

DU d'Antibiothérapie et Chimiothérapie Anti-infectieuse

Déroulement d'une RCP : exemple des CRIOA

Rôle du pharmacien

Pr Eric Senneville

Dr Benjamin Valentin

La Pharmacie clinique

Début timide en 1950 aux USA, 1970 en France

Essor depuis une dizaine d'années

Retex Avril 2011

Reconnaissance des activités de pharmacie clinique en 2019

- analyse, expertise, avis, entretiens...

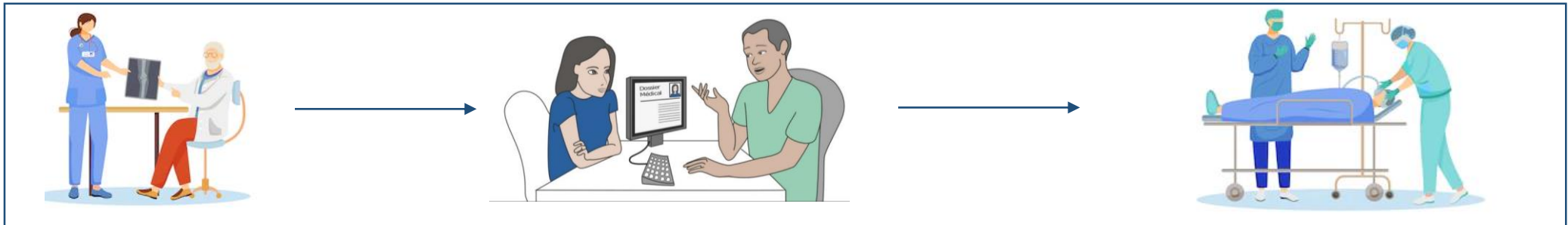
Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019

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



Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse

▪ 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

Valentin et al 2022

Ajout d'un pharmacien en amont de la CPA avec formulation d'une proposition thérapeutique

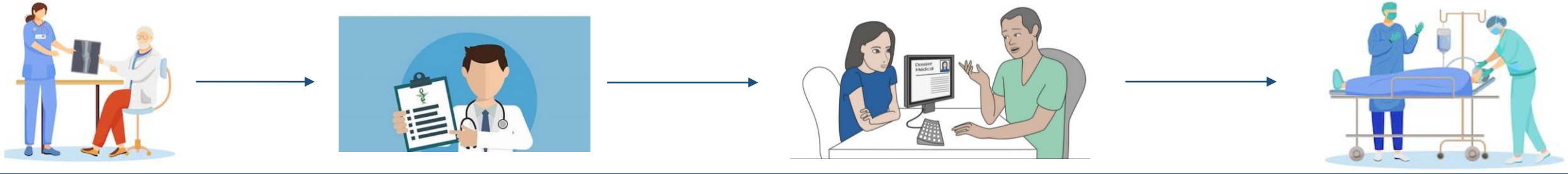
- Diminution du nombre de divergences de 50 à 6%
- Amélioration du taux de couverture des ATCD des patients de 50 %

