

DU d'Antibiothérapie et Chimiothérapie Anti-infectieuse

Pharmacien au sein d'un CRIOAC

Dr Benjamin Valentin

Vendredi 12 Avril 2024

Cas de M.Gélule

Patient admis pour désunion de cicatrice

PTH il y a 10 jours → DAIR → SASM sauvage

TAD

Lovenox® 0,4 ml 1 0 1

Amiodarone 200 mg 1 0 0

Zolpidem 10 mg 1 0 1

Metormine 1000 mg 1 1 1

Januvia® 50 mg 1 0 1

Paracétamol 1000 mg 1 1 1 SB

Oxycontin® LP 10mg matin et soir

Oxynorm® 5mg toutes les 6h SB

Rifampicine 900 m g + Tavanic 750 mg + fungizone 1 CaM/j // 3 mois ?

85 kg, pas d'insuffisance rénale ou hépatique

Interactions médicamenteuses

Rifampicine : traitement anti biofilm de référence sur le staphylocoque

Inducteur puissant, effet d'induction au bout de 10 jours et régresse environ 15 jours après l'arrêt (Cyt P450 : 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, P-gp)

Nombreuses situations problématiques :

- AOD, TSO, neuroleptiques, oxycodone....
- Situation plus incertaine : inh calcique, clopidogrel....

En fonction de l'IM : pas la même décision

- Oxycodone : rotation des opiacés
- Linezolide : effet protecteur de la rifampicine

- Utilisation de la rifabutine pour des infections ostéo-articulaires sur matériel chez des patients sous anticoagulants oraux directs : efficacité, tolérance et suivi thérapeutique; JN1 2024
- Utilisation de la rifabutine plutôt que la rifampicine pour le traitement d'infection sur prothèse articulaire de patient sous traitement substitutif aux opiacés : série de cas et revue de la littérature, en cours de relecture
- Senneville 2010 et Morata 2014

Liste des HUG / DDI predictor / littérature

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	I42	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide fusidique									
acide valproïque									
amiodarone									
amoxiclavate									
atazanavir									
bocaprevir									
bupropion									
cannabidiol									
célocixib									
chardon marie (silibinine)									
chloroquine									
chlorpromazine									
ciclosporine									
cimetidine									
ciprofloxacine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clopidogrel									
cobisistat									
curcuma									
daclatasvir									
darunavir									
dasabuvir									
dasatinib									
delavirdine									
désogestrel									
diltiazem									
diphényldramine									
dipyridamole									
disulfirame									
doxycycline									
dronédarone									
duloxétine									
ecstasy									
efavirenz									
erlotinib									
erythromycine									
esomeprazole									
éthinyloestradiol									
étravirine									
everolimus									
felbamate									
fécécalide									
fluconazole									
fluoxétine									
fluvastatine									
fluvoxamine									
géfinitib									
gestodène									
grapefruit									
orange de Séville									
grazoprevir									
halopéridol									
imatrinib									
indinavir									
irbesartan									
isoniazide									
itraconazole									
kétoconazole									
lansoprazole									
ledipasvir									
lévomépromazine									
lopinavir									
losartan									
luméfantrine									
méthadone									
métoclopramide									
métronidazole									
miconazole									
moclobémide									
modafinil									
netéglinide									
néfazodone									
néfnavir									
nicétidine									
niotinib									
nitrendipine									
norfloxacine									
oméprazole									
oxcarbazépine									
paritaprevir									
paroxétine									
posaconazole									
prasuprel									
prométhazine									
propafénone									
quétapine									
quinidine									
réglisse									
ripivirine									
rispéridone									
ritonavir									
roxithromycine									
saquinavir									
sertraline									
simeprevir									
sorafénib									
sulfaméthoxazole									
terbinafine									
tipranavir									
(avec ritonavir)									
topiramate									
triméthoprim									
velpatasvir									
venlafaxine									
vérapamil									
voriconazole									

