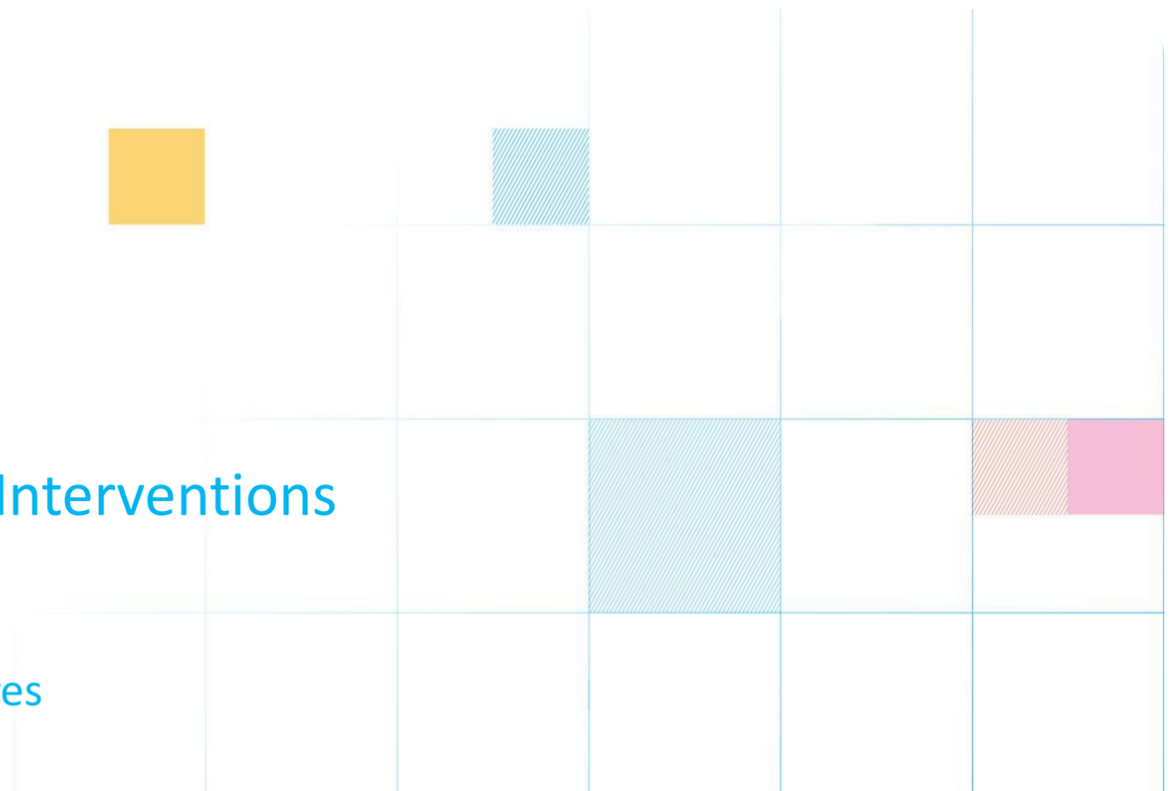


Revue des IP - Infections Ostéoarticulaires

Nombre de participants : 48

Revue Régionale des Interventions
Pharmaceutiques

Les infections ostéoarticulaires



04/04/2023 T. FERRY, L. PAGNOT, S. GOUTELLE

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON



www.chu-lyon.fr

INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

CHOIX DES ANTIBIOTIQUES ET POSOLOGIES

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

CAS CLINIQUE 1 :

LE BON ANTIBIOTIQUE À LA BONNE DOSE

- Patient 79 ans, 76 kg, 165 cm
- Clairance créat = 80 ml/min
- 2018 : PTG gauche pour indication mécanique (gonarthrose fémoro-tibiale interne)
- Reprise chirurgicale en 2021: changement PTG
- Juillet 2022: AEG, collection au niveau du MIG
- 3/08/22 : chirurgie lavage et complément ostéosynthèse + antibiothérapie
- ATB post-op: TAZOCILINE 4g/8h IV - DAPTOMYCINE 800 mg/jour IV

CAS CLINIQUE 1 :

4

LE BON ANTIBIOTIQUE À LA BONNE DOSE

- Traitement habituel

- KARDEGIC 75 mg sachet : 0.1.0
- AMLODIPINE 10 mg gélule : 0.1.0
- ALFUZOSINE 2,5 mg cp : 0.0.1
- PANTOPRAZOLE 40 mg cp : 0.0.1
- EUROBIOL gélule : 1.1.1
- HYDROXYZINE 25 mg 1 le soir
- LOVENOX 0.4 ml 1 fois/jour (habituellement sous COUMADINE pour thrombose porte depuis Nov 2021, dernière prise le 26/07/2022)