Renaudin et al 2020

Tribouillard et al, 2021

Place du DP/DMP , loi ASAP 2020

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

Patients non programmés

Conciliation au lit du patient, conciliation rétroactive

Discussion des divergences avec le prescripteur

Correction des divergences dans plus de 90 % des situations

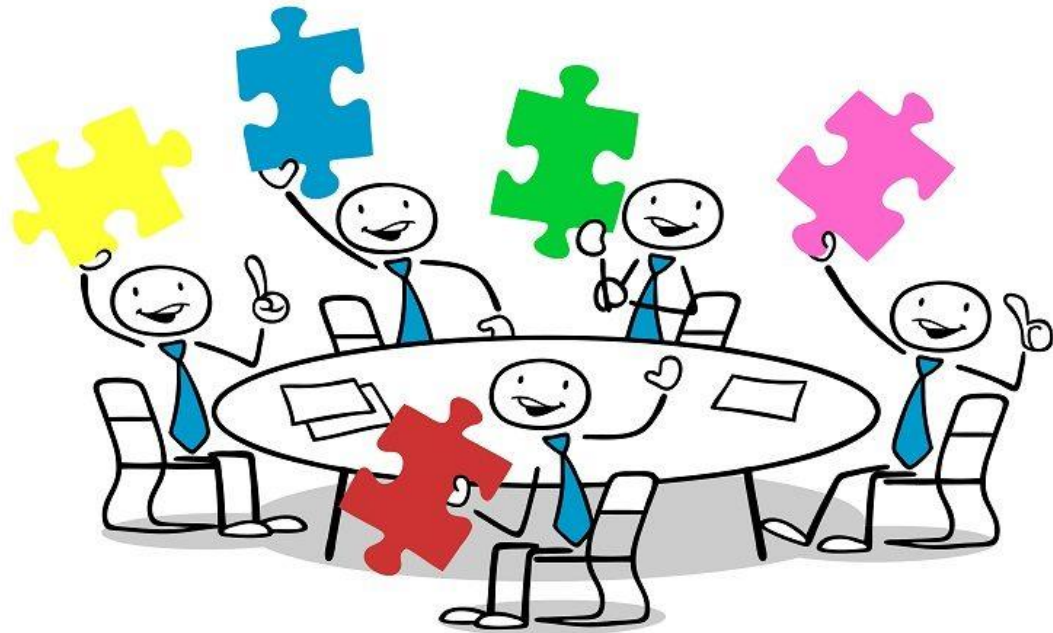
Fummi et al, 2015
Serandour et al, 2017

Développement d'un score de priorisation

Vallecillo et al, 2020

Valable pour les services de chirurgie ou non, pléthore de littérature!

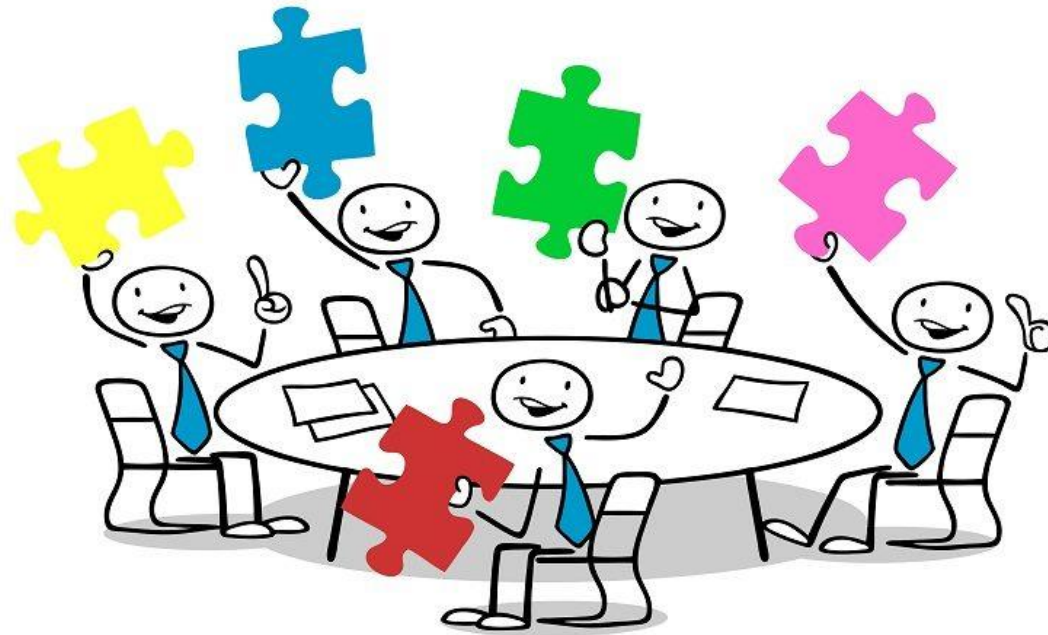
La réunion de concertation pluridisciplinaire



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....)