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	I42	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
bosentan								
carbamazépine								
cyclophosphamide								
dexaméthasone								
efavirenz								
elvitégravir								
éthanol								
étravirine								
felbamate								
fosfamid								
isoniazide								
lansoprazole								
légumes (chou, brocoli)								
méprobamate								
métamizole								
millepertuis								
modafinil								
névirapine								
oméprazole								
oxcarbazépine								
phénobarbital								
phénytoïne								
ormédone								
rifabutine								
rifampicine								
ritonavir								
tabac (goudrons)								
vinblastine								

Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de: a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples: l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (l signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple: la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de: a) l'importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

AGE
ADULT

SUBSTRATE
OXYCODONE

Fraction metabolized by each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.54	0.2	0	0	0

WARNING!
Some metabolites of this drug are active and contribute to its therapeutic activity. Variation of the parent drug exposure may be compensated in part by variation of the active metabolite(s) exposure in the opposite direction. This drug has a low safety margin. An AUC ratio lower than 0.5 or greater than 2 may require a dosing adaptation or another intervention.

INTERACTOR
RIFAMPICIN 450-600 MG/D

Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
7.7	0	1.22	4.2	1.44

AUC RATIO
 AUC^{EM*} / AUC^{EM} 0.19

Show AUC ratios' Interindividual distribution (5th to 95th percentiles)

SUBSTRATE
RIVAROXABAN

Fraction metabolized by each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.35	0	0	0	0

INTERACTOR
RIFABUTIN 300 MG/D

Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
2.15	0	0.67	4.2	0.03

AUC RATIO
 AUC^{EM*} / AUC^{EM} 0.57

Télésoins pharmaceutiques

Suivi des patients avec des risques potentiels d'IM

-> rifampicine et rifabutine ++

-> iatrogénie

Consultation avec l'infectiologue

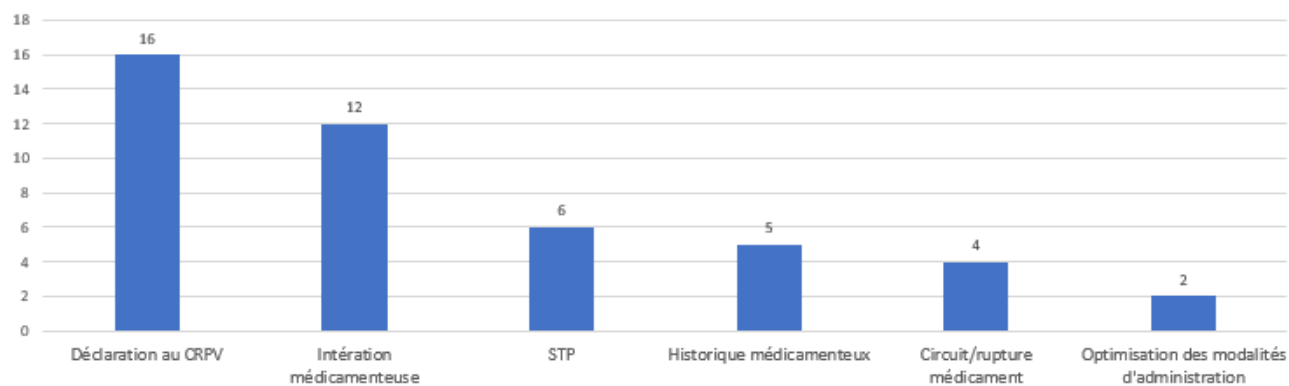
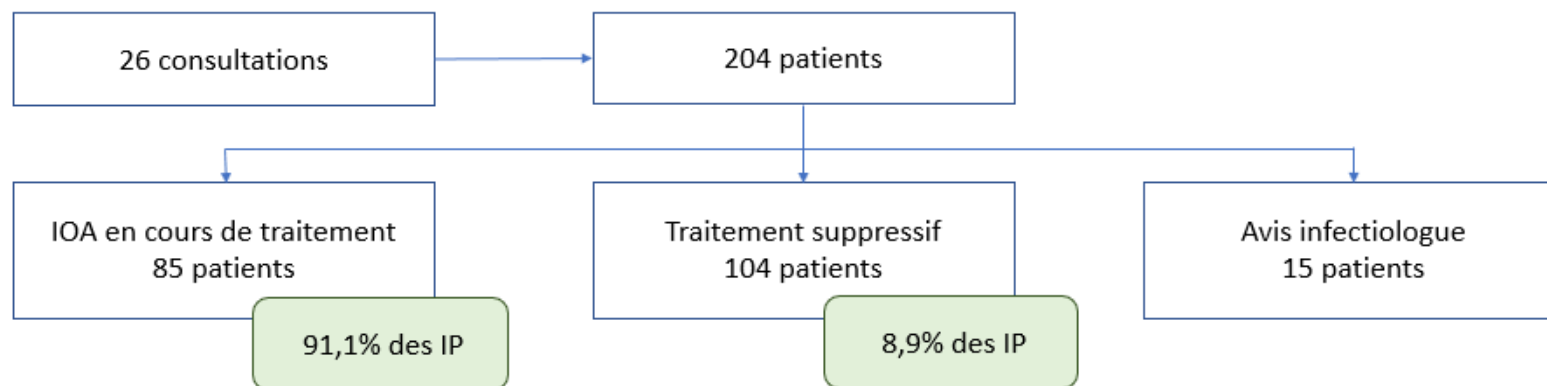
Acculturation à la PEC des IOA

