, oxacilline et pipéracilline.

Linézolide

Le linézolide est un antibiotique appartenant à la classe des oxazolidinones uniquement disponible en milieu hospitalier, sous forme orale et injectable (IV). Le linézolide a une activité sur les bactéries à Gram positif et anaérobies. Il est indiqué, au même titre que certaines bêta-lactamines, dans le traitement d'infections à bactéries résistantes, notamment à *Staphylococcus aureus* ou aux staphylocoques à coagulase négative (SCN). Une variabilité des concentrations de linézolide lors d'administrations de posologies standards a été mise en évidence chez les patients hospitalisés et motive le recours au STP [59]. La cible de concentration résiduelle pour le linézolide est comprise entre 2 et 7 mg/L pour obtenir l'efficacité thérapeutique attendue et limiter les effets indésirables, hématologiques principalement (thrombopénie) [59, 60].

La stabilité du linézolide en solution ou dans le plasma a fait l'objet de plusieurs études, celles-ci relatant une stabilité plus importante du linézolide en comparaison aux bêta-lactamines dans le plasma ou dans les solutés [61, 62]. En revanche, à l'instar des bêta-lactamines, les données de stabilité du linézolide dans le sang total sont rares.

Dosé en routine avec les bêta-lactamines au CHU de Tours, cette étude vise donc également à déterminer la stabilité du linézolide dans le sang total.

Introduction

Les bêta-lactamines sont une famille d'antibiotique très largement utilisée et composée de quatre classes : pénicillines, céphalosporines, monobactames et carbapénèmes. Dotées d'un spectre d'activité antibactérienne large, les bêta-lactamines sont prescrites dans de nombreuses indications, notamment dans les infections sévères de soins critiques où il est crucial de traiter efficacement.

Les paramètres hémodynamiques du patient en soins critiques sont fluctuants et entraînent des modifications du volume de distribution et de la clairance des bêta-lactamines [44-45], dont la principale voie d'élimination est le rein. En raison de cette variabilité pharmacocinétique (PK), le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des bêta-lactamines du patient en soins critiques est recommandé [37]. À noter que l'obésité, chez le patient en soins critiques, est un facteur de risque surajouté de variabilité PK [49, 63]. Les concentrations sanguines de bêta-lactamines sont donc susceptibles de varier au cours du temps et de ne pas être comprises dans l'intervalle thérapeutique en dépit d'administration de posologies adaptées [47-49]. L'objectif étant de maintenir une concentration résiduelle ou à l'équilibre de bêta-lactamines sous forme libre comprise entre 4 et 8 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) [37]. Un sous-dosage sera responsable d'inefficacité et d'émergence de résistance bactérienne, tandis qu'un surdosage sera responsable de toxicité, notamment neurologique [28-32] et rénale [31, 35].

Les méthodes utilisées pour le STP doivent suivre les règles de l'accréditation des laboratoires de biologie médicale (normes NF EN ISO 15189), de la phase pré-analytique (prélèvement, réception, stockage) à la phase post-analytique (interprétation et transmission du résultat). Comme les bêta-lactamines sont des molécules instables, leur dégradation dans les prélèvements doit être maîtrisée afin de ne pas mener à des conclusions erronées sur le STP du patient. Les études de stabilité pré-analytique vont servir à établir les conditions optimales de conservation des échantillons depuis leur prélèvement jusqu'au dosage. De nombreuses études de stabilité des bêta-lactamines dans le plasma ou dans les solutions salines ont été publiées [55-57] [64-69], et ont permis d'établir les modalités de conservation des échantillons les plus appropriées au sein du laboratoire. En revanche ces études offrent peu si ce n'est aucune information sur la stabilité dans le sang total des bêta-lactamines. Or, pour prévenir toute dégradation des bêta-lactamines lors du transport des prélèvements sanguins, il est essentiel d'étudier la stabilité des molécules dans cette matrice, puisque les services cliniques ne disposent pas d'une centrifugeuse. Lorsqu'elle est renseignée dans la littérature, la stabilité dans le sang total des bêta-lactamines est étudiée sur une période restreinte [55] [65-67], ne permettant pas une représentation fidèle des conditions de vie réelle. Étudier la stabilité dans le sang total des bêta-lactamines sur plusieurs jours, permettra de définir des conditions d'acceptation des prélèvements au laboratoire moins restrictives. Dans cet objectif, une étude

de stabilité élargie de 11 bêta-lactamines dans le sang total a été réalisée (*Figure 11*). La stabilité dans le sang total du linézolide, antibiotique appartenant à la classe des oxazolidinones et composant essentiel de l'arsenal thérapeutique des soins critiques, a également été rapportée.

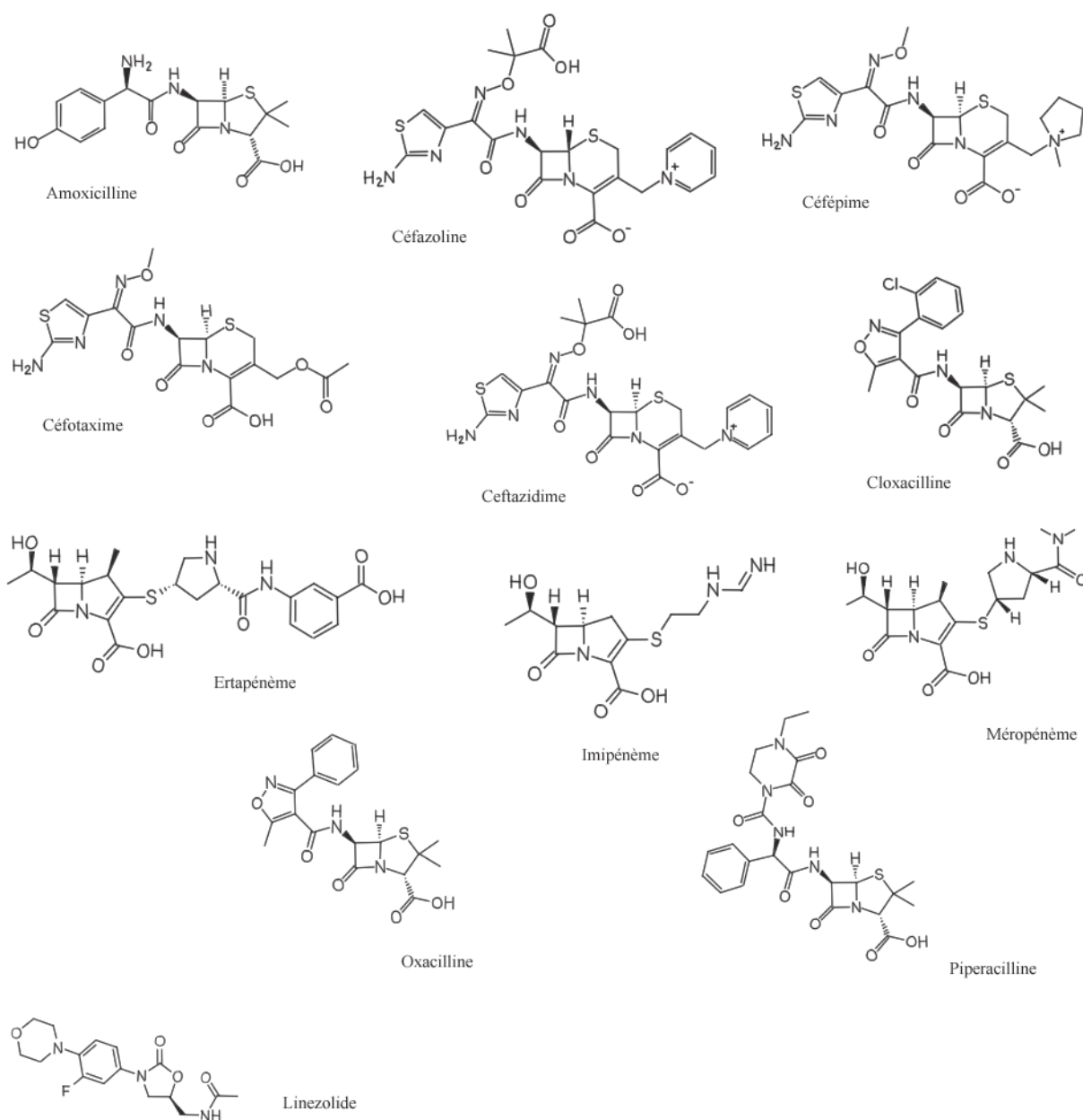


Figure 11 : Formules chimiques des 11 bêta-lactamines étudiées et du linézolide.

Matériels et Méthodes

Méthodologie

Les stabilités dans le sang total de 11 bêta-lactamines (amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, méropénème, oxacilline et pipéracilline) ainsi que du linézolide ont été étudiées.

L'objectif de l'étude était de reproduire les conditions de vie réelle d'acheminement et de stockage des prélèvements réalisés pour le STP, avant leur prise en charge au laboratoire. Plusieurs sites hospitaliers et services peuvent solliciter, en urgence ou non, des dosages d'anti-infectieux. Le délai d'acheminement des prélèvements sanguins peut ainsi varier de quelques heures à plusieurs jours, le week-end pouvant majorer ce délai. De fait, la stabilité des molécules dans le sang total a été étudiée à intervalles réguliers : à 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h, 24h, 36h, 48h, 72h, jusqu'à 96 heures.

Deux conditions de stockage, retrouvées aisément en vie réelle, ont été étudiées : à température ambiante (TA ; 18-25°C) et à température réfrigérée (4°C). Bien que la littérature sur la stabilité des bêta-lactamines dans le plasma n'ait peu ou pas relevé de différences [57], deux concentrations, basse (LC) et haute (HC) ont été étudiées, en accord avec les recommandations de la FDA et EMA [70, 71]. Les concentrations LC et HC, étaient établies d'après les concentrations basse et haute des contrôles de qualité du laboratoire, conformément aux recommandations de la FDA et EMA [70, 71]. En raison d'une plus grande instabilité des carbapénèmes (ertapénème, imipénème, méropénème) [55, 56] [64-66], une troisième condition de stockage, à l'abri de la lumière (AL), a été étudiée pour ces molécules. Toutes les conditions étudiées sont résumées dans le *Tableau 2*.

			Amoxicilline	Céfazoline	Céfépime	Céfotaxime	Ceftazidime	Cloxacilline	Ertapénème	Imipénème	Linézolide	Méropénème	Oxacilline	Pipéracilline							
LC	T0	TA	20mg/L	20mg/L	2,5mg/L	20mg/L	20mg/L	20mg/L	2,5mg/L	2,5mg/L	2,5mg/L	2,5mg/L	20mg/L	30mg/L							
	1h																				
	2h	4°C									NR		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	3h																				
	4h																				
	6h																				
8h	AL	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR										
10h																					
12h																					
24h																					
36h	96h	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR										
48h																					
72h																					
96h																					
HC	T0	TA	120mg/L	120mg/L	20mg/L	120mg/L	120mg/L	120mg/L	20mg/L	20mg/L	20mg/L	20mg/L	120mg/L	180mg/L							
	1h																				
	2h	4°C									NR		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	3h																				
	4h																				
	6h																				
8h	AL	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR										
10h																					
12h																					
24h																					
36h	96h	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR										
48h																					
72h																					
96h																					

Tableau 2 : Concentrations (LC, HC) et conditions de stockage des 11 bêta-lactamines étudiées et du linézolide
TA : Température ambiante, 4°C : Température réfrigérée, AL : Température ambiante à l'abri de la lumière, NR : Non réalisé

Produits chimiques – matériel

Les poudres antibiotiques provenaient de MP Biomedicals (Illkirch, France) pour céfazoline et pipéracilline et de Alsachim (Illkirch-Graffenstaden, France) pour amoxicilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide méropénème et oxacilline. La poudre de 7-bêta-hydroxy-théophylline (ou 7-Théophylline), utilisée comme étalon interne, provenait également de Alsachim. Eau, acétonitrile et acide formique qualité ULCMS provenaient de Biosolve (Dieuze, France), le dichlorométhane de Sigma-Aldrich (St Quentin-Fallavier, France) et le sérum humain de contrôle lyophilisé (ou DFS, pour « Drug-Free Serum ») de Bio-Rad (Marnes La Coquette, France). Le sang citraté provenait de la banque de produits sanguins à usage non thérapeutique de l'Établissement Français du Sang (EFS Centre-Pays de la Loire, France).

Préparation des solutions et échantillons dans le sang total

Les solutions en bêta-lactamines utilisées pour doper le sang total étaient obtenues par dissolution des poudres dans de l'eau qualité ULCMS. Pesée, pureté et masse molaire des poudres étaient prises en compte dans le calcul de concentration. Les solutions obtenues permettaient de surcharger le sang total aux concentrations LC et HC souhaitées (*Tableau 1*). Afin de prendre en compte la variabilité analytique et pouvoir déterminer une moyenne et un coefficient de variation, chacune des conditions étaient répliquées 5 fois. La FDA et EMA en recommandaient 3 [70, 71]. Un total de 670 échantillons a ainsi été réalisé.

Une fois le temps de stockage écoulé, les échantillons étaient centrifugés pendant 10 minutes à 2200G puis les aliquots de plasmas étaient conservés au congélateur à -80°C avant dosage. La stabilité des bêta-lactamines dans le plasma à -80°C pendant plusieurs mois a été démontrée [56, 57] [64-66] [68, 69]. Deux aliquots de plasma pour chaque échantillon étaient réalisés afin de bénéficier d'un doublon si nécessaire, notamment en cas de série non validée techniquement.

Paramètres chromatographiques

Les dosages ont été réalisés sur une chaîne de chromatographie liquide haute performance (HPLC) Acquity Waters couplée à deux détecteurs (barrette de diodes UV-visible et spectromètre de masse QDa). La colonne chromatographique utilisée était l'Acquity UPLC BEH C18, 150x2.1mm, 1.7µm (Waters) avec une pré-colonne VanGuard Pre-column 5x2.1mm, 1.7µm (Waters). Soit une méthode de dosage par chromatographie liquide (LC) avec détection par spectrophotométrie (UV) et par spectrométrie de masse (MS). L'acquisition et le traitement des données étaient réalisés à l'aide du logiciel Empower (Waters). La phase mobile utilisée comprenait une phase A, composée de 500mL d'eau qualité ULCMS, 500µL d'acide formique qualité ULCMS et 158mg de formiate d'ammonium qualité ULCMS et une phase B, composée de 500mL d'acétonitrile qualité ULCMS et de 500µL d'acide formique qualité

ULCMS. Le gradient d'élution débutait avec 5% de phase B et atteignait 100% après 8 minutes, maintenu pendant 2 minutes. Le volume d'injection était fixé à 10µL d'extrait. Le temps total de passage (« run ») pour un échantillon était de 13 minutes.

Les paramètres de détection de chaque molécule : temps de rétention, masse et longueur d'onde, sont résumés dans le *Tableau 3*.

Molécule	Temps de rétention (min)	Masse (Da)	Longueur d'onde (nm)
7-Théophylline (étalon interne)	2.4	225.03	255
Amoxicilline	1.9	366.22	230
Céfazoline	4.1	455.09	255
Céfépime	1.9	481.25	255
Céfotaxime	3.6	456.13	255
Ceftazidime	2.4	547.15	255
Cloxacilline	8.8	436.19	230
Ertapénème	4.1	476.25	230
Imipénème	1.2	300.14	255
Méropénème	2.3	384.31	230
Oxacilline	8.7	402.40	230
Pipéracilline	7.9	518.50	255
Linézolide	6.2	338.23	/

Tableau 3 : Paramètres de détection des 11 bêta-lactamines et du linézolide sur chaîne HPLC.

Extraction des échantillons plasmatiques pour dosage

Un aliquot de 100µL de chaque échantillon était prélevé, auquel était ajouté 100µL d'étalon interne (7-Théophylline à une concentration de 50mg/mL), 100µL d'eau qualité ULCMS et 700µL d'acétonitrile froid qualité ULCMS, permettant la précipitation des protéines. Les échantillons étaient ensuite vortexés 30 secondes puis centrifugés 5 minutes à 15000G. A l'issue de la centrifugation, 800µL de surnageant était récupéré, auquel était ajouté 800µL de dichlorométhane qualité HPLC, permettant d'éliminer les lipides et de concentrer les antibiotiques (hydrophiles) dans la phase aqueuse. Après 30 secondes de vortex et 5 minutes de centrifugation à 15000G, 75µL de phase aqueuse étaient prélevés et ajoutés à 225µL d'eau qualité ULCMS dans un flacon en verre ambré de qualité LCMS. Les échantillons étaient vortexés 10 secondes puis disposés sur une plaque dans le passeur d'échantillons. Les séries d'échantillons d'étude étaient encadrés par points de gamme et contrôles qualité à trois niveaux de concentration différents. Ces échantillons étaient conservés dans de l'eau qualité ULCMS : par conséquent lors de leur extraction était ajouté 100 µL de DFS pour obtenir une composition similaire aux échantillons à analyser. La préparation des solutions des points de gammes et contrôles qualité était réalisée en amont à des concentrations définies (*Annexe 1*). Les échantillons représentant une même condition d'étude étaient dosés dans des séries différentes.

Validation de la méthode de dosage

Les coefficients de variation ou biais de répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude et incertitude étaient établis pour chaque molécule ainsi que leur limite de détection et leur étendue de mesure (LLOQ et ULOQ) (*Annexe 2*). L'ensemble des paramètres renseignant sur les performances de la méthode de dosage des bêta-lactamines et du linézolide sont conformes aux recommandations de la FDA et EMA [70, 71].

Analyse statistique

Pour chaque condition d'étude, la moyenne arithmétique et l'écart-type des concentrations répliquées étaient calculés après réalisation du test Q de Dixon pour écarter les valeurs aberrantes [72]. Un écart de plus de 15% de la concentration moyenne obtenue par rapport à la concentration initiale (T0) indiquait une perte de stabilité.

Résultats

Les résultats exprimés en pourcentage de la concentration moyenne initiale (concentration à T0) sont présentés dans les *Figures 12 à 15*.

L'ensemble des dosages réalisés ainsi que les concentrations moyennes obtenues pour chacune des molécules aux différentes conditions de stockage testées sont présentés en *Annexe 3*. Au total, 144 valeurs aberrantes, sur les 3641 concentrations obtenues, et 31 échantillons inexploitable, sur les 670 réalisés, ont été écartés du calcul de concentration moyenne.

A température ambiante (TA), (*Figures 12 et 13*), céfazoline, ceftazidime, pipéracilline et linézolide étaient stables 96h, céfotaxime 48h, méropénème 12h, céfépime 10h et imipénème 6h, à basse (LC) et haute (HC) concentrations. A température ambiante, amoxicilline LC était stable 96h et amoxicilline HC était stable 72h. Des différences de stabilité entre LC et HC ont aussi été trouvées pour cloxacilline, oxacilline et ertapénème. A température ambiante, cloxacilline LC était stable 36h alors que cloxacilline HC était stable 1h, oxacilline LC était stable 12h alors qu'oxacilline HC était stable 1h, ertapénème LC était stable 8h alors que ertapénème HC était stable 12h.

A température réfrigérée (4°C), (*Figures 14 et 15*), amoxicilline, céfazoline, céfotaxime, ceftazidime, pipéracilline et linézolide étaient stables 96h, céfépime 10h et imipénème 6h, à basse (LC) et haute (HC) concentrations. A température réfrigérée, méropénème LC était stable 72h et méropénème HC était stable 12h. Ainsi que précédemment constaté à température ambiante, des différences de stabilité entre LC et HC étaient trouvées pour cloxacilline, oxacilline et ertapénème. A température réfrigérée, cloxacilline LC était stable 96h alors que

cloxacilline HC était stable 12h, oxacilline LC était stable 96h alors qu'oxacilline HC était stable 4h, ertapénème LC était stable 8h alors que ertapénème HC était stable 72h.

La stabilité des carbapénèmes n'était pas améliorée par une conservation à l'abri de la lumière (AL). Imipénème AL était stable 4h, méropénème AL 12h, à basse (LC) et haute (HC) concentrations. Ertapénème LC AL était stable 8h et ertapénème HC AL était stable 12h.

Les durées de stabilité pour chacune des molécules étudiées en fonction des conditions de stockage sont récapitulées dans le *Tableau 3*.

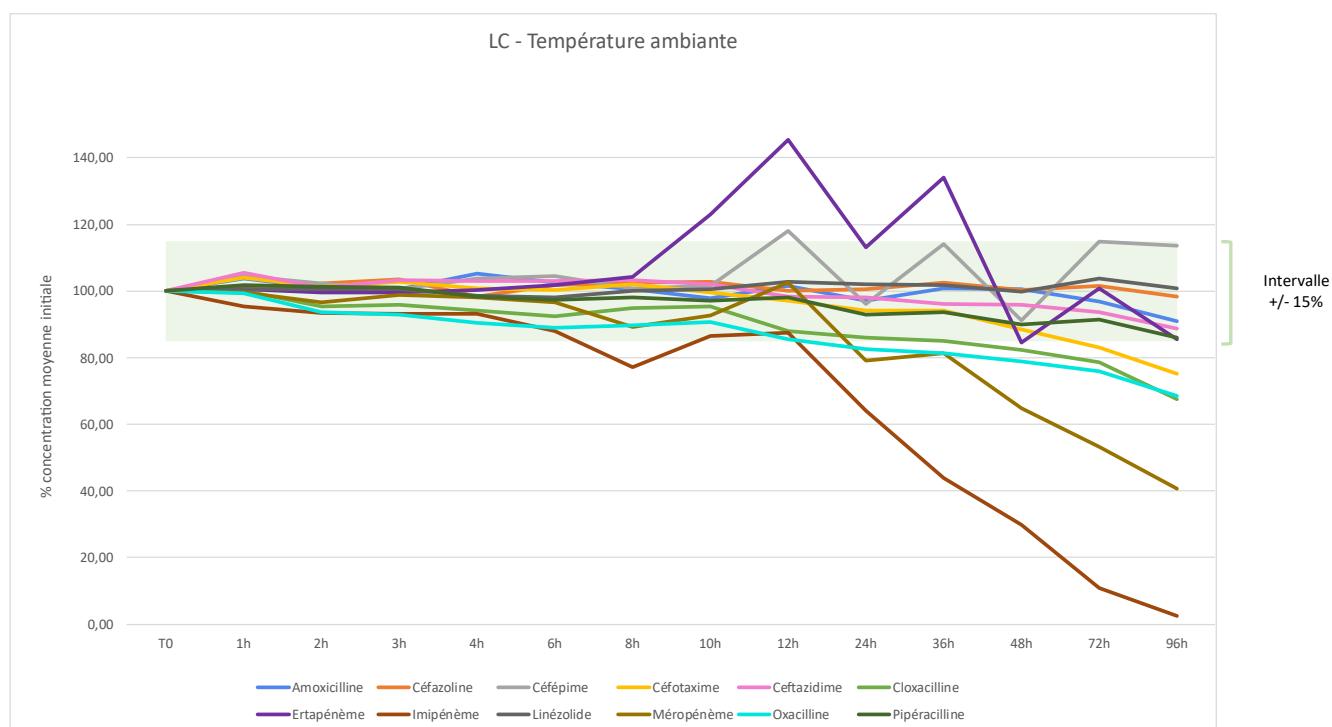


Figure 12 : Évolutions des concentrations basses (LC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température ambiante (TA).