1. Quels sont les ATB adaptés pour une antibiothérapie de relais chez ce patient (durée prévue = 3 mois)?

0 bonne réponse sur 28 répondants

• 2 UFC *Staphylococcus aureus*

Bêta-lactamines: Phénotype sensible.
Infections systémiques: les Amoxicidés S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active.
Aminocyclitol: La sensibilité est définie selon les cut off épidémiologiques (Ecoff).
Ne pas utiliser la Rifampicine en monothérapie.
Ne pas utiliser l'acide fusidique en monothérapie.
Fosfomycine: Résultat valable pour l'utilisation de la Fosfomycine par voie intra-veineuse.
* = Sensible à Forte Posologie (SFP)
Interprétation selon les recommandations CA-SFM 2021(1)

Identification par technique MALDI-TOF VitekMS - bioMérieux
Antibiogramme par technique Vitek II - bioMérieux
Délai de positivité (en jours) 1
Mieux de culture positifs 3/6

ATB

	<i>Staphylococcus aureus</i> Cut emp(1)
Oxacilline	S
Kanamycine	S
Gentamicine	S
Erythromycine	S
Pristinamycine	S
Quinupristine/Dalopristine	S
Tétracycline	S
Lévofloxacine	I
Ceftriaxone	S
Nitrofurantone	S
Rifampicine	S
Fusidomycine	S
Acide Fusidique	S
Vancomycine	S
Teicoplanine	S
Daptomycine	S
Linézolide	S

A. Pristinamycine



B. Clindamycine



C. Rifampicine



D. Lévofoxacine



E. Linézolide



CAS CLINIQUE 1 : LE BON ANTIBIOTIQUE À LA BONNE DOSE

• 2 UFC *Staphylococcus aureus* Prélèvement per-opératoire

Béta-lactamines: Phénotype sensible.
Infections systémiques : les Aminosides S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active
Aminosides : La sensibilité est définie selon les cut off épidémiologiques (Ecoff)
Ne pas utiliser la Rifampicine en monothérapie.
Ne pas utiliser l'acide fusidique en monothérapie.
Fosfomycine: Résultat valable pour l'utilisation de la fosfomycine par voie intra-veineuse.
"I" = Sensible à Forte Posologie (SFP)
Interprétation selon les recommandations CA-SFM 2021v1

Identification par technique MALDI-TOF VitekMS - bioMérieux
 Antibiogramme par technique Vitek II - bioMérieux
 Délai de positivité (en jours) 1
 Milieux de culture positifs 3/6

ATB

	<i>Staphylococcus aureus</i> CMI (mg/l)
Oxacilline	S
Kanamycine	S
Gentamicine	S
Erythromycine	S
Pristinamycine	S
Quinupristine/Dalfopristine	S
Tétracycline	S
Lévofoxacine	I
Cotrimoxazole	S
Nitrofurantoïne	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	S
Acide Fusidique	S
Vancomycine	S
Teicoplanine	S
Daptomycine	S
Linézolide	S

Quels sont les ATB adaptés pour une antibiothérapie de relais chez ce patient (durée prévue = 3 mois)?

- A. Pristinamycine (hors-AMM, faible niveau de preuve)
- B. Clindamycine
- C. Rifampicine (activité anti-biofilm, diffusion os)
- D. Lévofoxacine (diffusion os)
- E. Linézolide (EI neuro et hémato, à réserver SARM)





2. Comment interpréter le « I » pour la lévofloxacine ?

20 bonnes réponses
sur 27 répondants

A. La lévofloxacine ne doit pas être utilisée



1 vote

B. L'efficacité est incertaine



6 votes



C. La lévofloxacine peut être utilisée, à posologie adaptée



20 votes

CAS CLINIQUE 1 : LE BON ANTIBIOTIQUE À LA BONNE DOSE

- 2 UFC *Staphylococcus aureus*

Prélèvement
per-opératoire

Béta-lactamines: Phénotype sensible.
Infections systémiques : les Aminosides S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active
Aminosides : La sensibilité est définie selon les cut off épidémiologiques (Ecoff)
Ne pas utiliser la Rifampicine en monothérapie.
Ne pas utiliser l'acide fusidique en monothérapie.
Fosfomycine: Résultat valable pour l'utilisation de la fosfomycine par voie intra-veineuse.
"I" = Sensible à Forte Posologie (SFP)
Interprétation selon les recommandations CA-SFM 2021v1

Identification par technique MALDI-TOF VitekMS - bioMérieux
 Antibiogramme par technique Vitek II - bioMérieux
 Délai de positivité (en jours) 1
 Milieux de culture positifs 3/6

ATB

	<i>Staphylococcus aureus</i> CMI (mg/l)
Oxacilline	S
Kanamycine	S
Gentamicine	S
Erythromycine	S
Pristinamycine	S
Quinupristine/Dalfopristine	S
Tétracycline	S
Lévofoxacine	I
Cotrimoxazole	S
Nitrofurantoïne	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	S
Acide Fusidique	S
Vancomycine	S
Teicoplanine	S
Daptomycine	S
Linézolide	S

Comment interpréter le « I » pour la lévofoxacine ?