Amélioration des connaissances de l'impact clinique réelle des IM

« Êtes vous d'accord pour qu'il assiste à la consultation » , « Qui assiste à la consultation » , « Nous consultons ensemble »

Consultation avec l'infectiologue

Aout 2022 et Novembre 2023



Pharmacovigilance

[Reaction during dalbavancin infusion: About one case]

[Article in French]

Benjamin Valentin ¹, Julien Dartus ², Teddy Trouillez ², Louise Gaboriau ³, Caroline Loiez ⁴, Hervé Dezèque ², Pascal Odou ⁵, Bertrand Décaudin ⁵, Henri Migaud ⁶, Stéphanie Genay ⁵, Eric Senneville ⁷

Affiliations + expand

PMID: 32723578 DOI: 10.1016/j.therap.2020.06.015

> Therapie. 2024 Apr 2:S0040-5957(24)00040-4. doi: 10.1016/j.therap.2024.03.003.

Online ahead of print.

[Palmar aquagenic keratoderma secondary to treatment of chronic osteitis with tedizolide: A case report]

[Article in French]

Benjamin Valentin ¹, Mikael Tchapanian ², Louise Daran ³, Charlotte Fievet ⁴, Pascal Odou ⁵, Caroline Loiez ⁶, Henri Migaud ⁷, Bertrand Décaudin ⁵, Eric Senneville ⁸

Référence : 190258/LG/SG

Cher Confrère,

Nous répondons à votre question concernant l'une de vos patientes :

Pour rappel, ses principaux antécédents sont marqués par : une hypertension artérielle, un RGO, une diverticulose colique, une arthrose diffuse et une thrombose veineuse profonde (1975). Elle est également porteuse de plusieurs prothèses : hanche droite (2012), genou droit (2013 et 2015), genou gauche (2014). Son traitement habituel au long cours comporte : céliprolol, rilménidine, irbésartan et hydrochlorothiazide.

L'histoire récente est marquée par un sepsis de PTG droite à SERM en juillet 2018 ayant justifié l'instauration de plusieurs antibiothérapies, qui se sont compliquées de plusieurs effets indésirables (cf. déclaration **LL20190421**). Elle a bénéficié dans ce cadre d'une 1^{ère} injection de XYBALDA® (dalbavancine) le 08/02/2019 à la dose de 1,5g (sans effet indésirable) et d'une 2^{ème} injection le 22/02/2019. Après 15 minutes de perfusion, elle a présenté une lombalgie, des céphalées postérieures, un pic tensionnel à 16 et un érythème du visage. La perfusion a été arrêtée et les symptômes ont spontanément régressés en 10-15 minutes. Après enquête, il s'avère que la perfusion a été administrée à un débit d'environ 4,9 mL/min (74 mL en 10-15 minutes) et la dilution a été effectuée dans 250 mL de G5%.