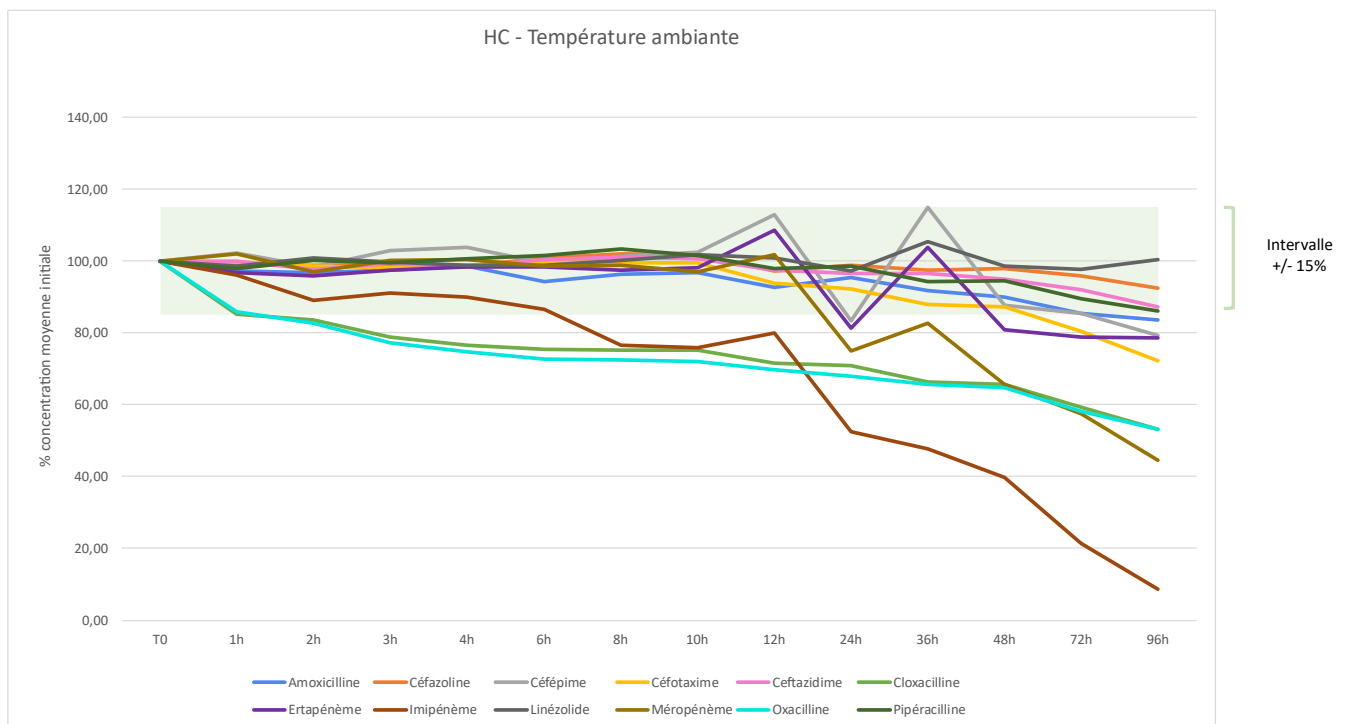


Figure 13 : Évolutions des concentrations hautes (HC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température ambiante (TA).

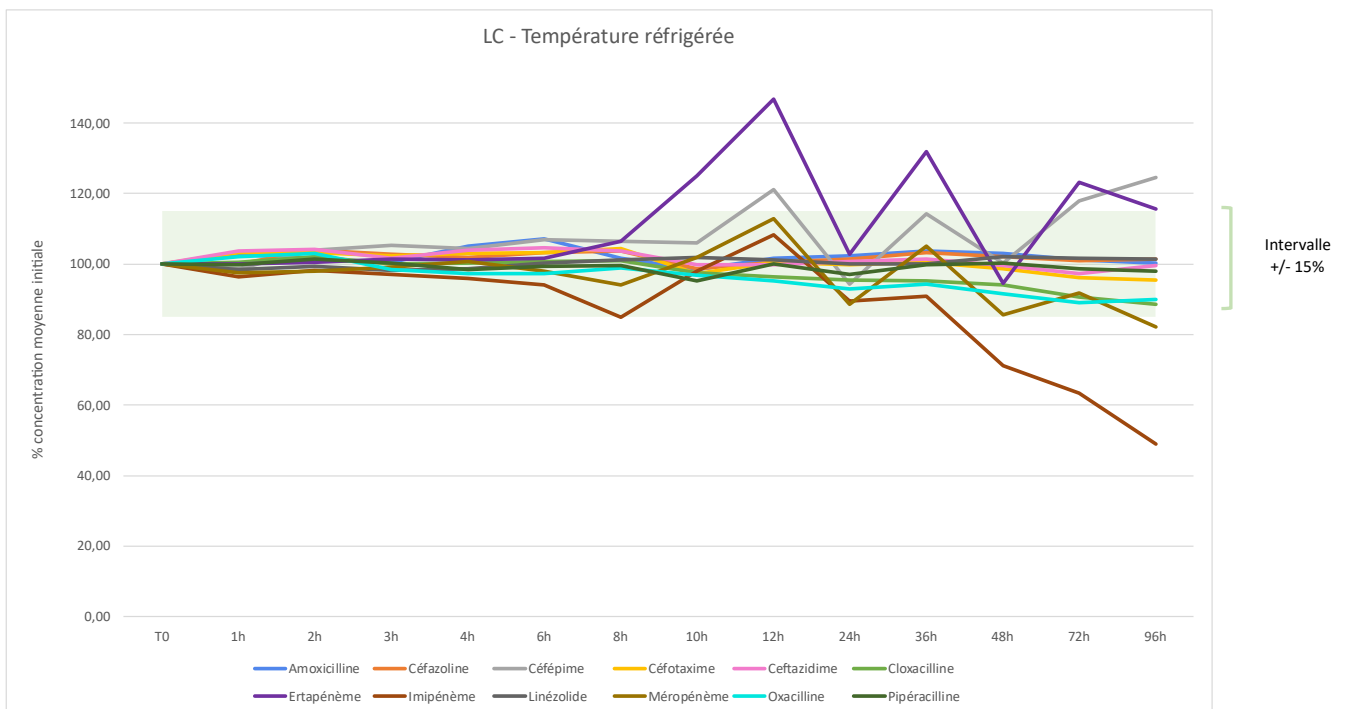


Figure 14 : Évolutions des concentrations basses (LC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température réfrigérée (4°C).

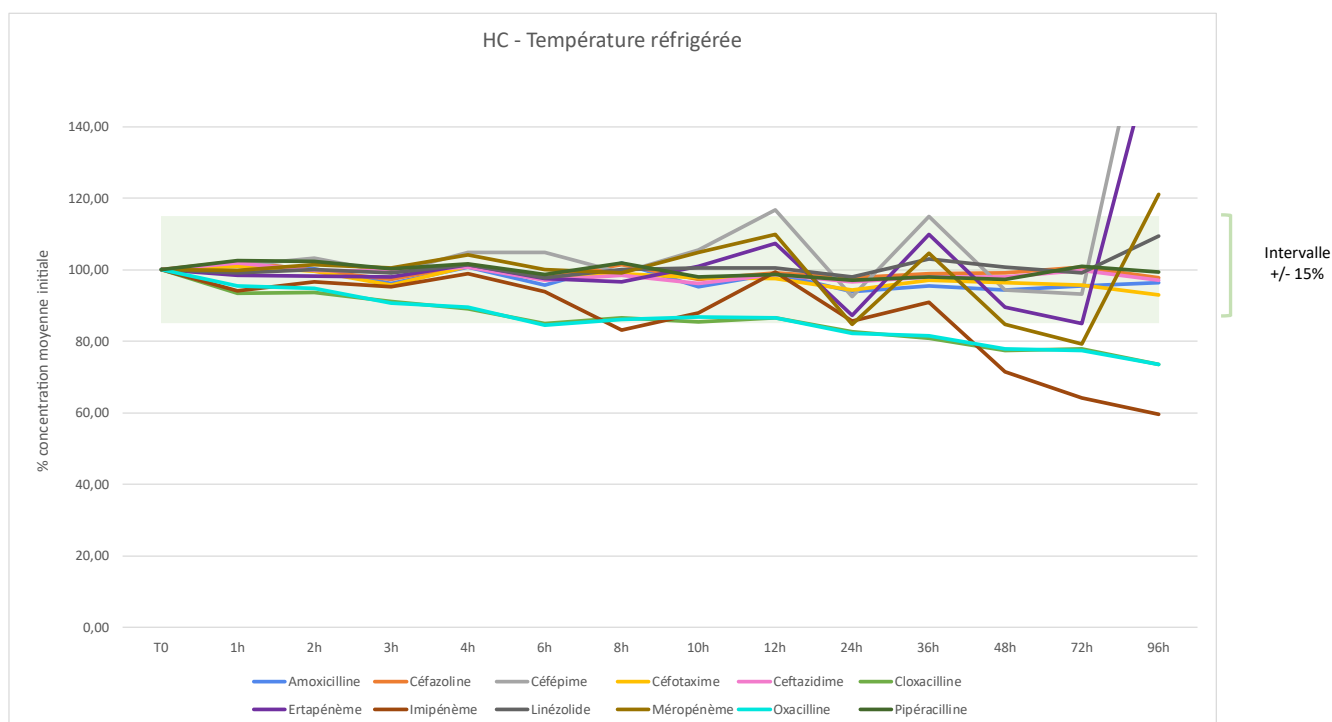


Figure 15 : Évolutions des concentrations hautes (HC) en amoxicilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, ertapénème, imipénème, linézolide, méropénème, oxacilline, pipéracilline exprimées en % de la concentration initiale (T0) lors d'un stockage à température réfrigérée (4°C).

Molécule	Stabilité TA (LC)	Stabilité TA (HC)	Stabilité 4°C (LC)	Stabilité 4°C (HC)
Amoxicilline	> 96 h	72 h	> 96 h	> 96 h
Céfazoline	> 96 h	> 96 h	> 96 h	> 96 h
Céfépime	10 h	10 h	10 h	10 h
Céfotaxime	48 h	48 h	> 96 h	> 96 h
Ceftazidime	> 96 h	> 96 h	> 96 h	> 96 h
Cloxacilline	36 h	1 h	> 96 h	12 h
Ertapénème	8 h (± AL)	12 h (± AL)	8 h	72 h
Imipénème	6 h (4 h AL)	6h (4 h AL)	6 h	6 h
Méropénème	12 h (± AL)	12 h (± AL)	72 h	12 h
Oxacilline	12 h	1 h	> 96 h	4 h
Pipéracilline	> 96 h	> 96 h	> 96 h	> 96 h
Linézolide	> 96 h	> 96 h	> 96 h	> 96 h

Tableau 4 : Stabilité dans le sang total des bêta-lactamines et du linézolide aux différentes conditions testées.
 TA : Température ambiante, 4°C : Température réfrigérée, AL : Température ambiante à l'abri de la lumière, LC : basse concentration, HC : haute concentration.

Discussion

A l'exception de céfépime, ertapénème, imipénème et oxacilline, les durées de stabilité dans le sang total des molécules testées étaient d'au moins 12 heures à 4°C. Des durées de stabilité prolongées ont été établies pour amoxicilline, céfazoline, céfotaxime, ceftazidime, pipéracilline

et linézolide, avec une stabilité d'au moins 48 heures à température ambiante et dépassant les 96 heures à 4°C.

Sans surprise, puisque déjà relevé dans les études de stabilité dans le plasma et les solutés, les carbapénèmes se sont avérés être la classe de bêta-lactamines la plus instable dans le sang total [55-56] [64-66]. Il a également été constaté que l'imipénème présentait une instabilité plus marquée que l'ertapénème ou le méropénème. La conservation des carbapénèmes à l'abri de la lumière n'a pas apporté de stabilité supplémentaire.

A l'exception de la céfépime, les céphalosporines démontraient en général une stabilité dans le sang total plus importante que toutes les autres classes de bêta-lactamines testées. Cette instabilité plus marquée pour la céfépime a déjà été retrouvée dans le plasma [57, 64], et pourrait provenir du cycle pyrrolidine [73].

Le linézolide, seul antibiotique testé ne faisant pas partie de la famille des bêta-lactamines, était très stable dans le sang total, et probablement davantage que toutes les autres molécules testées, la limite fixée de 96 heures ne permettant pour autant pas de le démontrer.

Peu d'études de stabilité dans le sang total ont été retrouvées dans la littérature. Celles de Pinder et al et D'Cunha et al ont été menées sur de courtes durées, 8 heures et 4 heures respectivement tandis que les études de Mortensen et al et Carlier et al étaient menées sur des durées plus prolongées à savoir 24 heures et 72 heures [55] [65, 67]. Hormis l'étude de Pinder et al qui étudiait la stabilité dans le sang total à température ambiante et à 4°C, D'Cunha et al et Mortensen et al ne l'étudiaient qu'à température ambiante, et Carlier et al uniquement à 4°C. Ces quatre études testaient peu de bêta-lactamines, à savoir au total : amoxicilline, céfépime, ceftazidime, méropénème, pipéracilline et tazobactam. Pour ces bêta-lactamines, à conditions égales, pas de différences notables de stabilité dans le sang total étaient retrouvées en comparaison avec notre étude. A durées et conditions de stockage équivalentes, les quatre études renseignaient des stabilités dans le sang total similaires à celles retrouvées dans le plasma.

Les durées de stabilité dans le sang total retrouvées dans notre étude pour amoxicilline, céfotaxime, ceftazidime et pipéracilline étaient supérieures à celles retrouvées dans la littérature dans le plasma à température ambiante et à 4°C. Le différentiel est particulièrement important pour la pipéracilline, alors que dans le plasma, la stabilité à température ambiante était systématiquement inférieure à 24 heures [56, 57, 64, 65, 67] et n'excédait pas 48 heures à 4°C [56, 57, 64, 66] on trouvait dans les deux cas une stabilité de plus de 96 heures dans le sang total. En revanche, des durées de stabilité plus courtes étaient retrouvées pour céfépime, cloxacilline, ertapénème, imipénème et oxacilline. Une hypothèse pouvant expliquer cette différence est développée ci-après pour ertapénème, cloxacilline et oxacilline. Enfin, les durées de stabilité étaient similaires entre sang total et plasma pour céfazoline, linézolide et méropénème.

On constate des différences de stabilité entre basse et haute concentration pour ertapénème, cloxacilline et oxacilline, non observées dans la littérature [58, 68]. L'hypothèse avancée concerne leur forte liaison aux protéines plasmatiques, à l'inverse des autres molécules testées. Une homogénéisation insuffisante des échantillons de sang total après l'ajout des

solutions de bêta-lactamines peut être suspectée. Dans ce cas, la fixation aux protéines a pu être insuffisamment stable et compromettre l'obtention de l'état d'équilibre de la fraction libre entre le milieu intra et extracellulaire. Prolonger l'agitation des échantillons à 37°C est envisageable, mais le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre n'est pas connu [74, 75]. Une approche plus pragmatique consisterait à réévaluer la stabilité de ces molécules à partir d'échantillons de patients traités plutôt que de doper du sang total vierge.

Bien que la stabilité des bêta-lactamines ne semble pas impactée par la présence d'inhibiteurs de bêta-lactamases [76], ou d'inhibiteur de déshydropeptidase [77], les prescriptions de soins critiques associant souvent les deux, il pourrait être intéressant d'évaluer leurs stabilités respectives dans le sang total et de les comparer aux résultats de cette étude.

Enfin, notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, les durées de stabilité présentées ont été établies dès lors que la concentration dosée était comprise à plus ou moins 15% du T0, ou concentration initiale. Or, d'après les recommandations de la FDA et EMA [70, 71], la concentration de référence doit être la concentration théorique. Cependant elle n'a pu être utilisée comme référence au regard des différences constatées entre les concentrations T0 et concentrations théoriques pour chaque molécule. Ces différences ne relèvent pas d'un défaut de stabilité mais de variabilité analytique lors de la préparation des solutions et des échantillons, liées aux pesées des poudres et à l'homogénéisation des solutions mères et des échantillons sanguins dopés. Le recul et la fiabilité de la méthode de dosage des bêta-lactamines et du linézolide au laboratoire, assurés notamment grâce à la validation régulière des EEQ (évaluations externes de la qualité), nous permettent de valider la provenance de la variabilité analytique et de prendre les concentrations T0 comme concentrations de référence. Deuxièmement, nous avons dû écarter plusieurs valeurs aberrantes et certains échantillons n'ont pas pu être exploités. Toutefois, les concentrations moyennes de chaque condition étaient toujours établies d'après un minimum de 3 répliquats, conformément aux recommandations de la FDA et EMA [70, 71].

Conclusion

Cette étude de stabilité dans le sang total s'est inscrite dans une démarche d'optimisation de la phase pré-analytique afin de perfectionner le suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines et du linézolide. Les conditions d'acceptation des prélèvements sanguins de bêta-lactamines et de linézolide au laboratoire pourront être définies d'après les données de cette étude de stabilité et sont récapitulées dans le *Tableau 5*. Les données de stabilité retrouvées pour ertapénème, cloxaciline et oxacilline devant toutefois être confirmées. L'éventail des modalités de conservation testées dans cette étude de stabilité permet d'élargir les conditions d'acceptation des prélèvements sanguins des bêta-lactamines et du linézolide, et ainsi de s'adapter aux différentes situations rencontrées dans la pratique quotidienne.

Aussi, nous recommandons de stocker les prélèvements sanguins de bêta-lactamines à 4°C avant et pendant l'acheminement au laboratoire pour garantir un maximum de stabilité.

Molécules	Conditions d'acceptation tube primaire (sang total) initiales <i>Basées sur les données de la littérature</i>	Nouvelles conditions d'acceptation <i>D'après étude de stabilité réalisée</i>
Amoxicilline	6h à TA 24h à 4°C	72h à TA 96h à 4°C
Céfazoline	6h à 4°C	96h à TA 96h à 4°C
Céfépime	2h à TA 24h à 4°C	10h à TA 10h à 4°C
Céfotaxime	6h à 4°C	48h à TA 96h à 4°C
Ceftazidime	6h à TA 24h à 4°C	96h à TA 96h à 4°C
Cloxacilline	8h à TA 24h à 4°C	1h à TA* 12h à 4°C*
Ertapénème	2h à TA 6h à 4°C	8h à TA* 8h à 4°C*
Imipénème	2h à 4°C	6h à TA 6h à 4°C
Méropénème	2h à TA 6h à 4°C	12h à TA 12h à 4°C
Oxacilline	8h à TA 24h à 4°C	1h à TA* 4h à 4°C*
Pipéracilline	6h à TA 24h à 4°C	96h à TA 96h à 4°C
Linézolide	12h à TA 72h à 4°C	96h à TA 96h à 4°C

Tableau 5 : Conditions d'acceptation des prélèvements sanguins antérieures et postérieures à l'étude de stabilité réalisée.
TA : Température ambiante, 4°C : Température réfrigérée, * : données à confirmer

Annexes

Annexe 1 :

Concentrations des points de gammes et contrôles internes de qualité

Amoxicilline, céfazoline, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, oxacilline, pipéracilline

Point de gamme	Concentration théorique : tout sauf Pipéracilline	Concentration théorique : Pipéracilline
Std 6	150 mg/L	225 mg/L
Std 5	100 mg/L	150 mg/L
Std 4	50 mg/L	75 mg/L
Std 3	25 mg/L	37,5 mg/L
Std 2	10 mg/L	15 mg/L
Std 1	5 mg/L	7.5 mg/L

Concentrations des six points de gamme (standard 1 à 6) d'amoxicilline, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, oxacilline et pipéracilline. Std : standard.

CIQ	Concentration théorique : tout sauf Pipéracilline	Concentration théorique : Pipéracilline
CQ III	120 mg/L	180 mg/L
CQ II	80 mg/L	120 mg/L
CQ I	20 mg/L	30 mg/L

Concentrations des trois contrôles internes de qualité (CQ I, CQ II et CQ III) d'amoxicilline, céfotaxime, ceftazidime, cloxacilline, oxacilline et pipéracilline.

Céfépime, ertapénème, imipénème, méropénème et linézolide

Point de gamme	Concentration théorique
Std 6	45 mg/L
Std 5	30 mg/L
Std 4	15 mg/L
Std 3	7.5 mg/L
Std 2	3 mg/L
Std 1	1 mg/L

Concentrations des six points de gamme (standard 1 à 6) de céfépime, ertapénème, imipénème, méropénème, et du linézolide. Std : standard.

CIQ	Concentration théorique
CQ III	20 mg/L
CQ II	5 mg/L
CQ I	2.5 mg/L

Concentrations des trois contrôles internes de qualité (CQ I, CQ II et CQ III) de céfépime, ertapénème, imipénème, méropénème et du linézolide.