- A. La lévofoxacine ne doit pas être utilisée
- B. L'efficacité est incertaine
- C. La lévofoxacine peut être utilisée, à posologie adaptée

S,I,R: anciennes catégorisations (avant 2019)



Sensible

Forte probabilité de succès thérapeutique



Intermédiaire

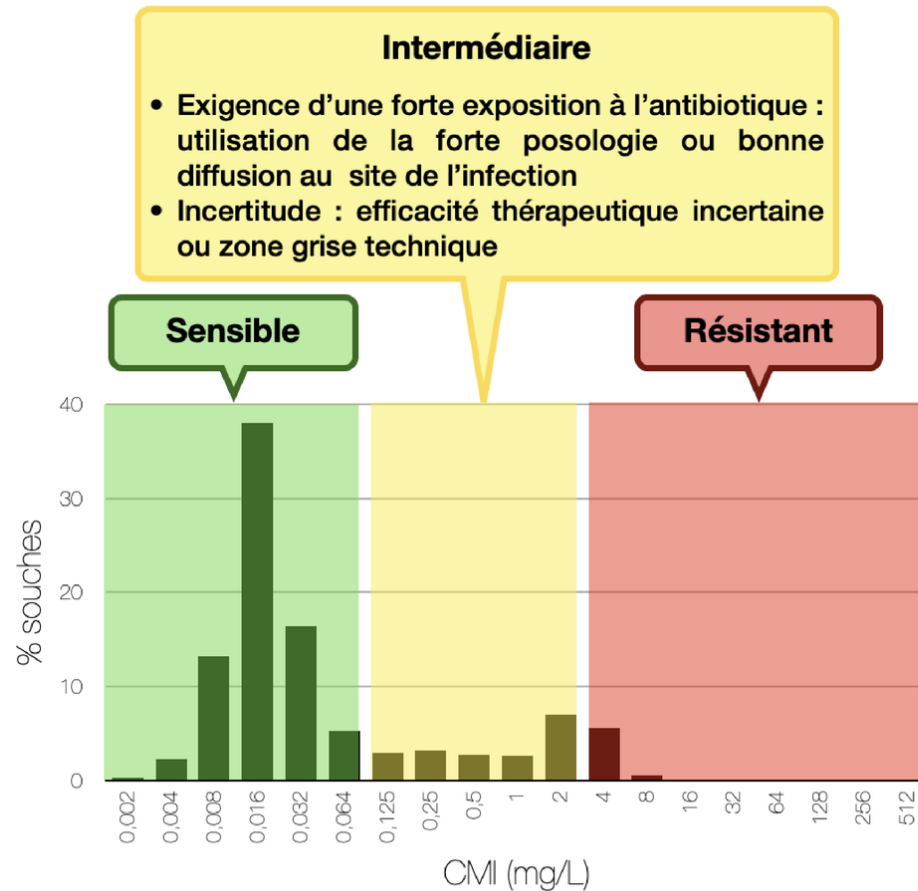
- **Incertitude** sur l'efficacité thérapeutique
- Utilisation possible à **forte posologie**
- Utilisation possible (à dose standard) si **bonne diffusion au site de l'infection**
- **Incertitude technique** (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation



Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique

S,I,R: anciennes catégorisations (avant 2019)