La dalbavancine ayant une demi-vie longue ($T_{1/2 moy} = 372h$), vous nous interrogez sur la responsabilité de la dalbavancine dans la survenue de ces symptômes.

Il existe effectivement des réactions à la perfusion (peu détaillées dans la monographie française) et les céphalées font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés avec ce médicament. Il est recommandé d'administrer la dalbavancine sur 30 minutes. Des rashes cutanés sont également décrits. La monographie américaine rapproche les réactions à la perfusion des symptômes du « red-man syndrome » (effet indésirable bien connu avec la vancomycine) incluant :

Hôpital Calmette - Rez-de-jardin Ouest - Bd du Pr J. Ledercq - 59037 Lille Cedex
Standard C.H.R.U. 03.20.44.59.62 Métro Calmette

flush, urticaire, prurit, rash et douleurs dorsales. A noter que dans le cadre des réactions à la perfusion, on retrouve plutôt des hypotensions (que des pics tensionnels). Nous avons retrouvé peu de données complémentaires dans la littérature et dans la base nationale de pharmacovigilance seulement 3 observations sont enregistrées avec la dalbavancine et aucune ne correspond aux symptômes présentés par votre patiente. Comme vous le savez, la dalbavancine est un glycopeptide relativement récent (2017) et le recul en termes de sécurité est peu important.

Au total, au vu des données retrouvées et de la chronologie des faits, la responsabilité de la dalbavancine dans la survenue de cette probable réaction à la perfusion est probable.

Ce cas sera enregistré dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sous le numéro **LL20190475**.

Nous espérons avoir répondu à votre attente. Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions de recevoir, Cher Confrère, l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Entretien pharmaceutique portant sur les anti-infectieux

Améliorer l'adhésion des patients même si elle semble excellente!

Rappel des messages importants :

Qu'est ce qui doit vous faire appeler votre chirurgien en urgence

Ne pas arrêter votre traitement si vous avez un problème

Où trouver vos médicaments

Comment les prendre en fonction des habitudes de vie

Satisfaction patients ++



Travaux pour le CRIOAC

Rédaction des fiches anti-infectieux / validation par l'infectiologue


RIFAMPICINE

RIFADINE® RIMACTAN® 300 mg gélule,



Ce médicament est un **antibiotique**

Il ne doit pas être interrompu sans avis médical

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

 La rifampicine interagit avec de nombreux médicaments jusqu'à un mois après son arrêt.

Contraceptifs Oraux : Pilules Oestroprogestatives	Diminution de l'efficacité
Anti-vitamines K (AVK) Warfarine COUMADINE® Fluindione PREVICAN® Acénocoumarol SINTROM®	Diminution de l'efficacité Réaliser des INR plus fréquemment
Anticoagulants oraux Dabigatran PRADAXA® Rivaroxaban XARELTO® Apixaban ELIQUIS®	Diminution de l'efficacité
Hormones thyroïdiennes LEVOTHYROX® L-THYROXINE®	Diminution de l'efficacité. Surveillance biologique des hormones thyroïdiennes plus fréquente
Antidépresseurs Sertraline ZOLOFT® Miansérine	Diminution de l'efficacité de ces médicaments
Antiépileptiques Acide valproïque DEPAKINE® Carbamazépine TEGRETOL®	Risque de survenue de crises convulsives Surveillance clinique et biologique pendant le traitement et à l'arrêt
Immunosuppresseurs Ciclosporine NEORAL® Tacrolimus PROGRAF®	Dosage plasmatique pendant le traitement et à l'arrêt du traitement antibiotique

 **Liste non exhaustive :** Avant toutes prises de nouveaux médicaments sur ordonnance, en vente libre, produits naturels (plantes...)
 Signaler la prise de rifampicine à votre médecin et pharmacien

VOTRE POSOLOGIE

..... gélule(s) à mg
.... fois par jour, **à jeun et au moins 30 minutes avant un repas ou 2 heures après**

□ Matin □ Midi □ Soir
Pendant jours
Jusqu'au/...../.....