Annexe 2 :

Validation de la méthode – performances de la méthode de dosage des 11 bêta-lactamines et du linézolide

Amoxicilline

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,8	2,78	20
Niveau B	15	75,6	1,66	15
Niveau C	15	138,3	2,23	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,8	6,27	25
Niveau B	15	75,6	3,38	20
Niveau C	15	138,3	3,92	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	5,8	6	- 3,33	20
Niveau B	15	75,6	80	- 5,49	15
Niveau C	15	138,3	140	- 1,20	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)						
Échantillons	Valeurs laboratoire	Cible (groupe de paires)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de paires	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite
AB1905	15,5	17,0	16,5	- 8,8	- 6,1	25
AB1906	56,8	NC	71,0	NC	-20,0	25

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	5,8 ± 0,76 mg/L 13,14%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	75,6 ± 5,22 mg/L 6,9%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	138,3 ± 11,51 mg/L 8,32%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 140 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 560 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de l'amoxicilline. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Céfazoline

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	6,10	0,95	20
Niveau B	15	78,11	1,04	15
Niveau C	15	134,61	1,03	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	6,10	7,64	25
Niveau B	15	78,11	2,92	20
Niveau C	15	134,61	5,00	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) /pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	6,10	6	1,67	20
Niveau B	15	78,11	80	- 2,36	15
Niveau C	15	134,61	140	- 3,85	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)	
Actuellement, absence de résultats d'exactitude pour cette molécule. Elle sera déterminée ultérieurement, un échange inter-laboratoire est en cours de mise en place.	

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	6,10 ± 1,06 mg/L 17,34%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	78,11 ± 4,93 mg/L 6,31%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	134,61 ± 14,42 mg/L 10,71%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 140 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 560 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de la céfazoline. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,45	0,75	20
Niveau B	15	5,03	1,36	15
Niveau C	15	39,50	1,14	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,45	3,39	25
Niveau B	15	5,03	4,53	20
Niveau C	15	39,50	5,35	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	1,45	1,50	- 3,33	20
Niveau B	15	5,03	5,00	0,60	15
Niveau C	15	39,50	40,00	- 1,25	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)						
Échantillons	Valeurs laboratoire	Cible (groupe de paires)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de paires	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite
AB1905	23,4	28,1	28,4	- 16,7	- 17,6	25
AB1906	59,	NC	58,9	0,0	1,5	25
AB1907	7,0	5,9	6,6	18,6	6,1	25
AB1908	77,7	77,2	83,1	0,6	- 6,5	25
AB1909	24,3	26,6	29,4	- 8,6	- 17,3	25
AB1910	47,1	53,2	59,7	- 1,8	- 21,1	25

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	1,45 ± 0,10 mg/L 7,18%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	5,03 ± 0,50 mg/L 9,94%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	39,50 ± 4,56 mg/L 11,55%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 0,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 40 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 160 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de la céfépime. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Céfotaxime

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	6,02	0,78	20
Niveau B	15	80,90	1,29	15
Niveau C	15	138,74	1,76	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	6,02	5,43	25
Niveau B	15	80,90	2,59	20
Niveau C	15	138,74	4,98	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	6,02	6	0,33	20
Niveau B	15	80,90	80	1,13	15
Niveau C	15	138,74	140	- 0,90	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)						
Échantillons	Valeurs laboratoire	Cible (groupe de paires)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de paires	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite
AB1907	12,1	12,0	11,7	0,8	3,4	25
AB1908	48,3	48,3	46,6	0,0	3,6	25

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	6,02 ± 0,71 mg/L 11,75%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	80,90 ± 4,53 mg/L 5,6%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	138,74 ± 14,71 mg/L 10,6%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 140 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 560 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage du céfotaxime. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Ceftazidime

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,94	1,68	20
Niveau B	15	75,32	1,34	15
Niveau C	15	137,13	2,52	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,94	6,71	25
Niveau B	15	75,32	2,48	20
Niveau C	15	137,13	3,51	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	5,94	6	- 1,00	20
Niveau B	15	75,32	80	- 5,85	15
Niveau C	15	137,13	140	- 2,05	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)						
Échantillons	Valeurs laboratoire	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de pairs	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite
AB1905	4,0	3,30	3,23	21,2	23,8	25
AB1906	59	NC	65	NC	- 9,2	25
AB1907	6,8	6,3	6,4	7,9	6,3	25
AB1908	35,3	32,8	32,8	7,6	7,6	25

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	5,94 ± 0,85 mg/L 14,31%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	75,32 ± 3,75 mg/L 4,98%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	137,13 ± 9,93 mg/L 7,24%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 140 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 560 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de la ceftazidime. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Cloxacilline

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,90	1,09	20
Niveau B	15	77,99	0,74	15
Niveau C	15	133,97	9,69	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,90	4,49	25
Niveau B	15	77,99	1,50	20
Niveau C	15	133,97	11,03	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	5,90	6	- 1,67	20
Niveau B	15	77,99	80	- 2,51	15
Niveau C	15	133,97	140	- 4,31	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)	
Actuellement, absence de résultats d'exactitude pour cette molécule. Elle sera déterminée ultérieurement, un échange inter-laboratoire doit être mis en place.	

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	5,90 ± 0,58 mg/L 9,83%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	77,99 ± 2,51 mg/L 3,22%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	133,97 ± 29,93 mg/L 22,34%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 140 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 560 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de la cloxacilline. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Ertapénème

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,45	1,36	20
Niveau B	15	4,53	1,80	15
Niveau C	15	39,61	1,86	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,45	3,89	25
Niveau B	15	4,53	6,67	20
Niveau C	15	39,61	5,20	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	1,45	1,50	- 3,33	20
Niveau B	15	4,53	5,00	- 9,4	15
Niveau C	15	39,61	40,00	- 0,98	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)						
Échantillons	Valeurs laboratoire	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de pairs	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite
AB1907	7,9	5,2	6,2	51,9	27,4	25
AB1908	88,5	67,7	72,1	30,7	22,7	25

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	1,45 ± 0,12 mg/L 8,19%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	4,53 ± 0,60 mg/L 13,19%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	39,61 ± 4,43 mg/L 11,19%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,2 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 40 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 160 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de l'ertapénème. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Imipénème

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,45	2,05	20
Niveau B	15	4,69	2,97	15
Niveau C	15	38,13	1,84	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,45	5,48	25
Niveau B	15	4,69	4,08	20
Niveau C	15	38,13	6,78	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	1,45	1,50	- 3,33	20
Niveau B	15	4,69	5,00	- 6,20	15
Niveau C	15	38,13	40,00	- 4,68	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)	
Actuellement, absence de résultats d'exactitude pour cette molécule. Elle sera déterminée ultérieurement, un échange inter-laboratoire est en cours de mise en place.	

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	1,45 ± 0,17 mg/L 11,51%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	4,69 ± 0,38 mg/L 8,13%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	38,13 ± 5,38 mg/L 14,11%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 0,7 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 40 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 160 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de l'imipénème. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Méropénème

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,46	1,03	20
Niveau B	15	4,89	2,58	15
Niveau C	15	39,34	0,63	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,46	1,61	25
Niveau B	15	4,89	4,86	20
Niveau C	15	39,34	4,87	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) /pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	1,46	1,50	- 1,78	20
Niveau B	15	4,89	5,00	- 2,20	15
Niveau C	15	39,34	40,00	- 1,65	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)	
Actuellement, absence de résultats d'exactitude pour cette molécule. Elle sera déterminée ultérieurement, un échange inter-laboratoire est en cours de mise en place.	

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	1,46 ± 0,05 mg/L 3,37%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	4,89 ± 0,50 mg/L 10,24%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	39,34 ± 4,13 mg/L 10,49%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 0,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 40 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 160 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage du méropénème. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Oxacilline

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,97	1,68	20
Niveau B	15	78,02	0,74	15
Niveau C	15	135,23	3,59	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	5,97	6,19	25
Niveau B	15	78,02	2,51	20
Niveau C	15	135,23	6,19	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	5,97	6	- 0,5	20
Niveau B	15	78,02	80	- 2,48	15
Niveau C	15	135,23	140	- 3,41	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)						
Échantillons	Valeurs laboratoire	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de pairs	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite
AB1905	8,40	9,28	9,53	- 9,5	- 11,9	25
AB1906	24,40	NC	29,70	NC	- 17,8	25

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	5,97 ± 0,82 mg/L 13,69%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	78,02 ± 4,25 mg/L 5,45%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	135,23 ± 17,66 mg/L 17,66%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 140 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 560 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de l'oxacilline. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Pipéracilline

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	10,34	1,06	20
Niveau B	15	51,46	1,27	15
Niveau C	15	195,92	2,30	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	10,34	3,76	25
Niveau B	15	51,46	2,89	20
Niveau C	15	195,92	4,91	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) / pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	10,34	10	3,4	20
Niveau B	15	51,46	50	2,92	15
Niveau C	15	195,92	200	- 2,04	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)						
Échantillons	Valeurs laboratoire	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de pairs	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite
AB1901	4,3	NC	5,2	NC	- 17,3	25
AB1902	57,3	NC	74,0	NC	- 22,6	25

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	10,34 ± 0,88 mg/L 8,48%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	51,46 ± 3,32 mg/L 6,45%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	195,92 ± 20,38 mg/L 10,4%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 200 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 800 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage de la pipéracilline. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Linézolide

Répétabilité				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,41	1,86	20
Niveau B	15	4,81	1,36	15
Niveau C	15	39,88	1,09	15

Fidélité intermédiaire				
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire (source)
Niveau A	15	1,41	3,89	25
Niveau B	15	4,81	6,67	20
Niveau C	15	39,88	5,20	20

Justesse (à partir des contrôles internes de qualité externalisés)					
Échantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs laboratoire	Cible (pesée)	Biais (%) /pesée	Biais (%) Limite
Niveau A	15	1,41	1,50	- 6,00	20
Niveau B	15	4,81	5,00	- 3,80	15
Niveau C	15	39,88	40,00	- 0,30	15

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels)	
Actuellement, absence de résultats d'exactitude pour cette molécule. Elle sera déterminée ultérieurement, un échange inter-laboratoire est en cours de mise en place.	

Incertitude de mesure (méthodologie choisie : calcul)		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance (%)
Quantification de l'incertitude (niveau A)	1,41 ± 0,17 mg/L 11,91%	64,03
Quantification de l'incertitude (niveau B)	4,81 ± 0,37 mg/L 7,78%	50
Quantification de l'incertitude (niveau C)	39,88 ± 5,06 mg/L 12,7%	50

Étendue de mesure (quantitatif) / Limite de détection (qualitatif)	
Limite de détection	Étude expérimentale (valeurs) : 1,1 mg/L
Limite basse de quantification (LLOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 1,5 mg/L
Limite haute de quantification (ULOQ)	Étude expérimentale (valeurs) : 40 mg/L Limite de quantification après dilution au ¼ : 160 mg/L

Répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure et étendue de mesure/limite de détection de la méthode de dosage du linézolide. CV : coefficient de variation, LLOQ : lower limit of quantification, ULOQ : upper limit of quantification, NC : non communiqué.

Annexe 3 :

Concentrations des 11 bêta-lactamines et du linézolide dans le sang total aux différentes conditions testées

-

Résultats des dosages

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	41,93	44,83	45,70	41,02	43,81	43,46	43,46	100,00	0,00	1,96	1,96	4,50	4,50
1H TA	43,05	45,72	46,61	41,18	48,93	45,10	45,10	103,77	3,77	3,04	3,04	6,74	6,74
2H TA	42,60	44,64	46,82	41,96	43,45	43,89	43,89	101,00	1,00	1,92	1,92	4,37	4,37
3H TA	40,35	44,40	48,31	40,81	44,59	43,69	43,69	100,54	0,54	3,24	3,24	7,43	7,43
4H TA	40,84	46,09	46,64	45,39	44,73	44,74	45,71	105,19	5,19	2,29	0,83	5,13	1,82
6H TA	40,88	45,31	47,86	45,04	43,96	44,61	44,61	102,65	2,65	2,53	2,53	5,67	5,67
8H TA	41,92	46,27	41,85	44,67	43,81	43,70	43,70	100,57	0,57	1,88	1,88	4,30	4,30
10H TA	41,08	45,24	40,68	43,16	60,33	46,10	42,54	97,89	-2,11	8,16	2,10	17,71	4,94
12H TA	45,15	41,64	43,49	46,80	43,40	44,10	44,10	101,47	1,47	1,96	1,96	4,44	4,44
24H TA	43,30	41,98	41,32	42,18	47,23	43,20	42,20	97,09	-2,91	2,36	0,82	5,47	1,95
36H TA	43,36	44,66	41,02	44,46	45,62	43,82	43,82	100,84	0,84	1,76	1,76	4,02	4,02
48H TA	44,82	43,53	41,04	45,20	44,13	43,74	43,74	100,66	0,66	1,64	1,64	3,75	3,75
72H TA	41,48	43,51	41,17	39,80	44,76	42,14	42,14	96,98	-3,02	1,97	1,97	4,68	4,68
96H TA	39,76	40,66	37,16	38,75	41,45	39,56	39,56	91,02	-8,98	1,68	1,68	4,24	4,24
1H 4°C	41,31	44,19	45,65	42,56	49,57	44,66	44,66	102,76	2,76	3,20	3,20	7,16	7,16
2H 4°C	42,33	45,15	46,99	41,24	44,46	44,03	44,03	101,33	1,33	2,28	2,28	5,19	5,19
3H 4°C	40,66	45,06	47,80	41,54	43,46	43,70	43,70	100,57	0,57	2,86	2,86	6,53	6,53
4H 4°C	42,14	45,83	48,16	48,14	43,91	45,64	45,64	105,01	5,01	2,64	2,64	5,79	5,79
6H 4°C	41,20	46,27	46,35	46,91	46,55	45,46	46,52	107,05	7,05	2,39	0,29	5,26	0,61
8H 4°C	40,14	45,21	42,09	46,07	47,27	44,16	44,16	101,61	1,61	2,95	2,95	6,69	6,69
10H 4°C	41,00	43,69	42,11	44,09	42,92	42,76	42,76	98,40	-1,60	1,24	1,24	2,91	2,91
12H 4°C	44,96	46,06	42,58	44,06	43,12	44,16	44,16	101,61	1,61	1,40	1,40	3,17	3,17
24H 4°C	44,94	43,47	41,21	44,44	48,13	44,44	44,44	102,26	2,26	2,51	2,51	5,65	5,65
36H 4°C	46,45	46,78	41,18	42,90	47,96	45,05	45,05	103,67	3,67	2,87	2,87	6,38	6,38
48H 4°C	44,24	46,61	43,52	43,07	46,55	44,80	44,80	103,08	3,08	1,68	1,68	3,75	3,75
72H 4°C	43,87	45,62	40,29	44,12	45,94	43,97	43,97	101,17	1,17	2,25	2,25	5,11	5,11
96H 4°C	43,34	45,65	40,76	42,09	46,16	43,60	43,60	100,33	0,33	2,30	2,30	5,28	5,28

Concentrations dosées (en mg/L) pour amoxicilline basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	99,52	97,74	97,66	89,36	X	96,07	98,31	100,00	0,00	4,55	1,05	4,74	1,07
1H TA	94,05	101,36	107,95	81,49	93,34	95,64	95,64	97,29	-2,71	9,90	9,90	10,35	10,35
2H TA	100,16	99,43	98,14	89,54	87,96	95,05	95,05	96,68	-3,32	5,82	5,82	6,12	6,12
3H TA	99,74	93,64	101,88	93,22	90,47	95,79	95,79	97,44	-2,56	4,80	4,80	5,01	5,01
4H TA	100,15	96,48	93,79	92,49	101,39	96,86	96,86	98,53	-1,47	3,87	3,87	4,00	4,00
6H TA	97,37	99,67	90,73	86,89	89,18	92,77	92,77	94,37	-5,63	5,49	5,49	5,91	5,91
8H TA	98,84	100,90	87,46	92,05	94,62	94,77	94,77	96,41	-3,59	5,36	5,36	5,66	5,66
10H TA	102,44	95,92	90,07	97,83	89,27	95,11	95,11	96,74	-3,26	5,51	5,51	5,79	5,79
12H TA	87,48	94,22	87,17	95,21	91,06	91,03	91,03	92,60	-7,40	3,71	3,71	4,08	4,08
24H TA	96,84	93,63	97,08	92,57	88,68	93,76	93,76	95,38	-4,62	3,46	3,46	3,68	3,68
36H TA	90,82	100,06	90,95	89,30	89,62	92,15	90,17	91,73	-8,27	4,48	0,83	4,86	0,93
48H TA	85,58	90,40	93,70	88,42	83,82	88,38	88,38	89,91	-10,09	3,91	3,91	4,42	4,42
72H TA	84,88	90,34	77,36	82,94	83,77	83,86	83,86	85,30	-14,70	4,64	4,64	5,53	5,53
96H TA	79,07	86,23	88,97	77,34	78,67	82,06	82,06	83,47	-16,53	5,19	5,19	6,33	6,33
1H 4°C	99,30	108,01	96,30	92,52	103,44	99,91	99,91	101,64	1,64	6,04	6,04	6,05	6,05
2H 4°C	97,30	101,11	97,79	90,18	98,41	96,96	98,65	100,35	0,35	4,07	1,70	4,19	1,72
3H 4°C	95,03	96,44	99,10	90,44	92,11	94,62	94,62	96,25	-3,75	3,44	3,44	3,64	3,64
4H 4°C	100,71	99,72	102,35	94,77	97,94	99,10	99,10	100,80	0,80	2,90	2,90	2,93	2,93
6H 4°C	98,73	99,12	90,05	84,33	98,67	94,18	94,18	95,80	-4,20	6,70	6,70	7,11	7,11
8H 4°C	98,20	100,36	102,59	99,14	89,13	97,88	100,07	101,80	1,80	5,16	1,90	5,27	1,90
10H 4°C	101,63	98,27	88,57	88,02	91,18	93,53	93,53	95,15	-4,85	6,09	6,09	6,52	6,52
12H 4°C	95,91	104,42	90,33	94,09	101,12	97,17	97,17	98,85	-1,15	5,61	5,61	5,78	5,78
24H 4°C	97,44	93,17	97,93	85,67	87,65	92,37	92,37	93,96	-6,04	5,58	5,58	6,04	6,04
36H 4°C	95,86	95,80	93,11	94,56	89,67	93,80	93,80	95,42	-4,58	2,57	2,57	2,74	2,74
48H 4°C	99,20	98,90	85,43	87,15	93,02	92,74	92,74	94,34	-5,66	6,41	6,41	6,91	6,91
72H 4°C	98,95	95,86	84,63	96,41	93,38	93,85	93,85	95,46	-4,54	5,52	5,52	5,88	5,88
96H 4°C	105,43	92,31	94,49	94,85	86,32	94,68	94,68	96,31	-3,69	6,91	6,91	7,30	7,30

Concentrations dosées (en mg/L) pour amoxicilline haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	26,61	30,32	31,49	31,94	30,63	30,20	31,10	100,00	0,00	2,11	0,75	6,98	2,41
1H TA	27,02	31,07	32,38	32,59	33,76	31,36	31,36	100,87	0,87	2,61	2,61	8,32	8,32
2H TA	25,62	31,35	32,61	32,51	30,88	30,59	31,84	102,39	2,39	2,88	0,86	9,41	2,69
3H TA	27,01	31,55	33,09	32,24	31,86	31,15	32,19	103,51	3,51	2,39	0,67	7,66	2,07
4H TA	27,47	30,81	32,57	30,32	31,91	30,62	30,62	98,46	-1,54	1,97	1,97	6,43	6,43
6H TA	27,36	31,05	33,07	31,11	31,45	30,81	31,67	101,85	1,85	2,10	0,95	6,80	3,00
8H TA	28,32	31,19	32,44	31,95	32,11	31,20	31,92	102,66	2,66	1,68	0,53	5,37	1,66
10H TA	27,39	31,49	32,61	31,79	44,83	30,82	31,96	102,79	2,79	2,34	0,58	7,58	1,81
12H TA	31,36	29,72	32,44	31,02	30,86	31,08	31,08	99,95	-0,05	0,98	0,98	3,15	3,15
24H TA	31,09	30,26	32,18	30,85	31,98	31,27	31,27	100,57	0,57	0,80	0,80	2,56	2,56
36H TA	31,71	31,37	32,42	31,45	32,29	31,85	31,85	102,42	2,42	0,48	0,48	1,51	1,51
48H TA	29,90	31,71	32,08	30,54	31,93	31,23	31,23	100,44	0,44	0,96	0,96	3,07	3,07
72H TA	31,59	32,18	31,33	30,45	32,49	31,61	31,61	101,65	1,65	0,79	0,79	2,51	2,51
96H TA	30,74	30,12	30,99	30,16	31,03	30,61	30,61	98,43	-1,57	0,44	0,44	1,44	1,44
1H 4°C	25,81	31,06	31,87	32,72	34,17	31,13	31,13	100,10	0,10	3,19	3,19	10,24	10,24
2H 4°C	26,54	32,05	32,94	32,43	31,91	31,17	32,33	103,98	3,98	2,62	0,46	8,41	1,43
3H 4°C	27,34	31,40	32,09	32,56	31,67	31,01	31,93	102,69	2,69	2,10	0,51	6,77	1,59
4H 4°C	26,75	31,02	32,10	31,52	31,91	30,66	31,64	101,74	1,74	2,22	0,48	7,26	1,51
6H 4°C	27,69	31,80	32,08	32,18	32,45	31,24	32,13	103,32	3,32	2,00	0,27	6,40	0,84
8H 4°C	26,82	31,44	33,28	31,86	32,41	31,16	32,25	103,71	3,71	2,52	0,79	8,10	2,46
10H 4°C	26,17	30,17	31,73	30,55	30,33	29,79	30,70	98,71	-1,29	2,11	0,71	7,10	2,30
12H 4°C	31,45	30,31	32,10	31,27	31,13	31,25	31,25	100,50	0,50	0,64	0,64	2,06	2,06
24H 4°C	31,78	29,88	31,92	30,83	33,06	31,49	31,49	101,28	1,28	1,20	1,20	3,81	3,81
36H 4°C	32,13	32,16	31,95	30,88	32,26	31,88	32,13	103,31	3,31	0,57	0,13	1,78	0,40
48H 4°C	31,51	31,47	32,02	30,85	33,03	31,78	31,78	102,19	2,19	0,81	0,81	2,56	2,56
72H 4°C	31,30	31,51	31,12	29,96	31,67	31,11	31,40	100,98	0,98	0,68	0,24	2,18	0,77
96H 4°C	31,35	31,16	31,84	30,97	32,24	31,51	31,51	101,34	1,34	0,52	0,52	1,65	1,65