En pratique, pour le clinicien

- 1 catégorie sensible
- 2 catégories résistantes

S,I,R: nouvelles catégorisations

Depuis 2019 (Eucast)...2022 aux HCL

S

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

SFP

Sensible à forte posologie

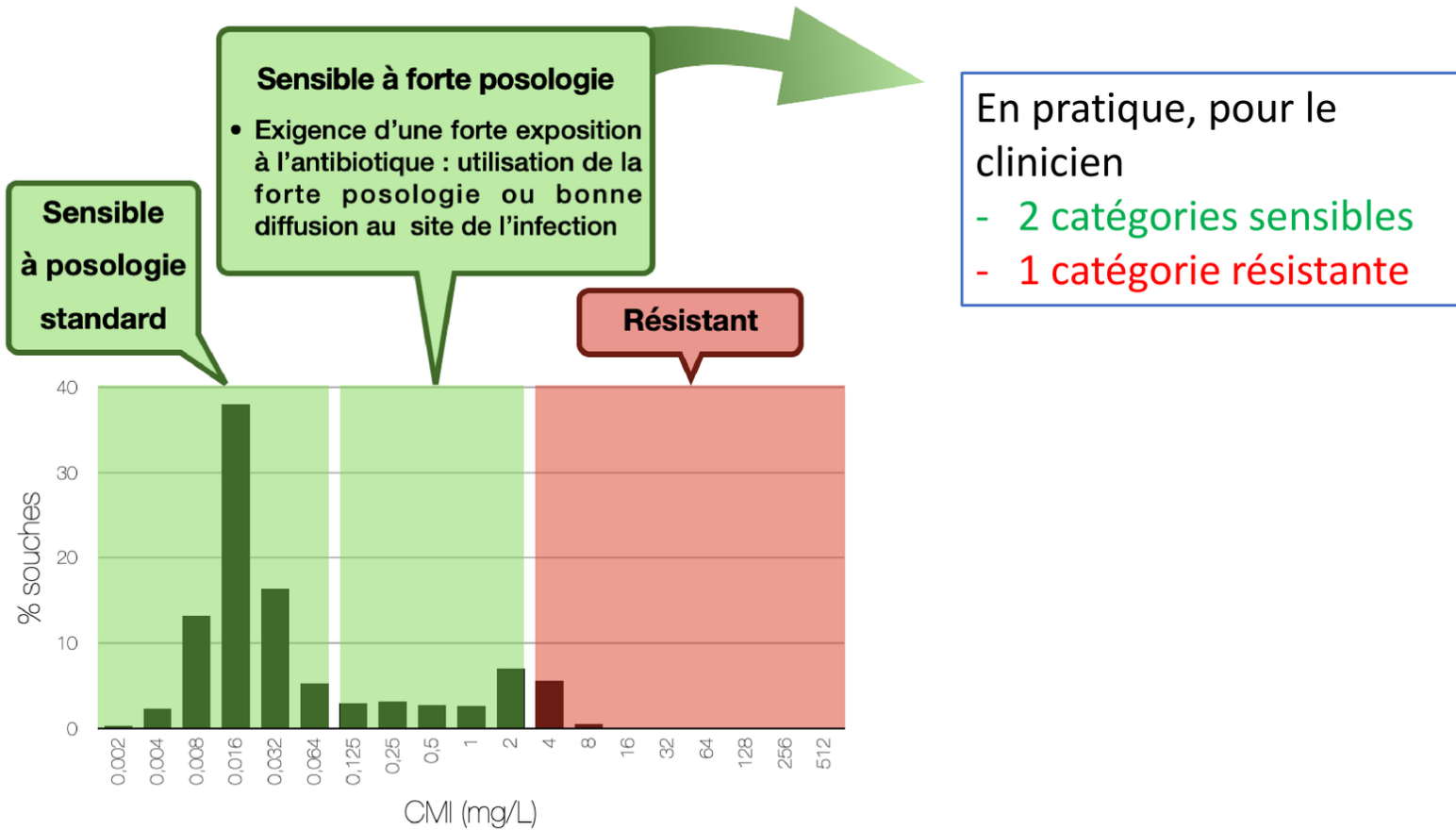
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une **forte exposition** à la molécule : **forte posologie ou concentration** de la molécule importante au site de l'infection

R

Résistant

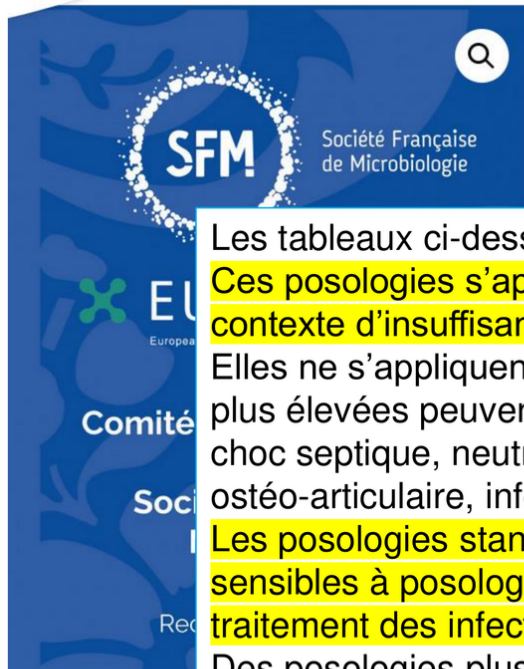
Forte probabilité d'échec thérapeutique **même à forte exposition**

NOUVELLES CATEGORISATIONS



NOUVELLES CATEGORISATIONS

- Tous les staphylocoques sont désormais I = sensible à forte posologie aux FQ
- Forte posologie obligatoire
- A adapter selon les caractéristiques du patient
 - Fonction rénale
 - Type d'infection
 - Mono- ou bithérapie
- Où trouver les fortes posologies ?