EFFETS INDÉSIRABLES

Liquides corporels : sueur, salive, larmes, urine et selles : coloration en rouge ou brun orangé, sans danger et réversible à l'arrêt du traitement


Digestifs : diarrhées, nausées, vomissements

Réactions allergiques : syndrome pseudo grippal, urticaires, éruptions cutanées, fièvre

Biologiques : perturbation au niveau du foie du rein et du bilan sanguin

EN CAS D'OUBLI

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la suivante à l'heure habituelle.


Ne pas doubler la dose suivante pour compenser la dose oubliée 

EN CAS DE VOMISSEMENTS

Si vomissements jusqu'à **2 heures** après la prise : ➡ reprendre l'antibiotique
Si vomissements plus de **2 heures** après la prise : ➡ ne pas reprendre l'antibiotique

Pendant la durée de votre traitement, **signaler** la prise de ce traitement à tout professionnel de santé que vous consultez.

PRÉCAUTIONS

Coloration orangée des liquides corporels : Eviter le port de **lentilles de contact** (coloration irréversible) 

Avis médical :

- Si apparition de « **bleus** » ou **petites taches rouges sur la peau**, saignements inexpliqués
- Essoufflement, fatigue, perte d'appétit
- Jaunisse, selles pâles

Efficacité de la **pilule oestro-progestative** peut être diminuée (risque de grossesse)
=> Utilisation d'un **autre moyen contraceptif mécanique (préservatif)** pendant le traitement et jusqu'à **un mois** après l'arrêt

Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse

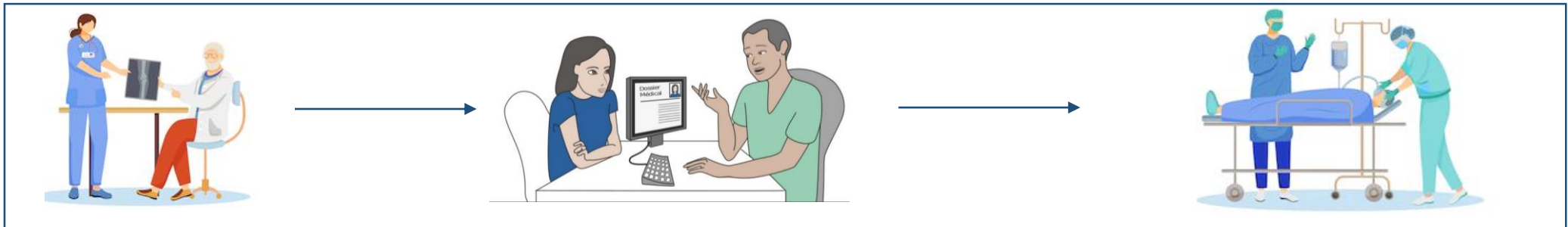
Conciliation médicamenteuse

La Conciliation des traitements médicamenteux est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle. L'usage a également consacré l'expression « conciliation médicamenteuse ».

Lexique SFPC 2021
HAS 2018

▪ Patients programmés

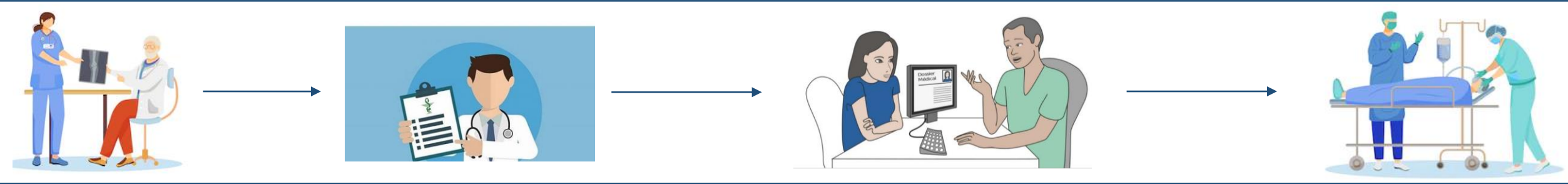
Les patients bénéficient d'une CPA, mais l'exhaustivité peut ne pas être là au vu de la lourdeur des patients et du temps limité de cette consultation.