Concentrations dosées (en mg/L) pour **céfazoline** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	98,76	94,97	93,73	91,94	X	94,85	94,85	100,00	0,00	2,89	2,89	3,05	3,05
1H TA	97,55	97,74	94,20	90,17	91,34	94,20	94,20	99,31	-0,69	3,47	3,47	3,68	3,68
2H TA	97,74	95,60	94,07	90,09	90,73	93,65	93,65	98,73	-1,27	3,24	3,24	3,46	3,46
3H TA	96,34	90,05	96,20	94,96	91,59	93,83	93,83	98,92	-1,08	2,85	2,85	3,04	3,04
4H TA	97,34	91,82	88,69	96,74	93,24	93,57	93,57	98,65	-1,35	3,58	3,58	3,83	3,83
6H TA	96,15	95,28	93,90	97,69	95,30	95,66	95,66	100,86	0,86	1,39	1,39	1,45	1,45
8H TA	98,98	95,92	93,79	98,27	96,47	96,69	96,69	101,94	1,94	2,05	2,05	2,12	2,12
10H TA	99,88	92,85	95,93	99,22	94,72	96,52	96,52	101,76	1,76	2,98	2,98	3,09	3,09
12H TA	93,73	92,31	91,91	99,71	90,85	93,70	92,20	97,21	-2,79	3,51	1,19	3,75	1,29
24H TA	97,98	87,82	91,93	99,05	92,27	93,81	93,81	98,90	-1,10	4,65	4,65	4,96	4,96
36H TA	92,64	91,00	90,18	96,90	90,84	92,31	92,31	97,32	-2,68	2,72	2,72	2,95	2,95
48H TA	93,50	92,78	89,38	98,24	89,87	92,75	92,75	97,79	-2,21	3,55	3,55	3,83	3,83
72H TA	89,79	92,40	90,69	92,49	89,23	90,92	90,92	95,86	-4,14	1,49	1,49	1,64	1,64
96H TA	87,51	87,93	87,57	87,86	84,68	87,11	87,72	92,48	-7,52	1,37	0,21	1,57	0,24
1H 4°C	98,29	95,70	90,37	95,63	98,35	95,67	96,99	102,26	2,26	3,25	1,53	3,39	1,58
2H 4°C	97,53	93,90	90,56	97,77	93,28	94,61	94,61	99,74	-0,26	3,05	3,05	3,22	3,22
3H 4°C	94,64	88,73	92,22	93,28	92,74	92,32	92,32	97,33	-2,67	2,20	2,20	2,38	2,38
4H 4°C	99,93	94,61	94,48	100,23	91,91	96,23	96,23	101,46	1,46	3,68	3,68	3,82	3,82
6H 4°C	96,67	96,10	89,94	85,52	95,23	92,69	92,69	97,72	-2,28	4,82	4,82	5,20	5,20
8H 4°C	97,66	95,08	95,28	96,42	88,80	94,65	96,11	101,33	1,33	3,43	1,19	3,62	1,24
10H 4°C	96,84	89,21	92,01	90,51	93,05	92,32	92,32	97,34	-2,66	2,92	2,92	3,16	3,16
12H 4°C	94,33	92,34	93,09	97,53	93,12	94,08	94,08	99,19	-0,81	2,06	2,06	2,18	2,18
24H 4°C	94,39	90,15	93,47	94,16	91,45	92,72	92,72	97,76	-2,24	1,85	1,85	1,99	1,99
36H 4°C	96,05	93,02	92,24	96,49	91,62	93,88	93,88	98,98	-1,02	2,24	2,24	2,39	2,39
48H 4°C	98,03	92,87	91,70	95,68	92,16	94,09	94,09	99,20	-0,80	2,69	2,69	2,86	2,86
72H 4°C	97,35	92,01	90,68	103,02	94,44	95,50	95,50	100,69	0,69	4,91	4,91	5,14	5,14
96H 4°C	94,61	89,31	91,28	98,13	90,61	92,79	92,79	97,83	-2,17	3,57	3,57	3,85	3,85

Concentrations dosées (en mg/L) pour **céfazoline** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	29,40	30,48	30,65	30,91	30,35	30,36	30,36	100,00	0,00	0,58	0,58	1,89	1,89
1H TA	29,91	31,37	31,79	31,69	33,31	31,61	31,61	104,14	4,14	1,21	1,21	3,83	3,83
2H TA	28,78	31,64	31,67	31,11	30,52	30,74	30,74	101,27	1,27	1,19	1,19	3,88	3,88
3H TA	29,44	31,56	32,36	31,11	31,40	31,17	31,17	102,69	2,69	1,07	1,07	3,45	3,45
4H TA	29,41	30,52	31,56	30,35	31,09	30,59	30,59	100,75	0,75	0,81	0,81	2,66	2,66
6H TA	29,41	30,54	32,41	29,63	30,38	30,47	30,47	100,38	0,38	1,18	1,18	3,88	3,88
8H TA	30,32	31,67	31,22	30,51	31,15	30,97	30,97	102,03	2,03	0,55	0,55	1,78	1,78
10H TA	29,46	30,61	31,03	29,84	42,85	32,76	30,24	99,59	-0,41	5,68	0,71	17,33	2,36
12H TA	29,58	28,61	30,45	29,05	29,72	29,48	29,48	97,11	-2,89	0,70	0,70	2,37	2,37
24H TA	28,25	27,66	29,31	27,78	29,94	28,59	28,59	94,17	-5,83	1,00	1,00	3,49	3,49
36H TA	28,17	28,96	28,74	27,90	29,23	28,60	28,60	94,21	-5,79	0,55	0,55	1,93	1,93
48H TA	25,86	26,80	27,79	26,04	27,88	26,87	26,87	88,52	-11,48	0,95	0,95	3,52	3,52
72H TA	24,73	25,62	24,64	24,22	26,82	25,21	25,21	83,03	-16,97	1,04	1,04	4,11	4,11
96H TA	22,60	22,33	22,97	22,34	23,72	22,79	22,79	75,08	-24,92	0,58	0,58	2,55	2,55
1H 4°C	28,84	31,20	30,97	31,63	33,93	31,31	31,31	103,15	3,15	1,82	1,82	5,80	5,80
2H 4°C	29,26	32,49	32,36	31,32	31,17	31,32	31,32	103,17	3,17	1,30	1,30	4,14	4,14
3H 4°C	29,91	30,95	31,47	31,92	30,87	31,02	31,02	102,19	2,19	0,75	0,75	2,43	2,43
4H 4°C	29,46	31,24	31,63	31,20	31,07	30,92	31,29	103,05	3,05	0,84	0,24	2,72	0,77
6H 4°C	30,06	31,65	31,25	31,13	31,41	31,10	31,36	103,30	3,30	0,61	0,22	1,97	0,72
8H 4°C	29,12	31,64	32,03	31,33	31,64	31,15	31,66	104,29	4,29	1,16	0,29	3,73	0,91
10H 4°C	28,63	29,35	30,79	29,35	29,65	29,55	29,55	97,35	-2,65	0,79	0,79	2,66	2,66
12H 4°C	30,22	30,12	31,34	30,02	30,65	30,47	30,47	100,37	0,37	0,54	0,54	1,78	1,78
24H 4°C	30,25	28,82	30,62	29,34	32,49	30,30	30,30	99,82	-0,18	1,42	1,42	4,67	4,67
36H 4°C	30,50	30,67	30,58	29,12	31,52	30,48	30,48	100,40	0,40	0,86	0,86	2,83	2,83
48H 4°C	30,02	30,23	30,24	29,40	31,83	30,34	29,97	98,73	-1,27	0,90	0,39	2,96	1,32
72H 4°C	29,19	29,69	28,99	27,82	30,28	29,19	29,19	96,17	-3,83	0,92	0,92	3,14	3,14
96H 4°C	28,99	28,80	29,22	28,74	30,61	29,27	28,94	95,32	-4,68	0,77	0,22	2,63	0,75

Concentrations dosées (en mg/L) pour **céfotaxime** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	90,12	85,58	86,89	82,70	X	86,32	86,32	100,00	0,00	3,08	3,08	3,57	3,57
1H TA	89,08	88,26	87,06	81,66	83,97	86,01	86,01	99,63	-0,37	3,11	3,11	3,62	3,62
2H TA	89,86	86,21	86,79	82,43	79,88	85,03	85,03	98,51	-1,49	3,91	3,91	4,60	4,60
3H TA	87,52	79,88	87,20	86,84	81,82	84,65	84,65	98,06	-1,94	3,55	3,55	4,19	4,19
4H TA	88,68	82,42	79,89	90,11	85,16	85,25	85,25	98,76	-1,24	4,25	4,25	4,98	4,98
6H TA	86,95	84,81	83,53	87,94	86,63	85,97	85,97	99,59	-0,41	1,77	1,77	2,06	2,06
8H TA	87,32	86,06	79,83	90,49	85,97	85,93	85,93	99,55	-0,45	3,87	3,87	4,51	4,51
10H TA	89,28	81,29	85,35	89,14	84,59	85,93	85,93	99,55	-0,45	3,36	3,36	3,91	3,91
12H TA	83,65	80,38	79,42	84,28	77,58	81,06	81,06	93,91	-6,09	2,84	2,84	3,51	3,51
24H TA	85,10	74,62	76,13	82,22	80,39	79,69	79,69	92,32	-7,68	4,32	4,32	5,42	5,42
36H TA	71,12	77,21	72,75	81,35	77,41	75,97	75,97	88,00	-12,00	4,08	4,08	5,37	5,37
48H TA	76,89	74,06	70,56	80,54	74,14	75,24	75,24	87,16	-12,84	3,72	3,72	4,94	4,94
72H TA	48,84	71,36	66,82	70,37	68,98	65,27	69,38	80,38	-19,62	9,34	1,97	14,31	2,84
96H TA	62,92	63,77	61,08	62,21	61,35	62,27	62,27	72,13	-27,87	1,11	1,11	1,78	1,78
1H 4°C	89,29	85,69	84,27	85,47	91,16	87,18	87,18	100,99	0,99	2,91	2,91	3,34	3,34
2H 4°C	88,23	83,66	83,47	88,84	85,49	85,94	85,94	99,55	-0,45	2,51	2,51	2,92	2,92
3H 4°C	86,20	78,96	82,70	80,48	84,52	82,57	82,57	95,66	-4,34	2,93	2,93	3,55	3,55
4H 4°C	90,77	84,72	84,53	92,33	83,68	87,21	87,21	101,02	1,02	4,02	4,02	4,61	4,61
6H 4°C	87,51	88,11	79,46	77,31	87,79	84,04	84,04	97,35	-2,65	5,22	5,22	6,21	6,21
8H 4°C	85,43	86,78	85,34	88,08	81,54	85,43	85,43	98,97	-1,03	2,45	2,45	2,87	2,87
10H 4°C	90,00	80,50	82,64	84,85	83,54	84,31	84,31	97,66	-2,34	3,56	3,56	4,22	4,22
12H 4°C	85,60	79,96	82,17	90,35	83,37	84,29	84,29	97,65	-2,35	3,95	3,95	4,69	4,69
24H 4°C	81,07	82,73	82,01	78,72	82,20	81,35	81,35	94,23	-5,77	1,59	1,59	1,95	1,95
36H 4°C	86,46	81,68	81,40	87,07	82,02	83,73	83,73	96,99	-3,01	2,79	2,79	3,33	3,33
48H 4°C	86,31	83,53	78,46	86,55	81,08	83,19	83,19	96,37	-3,63	3,46	3,46	4,16	4,16
72H 4°C	85,95	72,23	78,33	92,31	83,94	82,55	82,55	95,63	-4,37	7,63	7,63	9,25	9,25
96H 4°C	82,52	79,05	74,30	85,09	80,11	80,21	80,21	92,92	-7,08	4,04	4,04	5,04	5,04

Concentrations dosées (en mg/L) pour **céfotaxime** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	25,44	24,51	24,92	24,01	25,09	24,79	24,79	100,00	0,00	0,55	0,55	2,22	2,22
1H TA	26,23	25,52	26,16	24,95	27,93	26,16	26,16	105,50	5,50	1,12	1,12	4,28	4,28
2H TA	25,26	25,17	26,64	24,80	24,90	25,35	25,03	100,96	0,96	0,74	0,22	2,93	0,87
3H TA	25,43	25,67	26,48	24,32	26,03	25,59	25,59	103,19	3,19	0,81	0,81	3,17	3,17
4H TA	25,89	25,24	25,99	24,47	26,10	25,54	25,54	103,00	3,00	0,68	0,68	2,68	2,68
6H TA	25,95	24,78	26,29	25,53	25,06	25,52	25,52	102,94	2,94	0,62	0,62	2,43	2,43
8H TA	26,48	25,84	25,31	24,98	25,50	25,62	25,62	103,34	3,34	0,57	0,57	2,23	2,23
10H TA	25,92	26,37	24,67	24,34	37,25	27,71	25,33	102,14	2,14	5,40	0,97	19,49	3,85
12H TA	23,90	24,96	24,38	24,21	24,37	24,36	24,36	98,27	-1,73	0,39	0,39	1,58	1,58
24H TA	23,87	24,59	24,21	23,70	25,14	24,30	24,30	98,02	-1,98	0,58	0,58	2,38	2,38
36H TA	23,39	23,51	24,12	23,71	24,57	23,86	23,86	96,23	-3,77	0,48	0,48	2,03	2,03
48H TA	23,04	24,10	23,69	23,74	24,40	23,79	23,79	95,97	-4,03	0,51	0,51	2,15	2,15
72H TA	22,49	23,79	22,79	22,46	24,44	23,19	23,19	93,55	-6,45	0,88	0,88	3,80	3,80
96H TA	21,33	22,29	21,94	21,86	22,54	21,99	21,99	88,70	-11,30	0,46	0,46	2,09	2,09
1H 4°C	24,60	25,30	26,22	25,05	27,42	25,72	25,72	103,73	3,73	1,12	1,12	4,36	4,36
2H 4°C	25,54	26,45	26,62	24,51	25,90	25,80	25,80	104,07	4,07	0,84	0,84	3,26	3,26
3H 4°C	25,78	24,62	25,73	24,81	25,04	25,20	25,20	101,62	1,62	0,53	0,53	2,11	2,11
4H 4°C	26,05	25,30	26,34	25,53	25,55	25,75	25,75	103,87	3,87	0,43	0,43	1,66	1,66
6H 4°C	25,87	26,11	26,94	25,76	25,89	26,11	25,91	104,49	4,49	0,48	0,15	1,83	0,57
8H 4°C	25,26	25,92	25,33	25,91	26,20	25,72	25,72	103,75	3,75	0,41	0,41	1,59	1,59
10H 4°C	25,20	25,19	24,71	24,00	24,54	24,73	24,73	99,73	-0,27	0,50	0,50	2,02	2,02
12H 4°C	24,38	24,76	24,88	24,48	25,29	24,76	24,76	99,85	-0,15	0,36	0,36	1,45	1,45
24H 4°C	24,68	24,85	23,75	24,98	26,72	25,00	25,00	100,81	0,81	1,08	1,08	4,31	4,31
36H 4°C	24,56	26,17	24,37	24,02	26,44	25,11	25,11	101,28	1,28	1,11	1,11	4,42	4,42
48H 4°C	24,14	25,25	24,29	23,94	25,82	24,69	24,69	99,57	-0,43	0,81	0,81	3,28	3,28
72H 4°C	23,06	24,91	23,31	23,59	25,78	24,13	24,13	97,32	-2,68	1,17	1,17	4,83	4,83
96H 4°C	23,79	25,06	24,23	24,73	25,69	24,70	24,70	99,62	-0,38	0,73	0,73	2,97	2,97

Concentrations dosées (en mg/L) pour **ceftazidime** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	82,21	78,26	80,84	78,67	X	80,00	80,00	100,00	0,00	1,86	1,86	2,33	2,33
1H TA	80,99	80,93	82,28	77,30	78,16	79,93	79,93	99,92	-0,08	2,10	2,10	2,63	2,63
2H TA	80,58	76,77	82,42	74,37	76,87	78,20	78,20	97,76	-2,24	3,24	3,24	4,14	4,14
3H TA	80,11	74,86	85,25	78,94	77,69	79,37	79,37	99,22	-0,78	3,82	3,82	4,82	4,82
4H TA	81,08	75,86	75,91	80,09	80,38	78,66	78,66	98,34	-1,66	2,56	2,56	3,26	3,26
6H TA	81,03	79,26	78,22	80,28	82,68	80,29	80,29	100,37	0,37	1,70	1,70	2,12	2,12
8H TA	82,44	79,72	81,04	79,75	81,62	80,91	80,91	101,15	1,15	1,19	1,19	1,47	1,47
10H TA	83,16	74,95	80,31	83,42	80,44	80,46	80,46	100,58	0,58	3,41	3,41	4,23	4,23
12H TA	78,19	74,54	77,29	83,03	76,90	77,99	77,99	97,49	-2,51	3,12	3,12	4,00	4,00
24H TA	82,05	70,03	77,10	78,61	78,57	77,27	77,27	96,60	-3,40	4,44	4,44	5,74	5,74
36H TA	76,05	78,39	74,84	79,93	76,44	77,13	77,13	96,42	-3,58	2,02	2,02	2,62	2,62
48H TA	76,29	78,82	73,97	74,39	76,06	75,91	75,91	94,89	-5,11	1,92	1,92	2,53	2,53
72H TA	72,97	77,93	72,61	69,94	74,43	73,58	73,58	91,98	-8,02	2,92	2,92	3,97	3,97
96H TA	68,63	71,84	70,34	69,59	68,34	69,75	69,75	87,19	-12,81	1,41	1,41	2,03	2,03
1H 4°C	82,88	79,66	78,15	81,58	84,94	81,44	81,44	101,81	1,81	2,66	2,66	3,27	3,27
2H 4°C	81,28	77,15	79,18	81,17	80,51	79,86	79,86	99,83	-0,17	1,73	1,73	2,17	2,17
3H 4°C	80,62	72,08	79,97	77,66	80,35	78,14	79,65	99,57	-0,43	3,58	1,35	4,58	1,70
4H 4°C	82,49	79,20	79,26	83,54	78,71	80,64	80,64	100,81	0,81	2,21	2,21	2,74	2,74
6H 4°C	79,91	80,88	75,96	70,07	81,14	77,59	77,59	97,00	-3,00	4,69	4,69	6,05	6,05
8H 4°C	80,53	77,10	81,85	78,27	76,37	78,82	78,82	98,54	-1,46	2,31	2,31	2,93	2,93
10H 4°C	78,83	72,60	80,33	73,18	79,91	76,97	76,97	96,22	-3,78	3,77	3,77	4,90	4,90
12H 4°C	79,10	77,18	78,41	81,19	78,74	78,92	78,92	98,66	-1,34	1,46	1,46	1,85	1,85
24H 4°C	78,09	75,31	79,43	74,68	79,44	77,39	77,39	96,74	-3,26	2,27	2,27	2,93	2,93
36H 4°C	79,62	80,43	78,74	76,44	76,87	78,42	78,42	98,03	-1,97	1,73	1,73	2,20	2,20
48H 4°C	80,11	80,13	78,29	77,05	76,33	78,38	78,38	97,98	-2,02	1,73	1,73	2,21	2,21
72H 4°C	80,58	80,20	77,92	81,10	79,79	79,92	79,92	99,90	-0,10	1,22	1,22	1,52	1,52
96H 4°C	79,49	77,14	73,85	78,81	78,96	77,65	77,65	97,07	-2,93	2,30	2,30	2,96	2,96

Concentrations dosées (en mg/L) pour **ceftazidime** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	32,31	29,26	30,43	31,70	29,70	30,68	30,68	100,00	0,00	1,30	1,30	4,23	4,23
1H TA	31,72	28,95	30,37	31,95	30,58	30,71	30,71	100,11	0,11	1,20	1,20	3,92	3,92
2H TA	30,67	28,02	28,32	30,57	28,66	29,25	29,25	95,33	-4,67	1,27	1,27	4,35	4,35
3H TA	30,69	28,02	29,56	30,64	28,29	29,44	29,44	95,96	-4,04	1,26	1,26	4,28	4,28
4H TA	30,24	27,50	28,16	30,19	28,38	28,89	28,89	94,18	-5,82	1,25	1,25	4,32	4,32
6H TA	29,56	26,73	28,43	29,60	27,35	28,33	28,33	92,35	-7,65	1,29	1,29	4,55	4,55
8H TA	30,27	27,32	29,20	30,56	28,41	29,15	29,15	95,02	-4,98	1,34	1,34	4,58	4,58
10H TA	30,65	27,30	29,28	29,69	40,05	31,39	29,23	95,27	-4,73	4,99	1,41	15,90	4,82
12H TA	25,45	25,62	28,48	29,23	26,18	26,99	26,99	87,98	-12,02	1,74	1,74	6,45	6,45
24H TA	24,96	25,25	27,79	27,69	26,12	26,36	26,36	85,93	-14,07	1,33	1,33	5,04	5,04
36H TA	24,81	25,16	26,97	28,06	25,42	26,08	26,08	85,02	-14,98	1,38	1,38	5,29	5,29
48H TA	23,62	25,24	26,59	26,43	24,59	25,29	25,29	82,44	-17,56	1,25	1,25	4,95	4,95
72H TA	22,57	25,26	24,13	25,15	23,71	24,16	24,16	78,76	-21,24	1,11	1,11	4,59	4,59
96H TA	20,54	20,54	22,63	20,88	20,97	21,11	20,73	67,58	-32,42	0,87	0,23	4,12	1,09
1H 4°C	31,26	29,51	28,61	32,74	31,90	30,80	30,80	100,40	0,40	1,71	1,71	5,54	5,54
2H 4°C	31,94	30,38	32,12	32,20	29,88	31,30	31,30	102,03	2,03	1,09	1,09	3,48	3,48
3H 4°C	32,01	29,68	29,34	32,41	30,16	30,72	30,72	100,13	0,13	1,40	1,40	4,55	4,55
4H 4°C	31,97	29,08	29,95	32,91	29,75	30,73	30,73	100,17	0,17	1,63	1,63	5,29	5,29
6H 4°C	32,91	29,55	28,58	33,20	30,18	30,88	30,88	100,66	0,66	2,06	2,06	6,69	6,69
8H 4°C	30,88	29,21	31,84	33,12	29,94	31,00	31,00	101,04	1,04	1,54	1,54	4,98	4,98
10H 4°C	31,27	28,12	30,44	31,40	28,46	29,94	29,94	97,58	-2,42	1,55	1,55	5,19	5,19
12H 4°C	28,25	28,11	30,39	32,00	29,14	29,58	29,58	96,41	-3,59	1,63	1,63	5,51	5,51
24H 4°C	27,82	27,69	30,10	31,37	29,47	29,29	29,29	95,47	-4,53	1,56	1,56	5,33	5,33
36H 4°C	28,27	29,46	30,06	29,91	28,25	29,19	29,19	95,14	-4,86	0,88	0,88	3,01	3,01
48H 4°C	27,20	27,45	30,17	30,64	28,72	28,84	28,84	93,99	-6,01	1,55	1,55	5,38	5,38
72H 4°C	26,43	28,39	28,85	28,29	27,03	27,80	27,80	90,61	-9,39	1,02	1,02	3,67	3,67
96H 4°C	26,96	26,90	29,04	27,14	27,64	27,54	27,16	88,53	-11,47	0,89	0,34	3,23	1,24