Comité de l'Antibiogramme de la SFM (CASFM) V1.0

Mai 2022 **NEW**

Gratuit

A la suite des recommandations du Comité d'Experts de la

Les tableaux ci-dessous indiquent les posologies standards et les fortes posologies d'antibiotiques. Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique.

Elles ne s'appliquent pas à certaines situations cliniques particulières pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires :

choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique...

Les posologies standards sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à posologie standard » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte posologie » (SFP).

Des posologies plus élevées et/ou des durées de perfusions plus longues pour les antibiotiques « temps dépendant » (β -lactamines par exemple) peuvent également permettre d'obtenir les cibles PK/PD d'efficacité, mais le risque de toxicité doit être pris en compte.

Pour certains antibiotiques, des schémas posologiques en administration continue sont proposés : dans ces cas, la durée de stabilité maximale de la molécule est indiquée à titre informatif.

Cependant, la stabilité des antibiotiques dépend de leurs concentrations, du solvant utilisé et de la température extérieure : les durées de perfusion sont donc à adapter à ces éléments.

<https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiogramme-de-la-sfm-casfm/>

Antibiotique	Posologie standard	Forte posologie	Commentaire
Pipéracilline +/- tazobactam	4 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min 4 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h 8 g/jour après dose de charge de 4 g	4 g toutes les 6 h en perfusions de 3 h ≥ 12 g/jour après dose de charge de 4 g	<i>Pseudomonas spp.</i> : forte posologie uniquement.
Ceftriaxone	1 à 2 g toutes les 24 h	2 g toutes les 12 h	
Imipénème	0,5 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	<i>Morganellaceae, Pseudomonas, Enterococcus</i> et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
Méropénème	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	
Ciprofloxacine	0,5 g per os toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 12 h	0,75 g per os toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 8 h	<i>Pseudomonas spp., Acinetobacter, Staphylococcus, Corynebacterium, Bacillus spp.</i> et <i>Campylobacter</i> (sauf <i>C. fetus</i>) : forte posologie uniquement.
Lévofloxacine	0,5 g PO/IV toutes les 24 h	0,5 g PO/IV toutes les 12 h	<i>Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus</i> des groupes ABCG et <i>Bacillus</i> . : forte posologie uniquement.
Ofloxacine	0,2 g PO/IV toutes les 12 h	0,4 g PO/IV toutes les 12 h	

Quelle serait la forte posologie en cas d'insuffisance rénale ?

Populations particulières

Insuffisance rénale (clairance de la créatinine \leq 50 mL/min)

	Posologie		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clairance de la créatinine	Dose initiale : 250 mg	Dose initiale : 500 mg	Dose initiale : 500 mg
20 - 50 mL/min	puis : 125 mg/24 h	puis : 250 mg/24 h	puis : 250 mg/12 h
10 - 19 mL/min	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/12 h
< 10 mL/min (y compris hémodialyse et DPCA)¹	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/24 h

Forte posologie normo-rénal

Forte posologie adaptée à la fonction rénale

Alternative adaptée en 1 prise/jour (même AUC, pic >)

- 250 mg/12h ou 500 mg/24h est une forte posologie adaptée si CLcr entre 20 et 50 ml/min

CAS CLINIQUE 1 :

17

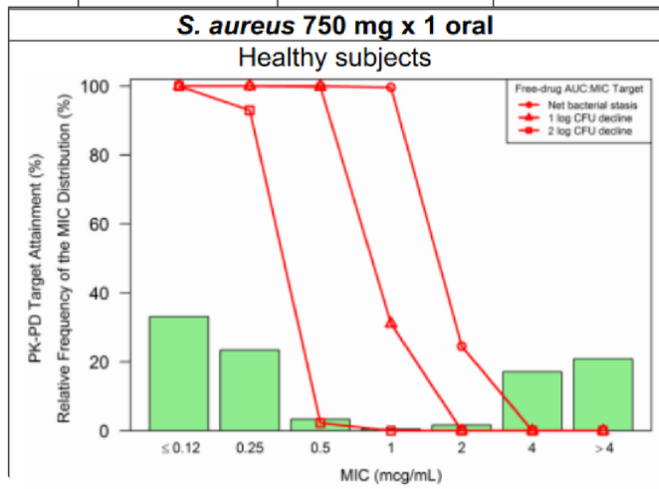
LE BON ANTIBIOTIQUE À LA BONNE DOSE

- Traitement de relais décidé en RCP:
CEFAZOLINE 2g/8h + LEVOFLOXACINE 750mg/j
- Justification
 - Patient grabataire
 - Genou encore inflammatoire
- La posologie de LEVOFLOXACINE est-elle adaptée ?
- Comment s'en assurer ?