Environ **50%** des patients présentent au moins une divergence en services d'orthopédie et orthopédie septique

Serandour et al, 2017
Renaudin et al 2020
Tribouillard et al, 2021
Valentin et al 2022

Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse



Etude d'impact des divergences sur les décisions d'une RCP

- Comparaison des divergences entre la conciliation et la prescription médicale puis évaluation de ces divergences par un binôme pharmacien / infectiologue en regard des anti-infectieux couramment prescrits (rifampicine, quinolone, cycline, oxazolidinone...).
- Concerne 39 molécules (amlodipine, venlafaxine, escitalopram, gel larme...)
- Une contre indication est retrouvée pour 12,5% des molécules et une interaction médicamenteuse nécessitant une adaptation des doses / un monitoring / une adaptation du plan de prise est présente pour 38,5% des molécules.

Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse

Consultation pharmacien / anesthésiste

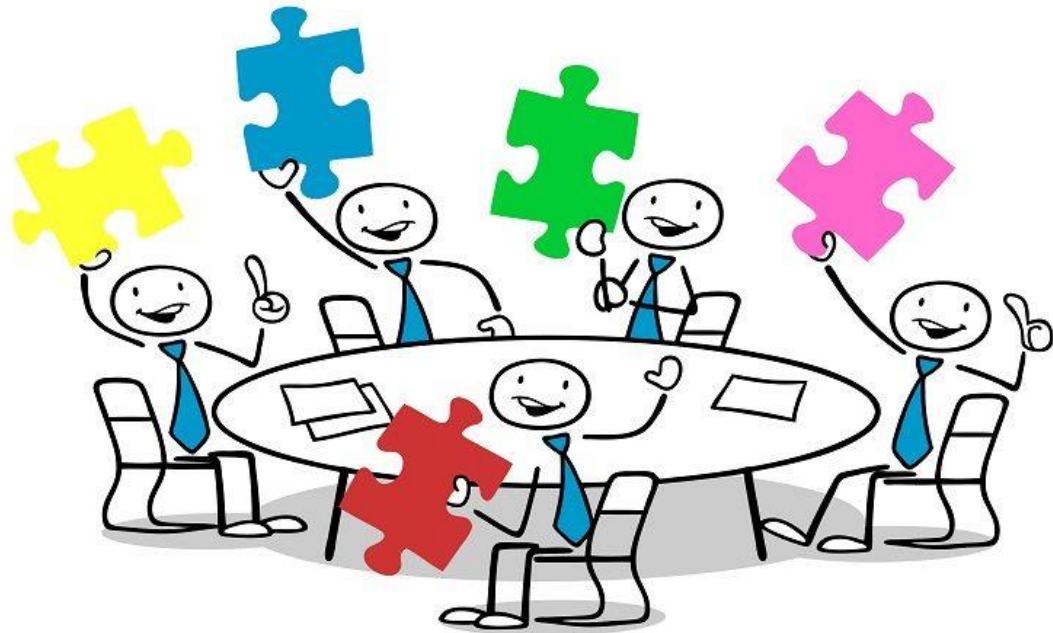
Conciliation médicamenteuse pro active : synthèse exhaustive de tous les traitements du patient

Recherche de l'ensemble des éléments pertinents

- Allergie, d'accord : mais quoi? Quand?
- Historique infectieux
- Situation rare : détection déficit en G6PD en consultation (Anémie sous codéine)