Concentrations dosées (en mg/L) pour **cloxacilline** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	84,88	83,50	84,14	75,88	X	82,10	84,17	100,00	0,00	4,18	0,69	5,10	0,82
1H TA	75,08	75,16	75,67	66,98	65,91	71,76	71,76	85,25	-14,75	4,87	4,87	6,79	6,79
2H TA	72,53	73,10	73,65	66,21	65,87	70,27	70,27	83,48	-16,52	3,89	3,89	5,53	5,53
3H TA	67,97	62,07	71,03	68,00	62,22	66,26	66,26	78,72	-21,28	3,96	3,96	5,97	5,97
4H TA	66,92	66,26	57,77	68,27	63,00	64,44	64,44	76,56	-23,44	4,20	4,20	6,52	6,52
6H TA	64,38	64,36	61,05	65,31	62,23	63,47	63,47	75,40	-24,60	1,76	1,76	2,77	2,77
8H TA	65,20	67,25	58,76	65,30	59,76	63,25	63,25	75,15	-24,85	3,75	3,75	5,93	5,93
10H TA	65,49	61,63	60,95	66,02	61,96	63,21	63,21	75,10	-24,90	2,36	2,36	3,73	3,73
12H TA	60,94	62,71	56,21	65,05	56,18	60,22	60,22	71,54	-28,46	3,95	3,95	6,56	6,56
24H TA	63,55	55,92	57,23	63,34	58,57	59,72	59,72	70,95	-29,05	3,53	3,53	5,90	5,90
36H TA	55,90	58,72	52,13	59,39	53,04	55,84	55,84	66,33	-33,67	3,26	3,26	5,84	5,84
48H TA	56,30	57,15	51,86	57,82	53,50	55,33	55,33	65,73	-34,27	2,54	2,54	4,59	4,59
72H TA	50,13	52,97	47,45	52,11	47,14	49,96	49,96	59,35	-40,65	2,64	2,64	5,29	5,29
96H TA	45,03	46,34	44,14	46,12	41,58	44,64	44,64	53,04	-46,96	1,93	1,93	4,32	4,32
1H 4°C	81,49	78,71	76,35	77,72	78,61	78,58	78,58	93,35	-6,65	1,88	1,88	2,40	2,40
2H 4°C	78,63	78,91	78,19	79,24	72,43	77,48	78,74	93,55	-6,45	2,85	0,44	3,68	0,56
3H 4°C	76,30	70,50	78,27	76,13	76,06	75,45	76,69	91,11	-8,89	2,92	1,06	3,86	1,38
4H 4°C	77,98	77,51	71,71	79,61	67,81	74,92	74,92	89,01	-10,99	4,97	4,97	6,64	6,64
6H 4°C	75,43	73,81	69,37	66,43	72,75	71,56	71,56	85,01	-14,99	3,63	3,63	5,07	5,07
8H 4°C	75,16	76,55	72,20	75,26	65,45	72,92	72,92	86,64	-13,36	4,47	4,47	6,13	6,13
10H 4°C	75,73	70,59	68,46	71,92	73,05	71,95	71,95	85,48	-14,52	2,72	2,72	3,78	3,78
12H 4°C	73,21	73,72	70,87	76,54	70,14	72,90	72,90	86,60	-13,40	2,54	2,54	3,48	3,48
24H 4°C	71,05	71,35	67,16	69,99	68,05	69,52	69,52	82,59	-17,41	1,85	1,85	2,66	2,66
36H 4°C	69,94	69,25	65,77	69,18	66,36	68,10	68,10	80,90	-19,10	1,89	1,89	2,78	2,78
48H 4°C	69,49	66,86	61,68	66,43	60,97	65,09	65,09	77,32	-22,68	3,64	3,64	5,59	5,59
72H 4°C	67,55	65,39	61,75	69,94	63,61	65,65	65,65	77,99	-22,01	3,22	3,22	4,90	4,90
96H 4°C	63,22	64,39	58,66	66,10	57,53	61,98	61,98	73,63	-26,37	3,71	3,71	5,99	5,99

Concentrations dosées (en mg/L) pour **cloxacilline** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	29,90	26,57	27,07	27,05	26,08	27,33	26,69	100,00	0,00	1,49	0,47	5,45	1,76
1H TA	29,11	25,94	26,68	26,43	27,05	27,04	26,53	99,37	-0,63	1,22	0,47	4,53	1,76
2H TA	27,33	24,89	24,71	25,31	24,99	25,45	24,98	93,57	-6,43	1,08	0,25	4,23	1,01
3H TA	27,55	24,91	25,26	24,58	24,45	25,35	24,80	92,91	-7,09	1,27	0,36	5,01	1,46
4H TA	27,32	24,01	24,19	24,09	24,43	24,81	24,18	90,59	-9,41	1,41	0,18	5,70	0,75
6H TA	26,73	23,83	23,96	23,18	24,15	24,37	23,78	89,09	-10,91	1,37	0,42	5,62	1,77
8H TA	27,30	23,96	24,52	23,09	24,24	24,62	23,95	89,73	-10,27	1,59	0,62	6,46	2,58
10H TA	27,20	23,10	24,12	22,39	30,56	25,47	24,20	90,67	-9,33	3,38	2,12	13,29	8,76
12H TA	23,21	22,37	24,00	21,91	22,72	22,84	22,84	85,57	-14,43	0,80	0,80	3,52	3,52
24H TA	21,69	21,84	22,98	21,15	22,54	22,04	22,04	82,57	-17,43	0,72	0,72	3,28	3,28
36H TA	21,29	22,46	22,25	21,02	21,48	21,70	21,70	81,30	-18,70	0,62	0,62	2,88	2,88
48H TA	20,13	21,54	21,80	20,36	21,48	21,06	21,06	78,91	-21,09	0,76	0,76	3,61	3,61
72H TA	19,85	21,40	20,77	18,87	20,46	20,27	20,27	75,94	-24,06	0,96	0,96	4,74	4,74
96H TA	18,38	18,06	18,73	18,29	18,10	18,31	18,31	68,60	-31,40	0,27	0,27	1,47	1,47
1H 4°C	28,84	26,55	25,88	27,05	27,83	27,23	27,23	102,01	2,01	1,15	1,15	4,22	4,22
2H 4°C	29,37	27,10	27,55	26,94	26,48	27,49	27,49	102,98	2,98	1,12	1,12	4,07	4,07
3H 4°C	29,52	26,15	25,89	26,85	26,13	26,91	26,26	98,36	-1,64	1,50	0,41	5,59	1,58
4H 4°C	28,90	25,85	25,87	25,94	26,30	26,57	25,99	97,37	-2,63	1,31	0,21	4,95	0,81
6H 4°C	29,55	26,44	25,20	25,73	26,55	26,69	25,98	97,33	-2,67	1,69	0,63	6,33	2,44
8H 4°C	28,50	25,81	26,87	24,66	26,16	26,40	26,40	98,90	-1,10	1,42	1,42	5,38	5,38
10H 4°C	29,03	25,29	26,20	24,39	24,39	25,86	25,86	96,88	-3,12	1,92	1,92	7,44	7,44
12H 4°C	25,58	24,93	26,03	24,89	25,74	25,43	25,43	95,29	-4,71	0,51	0,51	1,99	1,99
24H 4°C	24,49	24,55	25,22	24,04	25,79	24,82	24,82	92,98	-7,02	0,69	0,69	2,77	2,77
36H 4°C	25,36	26,59	25,50	23,26	25,03	25,15	25,15	94,21	-5,79	1,21	1,21	4,80	4,80
48H 4°C	24,23	24,59	25,11	23,02	25,23	24,44	24,44	91,55	-8,45	0,89	0,89	3,63	3,63
72H 4°C	23,52	25,25	23,74	22,06	24,15	23,74	23,74	88,95	-11,05	1,15	1,15	4,86	4,86
96H 4°C	24,10	23,59	24,08	23,94	24,01	23,94	24,03	90,03	-9,97	0,21	0,07	0,87	0,30

Concentrations dosées (en mg/L) pour **oxacilline** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	84,77	85,11	90,19	79,21	X	84,82	84,82	100,00	0,00	4,49	4,49	5,29	5,29
1H TA	74,74	74,55	80,05	68,18	66,50	72,80	72,80	85,83	-14,17	5,49	5,49	7,54	7,54
2H TA	71,20	71,70	77,93	66,62	63,63	70,22	70,22	82,78	-17,22	5,45	5,45	7,77	7,77
3H TA	66,01	61,72	72,84	66,62	60,57	65,55	65,55	77,28	-22,72	4,85	4,85	7,39	7,39
4H TA	65,93	65,51	57,66	66,59	60,76	63,29	63,29	74,62	-25,38	3,90	3,90	6,16	6,16
6H TA	63,30	62,77	58,26	63,49	60,44	61,65	61,65	72,69	-27,31	2,25	2,25	3,66	3,66
8H TA	63,59	64,35	56,86	63,98	58,21	61,40	61,40	72,39	-27,61	3,57	3,57	5,81	5,81
10H TA	64,89	59,21	58,02	64,09	59,33	61,11	61,11	72,04	-27,96	3,14	3,14	5,14	5,14
12H TA	60,40	61,43	55,21	63,22	55,41	59,13	59,13	69,72	-30,28	3,63	3,63	6,15	6,15
24H TA	62,44	55,15	55,29	60,54	55,03	57,69	57,69	68,01	-31,99	3,53	3,53	6,13	6,13
36H TA	55,31	61,00	52,42	56,84	52,48	55,61	55,61	65,56	-34,44	3,56	3,56	6,40	6,40
48H TA	55,48	58,75	51,61	56,83	51,58	54,85	54,85	64,67	-35,33	3,19	3,19	5,82	5,82
72H TA	50,51	57,32	48,31	50,31	48,35	50,96	49,37	58,21	-41,79	3,71	1,20	7,27	2,44
96H TA	45,47	49,30	44,30	44,84	41,92	45,17	45,17	53,25	-46,75	2,67	2,67	5,92	5,92
1H 4°C	82,99	80,17	83,18	78,32	80,14	80,96	80,96	95,45	-4,55	2,08	2,08	2,57	2,57
2H 4°C	79,31	79,47	83,59	79,59	71,55	78,70	80,49	94,90	-5,10	4,38	2,07	5,57	2,57
3H 4°C	76,72	71,81	84,68	76,83	74,24	76,86	76,86	90,61	-9,39	4,84	4,84	6,29	6,29
4H 4°C	79,80	77,55	72,98	80,43	69,01	75,95	75,95	89,55	-10,45	4,86	4,86	6,40	6,40
6H 4°C	76,09	75,45	67,64	67,19	71,85	71,64	71,64	84,47	-15,53	4,19	4,19	5,85	5,85
8H 4°C	76,50	76,57	71,63	75,96	64,80	73,09	73,09	86,17	-13,83	5,07	5,07	6,94	6,94
10H 4°C	77,87	74,03	69,32	73,54	73,74	73,70	73,70	86,89	-13,11	3,03	3,03	4,11	4,11
12H 4°C	75,31	74,03	71,12	75,93	70,60	73,40	73,40	86,53	-13,47	2,42	2,42	3,30	3,30
24H 4°C	71,79	71,30	69,07	69,90	66,85	69,78	69,78	82,27	-17,73	1,97	1,97	2,82	2,82
36H 4°C	71,06	73,86	66,50	68,47	65,74	69,13	69,13	81,50	-18,50	3,35	3,35	4,85	4,85
48H 4°C	69,04	72,24	63,00	64,58	61,32	66,04	66,04	77,85	-22,15	4,50	4,50	6,82	6,82
72H 4°C	67,97	69,10	60,67	67,35	62,84	65,59	65,59	77,32	-22,68	3,63	3,63	5,54	5,54
96H 4°C	64,42	67,54	59,50	62,88	57,58	62,38	62,38	73,55	-26,45	3,95	3,95	6,33	6,33

Concentrations dosées (en mg/L) pour **oxacilline** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	39,72	42,53	41,79	42,46	42,86	41,87	42,41	100,00	0,00	1,26	0,45	3,02	1,06
1H TA	40,59	43,99	42,77	43,28	45,48	43,22	43,22	101,91	1,91	1,79	1,79	4,14	4,14
2H TA	39,19	43,45	42,71	43,29	42,53	42,23	43,00	101,38	1,38	1,74	0,44	4,13	1,03
3H TA	40,10	43,80	42,61	43,79	44,05	42,87	42,87	101,08	1,08	1,65	1,65	3,84	3,84
4H TA	39,96	43,49	43,84	38,18	43,16	41,73	41,73	98,39	-1,61	2,52	2,52	6,03	6,03
6H TA	39,94	42,83	41,80	38,77	43,22	41,31	41,31	97,41	-2,59	1,91	1,91	4,61	4,61
8H TA	41,08	43,38	42,20	37,15	43,97	41,56	41,56	97,99	-2,01	2,70	2,70	6,50	6,50
10H TA	41,60	43,21	42,19	37,58	63,46	45,61	41,15	97,02	-2,98	10,21	2,47	22,38	6,00
12H TA	40,66	41,57	42,30	35,76	41,72	40,40	41,56	98,00	-2,00	2,66	0,68	6,59	1,63
24H TA	38,93	39,94	41,41	35,56	41,31	39,43	39,43	92,97	-7,03	2,39	2,39	6,07	6,07
36H TA	39,54	39,76	41,73	35,95	41,68	39,73	39,73	93,69	-6,31	2,35	2,35	5,92	5,92
48H TA	37,38	39,16	39,20	34,07	40,95	38,15	38,15	89,96	-10,04	2,61	2,61	6,84	6,84
72H TA	38,11	39,09	38,26	32,95	39,86	37,65	38,83	91,56	-8,44	2,72	0,81	7,23	2,09
96H TA	37,65	35,75	35,87	36,69	36,59	36,51	36,51	86,09	-13,91	0,76	0,76	2,09	2,09
1H 4°C	39,56	42,92	41,05	42,55	45,61	42,34	42,34	99,83	-0,17	2,26	2,26	5,34	5,34
2H 4°C	39,73	45,11	42,90	43,21	44,18	43,03	43,03	101,45	1,45	2,04	2,04	4,73	4,73
3H 4°C	40,11	43,96	42,91	43,25	42,33	42,51	42,51	100,24	0,24	1,47	1,47	3,45	3,45
4H 4°C	39,87	44,00	41,64	39,31	43,98	41,76	41,76	98,47	-1,53	2,21	2,21	5,29	5,29
6H 4°C	40,90	44,56	41,77	39,34	44,27	42,17	42,17	99,43	-0,57	2,23	2,23	5,29	5,29
8H 4°C	39,64	43,38	44,58	38,13	45,28	42,20	42,20	99,51	-0,49	3,15	3,15	7,46	7,46
10H 4°C	40,09	42,35	41,88	36,31	41,33	40,39	40,39	95,24	-4,76	2,43	2,43	6,02	6,02
12H 4°C	41,70	42,13	42,79	36,92	43,12	41,33	42,44	100,06	0,06	2,53	0,64	6,12	1,51
24H 4°C	41,41	40,79	41,97	36,71	44,80	41,14	41,14	97,00	-3,00	2,91	2,91	7,08	7,08
36H 4°C	42,04	42,54	41,61	36,27	42,91	41,07	42,28	99,68	-0,32	2,73	0,57	6,65	1,35
48H 4°C	41,62	42,23	42,33	35,86	43,90	41,19	42,52	100,26	0,26	3,10	0,97	7,51	2,29
72H 4°C	43,19	41,64	40,58	34,35	41,81	40,31	41,81	98,57	-1,43	3,46	1,07	8,58	2,56
96H 4°C	41,42	41,32	41,68	41,83	43,38	41,93	41,56	98,00	-2,00	0,84	0,23	2,00	0,56

Concentrations dosées (en mg/L) pour **pipéracilline** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	126,15	115,14	110,75	114,16	X	116,55	113,35	100,00	0,00	6,67	2,30	5,72	2,03
1H TA	121,16	112,94	109,59	111,62	109,67	113,00	110,96	97,89	-2,11	4,78	1,62	4,23	1,46
2H TA	121,50	115,21	113,05	110,80	106,65	113,44	113,44	100,08	0,08	5,51	5,51	4,85	4,85
3H TA	120,34	107,44	110,70	116,65	108,83	112,79	112,79	99,51	-0,49	5,49	5,49	4,87	4,87
4H TA	120,96	109,95	107,49	120,22	111,89	114,10	114,10	100,66	0,66	6,13	6,13	5,37	5,37
6H TA	117,76	111,94	113,48	118,81	113,73	115,14	115,14	101,58	1,58	2,97	2,97	2,58	2,58
8H TA	121,19	115,00	117,61	121,87	109,96	117,13	117,13	103,33	3,33	4,88	4,88	4,16	4,16
10H TA	120,36	109,67	111,72	123,16	110,37	115,06	115,06	101,51	1,51	6,24	6,24	5,43	5,43
12H TA	113,67	110,66	109,84	116,23	104,77	111,03	111,03	97,96	-2,04	4,32	4,32	3,89	3,89
24H TA	120,25	105,02	109,41	115,06	108,74	111,70	111,70	98,54	-1,46	5,98	5,98	5,35	5,35
36H TA	107,75	104,78	105,37	111,70	104,90	106,90	106,90	94,31	-5,69	2,94	2,94	2,75	2,75
48H TA	109,45	107,48	105,23	110,13	103,02	107,06	107,06	94,45	-5,55	2,96	2,96	2,76	2,76
72H TA	103,93	105,65	97,65	100,61	99,76	101,52	101,52	89,56	-10,44	3,23	3,23	3,18	3,18
96H TA	100,73	100,50	97,06	96,80	92,22	97,46	97,46	85,98	-14,02	3,46	3,46	3,55	3,55
1H 4°C	125,09	115,97	108,01	114,67	117,92	116,33	116,33	102,63	2,63	6,15	6,15	5,29	5,29
2H 4°C	120,89	114,25	116,25	119,66	109,32	116,07	116,07	102,40	2,40	4,61	4,61	3,97	3,97
3H 4°C	117,84	108,78	119,12	115,56	107,12	113,68	113,68	100,29	0,29	5,42	5,42	4,77	4,77
4H 4°C	121,11	113,18	113,62	119,74	108,40	115,21	115,21	101,64	1,64	5,20	5,20	4,52	4,52
6H 4°C	118,55	116,85	106,14	106,99	110,36	111,78	111,78	98,61	-1,39	5,66	5,66	5,07	5,07
8H 4°C	118,49	114,24	113,73	122,38	108,11	115,39	115,39	101,80	1,80	5,37	5,37	4,66	4,66
10H 4°C	117,70	109,65	106,28	112,12	110,30	111,21	111,21	98,11	-1,89	4,20	4,20	3,78	3,78
12H 4°C	114,51	109,10	109,02	117,52	109,46	111,92	111,92	98,74	-1,26	3,89	3,89	3,47	3,47
24H 4°C	117,70	109,12	110,66	111,52	108,46	111,49	109,94	96,99	-3,01	3,68	1,40	3,30	1,27
36H 4°C	115,08	108,39	111,16	110,21	110,71	111,11	111,11	98,02	-1,98	2,46	2,46	2,21	2,21
48H 4°C	119,63	110,21	109,34	112,38	109,64	112,24	110,39	97,39	-2,61	4,30	1,37	3,83	1,24
72H 4°C	123,16	107,84	111,27	118,86	111,55	114,54	114,54	101,05	1,05	6,27	6,27	5,48	5,48
96H 4°C	117,45	114,38	109,38	115,00	106,55	112,55	112,55	99,30	-0,70	4,46	4,46	3,96	3,96

Concentrations dosées (en mg/L) pour **pipéracilline** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	5,26	6,47	5,78	5,74	X	5,81	5,81	100,00	0,00	0,50	0,50	8,57	8,57
1H TA	6,16	6,69	5,84	5,63	X	6,08	6,08	104,60	4,60	0,46	0,46	7,59	7,59
2H TA	6,02	6,37	5,29	6,13	X	5,95	5,95	102,41	2,41	0,47	0,47	7,82	7,82
3H TA	5,25	6,46	6,20	5,50	X	5,85	5,85	100,69	0,69	0,57	0,57	9,75	9,75
4H TA	5,84	6,29	6,23	5,79	X	6,04	6,04	103,87	3,87	0,26	0,26	4,29	4,29
6H TA	6,55	6,33	5,92	5,48	X	6,07	6,07	104,43	4,43	0,47	0,47	7,78	7,78
8H TA	5,57	6,36	5,67	X	X	5,87	5,87	100,93	0,93	0,43	0,43	7,33	7,33
10H TA	5,35	6,09	6,71	X	5,48	5,91	5,91	101,63	1,63	0,62	0,62	10,58	10,58
12H TA	6,49	6,81	7,40	X	6,77	6,87	6,87	118,15	18,15	0,38	0,38	5,57	5,57
24H TA	5,30	6,03	5,74	X	5,29	5,59	5,59	96,17	-3,83	0,36	0,36	6,45	6,45
36H TA	6,28	7,04	6,70	X	6,52	6,64	6,64	114,15	14,15	0,32	0,32	4,83	4,83
48H TA	5,57	5,45	5,08	X	5,09	5,30	5,30	91,14	-8,86	0,25	0,25	4,72	4,72
72H TA	8,11	6,46	6,80	X	5,31	6,67	6,67	114,75	14,75	1,15	1,15	17,28	17,28
96H TA	8,29	6,94	5,56	X	5,62	6,60	6,60	113,59	13,59	1,29	1,29	19,58	19,58
1H 4°C	5,17	6,46	5,50	5,79	X	5,73	5,73	98,58	-1,42	0,55	0,55	9,57	9,57
2H 4°C	6,11	6,27	5,84	5,92	X	6,04	6,04	103,83	3,83	0,19	0,19	3,20	3,20
3H 4°C	6,44	6,10	5,78	6,17	X	6,12	6,12	105,33	5,33	0,27	0,27	4,43	4,43
4H 4°C	5,90	6,21	6,37	5,78	X	6,07	6,07	104,34	4,34	0,27	0,27	4,49	4,49
6H 4°C	5,90	6,37	6,34	6,22	X	6,21	6,21	106,80	6,80	0,22	0,22	3,46	3,46
8H 4°C	5,80	6,10	6,66	X	X	6,19	6,19	106,44	6,44	0,44	0,44	7,06	7,06
10H 4°C	5,71	6,43	6,79	X	5,72	6,16	6,16	106,02	6,02	0,54	0,54	8,72	8,72
12H 4°C	6,60	7,49	7,38	X	6,69	7,04	7,04	121,12	21,12	0,46	0,46	6,53	6,53
24H 4°C	5,17	5,89	5,75	X	5,13	5,49	5,49	94,37	-5,63	0,39	0,39	7,14	7,14
36H 4°C	5,47	7,06	7,55	X	6,45	6,63	6,63	114,11	14,11	0,90	0,90	13,51	13,51
48H 4°C	6,61	5,80	5,91	X	4,98	5,83	5,83	100,22	0,22	0,67	0,67	11,47	11,47
72H 4°C	8,38	6,25	6,91	X	5,86	6,85	6,85	117,85	17,85	1,11	1,11	16,18	16,18
96H 4°C	7,86	7,06	6,78	X	X	7,23	7,23	124,44	24,44	0,56	0,56	7,75	7,75