CAS CLINIQUE 1 :

LE BON ANTIBIOTIQUE À LA BONNE DOSE

Antimicrobial Agent	Route of Administration	Dosing Regimen	Population	MIC, µg/mL	End Points for Nonclinical Free-Drug AUC:MIC Ratio Targets (Magnitude of Target)			Clinical Free-Drug AUC:MIC Ratio Target (72)
					Net Bacterial Stasis (35.6)	1-log ₁₀ CFU Reduction From Baseline (67.4)	2-log ₁₀ CFU Reduction From Baseline (140)	
Levofloxacin	PO	750 mg every 24 hours	Healthy subjects with inflated variance	0.03	100	100	100	100
				0.06	100	100	100	100
				0.12	100	100	100	100
				0.25	100	100	93.9	99.9
				0.5	99.9	94.9	44.9	93.0
				1	93.3	48.5	3.70	42.7
				2	43.6	4.46	0.06	3.16
				8	0.04	0	0	0



750 mg/24h

- Est insuffisant si la CMI > 0.5
- Peut suffire si la CMI est basse

Tout dépend de la CMI bactérienne

Renseignements relatifs au traitement

Date de début du traitement : > 10 jours
Posologie actuelle : 750 mg/24h
Indication : IOA
CMI (mg/L) : ≤ 0.125 (Vitek)

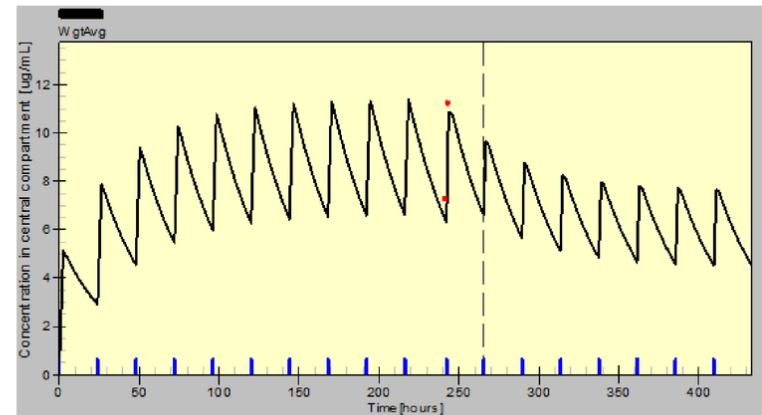
Date de la dernière administration : 22/09/2022
Voie d'administration : PO
Bactérie(s) identifiée(s) : S. aureus
Concentration cible : $C_{max}/CMI > 10$
 $AUC/CMI > 125$

Modélisation pharmacocinétique

Modèle utilisé : levofloxacin.mm

	Date du prélèvement (jj/MM/AA)	Heure	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	Aire sous la courbe estimée (mg.h/L pour 24h)
Concentration 1	22/09/2022	C _{min}	7.23	6.33	
Concentration 2	22/09/2022	Pic	11.18	10.86	210
Concentration 3					
Concentration 4					

Graphique



Simulation de posologie

Dose de levofloxacin simulée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	C _{max} prédite à l'équilibre (mg/L)	C _{min} prédite à l'équilibre (mg/L)	AUC prédite à l'équilibre (mg.h/L pour 24h)
750	24	PO	7.7	4.5	150

Commentaire et recommandation

Les dosages du 22/09 indiquent des concentrations supra-thérapeutiques. La CMI Vitek de la bactérie étant basse, le ratio AUC/CMI est excessivement élevé (1680 pour une cible de 125), ainsi que le ratio C_{max}/CMI (10 fois la cible).

La posologie pourrait donc sans risque être réduite à 500 mg/24h pour optimiser la tolérance.

INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE & GESTION DES INTERACTIONS

CAS CLINIQUE 2

16/01/2023 : HOSPITALISATION POUR BACTÉRIÉMIE À SAMS ET ARTHRITE DE HANCHE SUR PROTHÈSE

- Patient masculin de 69 ans
Poids = 68kg , taille = 174 cm
Créatinémie : 45 umol/L soit un DFG à 131 mL/min (CG)
- ANTECEDENTS
 - Médicaux