Cas clinique 1

Patient admis pour désunion de cicatrice

PTH il y a 10 jours → DAIR → SASM sauvage

TAD

Eliquis 5 mg 1 0 1

Amiodarone 200 mg 1 0 0

Duloxetine 60 mg 1 0 1

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

Metormine 1000 mg 1 1 1

Januvia 50 mg 1 0 1

Paracétamol 1000 mg 1 1 1 SB

85 kg, pas d'insuffisance rénale ou hépatique

Cas clinique 1

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

Patient admis pour désunion de cicatrice

PTH il y a 10 jours → DAIR → SASM sauvage

TAD

Eliquis 5 mg 1 0 1 (métabolisation cyt 3A4 + P-GP)

Amiodarone 200 mg 1 0 0

Duloxetine 60 mg 1 0 1 (Métabolisation cyt 1A2)

Metormine 1000 mg 1 1 1

Januvia 50 mg 1 0 1

Paracétamol 1000 mg 1 1 1 SB

DDI predictor

Outil de pharmacie clinique

Exemple de DDI predictor

AGE						
ADULT						
SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP					
	DULOXETINE	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		0	0.37	0	0	0.63
INTERACTOR	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP					
	RIFAMPICIN 1200 MG/D	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		16.5	0	2.25	4.2	1.46
AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	0.52				

AGE						
ADULT						
SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP					
	DULOXETINE	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		0	0.37	0	0	0.63
INTERACTOR	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP					
	RIFABUTIN 300 MG/D	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		2.15	0	0.67	4.2	0.03
AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	0.98				

L'après RCP

❑ Entretien pharmaceutique de sortie portant sur les anti-infectieux

Prescription atypique :

Durée de l'antibiothérapie

Posologie forte

Circuit du patient

Point de vigilance

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

Être un relai auprès des pharmacies

Satisfaction patients ++

Plan pharmaceutique personnalisé




Travaux pour le CRIOAC

Rédaction des fiches anti-infectieuses / 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 PREVISCAN® 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.

Ne pas arrêter la prise de ce médicament **avant la date de fin** prescrite par votre médecin.

En cas d'arrêt prématuré du médicament, **risque** : de reprise de l'infection, d'aggravation de l'état de santé, d'augmentation des résistances de la bactérie

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 oesto-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

Consultation pharmacien / infectiologue

Non décrit dans la littérature

Expérience intra CHU depuis 1 an

- Discussion des traitements inducteurs ou inhibiteurs
- Discussion des modalités d'administrations
- Parlons de Mme X

How Avoid playing god, Longuet et al, MMI 2019

Antibiothérapie intraveineuse à domicile et bonne utilisation de l'élastomère pompes : revue systématique de la littérature et propositions d'amélioration , Diamantis et al, ID now, 2021

Mme X

ATCD : LAM en rémission

TAD : eliquis notamment

Bactériologie : Achromobacter xyloxydans sensible uniquement au cefiderocol

Cefiderocol 2g sur 3h toutes les 8h

Retour à domicile effectué

Qu'en pensez vous ?

Travaux pour le CRIOAC

☐ Registre de bon usage

Registre sur les nouvelles molécules ++



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.Oudou, 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

☐ 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 Dezègue 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

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.

Travaux pour le CRIOAC

Formation auprès de l'équipe IDE

- Nouveaux antibiotiques
- Modalités d'administration et dilution : exemple de la dalbavancine
- Changement de protocole
- Circuit médicament

Travaux pour le CRIOAC

- Limite

Peu de données dans la littérature

- Implication du pharmacien en chirurgie, thèse Dr Brichart, 2022
- Un travail dans pub med : CME dans un service du CRIOAC

Valorisation pour les non médicaux

Conclusion

- Le pharmacien est un facilitateur pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires

Organigramme PUI CHU Lille

Conclusion

- Le pharmacien est un facilitateur pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires
- Sa transversalité au sein du parcours patient lui permet d'avoir l'ensemble des informations pertinentes pour sa prise en charge
- Amélioration de la qualité de prise en charge (traçabilité des informations, informations patients, optimisation des thérapeutiques, lettre de liaison)

Merci pour votre attention!