Gain de temps pour anesthésiste, augmentation de la qualité du processus de soins

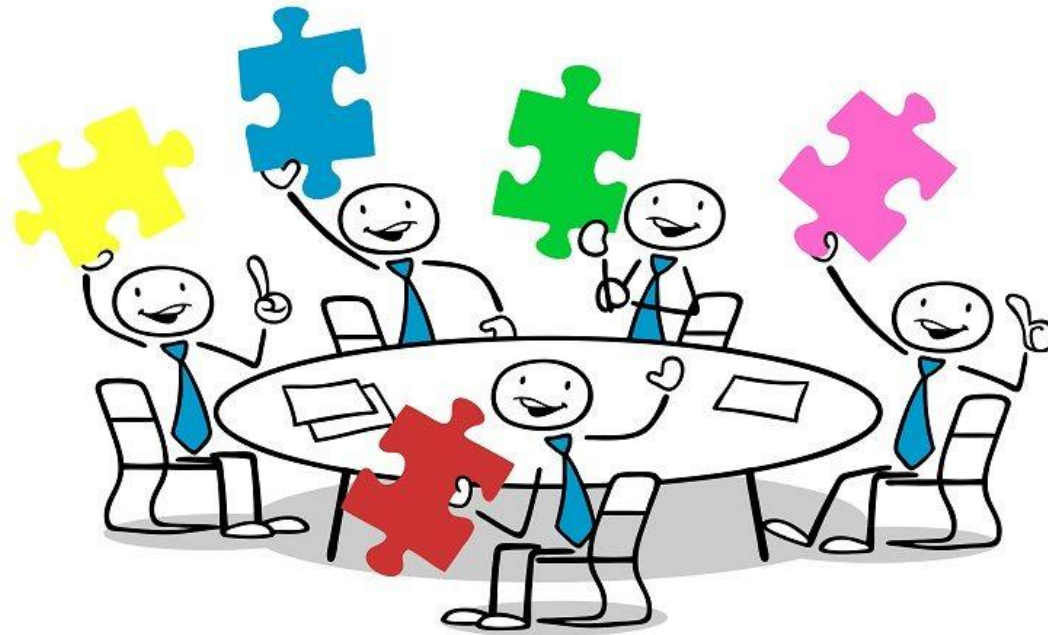
La réunion de concertation pluridisciplinaire



Questions pour le pharmacien

- Présence d'interactions médicamenteuses ?
- Circuit des médicaments ?
- Stabilité et modalité d'administration ?
- Rupture / tension d'approvisionnement ?
- Suivi thérapeutique pharmacologique ?
- Approche médico-économique ?
- Adaptation des galéniques ?
- Adaptation des posologies ?

La réunion de concertation pluridisciplinaire



Comment le pharmacien peut il répondre a toutes ces questions : **l'anticipation!**

Analyse de l'ensemble des prescriptions en amont de la RCP

Hypothèse de l'antibiothérapie en fonction de la stratégie médico-chirurgicale

→ Mise en évidence des contre indications

→ Si utilisation d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique, calcul des variations d'AUC (DDI predictor)

→ Vérification des stocks, tensions/ruptures

→ Utilisation des sites de références (GPR, ATIH, Phast, Ameli....)

Aide sur les travaux de recherches

Registre de bon usage

Registre sur les nouvelles molécules : Dalbavancine, delafloxacin

Etudes rétrospectives

Tedizolide vs linezolid, STP dalbavancine

Réaliser des travaux mono-centriques et multi-centriques sur les pharmaciens et impacts dans les CRIOAC

Action interne, comparaison d'organisation / impact



Intérêt d'un registre de vie réelle pour les molécules innovantes : exemple de la dalbavancine dans les infections ostéo-articulaires complexes

IOA-06

complexes

B.Valentin, PA.Paquet, M.Tobias, A.Leroy, C.Loiez, H.Dezeque, H.Migaud, P.Odou, E.Senneville

Un registre national de vie réelle concernant la dalbavancine (DLB) a été réalisé sur l'année 2019.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'utilisation de la DLB dans notre centre de références des infections ostéo-articulaires complexes en se comparant au registre national.