Tentative de suicide par ingestion de caustique en 2002. Episode dépressif caractérisé. Alcoolisme avec épilepsie de sevrage
Ostéoporose, Rachialgies chroniques sur lombo-discoarthrose et fractures vertébrales. Fracture du rocher
Infection de PAC avec candidémie en 2022
Infection chronique de PTH droite à Enterobacter Cloacae
SAOS non appareillé
Maladies thromboemboliques avec plusieurs épisodes de TVP et EP (période post opératoire)
Cardiopathie ischémique : revascularisation IVA en octobre 2022.
Trouble ventilatoire mixte : BPCO et infections pulmonaires à répétition.
 - Chirurgicaux

Cœsophago-gastrectomie et coloplastie dans les suites d'une ingestion de caustique en 2002 → Alimentation parentérale exclusive pour dysphagie haute dans les suites.
Clou gamma fémur droit en mars 2018 suit à une fracture.
Ablation clou gamma et mise en place PTH en septembre 2019 devant un cal vicieux en varus. Multiples luxation nécessitant un changement de tige en novembre 2019

CAS CLINIQUE 2

18/01/2023 : CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE

Concil médicamenteuse entrée

Ceci n'est pas une ordonnance

Date 18/01/2023		Effecteur FRACHON, Chloé		étudiant		Date de validation de la conciliation 18/01/2023		Date d'admission 16/01/2023	
Établissement Croix-Rouss		CR MALADIE INFECTIEUSE		UF 24108 - MIT UNITE 2 MALLET		Pharmacie *24759 - PHARMA RETRO VP			
Médicaments avant l'hospitalisation				Ordonnance hospitalière à l'admission					
Nom / Dosage / Forme galénique	automéd	Posologie	Statut	Nom / Dosage / Forme galénique	automéd	Posologie	Divergence	Commentaire	Décision médicale
PAROXETINE ALT 20MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-0	poursuivi	PAROXETINE ALT 20MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-0			
ATARAX 25MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-2	modifié	ATARAX 25MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1	DI	diminution progressive du traitement	
ZOLPIDEM ALM 10MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-2	modifié	ZOLPIDEM ALM 10MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1	DI	posologie recommandée =10 mg	
SLENYTO 5 MG LP	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1	poursuivi	SLENYTO 5 MG LP	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1			
URBANYL 5MG GELULE	<input checked="" type="checkbox"/>	1-1-1	poursuivi	URBANYL 5MG GELULE	<input checked="" type="checkbox"/>	1-1-1		pas d'indication retrouvée (sevrage alcoolique ?) à arrêter ?	modification
RIVOTRIL 2,5MG/ML SOL BUUV FL 20ML	<input checked="" type="checkbox"/>	4-4-6	poursuivi	RIVOTRIL 2,5MG/ML SOL BUUV FL 20ML	<input checked="" type="checkbox"/>	4-4-6			
LAMICTAL 100MG CPR DISP	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-1	poursuivi	LAMICTAL 100MG CPR DISP	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-1			
BISOPROLOL EG 1,25MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-1	poursuivi	BISOPROLOL EG 1,25MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-1			
RAMPRIL ARL 2,5MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-1	poursuivi	RAMPRIL ARL 2,5MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-1			
AMLODIPINE EVO 5MG GELULE	<input checked="" type="checkbox"/>	2-0-0	poursuivi	AMLODIPINE EVO 5MG GELULE	<input checked="" type="checkbox"/>	2-0-0			
ATORVASTATINE ACC 80MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1	suspendu		<input checked="" type="checkbox"/>		DI	interaction avec daptonmycine	
PREVISCAN 20MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	0,5 ou 0,75cp à adapter selon INR	substitué	ENOXAPARINE ARW 4000UI/0,4ML INJ	<input checked="" type="checkbox"/>	7000UI matin et soir	DI	post opératoire de son lavage de hanche + en prévision de la jéjunostomie	
KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-0	poursuivi	KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-0			
PANTOPRAZOLE ARG 20MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1	arrêté		<input checked="" type="checkbox"/>		DI	pas d'indication retrouvée	
MONDPROST 50MCG/ML COLL UNIDOSE	<input checked="" type="checkbox"/>	1-0-1	arrêté		<input checked="" type="checkbox"/>		DNI		modification
FORSTEO 20MCG/80MICROL SOL INJ STYLO	<input checked="" type="checkbox"/>	1/j	poursuivi	FORSTEO 20MCG/80MICROL SOL INJ STYLO	<input checked="" type="checkbox"/>	1/j			
CALCIUM VIT D3 ARW 500MG/400UI CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	2/j	poursuivi	CALCIUM VIT D3 ARW 500MG/400UI CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	2/j			
CHOLECALCIFEROL BGA 100000UI SOL BUUV	<input checked="" type="checkbox"/>	1 tous les 3 mois	suspendu		<input checked="" type="checkbox"/>		DI	suspendu pendant l'hospitalisation	
ANORO 55MCG/22MCG PDR INH UNIDOSE	<input checked="" type="checkbox"/>	1/j	arrêté		<input checked="" type="checkbox"/>		DNI		modification
SALBUTAMOL ARW 2,5MG/2,5ML SOL INHAL	<input checked="" type="checkbox"/>	si besoin	modifié	SALBUTAMOL ARW 2,5MG/2,5ML SOL INHAL	<input checked="" type="checkbox"/>	5mg 1-0-1	DNI		modification
SALBUTAMOL ARW 2,5MG/2,5ML SOL INHAL	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1 en nébulisation	arrêté		<input checked="" type="checkbox"/>		DNI		pas de modification
ATROVENT 0,5MG/2ML AD SOL INHAL	<input checked="" type="checkbox"/>	0-0-1 nébulisation	arrêté		<input checked="" type="checkbox"/>		DNI		pas de modification
	<input checked="" type="checkbox"/>		ajouté	DOLIPRANE 500MG CPR	<input checked="" type="checkbox"/>	4g/j	DI	douleurs au dos	
	<input checked="" type="checkbox"/>		ajouté	CEFZOLINE VIA 1G PDR INJ FL 10ML	<input checked="" type="checkbox"/>	6g/24h	DI	traitement de son IOA	
	<input checked="" type="checkbox"/>		ajouté	DAPTONMYCINE ACC 500MG PDR INJ FL	<input checked="" type="checkbox"/>	700mg	DI	traitement de son IOA	
Sources d'information consultées				Somme des DI et DNI					
<input checked="" type="checkbox"/> dossier urgence				Somme des DI 9					
<input checked="" type="checkbox"/> dossier anesthésie				Somme des DNI 5					
<input checked="" type="checkbox"/> dossier médical HCL				Validation médicale					
<input checked="" type="checkbox"/> dossier pharmaceutique				Validation pharmaceutique					
<input checked="" type="checkbox"/> médecin traitant				SOUZA-ALVES, Audrey interne					
<input checked="" type="checkbox"/> médecin spécialiste				PAGNOT, Laurie interne					
<input checked="" type="checkbox"/> infirmière libérale									
<input checked="" type="checkbox"/> entretien famille									
<input checked="" type="checkbox"/> médicaments apportés									
<input checked="" type="checkbox"/> entretien patient									
<input checked="" type="checkbox"/> EHPAD									
Provenance autre service									