Concentrations dosées (en mg/L) pour **céfépime** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	20,26	19,44	X	20,80	18,98	19,87	19,87	100,00	0,00	0,82	0,82	4,10	4,10
1H TA	19,71	18,54	X	21,55	21,42	20,31	20,31	102,19	2,19	1,44	1,44	7,12	7,12
2H TA	18,65	19,47	X	20,75	19,31	19,55	19,55	98,36	-1,64	0,88	0,88	4,49	4,49
3H TA	19,76	19,00	X	21,29	21,64	20,42	20,42	102,78	2,78	1,25	1,25	6,13	6,13
4H TA	20,02	20,68	X	21,20	20,59	20,62	20,62	103,79	3,79	0,48	0,48	2,34	2,34
6H TA	19,97	18,98	X	20,80	19,28	19,76	19,76	99,43	-0,57	0,81	0,81	4,10	4,10
8H TA	19,40	18,84	22,14	20,94	19,30	20,12	20,12	101,28	1,28	1,38	1,38	6,84	6,84
10H TA	20,49	19,41	20,89	20,02	20,90	20,34	20,34	102,38	2,38	0,63	0,63	3,11	3,11
12H TA	22,46	20,88	23,13	22,39	23,35	22,44	22,44	112,94	12,94	0,97	0,97	4,31	4,31
24H TA	16,51	16,53	18,51	16,69	16,46	16,94	16,55	83,28	-16,72	0,88	0,10	5,21	0,60
36H TA	22,39	X	23,64	23,39	21,89	22,83	22,83	114,88	14,88	0,83	0,83	3,62	3,62
48H TA	16,11	X	18,83	17,93	16,74	17,40	17,40	87,58	-12,42	1,21	1,21	6,98	6,98
72H TA	16,30	X	17,80	17,86	15,96	16,98	16,98	85,46	-14,54	0,99	0,99	5,84	5,84
96H TA	14,54	X	16,18	16,53	26,21	18,37	15,75	79,27	-20,73	5,30	1,06	28,87	6,75
1H 4°C	19,67	19,78	X	20,69	20,28	20,11	20,11	101,18	1,18	0,47	0,47	2,35	2,35
2H 4°C	20,23	19,19	X	20,54	22,12	20,52	20,52	103,27	3,27	1,21	1,21	5,91	5,91
3H 4°C	19,73	18,82	X	20,89	19,34	19,70	19,70	99,12	-0,88	0,88	0,88	4,47	4,47
4H 4°C	20,37	19,10	X	21,88	22,08	20,86	20,86	104,97	4,97	1,40	1,40	6,70	6,70
6H 4°C	20,54	19,08	21,03	20,51	21,24	20,48	20,83	104,83	4,83	0,84	0,36	4,12	1,74
8H 4°C	19,84	19,31	19,67	20,00	22,34	20,23	19,71	99,17	-0,83	1,21	0,30	5,96	1,50
10H 4°C	22,05	19,64	21,03	22,51	19,65	20,98	20,98	105,57	5,57	1,33	1,33	6,33	6,33
12H 4°C	23,08	21,99	22,26	25,04	23,59	23,19	23,19	116,72	16,72	1,21	1,21	5,24	5,24
24H 4°C	17,02	X	18,99	19,54	17,98	18,38	18,38	92,51	-7,49	1,11	1,11	6,06	6,06
36H 4°C	22,04	X	23,47	23,36	22,43	22,83	22,83	114,87	14,87	0,70	0,70	3,07	3,07
48H 4°C	17,24	X	19,34	20,93	17,51	18,76	18,76	94,39	-5,61	1,72	1,72	9,19	9,19
72H 4°C	17,85	X	19,30	18,71	18,21	18,52	18,52	93,19	-6,81	0,63	0,63	3,40	3,40
96H 4°C	35,15	X	37,21	41,39	X	37,92	37,92	190,82	90,82	3,18	3,18	8,39	8,39

Concentrations dosées (en mg/L) pour **céfépime** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	2,17	2,18	2,06	2,10	1,98	2,10	2,10	100,00	0,00	0,08	0,08	3,94	3,94
1H TA	2,08	2,23	2,08	2,11	2,04	2,11	2,11	100,48	0,48	0,07	0,07	3,44	3,44
2H TA	2,00	2,17	2,08	2,17	2,14	2,11	2,11	100,67	0,67	0,07	0,07	3,44	3,44
3H TA	2,09	2,17	2,18	2,05	2,05	2,11	2,11	100,48	0,48	0,06	0,06	3,01	3,01
4H TA	1,95	2,11	2,12	2,13	2,04	2,07	2,07	98,67	-1,33	0,08	0,08	3,66	3,66
6H TA	2,28	2,06	2,11	2,02	2,05	2,10	2,06	98,19	-1,81	0,10	0,04	4,92	1,82
8H TA	2,02	2,21	1,98	2,11	2,18	2,10	2,10	100,10	0,10	0,10	0,10	4,73	4,73
10H TA	2,16	2,09	2,07	2,15	2,08	2,11	2,11	100,57	0,57	0,04	0,04	1,98	1,98
12H TA	2,02	2,14	2,19	2,14	2,16	2,13	2,16	102,84	2,84	0,06	0,02	3,04	1,10
24H TA	2,09	2,18	2,14	2,13	2,17	2,14	2,14	102,10	2,10	0,04	0,04	1,66	1,66
36H TA	2,07	2,17	2,11	2,21	2,12	2,14	2,14	101,81	1,81	0,05	0,05	2,56	2,56
48H TA	2,16	2,11	2,00	2,12	2,07	2,09	2,09	99,71	-0,29	0,06	0,06	2,90	2,90
72H TA	2,29	2,11	2,19	2,12	2,17	2,18	2,18	103,72	3,72	0,07	0,07	3,31	3,31
96H TA	2,24	2,14	2,08	2,03	2,09	2,12	2,12	100,86	0,86	0,08	0,08	3,76	3,76
1H 4°C	2,10	2,16	2,03	2,03	2,01	2,07	2,07	98,47	-1,53	0,06	0,06	3,03	3,03
2H 4°C	2,22	2,06	2,00	2,11	2,04	2,09	2,09	99,43	-0,57	0,08	0,08	4,06	4,06
3H 4°C	1,98	2,05	2,10	2,11	2,06	2,06	2,06	98,19	-1,81	0,05	0,05	2,50	2,50
4H 4°C	2,03	2,06	2,15	2,03	2,08	2,07	2,07	98,67	-1,33	0,05	0,05	2,39	2,39
6H 4°C	1,96	2,21	2,15	2,23	1,97	2,10	2,10	100,29	0,29	0,13	0,13	6,19	6,19
8H 4°C	2,09	2,15	2,13	2,14	2,09	2,12	2,12	101,05	1,05	0,03	0,03	1,33	1,33
10H 4°C	2,14	2,25	2,14	2,17	1,99	2,14	2,14	101,91	1,91	0,09	0,09	4,41	4,41
12H 4°C	2,00	2,20	2,14	2,09	2,17	2,12	2,12	101,05	1,05	0,08	0,08	3,70	3,70
24H 4°C	1,97	2,20	2,13	2,20	1,98	2,10	2,10	99,90	-0,10	0,11	0,11	5,45	5,45
36H 4°C	2,10	2,09	2,12	2,21	2,09	2,12	2,10	100,10	0,10	0,05	0,01	2,39	0,67
48H 4°C	2,25	2,07	2,04	2,23	2,11	2,14	2,14	102,00	2,00	0,09	0,09	4,43	4,43
72H 4°C	2,38	2,16	2,15	2,13	2,09	2,18	2,13	101,64	1,64	0,11	0,03	5,22	1,45
96H 4°C	2,18	2,14	2,08	2,11	X	2,13	2,13	101,41	1,41	0,04	0,04	2,01	2,01

Concentrations dosées (en mg/L) pour **linézolide** basse concentration (LC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	9,15	9,08	X	9,08	8,88	9,05	9,05	100,00	0,00	0,12	0,12	1,29	1,29
1H TA	8,64	8,51	X	9,18	9,32	8,91	8,91	98,51	-1,49	0,40	0,40	4,46	4,46
2H TA	8,29	9,16	X	9,00	9,19	8,91	9,12	100,76	0,76	0,42	0,10	4,73	1,12
3H TA	8,76	8,73	X	9,16	9,40	9,01	9,01	99,61	-0,39	0,32	0,32	3,60	3,60
4H TA	8,91	9,05	X	9,11	8,70	8,94	8,94	98,84	-1,16	0,18	0,18	2,04	2,04
6H TA	8,87	8,96	X	8,79	9,10	8,93	8,93	98,70	-1,30	0,13	0,13	1,49	1,49
8H TA	9,19	8,53	9,41	8,93	9,30	9,07	9,07	100,27	0,27	0,35	0,35	3,87	3,87
10H TA	9,61	8,88	9,21	9,30	8,98	9,20	9,20	101,64	1,64	0,29	0,29	3,12	3,12
12H TA	9,41	8,68	9,20	9,35	8,99	9,13	9,13	100,87	0,87	0,30	0,30	3,26	3,26
24H TA	9,00	8,44	8,83	8,96	8,73	8,79	8,79	97,18	-2,82	0,22	0,22	2,55	2,55
36H TA	9,71	X	9,52	9,40	8,41	9,26	9,54	105,48	5,48	0,58	0,16	6,27	1,64
48H TA	9,10	X	9,24	8,92	8,44	8,93	8,93	98,65	-1,35	0,35	0,35	3,91	3,91
72H TA	9,32	X	8,75	9,17	8,14	8,85	8,85	97,76	-2,24	0,53	0,53	5,97	5,97
96H TA	9,18	X	8,81	9,39	8,95	9,08	9,08	100,39	0,39	0,26	0,26	2,81	2,81
1H 4°C	8,50	9,14	X	8,78	9,42	8,96	8,96	99,03	-0,97	0,40	0,40	4,50	4,50
2H 4°C	9,07	8,82	X	8,91	9,37	9,04	9,04	99,94	-0,06	0,24	0,24	2,67	2,67
3H 4°C	8,77	8,79	X	9,05	9,24	8,96	8,96	99,06	-0,94	0,22	0,22	2,51	2,51
4H 4°C	8,96	8,66	X	9,71	9,39	9,18	9,18	101,46	1,46	0,46	0,46	5,05	5,05
6H 4°C	8,76	8,52	9,02	8,98	8,96	8,85	8,85	97,79	-2,21	0,21	0,21	2,36	2,36
8H 4°C	9,15	8,74	8,63	9,20	9,51	9,05	9,05	99,98	-0,02	0,36	0,36	3,97	3,97
10H 4°C	10,30	8,98	8,91	9,25	9,21	9,33	9,09	100,44	0,44	0,56	0,17	6,02	1,85
12H 4°C	9,66	8,78	8,85	9,41	8,76	9,09	9,09	100,49	0,49	0,42	0,42	4,57	4,57
24H 4°C	8,87	X	8,83	9,31	8,92	8,98	8,87	98,07	-1,93	0,22	0,05	2,46	0,51
36H 4°C	9,08	X	9,05	9,63	9,55	9,33	9,33	103,09	3,09	0,31	0,31	3,27	3,27
48H 4°C	9,25	X	8,79	9,98	8,40	9,11	9,11	100,64	0,64	0,68	0,68	7,46	7,46
72H 4°C	9,36	X	9,03	9,03	8,48	8,98	8,98	99,20	-0,80	0,36	0,36	4,06	4,06
96H 4°C	9,78	X	9,43	10,49	X	9,90	9,90	109,42	9,42	0,54	0,54	5,46	5,46

Concentrations dosées (en mg/L) pour **linézolide** haute concentration (HC) à température ambiante (TA) et réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	3,73	2,00	1,90	3,78	3,93	3,07	3,07	100,00	0,00	1,02	1,02	33,37	33,37
1H TA	3,68	2,14	2,05	3,63	3,94	3,09	3,09	100,65	0,65	0,91	0,91	29,62	29,62
2H TA	3,64	1,97	1,88	3,58	4,21	3,06	3,06	99,61	-0,39	1,06	1,06	34,74	34,74
3H TA	3,62	2,04	2,17	3,43	4,02	3,06	3,06	99,61	-0,39	0,90	0,90	29,29	29,29
4H TA	3,89	1,95	2,03	3,61	3,91	3,08	3,08	100,33	0,33	1,00	1,00	32,51	32,51
6H TA	4,18	1,98	2,11	3,43	3,91	3,12	3,12	101,76	1,76	1,02	1,02	32,68	32,68
8H TA	3,63	2,24	1,88	3,95	4,28	3,20	3,20	104,17	4,17	1,07	1,07	33,47	33,47
10H TA	3,83	1,97	3,65	4,11	3,49	3,41	3,77	122,88	22,88	0,84	0,27	24,55	7,05
12H TA	4,26	2,60	4,48	4,89	4,20	4,09	4,46	145,29	45,29	0,87	0,31	21,38	7,01
24H TA	3,50	1,79	3,32	3,76	3,31	3,14	3,47	113,18	13,18	0,77	0,21	24,69	6,07
36H TA	4,12	2,29	3,99	4,42	3,93	3,75	4,12	134,13	34,13	0,84	0,22	22,34	5,30
48H TA	1,64	1,50	3,08	3,73	3,01	2,59	2,59	84,49	-15,51	0,98	0,98	37,64	37,64
72H TA	2,53	1,98	4,07	3,63	3,25	3,09	3,09	100,78	0,78	0,84	0,84	27,17	27,17
96H TA	2,00	1,74	2,93	3,42	3,03	2,62	2,62	85,53	-14,47	0,72	0,72	27,37	27,37
1H AL	3,76	1,89	2,18	3,54	4,18	3,11	3,11	101,37	1,37	1,01	1,01	32,58	32,58
2H AL	3,79	1,89	1,82	3,55	3,89	2,99	2,99	97,39	-2,61	1,04	1,04	34,87	34,87
3H AL	3,83	2,08	1,99	3,29	4,09	3,06	3,06	99,61	-0,39	0,98	0,98	31,94	31,94
4H AL	3,86	2,11	2,25	3,37	3,96	3,11	3,11	101,37	1,37	0,88	0,88	28,27	28,27
6H AL	3,91	2,13	2,28	3,32	4,01	3,13	3,13	102,02	2,02	0,89	0,89	28,31	28,31
8H AL	3,95	1,93	1,91	4,18	3,95	3,18	3,18	103,78	3,78	1,16	1,16	36,36	36,36
10H AL	3,57	1,85	3,83	3,94	3,71	3,38	3,76	122,64	22,64	0,87	0,16	25,63	4,23
12H AL	4,26	2,59	4,47	4,41	4,17	3,98	4,33	141,05	41,05	0,79	0,14	19,75	3,17
24H AL	3,42	1,62	3,33	3,60	3,15	3,02	3,38	110,01	10,01	0,80	0,19	26,50	5,55
36H AL	4,25	2,09	3,80	3,83	3,93	3,58	3,95	128,83	28,83	0,85	0,21	23,79	5,21
48H AL	1,57	1,30	3,17	3,48	3,12	2,53	2,53	82,40	-17,60	1,01	1,01	40,02	40,02
72H AL	1,46	1,31	3,07	3,51	2,84	2,44	2,44	79,47	-20,53	0,99	0,99	40,70	40,70
96H AL	0,93	0,89	2,80	3,04	2,70	2,07	2,07	67,54	-32,46	1,07	1,07	51,55	51,55

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
1H 4°C	3,74	2,03	1,95	3,58	4,05	3,07	3,07	100,07	0,07	1,00	1,00	32,60	32,60
2H 4°C	3,88	1,83	1,89	3,71	4,11	3,08	3,08	100,52	0,52	1,13	1,13	36,53	36,53
3H 4°C	4,07	1,83	1,97	3,55	4,12	3,11	3,11	101,30	1,30	1,13	1,13	36,24	36,24
4H 4°C	3,66	2,05	2,14	3,53	4,15	3,11	3,11	101,24	1,24	0,95	0,95	30,65	30,65
6H 4°C	3,76	2,13	2,19	3,66	3,84	3,12	3,12	101,56	1,56	0,88	0,88	28,09	28,09
8H 4°C	3,80	2,15	2,22	4,22	3,95	3,27	3,27	106,52	6,52	1,00	1,00	30,61	30,61
10H 4°C	3,96	2,29	3,78	4,12	3,47	3,52	3,83	124,92	24,92	0,73	0,28	20,74	7,27
12H 4°C	4,41	2,71	4,46	4,80	4,33	4,14	4,50	146,68	46,68	0,82	0,21	19,81	4,60
24H 4°C	3,33	1,86	3,40	4,01	3,16	3,15	3,15	102,74	2,74	0,79	0,79	25,07	25,07
36H 4°C	4,16	2,53	4,26	5,17	4,09	4,04	4,04	131,75	31,75	0,95	0,95	23,54	23,54
48H 4°C	2,04	1,67	3,44	3,98	3,36	2,90	2,90	94,46	-5,54	0,99	0,99	34,17	34,17
72H 4°C	3,13	2,20	4,20	5,22	4,13	3,78	3,78	123,08	23,08	1,15	1,15	30,46	30,46
96H 4°C	2,74	2,49	4,20	4,76	X	3,55	3,55	115,63	15,63	1,11	1,11	31,16	31,16

Concentrations dosées (en mg/L) pour **ertapénème** basse concentration (LC) à température ambiante (TA), à l'abri de la lumière (AL) et à température réfrigérée (4°C).

= Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	21,60	19,78	X	21,59	21,85	21,21	21,68	100,00	0,00	0,96	0,15	4,52	0,68
1H TA	20,59	19,21	X	21,45	22,63	20,97	20,97	96,73	-3,27	1,44	1,44	6,87	6,87
2H TA	19,64	20,10	X	21,47	21,94	20,79	20,79	95,88	-4,12	1,09	1,09	5,26	5,26
3H TA	21,20	19,27	X	21,11	23,00	21,15	21,15	97,53	-2,47	1,52	1,52	7,20	7,20
4H TA	21,45	20,73	X	21,23	21,94	21,34	21,34	98,42	-1,58	0,50	0,50	2,35	2,35
6H TA	21,33	19,97	X	21,67	22,41	21,35	21,35	98,45	-1,55	1,02	1,02	4,79	4,79
8H TA	20,00	19,46	23,09	21,19	21,77	21,10	21,10	97,33	-2,67	1,44	1,44	6,83	6,83
10H TA	20,71	20,00	20,98	22,61	21,97	21,25	21,25	98,04	-1,96	1,04	1,04	4,88	4,88
12H TA	22,13	21,60	24,44	25,61	23,88	23,53	23,53	108,54	8,54	1,66	1,66	7,03	7,03
24H TA	16,39	16,74	18,22	19,25	17,47	17,61	17,61	81,25	-18,75	1,15	1,15	6,55	6,55
36H TA	21,64	X	23,30	23,99	21,07	22,50	22,50	103,78	3,78	1,37	1,37	6,10	6,10
48H TA	16,26	X	18,26	18,49	17,18	17,55	17,55	80,94	-19,06	1,03	1,03	5,88	5,88
72H TA	16,56	X	17,16	19,14	15,58	17,11	17,11	78,92	-21,08	1,50	1,50	8,78	8,78
96H TA	15,38	X	16,07	17,06	19,58	17,02	17,02	78,52	-21,48	1,84	1,84	10,80	10,80
1H AL	21,53	19,59	X	21,09	22,78	21,25	21,25	98,01	-1,99	1,32	1,32	6,20	6,20
2H AL	21,58	20,23	X	20,75	22,44	21,25	21,25	98,02	-1,98	0,97	0,97	4,56	4,56
3H AL	21,17	19,68	X	21,64	22,15	21,16	21,16	97,60	-2,40	1,06	1,06	5,03	5,03
4H AL	21,72	20,13	X	21,36	22,29	21,38	21,38	98,59	-1,41	0,91	0,91	4,28	4,28
6H AL	20,92	19,67	X	20,93	22,51	21,01	21,01	96,90	-3,10	1,16	1,16	5,54	5,54
8H AL	19,43	19,97	20,94	20,84	20,55	20,35	20,35	93,85	-6,15	0,64	0,64	3,13	3,13
10H AL	19,54	19,74	21,19	23,05	22,79	21,26	21,26	98,07	-1,93	1,64	1,64	7,73	7,73
12H AL	22,03	22,57	23,65	25,67	23,00	23,38	23,38	107,86	7,86	1,41	1,41	6,03	6,03
24H AL	16,65	16,81	17,66	20,16	17,72	17,80	17,21	79,38	-20,62	1,41	0,56	7,89	3,25
36H AL	20,93	X	22,33	23,70	21,42	22,10	22,10	101,91	1,91	1,22	1,22	5,51	5,51
48H AL	16,25	X	16,78	17,93	16,57	16,88	16,88	77,87	-22,13	0,73	0,73	4,33	4,33
72H AL	15,55	X	16,29	17,44	16,05	16,33	16,33	75,33	-24,67	0,80	0,80	4,90	4,90
96H AL	14,61	X	15,68	18,14	15,48	15,98	15,98	73,70	-26,30	1,51	1,51	9,48	9,48