Matériel et méthode

Nous avons extrait les données du registre nationale de vie réelle de 2019 en France en excluant notre centre (G1) et les avons comparées à notre cohorte interne de 2019-2020 (G2). L'ensemble des données extraites figure dans le tableau ci-dessous. Comparaison statistique selon le teste de Student (IC = 95% ; p = 0,05)

Résultat

	Registre nationale (G1)	Cohorte interne (G2)	p
Nombre de patients	78	37	
Age moyen (ans)	64,1 ± 19,8	60,6 ± 20,7	0,390
sexe ratio H/F	2,5	1,3	0,111
IMC (kg/m ²)	27,3 ± 6,6	28 ± 7,8	0,626
Patients ayant au moins 2 comorbidités	N = 62 (79,5%)	N = 25 (67,6%)	0,012
Pourcentage de staphylocoques résistant à la méticilline	66,70%	56,70%	0,302
Ligne thérapeutique avant utilisation de la DLB	2,7	1,5	0,150
Dose totale de dalbavancine	1g (n=1) ; 1,5g (n=10) ; 2g (n=1) ; 2,5g (n=1) ; 3g (n=47) ; 4,5g (n=10) ; ≥ 6g (n=8)	1,5g (n=3) ; 2g (n=1) ; 2,5g (n=1) ; 3g (n=30) ; ≥ 6g (n=1)	ND
Délai entre 1 ère administration de DLB et la sortie	7,8	10,1	0,434
Proportion d'IOA parmi les utilisations de DLB	53,40%	71,20%	0,026
Motif de recours	ND	ND	ND
ATB IV au long cours	ND	n = 29 (78,40%)	ND
Inobservance	ND	n = 3 (8,10%)	ND
Faciliter la PEC	ND	n = 5 (13,5%)	ND
Avis infectiologue	ND	n = 37 (100%)	ND
Au moins un dosage de la DLB	ND	n = 37 (100%)	ND
Rémission clinique à 6 mois	ND	n = 34 (91,9%)	ND
Effets indésirables	ND	1 red man syndrome / 1 extravasation	ND

Discussion / Conclusion

Notre utilisation de la DLB dans notre centre est similaire aux autres établissement du registre concernant la ligne et les schémas thérapeutiques, hormis celui à 4,5g. Notre utilisation est majoritairement réservée aux IOA dues à des staphylocoques résistant à la méticilline. Nous n'observons pas de différence entre le délai de sortie après la 1ere injection de DLB entre les deux groupes malgré des patients moins comorbides dans notre cohorte. Un avis infectiologue était systématiquement pris et l'utilisation de la DLB limitée aux situations complexes. Au moins un dosage en creux a été effectué pour l'ensemble de nos patient. La rémission clinique à 6 mois est élevée.

La participation et l'exploitation de registre de vie réelle pour les molécules innovantes permet d'évaluer nos pratiques à travers de multiples établissements et de consolider notre utilisation.

Travaux pour le CRIOAC

Formation auprès de l'équipe IDE

- Nouveaux antibiotiques
- Modalités d'administration et dilution
- Changement de protocole
- Circuit médicament

Consultation Pré Anesthésique



Opération



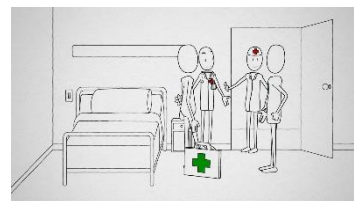
Sortie du patient



Suivi infectio



Admission



Réunion de concertation Pluridisciplinaire



Suivi chirurgical



Conclusion

- Le pharmacien est un facilitateur / liant pour la prise en charge des patients atteints d'infections ostéo-articulaires
- Sa transversalité au sein du parcours patient lui permet d'avoir l'ensemble des informations pertinentes pour sa prise en charge

Merci pour votre attention!