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
1H 4°C	20,88	20,07	X	21,52	22,90	21,34	21,34	98,44	-1,56	1,20	1,20	5,60	5,60
2H 4°C	21,94	19,50	X	20,60	23,16	21,30	21,30	98,25	-1,75	1,59	1,59	7,47	7,47
3H 4°C	21,23	19,60	X	21,64	22,51	21,25	21,25	97,99	-2,01	1,22	1,22	5,74	5,74
4H 4°C	22,13	20,04	X	23,01	22,80	22,00	22,00	101,45	1,45	1,36	1,36	6,17	6,17
6H 4°C	21,99	19,40	20,98	21,13	22,27	21,15	21,15	97,57	-2,43	1,12	1,12	5,31	5,31
8H 4°C	20,26	19,65	21,45	21,33	22,13	20,96	20,96	96,70	-3,30	0,99	0,99	4,74	4,74
10H 4°C	22,25	20,04	20,96	23,66	22,51	21,88	21,88	100,94	0,94	1,41	1,41	6,44	6,44
12H 4°C	23,02	22,75	23,38	26,18	23,90	23,85	23,26	107,30	7,30	1,37	0,50	5,76	2,14
24H 4°C	17,36	X	18,66	20,68	18,95	18,91	18,91	87,23	-12,77	1,37	1,37	7,22	7,22
36H 4°C	22,66	X	23,71	24,65	24,21	23,81	23,81	109,81	9,81	0,86	0,86	3,60	3,60
48H 4°C	17,93	X	19,55	21,86	18,37	19,43	19,43	89,61	-10,39	1,76	1,76	9,06	9,06
72H 4°C	17,95	X	18,88	18,99	17,92	18,44	18,44	85,03	-14,97	0,58	0,58	3,14	3,14
96H 4°C	36,13	X	35,67	36,87	X	36,22	36,22	167,08	67,08	0,61	0,61	1,67	1,67

Concentrations dosées (en mg/L) pour **ertapénème** haute concentration (HC) à température ambiante (TA), à l'abri de la lumière (AL) et à température réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	9,09	7,80	7,93	9,60	6,72	8,23	8,23	100,00	0,00	1,14	1,14	13,82	13,82
1H TA	8,64	7,64	7,40	9,35	6,18	7,84	7,84	95,31	-4,69	1,22	1,22	15,50	15,50
2H TA	8,51	7,28	7,25	9,12	6,28	7,69	7,69	93,44	-6,56	1,13	1,13	14,64	14,64
3H TA	8,29	7,44	7,63	8,75	6,20	7,66	7,66	93,12	-6,88	0,97	0,97	12,66	12,66
4H TA	8,46	7,29	7,52	9,02	6,00	7,66	7,66	93,07	-6,93	1,16	1,16	15,17	15,17
6H TA	8,57	7,13	6,81	8,07	5,59	7,23	7,23	87,92	-12,08	1,16	1,16	16,03	16,03
8H TA	7,47	6,32	6,33	6,44	5,16	6,34	6,34	77,10	-22,90	0,82	0,82	12,90	12,90
10H TA	7,55	6,49	7,86	6,08	7,65	7,13	7,13	86,61	-13,39	0,79	0,79	11,08	11,08
12H TA	7,35	6,89	8,32	5,49	7,97	7,20	7,20	87,55	-12,45	1,11	1,11	15,35	15,35
24H TA	5,17	4,90	5,47	3,55	5,52	4,92	5,27	63,99	-36,01	0,81	0,29	16,39	5,48
36H TA	3,84	3,47	4,04	2,77	3,94	3,61	3,61	43,90	-56,10	0,52	0,52	14,33	14,33
48H TA	2,42	2,51	2,80	1,91	2,68	2,46	2,46	29,95	-70,05	0,34	0,34	13,92	13,92
72H TA	0,38	0,96	0,46	1,10	1,54	0,89	0,89	10,79	-89,21	0,48	0,48	53,90	53,90
96H TA	< LD	< LD	0,37	0,42	0,28	0,21	0,21	2,60	-97,40	0,20	0,20	94,25	94,25
1H AL	8,82	7,15	7,87	9,25	6,44	7,91	7,91	96,09	-3,91	1,16	1,16	14,65	14,65
2H AL	8,80	7,12	6,74	9,30	5,98	7,59	7,59	92,22	-7,78	1,41	1,41	18,55	18,55
3H AL	8,32	7,44	7,30	8,23	5,62	7,38	7,38	89,72	-10,28	1,09	1,09	14,71	14,71
4H AL	8,03	7,25	7,36	8,26	5,13	7,21	7,73	93,89	-6,11	1,24	0,50	17,17	6,42
6H AL	7,63	6,80	6,97	7,88	5,23	6,90	6,90	83,88	-16,12	1,04	1,04	15,02	15,02
8H AL	7,51	6,42	5,96	5,84	4,43	6,03	6,03	73,31	-26,69	1,11	1,11	18,43	18,43
10H AL	6,72	6,14	7,36	4,99	7,39	6,52	6,52	79,24	-20,76	1,00	1,00	15,31	15,31
12H AL	6,86	6,57	7,64	5,21	7,13	6,68	6,68	81,21	-18,79	0,91	0,91	13,65	13,65
24H AL	4,18	4,03	4,65	3,09	4,47	4,08	4,08	49,64	-50,36	0,61	0,61	14,84	14,84
36H AL	2,82	2,53	2,95	1,58	2,89	2,55	2,80	34,00	-66,00	0,57	0,19	22,23	6,65
48H AL	1,64	1,69	2,04	1,23	1,84	1,69	1,69	20,52	-79,48	0,30	0,30	17,75	17,75
72H AL	0,25	0,42	0,37	0,80	0,21	0,41	0,31	3,80	-96,20	0,23	0,10	57,12	31,61
96H AL	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	0,00	0,00	0,00	-100,00	-	-	-	-

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
1H 4°C	8,71	7,57	7,50	9,32	6,51	7,92	7,92	96,28	-3,72	1,10	1,10	13,93	13,93
2H 4°C	9,91	7,18	7,41	9,42	6,43	8,07	8,07	98,08	-1,92	1,51	1,51	18,72	18,72
3H 4°C	9,41	7,30	7,15	9,70	6,34	7,98	7,98	96,99	-3,01	1,49	1,49	18,63	18,63
4H 4°C	8,71	7,63	7,90	9,25	6,00	7,90	7,90	95,99	-4,01	1,24	1,24	15,71	15,71
6H 4°C	8,47	7,53	7,37	9,46	5,90	7,75	7,75	94,14	-5,86	1,33	1,33	17,15	17,15
8H 4°C	8,48	6,85	7,29	6,81	5,49	6,98	6,98	84,88	-15,12	1,07	1,07	15,37	15,37
10H 4°C	8,37	7,84	8,83	6,62	8,65	8,06	8,06	97,98	-2,02	0,89	0,89	11,02	11,02
12H 4°C	9,21	8,40	9,79	7,47	9,71	8,92	8,92	108,36	8,36	0,98	0,98	10,99	10,99
24H 4°C	7,34	7,10	7,59	5,91	7,40	7,07	7,36	89,42	-10,58	0,67	0,20	9,49	2,75
36H 4°C	7,56	7,38	8,33	6,01	8,10	7,48	7,48	90,86	-9,14	0,91	0,91	12,12	12,12
48H 4°C	5,85	5,66	6,97	4,43	6,36	5,85	5,85	71,15	-28,85	0,94	0,94	16,13	16,13
72H 4°C	5,45	5,28	6,71	3,52	5,12	5,22	5,22	63,39	-36,61	1,14	1,14	21,81	21,81
96H 4°C	4,10	4,14	4,78	3,09	X	4,03	4,03	48,95	-51,05	0,70	0,70	17,34	17,34

Concentrations dosées (en mg/L) pour **imipénème** basse concentration (LC) à température ambiante (TA), à l'abri de la lumière (AL) et à température réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable ; < LD = Concentration inférieure au seuil de détection

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	21,23	19,09	X	20,81	24,09	21,31	21,31	100,00	0,00	2,07	2,07	9,74	9,74
1H TA	20,45	17,20	X	20,25	20,69	19,65	20,46	96,05	-3,95	1,64	0,22	8,36	1,08
2H TA	19,00	17,87	X	19,17	19,81	18,96	18,96	89,00	-11,00	0,81	0,81	4,26	4,26
3H TA	20,26	16,79	X	19,58	20,89	19,38	19,38	90,96	-9,04	1,81	1,81	9,33	9,33
4H TA	20,14	17,92	X	19,01	19,50	19,14	19,14	89,85	-10,15	0,94	0,94	4,90	4,90
6H TA	20,67	16,31	X	18,10	18,75	18,46	18,46	86,63	-13,37	1,80	1,80	9,75	9,75
8H TA	13,10	14,96	18,91	17,12	17,37	16,29	16,29	76,47	-23,53	2,27	2,27	13,95	13,95
10H TA	12,64	14,92	17,57	18,37	17,22	16,14	16,14	75,78	-24,22	2,34	2,34	14,50	14,50
12H TA	13,31	15,24	18,25	19,64	18,81	17,05	17,05	80,03	-19,97	2,67	2,67	15,66	15,66
24H TA	8,15	9,73	12,60	12,54	12,83	11,17	11,17	52,43	-47,57	2,11	2,11	18,92	18,92
36H TA	7,00	X	11,44	11,81	10,49	10,19	10,19	47,81	-52,19	2,19	2,19	21,55	21,55
48H TA	4,45	X	8,23	8,47	8,68	7,46	8,46	39,71	-60,29	2,01	0,23	27,00	2,66
72H TA	2,71	X	4,77	5,64	5,17	4,57	4,57	21,46	-78,54	1,29	1,29	28,25	28,25
96H TA	1,35	X	2,66	3,21	0,19	1,85	1,85	8,70	-91,30	1,36	1,36	73,17	73,17
1H AL	20,57	18,12	X	21,46	24,22	21,09	21,09	99,00	-1,00	2,52	2,52	11,94	11,94
2H AL	20,07	17,68	X	18,47	20,17	19,10	19,10	89,64	-10,36	1,22	1,22	6,41	6,41
3H AL	19,53	17,34	X	18,65	19,33	18,71	18,71	87,83	-12,17	0,99	0,99	5,29	5,29
4H AL	19,84	16,86	X	18,16	19,67	18,63	18,63	87,46	-12,54	1,40	1,40	7,53	7,53
6H AL	18,23	15,44	X	16,99	18,77	17,36	17,36	81,47	-18,53	1,48	1,48	8,52	8,52
8H AL	11,91	14,93	17,45	16,02	16,89	15,44	15,44	72,47	-27,53	2,19	2,19	14,19	14,19
10H AL	11,49	14,19	16,74	17,99	16,74	15,43	15,43	72,42	-27,58	2,60	2,60	16,85	16,85
12H AL	11,95	15,18	16,86	18,95	17,78	16,14	16,14	75,78	-24,22	2,72	2,72	16,84	16,84
24H AL	7,02	8,16	10,58	12,22	11,35	9,87	9,87	46,31	-53,69	2,19	2,19	22,24	22,24
36H AL	5,02	X	8,41	9,40	8,86	7,92	8,89	41,73	-58,27	1,98	0,50	24,95	5,58
48H AL	3,40	X	5,92	6,66	6,58	5,64	6,39	29,98	-70,02	1,53	0,41	27,12	6,36
72H AL	1,57	X	3,05	3,64	3,51	2,94	2,94	13,81	-86,19	0,95	0,95	32,26	32,26
96H AL	0,64	X	< LD	< LD	< LD	0,16	0,16	0,75	-99,25	0,32	0,32	200,00	200,00

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
1H 4°C	20,75	18,60	X	19,82	21,08	20,06	20,06	94,17	-5,83	1,11	1,11	5,54	5,54
2H 4°C	20,66	17,69	X	19,21	24,82	20,60	20,60	96,67	-3,33	3,07	3,07	14,89	14,89
3H 4°C	22,84	17,64	X	19,87	20,75	20,28	20,28	95,17	-4,83	2,15	2,15	10,62	10,62
4H 4°C	21,27	18,55	X	20,56	23,87	21,06	21,06	98,86	-1,14	2,20	2,20	10,43	10,43
6H 4°C	20,34	17,20	20,11	18,60	23,84	20,02	20,02	93,96	-6,04	2,48	2,48	12,41	12,41
8H 4°C	14,68	16,80	19,01	18,39	19,65	17,71	17,71	83,11	-16,89	2,00	2,00	11,27	11,27
10H 4°C	15,71	17,15	19,76	21,65	19,35	18,72	18,72	87,89	-12,11	2,32	2,32	12,41	12,41
12H 4°C	17,24	20,50	21,88	24,07	22,15	21,17	21,17	99,36	-0,64	2,54	2,54	11,99	11,99
24H 4°C	11,91	X	18,63	18,59	17,57	16,68	18,26	85,72	-14,28	3,21	0,60	19,28	3,29
36H 4°C	13,89	X	18,94	19,92	19,32	18,02	19,39	91,03	-8,97	2,78	0,49	15,44	2,55
48H 4°C	10,69	X	15,64	19,30	15,29	15,23	15,23	71,49	-28,51	3,53	3,53	23,17	23,17
72H 4°C	9,18	X	13,65	13,62	13,76	12,55	13,68	64,19	-35,81	2,25	0,07	17,92	0,54
96H 4°C	9,64	X	15,07	13,36	X	12,69	12,69	59,56	-40,44	2,78	2,78	21,88	21,88

Concentrations dosées (en mg/L) pour **imipénème** haute concentration (HC) à température ambiante (TA), à l'abri de la lumière (AL) et à température réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable ; < LD = Concentration inférieure au seuil de détection

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	4,90	4,72	4,47	5,25	3,92	4,65	4,65	100,00	0,00	0,50	0,50	10,71	10,71
1H TA	4,91	4,86	4,48	5,09	3,84	4,64	4,64	99,66	-0,34	0,50	0,50	10,73	10,73
2H TA	4,83	4,69	4,30	4,72	3,94	4,50	4,50	96,65	-3,35	0,37	0,37	8,22	8,22
3H TA	4,48	4,53	4,70	4,69	3,89	4,46	4,60	98,88	-1,12	0,33	0,11	7,45	2,43
4H TA	4,92	4,48	4,46	5,13	3,83	4,56	4,56	98,11	-1,89	0,50	0,50	10,98	10,98
6H TA	5,30	4,28	4,46	4,61	3,84	4,50	4,50	96,69	-3,31	0,53	0,53	11,86	11,86
8H TA	4,47	4,47	4,25	3,71	3,88	4,16	4,16	89,34	-10,66	0,35	0,35	8,34	8,34
10H TA	4,68	4,28	4,48	3,74	4,36	4,31	4,31	92,61	-7,39	0,35	0,35	8,16	8,16
12H TA	4,92	4,66	5,25	4,10	4,91	4,77	4,77	102,49	2,49	0,43	0,43	8,98	8,98
24H TA	3,97	3,57	3,98	3,05	3,81	3,68	3,68	79,02	-20,98	0,39	0,39	10,54	10,54
36H TA	4,02	3,67	3,95	3,33	3,94	3,78	3,78	81,30	-18,70	0,29	0,29	7,56	7,56
48H TA	3,18	2,95	3,09	2,70	3,19	3,02	3,02	64,96	-35,04	0,20	0,20	6,75	6,75
72H TA	2,48	2,53	2,50	2,42	3,15	2,62	2,48	53,36	-46,64	0,30	0,05	11,51	1,87
96H TA	1,38	1,35	2,48	1,94	2,31	1,89	1,89	40,67	-59,33	0,52	0,52	27,45	27,45
1H AL	5,02	4,46	4,64	4,67	4,06	4,57	4,57	98,24	-1,76	0,35	0,35	7,66	7,66
2H AL	4,84	4,67	4,20	4,90	3,78	4,48	4,48	96,26	-3,74	0,48	0,48	10,65	10,65
3H AL	4,98	4,70	4,60	4,54	3,81	4,53	4,53	97,29	-2,71	0,43	0,43	9,60	9,60
4H AL	4,94	4,45	4,64	4,38	3,73	4,43	4,43	95,18	-4,82	0,45	0,45	10,08	10,08
6H AL	4,81	4,28	4,42	4,49	3,88	4,38	4,38	94,07	-5,93	0,34	0,34	7,74	7,74
8H AL	4,83	4,23	4,27	3,59	3,71	4,13	4,13	88,69	-11,31	0,50	0,50	12,04	12,04
10H AL	4,31	4,12	4,73	3,70	4,60	4,29	4,29	92,26	-7,74	0,41	0,41	9,51	9,51
12H AL	4,91	4,43	5,09	3,83	4,82	4,62	4,62	99,23	-0,77	0,50	0,50	10,86	10,86
24H AL	3,64	3,37	3,52	2,97	3,58	3,42	3,42	73,43	-26,57	0,27	0,27	7,87	7,87
36H AL	3,71	3,22	3,55	2,57	3,76	3,36	3,36	72,27	-27,73	0,49	0,49	14,59	14,59
48H AL	2,85	2,55	3,01	2,37	3,00	2,76	2,76	59,24	-40,76	0,28	0,28	10,33	10,33
72H AL	2,33	2,00	2,31	2,14	2,10	2,18	2,18	46,78	-53,22	0,14	0,14	6,49	6,49
96H AL	0,57	0,37	0,61	0,71	0,50	0,55	0,55	11,87	-88,13	0,13	0,13	23,00	23,00

LC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
1H 4°C	4,72	4,74	4,50	4,84	3,90	4,54	4,54	97,59	-2,41	0,38	0,38	8,34	8,34
2H 4°C	4,97	4,48	4,41	4,95	3,95	4,55	4,55	97,85	-2,15	0,42	0,42	9,33	9,33
3H 4°C	5,40	4,34	4,38	5,03	3,92	4,61	4,61	99,18	-0,82	0,59	0,59	12,83	12,83
4H 4°C	4,79	4,61	4,75	4,59	3,83	4,51	4,69	100,71	0,71	0,39	0,10	8,68	2,13
6H 4°C	4,74	4,58	4,56	5,06	3,85	4,56	4,56	97,98	-2,02	0,44	0,44	9,73	9,73
8H 4°C	4,81	4,44	4,63	4,08	3,93	4,38	4,38	94,11	-5,89	0,37	0,37	8,42	8,42
10H 4°C	4,75	4,72	4,87	3,93	4,60	4,57	4,74	101,78	1,78	0,37	0,11	8,15	2,34
12H 4°C	5,42	5,08	5,69	4,48	5,56	5,25	5,25	112,77	12,77	0,48	0,48	9,24	9,24
24H 4°C	4,33	4,32	4,33	3,61	4,03	4,12	4,12	88,65	-11,35	0,31	0,31	7,63	7,63
36H 4°C	4,86	4,95	5,21	4,29	5,14	4,89	4,89	105,12	5,12	0,36	0,36	7,44	7,44
48H 4°C	4,29	3,78	4,19	3,56	4,11	3,99	3,99	85,68	-14,32	0,31	0,31	7,66	7,66
72H 4°C	4,80	4,03	4,58	3,70	4,25	4,27	4,27	91,83	-8,17	0,44	0,44	10,20	10,20
96H 4°C	4,10	3,69	4,20	3,31	X	3,83	3,83	82,22	-17,78	0,41	0,41	10,67	10,67

Concentrations dosées (en mg/L) pour **méropénème** basse concentration (LC) à température ambiante (TA), à l'abri de la lumière (AL) et à température réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
T0	15,57	15,16	X	17,04	15,54	15,83	15,42	100,00	0,00	0,83	0,23	5,24	1,48
1H TA	14,73	15,11	X	16,79	16,35	15,75	15,75	102,09	2,09	0,98	0,98	6,24	6,24
2H TA	13,68	15,18	X	15,66	15,32	14,96	14,96	97,00	-3,00	0,88	0,88	5,86	5,86
3H TA	14,78	14,56	X	15,96	16,48	15,45	15,45	100,14	0,14	0,92	0,92	5,98	5,98
4H TA	14,30	15,79	X	16,57	15,32	15,50	15,50	100,46	0,46	0,95	0,95	6,12	6,12
6H TA	14,65	15,25	X	15,70	15,20	15,20	15,20	98,55	-1,45	0,43	0,43	2,83	2,83
8H TA	14,42	14,10	16,18	16,22	15,35	15,25	15,25	98,90	-1,10	0,98	0,98	6,41	6,41
10H TA	14,91	14,30	15,18	15,30	15,07	14,95	14,95	96,94	-3,06	0,39	0,39	2,62	2,62
12H TA	15,10	15,21	16,81	15,86	15,48	15,69	15,69	101,74	1,74	0,69	0,69	4,40	4,40
24H TA	10,59	11,67	12,28	12,11	11,12	11,55	11,55	74,91	-25,09	0,70	0,70	6,07	6,07
36H TA	12,08	X	14,15	13,23	11,55	12,75	12,75	82,68	-17,32	1,17	1,17	9,14	9,14
48H TA	8,71	X	11,21	10,72	9,86	10,13	10,13	65,65	-34,35	1,10	1,10	10,82	10,82
72H TA	8,20	X	9,71	9,51	8,07	8,87	8,87	57,53	-42,47	0,86	0,86	9,66	9,66
96H TA	6,82	X	8,35	8,50	3,83	6,88	6,88	44,58	-55,42	2,17	2,17	31,52	31,52
1H AL	15,03	14,78	X	16,59	16,72	15,78	15,78	102,31	2,31	1,02	1,02	6,44	6,44
2H AL	15,30	15,22	X	15,70	15,55	15,44	15,44	100,12	0,12	0,22	0,22	1,44	1,44
3H AL	14,56	15,10	X	16,26	15,00	15,23	15,23	98,75	-1,25	0,73	0,73	4,76	4,76
4H AL	15,05	15,24	X	15,38	15,42	15,27	15,27	99,02	-0,98	0,17	0,17	1,09	1,09
6H AL	13,98	14,54	X	16,18	15,85	15,14	15,14	98,15	-1,85	1,05	1,05	6,92	6,92
8H AL	13,67	14,13	15,48	15,63	13,32	14,45	14,45	93,66	-6,34	1,05	1,05	7,29	7,29
10H AL	13,27	14,01	15,26	15,28	15,72	14,71	14,71	95,36	-4,64	1,03	1,03	6,98	6,98
12H AL	14,60	15,17	16,33	16,09	14,16	15,27	15,27	99,01	-0,99	0,93	0,93	6,11	6,11
24H AL	10,21	10,45	11,70	12,45	10,78	11,12	11,12	72,09	-27,91	0,94	0,94	8,41	8,41
36H AL	10,55	X	11,76	12,48	11,03	11,46	11,46	74,27	-25,73	0,85	0,85	7,38	7,38
48H AL	8,04	X	9,68	9,59	8,68	9,00	9,00	58,34	-41,66	0,78	0,78	8,69	8,69
72H AL	6,60	X	8,38	8,35	7,25	7,65	7,65	49,57	-50,43	0,87	0,87	11,42	11,42
96H AL	1,60	X	2,37	2,96	2,31	2,31	2,31	14,98	-85,02	0,56	0,56	24,11	24,11

HC	Répliquat 1	Répliquat 2	Répliquat 3	Répliquat 4	Répliquat 5	Moyenne	Moyenne corrigée	%	Écart en %	σ	σ corrigé	CV	CV corrigé
1H 4°C	14,59	15,56	X	15,95	15,53	15,41	15,41	99,90	-0,10	0,58	0,58	3,75	3,75
2H 4°C	15,21	14,84	X	15,78	16,80	15,66	15,66	101,52	1,52	0,85	0,85	5,46	5,46
3H 4°C	14,97	14,79	X	16,16	16,14	15,52	15,52	100,59	0,59	0,74	0,74	4,75	4,75
4H 4°C	15,52	15,16	X	17,47	16,12	16,07	16,07	104,18	4,18	1,02	1,02	6,32	6,32
6H 4°C	15,10	14,73	15,91	15,94	15,46	15,43	15,43	100,03	0,03	0,52	0,52	3,38	3,38
8H 4°C	15,03	14,70	15,50	16,14	15,14	15,30	15,30	99,21	-0,79	0,55	0,55	3,59	3,59
10H 4°C	16,01	15,15	16,11	16,43	16,08	15,96	16,16	104,76	4,76	0,48	0,19	3,00	1,15
12H 4°C	17,16	17,04	16,79	17,57	16,15	16,94	16,94	109,85	9,85	0,52	0,52	3,10	3,10
24H 4°C	11,69	X	14,29	13,83	12,51	13,08	13,08	84,81	-15,19	1,19	1,19	9,14	9,14
36H 4°C	15,09	X	16,84	16,36	16,26	16,14	16,14	104,63	4,63	0,74	0,74	4,60	4,60
48H 4°C	12,11	X	14,04	14,47	11,69	13,08	13,08	84,79	-15,21	1,38	1,38	10,56	10,56
72H 4°C	11,22	X	13,37	12,80	11,52	12,23	12,23	79,28	-20,72	1,02	1,02	8,38	8,38
96H 4°C	17,65	X	20,16	18,17	X	18,66	18,66	120,99	20,99	1,32	1,32	7,10	7,10

Concentrations dosées (en mg/L) pour **méropénème** haute concentration (HC) à température ambiante (TA), à l'abri de la lumière (AL) et à température réfrigérée (4°C).

■ = Valeur exclue par test de Dixon ($\alpha=0,05$) ; ■ = Écart > 15% (instabilité) ; X = échantillon inexploitable

Bibliographie

1. Hider-Mlynarz, K., et al. « La consommation des antibiotiques en France de 2000 à 2020 ». Rapport Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), juillet 2023, 46 p.
2. Cavalié, P., et al. « Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2010 - 2020 ». Saint-Maurice : Santé publique France, novembre 2021, 8 p.
3. Zhanel, G. G., et al. « Comparative Review of the Carbapenems ». *Drugs*, vol. 67, n° 7, 2007, p. 1027-52. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767070-00006>.
4. Cavallo, J. D., et al. « Bêtalactamines ». *EMC - Maladies Infectieuses*, vol. 1, n° 3, août 2004, p. 129-202. <https://doi.org/10.1016/j.emcmi.2004.03.003>.
5. Lima, L. M., et al. « β -Lactam Antibiotics: An Overview from a Medicinal Chemistry Perspective ». *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 208, décembre 2020, p. 112829. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>.
6. Jehl, F., et al. « L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? ». *Journal des Anti-infectieux*, vol. 17, n° 4, décembre 2015, p. 125-39. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2015.08.003>.
7. Lepeule, R. « Le point sur les i, l'ancien, le nouveau, quelles conséquences pour le clinicien ? ». Bordeaux : 17^{ème} journée des référents en antibiothérapie (des établissements de santé), 15 juin 2022.
8. Société Française de Microbiologie. « Comité de l'Antibiogramme de la Société française de Microbiologie (CA-SFM). Recommandations 2023 ». CA-SFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed, juin 2023, 177 p.
9. Kahlmeter, G., et al. « EUCAST reference MIC and zone diameter distributions and ECOFFs ». EUCAST. Séminaire en ligne, 7 décembre 2020.
10. Kahlmeter, G. et le comité de pilotage de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). « Redefining susceptibility testing categories S, I and R ». Présentation EUCAST, 2019.
11. McKinnon, P. S., et al. « Evaluation of Area under the Inhibitory Curve (AUC) and Time above the Minimum Inhibitory Concentration (T>MIC) as Predictors of Outcome for Cefepime and Ceftazidime in Serious Bacterial Infections ». *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 31, n° 4, avril 2008, p. 345-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009>.
12. Duszynska, W., et al. « Continuous Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia: A Pilot Study on Efficacy and Costs ». *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 39, n° 2, février 2012, p. 153-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.10.011>.
13. Tam, V. H. « Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 50, n° 3, septembre 2002, p. 425-28. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf130>.
14. Matusik, E., et al. « Modifications pharmacocinétiques et optimisation pharmacocinétique/pharmacodynamique des bêta-lactamines en réanimation ». *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 79, n° 4, juillet 2021, p. 346-60. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.11.011>.
15. Winstead, E. M., et al. « Evaluation of an Alternative Extended-Infusion Piperacillin–Tazobactam Dosing Strategy for the Treatment of Gram-Negative Infections ». *International Journal of Clinical Pharmacy*, vol. 38, n° 5, octobre 2016, p. 1087-93. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0334-1>.
16. Lal, A., et al. « Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis ». *Infection & Chemotherapy*, vol. 48, n° 2, 2016, p. 81. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.2.81>.
17. Dulhunty, J. M., et al. « Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial ». *Clinical Infectious Diseases*, vol. 56, n° 2, janvier 2013, p. 236-44. <https://doi.org/10.1093/cid/cis856>.

18. Abdul-Aziz, M. H., et al. « Is Prolonged Infusion of Piperacillin/Tazobactam and Meropenem in Critically Ill Patients Associated with Improved Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Patient Outcomes? An Observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients (DALI) Cohort ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 71, n° 1, janvier 2016, p. 196-207. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv288>.
19. Société Française de Microbiologie. « Annexe 7. Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM ». CA-SFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed, juin 2023, p.164-177.
20. Diamantis, S., et al. « Terms of Use of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy ». *Infectious Diseases Now*, vol. 51, n° 1, février 2021, p. 14-38. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.004>.
21. Jehl, F., et al. « Perfusion Continue Des Bêtalactamines : Intérêts, Inconvénients, Modalités Pratiques ». *Réanimation*, vol. 18, n° 4, juin 2009, p. 343-52. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.03.009>.
22. Omédit Centre-Val de Loire. « Guide de reconstitution et d'administration des principaux anti-infectieux injectables ». Omédit Centre-Val de Loire, août 2017, 35 p.
23. Bourget, P., et al. « How To Minimize Toxic Exposure to Pyridine during Continuous Infusion of Ceftazidime in Patients with Cystic Fibrosis? ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 58, n° 5, mai 2014, p. 2849-55. <https://doi.org/10.1128/AAC.02637-13>.
24. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). « Pyridine. Fiche toxicologique n°85 ». Base de données fiches toxicologiques INRS, novembre 2023, 9 p.
25. Mabilat, C., et al. « Improving Antimicrobial Stewardship with Penicillin Allergy Testing: A Review of Current Practices and Unmet Needs ». *JAC-Antimicrobial Resistance*, vol. 4, n° 6, novembre 2022, p. dlac116. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac116>.
26. Chiron, A., et al. « Réactivité croisée aux céphalosporines de 2e et 3e génération chez des patients allergiques vrais à la pénicilline ». *Revue Française d'Allergologie*, vol. 59, n° 3, avril 2019, p. 273. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.02.101>.
27. Picard, M., et al. « Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, vol. 7, n° 8, novembre 2019, p. 2722-2738.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.038>.
28. Huwyler, T., et al. « Cefepime Plasma Concentrations and Clinical Toxicity: A Retrospective Cohort Study ». *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 23, n° 7, juillet 2017, p. 454-59. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.005>.
29. Quinton, M-C., et al. « Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 61, n° 9, septembre 2017, p. e00654-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00654-17>.
30. Beumier, M., et al. « Elevated β -Lactam Concentrations Associated with Neurological Deterioration in ICU Septic Patients ». *Minerva Anestesiologica*, vol. 81, n° 5, mai 2015, p. 497-506.
31. Imani, S., et al. « Too Much of a Good Thing: A Retrospective Study of β -Lactam Concentration-Toxicity Relationships ». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, n° 10, octobre 2017, p. 2891-97. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>.
32. Schliamser, S. E., et al. « Neurotoxicity of β -Lactam Antibiotics: Predisposing Factors and Pathogenesis ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 27, n° 4, 1991, p. 405-25. <https://doi.org/10.1093/jac/27.4.405>.
33. Sugimoto, M., et al. « Evidence for the Involvement of GABAA Receptor Blockade in Convulsions Induced by Cephalosporins ». *Neuropharmacology*, vol. 45, n° 3, septembre 2003, p. 304-14. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00188-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00188-6).
34. Lamoth, F., et al. « High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 54, n° 10, octobre 2010, p. 4360-67. <https://doi.org/10.1128/AAC.01595-08>.

35. Cerba, Y., et al. « Cristalluries sous amoxicilline : intérêt du monitoring des concentrations plasmatiques résiduelles ». *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 17, n° 6, octobre 2021, p. 428-33. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.01.005>.
36. Comité technique de pharmacovigilance. « Amoxicilline IV et risque de cristallurie et d'atteinte rénale ». Rapport d'expertise Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), février 2018, 56 p.
37. Guilhaumou, R., et al. « Optimization of the Treatment with Beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients—Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR) ». *Critical Care*, vol. 23, n° 1, décembre 2019, p. 104. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9>.
38. Bush, K. « Past and Present Perspectives on β -Lactamases ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 62, n° 10, octobre 2018, p. e01076-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>.
39. Tooke, C. L., et al. « β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century ». *Journal of Molecular Biology*, vol. 431, n° 18, août 2019, p. 3472-500. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>.
40. Zhanel, G. G., et al. « Imipenem–Relebactam and Meropenem–Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations ». *Drugs*, vol. 78, n° 1, janvier 2018, p. 65-98. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0851-9>.
41. Ali Brandemeyer, O., et al. « Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissements de santé. Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2022 ». Saint-Maurice : Santé publique France, novembre 2023, 9 p.
42. Aslam, B., et al. « Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 11, novembre 2021, p. 771510. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.771510>.
43. Shmais, M., et al. « Proactive versus Reactive Therapeutic Drug Monitoring: Why, When, and How? » *Inflammatory Intestinal Diseases*, vol. 7, n° 1, 2022, p. 50-58. <https://doi.org/10.1159/000518755>.
44. Mehrotra, R., et al. « Antibiotic Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Critical Illness ». *Intensive Care Medicine*, vol. 30, n° 12, décembre 2004, p. 2145-56. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2428-9>.
45. Mohr, J. F., et al. « Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling Can Help Guide Targeted Antimicrobial Therapy for Nosocomial Gram-Negative Infections in Critically Ill Patients ». *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 48, n° 2, février 2004, p. 125-30. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2003.09.010>.
46. Uldemolins, M., et al. « The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients »: *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 50, n° 2, février 2011, p. 99-110. <https://doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>.
47. Roberts, J. A., et al. « DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? » *Clinical Infectious Diseases*, vol. 58, n° 8, avril 2014, p. 1072-83. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu027>.
48. Schmid, S., et al. « Interprofessional Therapeutic Drug Monitoring of Carbapenems Improves ICU Care and Guideline Adherence in Acute-on-Chronic Liver Failure ». *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, vol. 12, n° 12, décembre 2023, p. 1730. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121730>.
49. Abdulla, A., et al. « Failure of Target Attainment of Beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients and Associated Risk Factors: A Two-Center Prospective Study (EXPAT) ». *Critical Care (London, England)*, vol. 24, n° 1, septembre 2020, p. 558. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03272-z>.
50. Al-Shaer, M. H., et al. « Early Therapeutic Monitoring of β -Lactams and Associated Therapy Outcomes in Critically Ill Patients ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 75, n° 12, décembre 2020, p. 3644-51. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa359>.

51. World Health Organization. « Global report on infection prevention and control ». Geneva : World Health Organization, mai 2022, 148 p.
52. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). « Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-Raisin, France, résultats 2016 ». Saint-Maurice : Santé publique France, mars 2018, 69 p.
53. Haute Autorité de Santé (HAS). « Certification des établissements de santé pour la qualité des soins ». Manuel HAS, septembre 2023, 327 p.
54. Code de la Santé Publique, article L6211-2 (version en vigueur depuis le 16 janvier 2010).
55. Carlier, M., et al. « Exploration of the pre-analytical stability of β -lactam antibiotics in plasma and blood – implications for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 53, n° 9, janvier 2015. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0833>.
56. Bahmany, S., et al. « Stability of 10 Beta-Lactam Antibiotics in Human Plasma at Different Storage Conditions ». *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 45, n° 5, octobre 2023, p. 606-15. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001100>.
57. Brenkman, M., et al. « In Vitro Stability Study of 10 Beta-Lactam Antibiotics in Human Plasma Samples ». *Fundamental & Clinical Pharmacology*, novembre 2023. <https://doi.org/10.1111/fcp.12969>.
58. Gordien, J-B., et al. « Determination of Free Ertapenem in Plasma and Bronchoalveolar Lavage by High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection ». *Journal of Chromatography B*, vol. 830, n° 2, janvier 2006, p. 218-23. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.10.037>.
59. Pea, F., et al. « A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is There Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? » *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 121, n° 4, octobre 2017, p. 303-08. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12797>.
60. Rao, G. G., et al. « Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics ». *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 42, n° 1, février 2020, p. 83-92. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000710>.
61. Fage, D., et al. « Simultaneous Determination of 8 Beta-Lactams and Linezolid by an Ultra-Performance Liquid Chromatography Method with UV Detection and Cross-Validation with a Commercial Immunoassay for the Quantification of Linezolid ». *Talanta*, vol. 221, janvier 2021, p. 121641. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121641>.
62. Taylor, R., et al. « Evaluation of the Stability of Linezolid in Aqueous Solution and Commonly Used Intravenous Fluids ». *Drug Design, Development and Therapy*, vol. Volume 11, juillet 2017, p. 2087-97. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S136335>.
63. Alobaid, A. S., et al. « Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Antimicrobials in Critically Ill Patients: A Structured Review ». *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 47, n° 4, avril 2016, p. 259-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009>.
64. Zander, J., et al. « Effects of Biobanking Conditions on Six Antibiotic Substances in Human Serum Assessed by a Novel Evaluation Protocol ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 54, n° 2, février 2016, p. 265-74. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0325>.
65. Pinder, N., et al. « Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactam Antibiotics – Influence of Sample Stability on the Analysis of Piperacillin, Meropenem, Ceftazidime and Flucloxacillin by HPLC-UV ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 143, septembre 2017, p. 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.037>.
66. D’Cunha, R., et al. « Quantification of Cefepime, Meropenem, Piperacillin, and Tazobactam in Human Plasma Using a Sensitive and Robust Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method, Part 2: Stability Evaluation ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 62, n° 9, septembre 2018, p. e00861-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00861-18>.

67. Mortensen, J. S., et al. « Preanalytical Stability of Piperacillin, Tazobactam, Meropenem, and Ceftazidime in Plasma and Whole Blood Using Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry ». *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 41, n° 4, août 2019, p. 538-43. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000650>.
68. Legrand, T., et al. « Simultaneous Determination of Eight β -Lactam Antibiotics, Amoxicillin, Cefazolin, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cloxacillin, Oxacillin, and Piperacillin, in Human Plasma by Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 60, n° 8, août 2016, p. 4734-42. <https://doi.org/10.1128/AAC.00176-16>.
69. Rehm, S., et al. « HILIC LC-MS/MS Method for the Quantification of Cefepime, Imipenem and Meropenem ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 186, juillet 2020, p. 113289. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113289>.
70. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM). « Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry ». Recommendations FDA, Biopharmaceutics, mai 2018, 44 p.
71. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). « ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis ». Recommendations EMA, Juillet 2022, 45 p.
72. Dixon, W. J. « Processing Data for Outliers ». *Biometrics*, vol. 9, n° 1, mars 1953, p. 74. <https://doi.org/10.2307/3001634>.
73. Rabouan-Guyon, S. « Stability Study of Cefepime in Different Infusion Solutions ». *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 154, n° 2, août 1997, p. 185-90. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00137-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00137-3).
74. Van De Merbel, N., et al. « Stability: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team ». *The AAPS Journal*, vol. 16, n° 3, mai 2014, p. 392-99. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9573-z>.
75. Freisleben, A., et al. « Blood Stability Testing: European Bioanalysis Forum View on Current Challenges for Regulated Bioanalysis ». *Bioanalysis*, vol. 3, n° 12, juin 2011, p. 1333-36. <https://doi.org/10.4155/bio.11.121>.
76. Arzuaga, A., et al. « Quantitation and Stability of Piperacillin and Tazobactam in Plasma and Ultrafiltrate from Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemofiltration by HPLC ». *Biomedical Chromatography*, vol. 19, n° 8, octobre 2005, p. 570-78. <https://doi.org/10.1002/bmc.482>.
77. Garcia-Capdevila, L., et al. « Determination of Imipenem in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography for Pharmacokinetic Studies in Patients ». *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, vol. 692, n° 1, avril 1997, p. 127-32. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(96\)00498-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(96)00498-7).

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) TABARY Pauline

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22014847

N° Thèse : 16

Nom et Prénom : TABARY Pauline

Sujet : Étude de stabilité de 11 bêta-lactamines dans le sang total

Tours, le : 26/06/2026

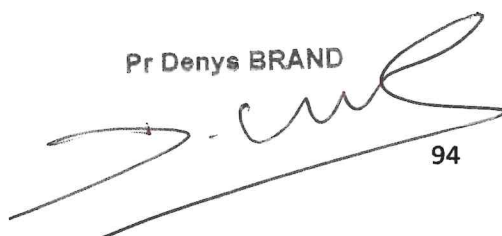
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Olivier Le Tilly
Pharmacien Biologiste
Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie
C.H.R.U. de Tours
2 Bd Tonnelié - 37044 Tours Cedex 9

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



TABARY Pauline

n° 16

Titre de la thèse

Étude de stabilité de 11 bêta-lactamines dans le sang total

Résumé de la thèse

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des bêta-lactamines est recommandé chez les patients de soins critiques. Alors que la stabilité des bêta-lactamines dans plasma ou en solution est largement rapportée, les données de stabilité concernant leur stabilité dans le sang total sont rares bien que cruciales pour déterminer les conditions d'acceptation des prélèvements sanguins. La stabilité dans le sang total de 11 bêta-lactamines (amoxicilline, cloxacilline, oxacilline, pipéracilline, céfazoline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime, ertapénème, imipénème et méropénème) et du linézolide a été évaluée avec cinq répliquats à basse (LC) et haute concentrations (HC), à température ambiante (TA) et 4°C jusqu'à 96h. Des échantillons sanguins vierges ont été surchargés en bêta-lactamines avant centrifugation et stockage à -80°C. La stabilité des carbapénèmes à température ambiante a également été évaluée avec des échantillons conservés à l'abri de la lumière (AL). La stabilité a été établie dès lors que la concentration moyenne était comprise entre 85-115% de la concentration initiale. À température ambiante pipéracilline, céfazoline, ceftazidime et linézolide étaient les plus stables (> 96h) alors qu'amoxicilline, céfotaxime, méropénème, céfépime et imipénème étaient stables 72h, 48h, 12h, 10h et 6h respectivement. À 4°C, amoxicilline, pipéracilline, céfazoline, céfotaxime, ceftazidime et linézolide étaient les plus stables (>96h) alors que céfépime et imipénème conservaient le même profil de stabilité qu'à température ambiante. À 4°C, le méropénème était stable 72h à LC et 12h à HC. Des différences de stabilité étaient également retrouvées entre LC and HC pour (cl)oxacilline (TA: 1h à LC vs 12h à HC; 4°C: 12h à LC vs 96h à HC) et ertapénème (TA: 8h à LC vs 12h à HC; 4°C: 8h à LC vs 72h à HC). La conservation des carbapénèmes à l'abri de la lumière n'apportait pas plus de stabilité. A l'exception de céfépime, ertapénème, oxacilline et imipénème, les stabilités à 4°C étaient d'au moins 12h et étaient toujours supérieures ou égales à celles retrouvées à température ambiante. Les stabilités des bêta-lactamines dans le sang total semblaient plus importantes dans le sang total par rapport au plasma à l'exception de (cl)oxacilline et ertapénème où nous avons trouvé des résultats conflictuels. Nous suggérons que l'équilibre n'était pas atteint pour ces molécules et supposons un défaut d'homogénéisation après la surcharge. En tenant compte de ces résultats, nous recommandons de conserver les prélèvements sanguins à 4°C lors de l'acheminement au laboratoire.

Mots clés significatifs de son contenu, attribués par le candidat en liaison avec la bibliothèque universitaire et les membres du jury :

Jury

Président : Hassan ALLOUCHI, professeur des universités - praticien hospitalier, CHRU Tours

Directeur de thèse : Olivier LE TILLY, assistant hospitalo-universitaire, CHRU Tours

Membres :

Matthieu EVEILLARD, professeur des universités - praticien hospitalier, CHU Angers

David GUILLET, professeur des universités, faculté de pharmacie d'Angers

Stéphanie PROVÔT, praticien hospitalier, CHRU Tours

Faculté de pharmacie de Tours, le 24 avril 2024