PRISE EN CHARGE PHARMACEUTIQUE

24

20/01/2023 : ANALYSE PHARMACEUTIQUE À LA DEMANDE DES INFECTIOLOGUES AVANT INSTAURATION DE RIFAMPICINE

- Pour l'humeur :

PAROXETINE 20MG CPR 1.0.0

HYDROXYZINE 25MG CPR 0-0-1

ZOLPIDEM 10MG 0-0-1 DI

MELATONINE 5 MG LP 0-0-1

- Pour le cœur :

BISOPROLOL EG 1,25MG CPR 1-0-1

RAMIPRIL 2,5MG CPR 1-0-1

AMLODIPINE 5MG GELULE 2-0-0

ATORVASTATINE ACC 80MG CPR 0-0-1

KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET 1-0-0

ENOXAPARINE ARW 4000UI/0,4ML INJ 7000UI 1-0-1

(PREVISCAN 20MG CPR 0.5 ou 0.75cp à adapter selon INR)

- Pour les douleurs

DOLIPRANE 500MG CPR 4g/j

- Pour l'épilepsie

CLONAZEPAM 2,5MG/ML SOL BUV FL 20ML 4-4-6

LAMOTRIGINE 100MG CPR 1-0-1

CLOBAZAM 5 MG 1-1-1

- Pour l'ostéoporose

CALCIUM VIT D3 ARW 500MG/400UI CPR 2/j

CHOLECALCIFEROL BGA 100000UI SOL BUV / 3 mois

FORSTEO 20MCG/80MICROL SOL INJ STYLO 1/j

- Pour la BPCO :

ANORO 55MCG/22MCG PDR INH UNIDOSE 1/j

SALBUTAMOL ARW 2,5MG/ 2,5ML SOL INHAL

- Pour l'hypertension intraoculaire

MONOPROST 50MCG/ML COLL UNIDOSE 1-0-1



3. Quelles molécules interagissent avec la rifampicine ?

0 bonne réponse
sur 17 répondants

A. Paroxétine



15 votes



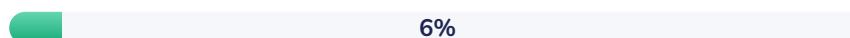
B. Hydroxyzine



9 votes



C. Zolpidem



1 vote



D. Mélatonine



0 votes

E. Bisoprolol



2 votes

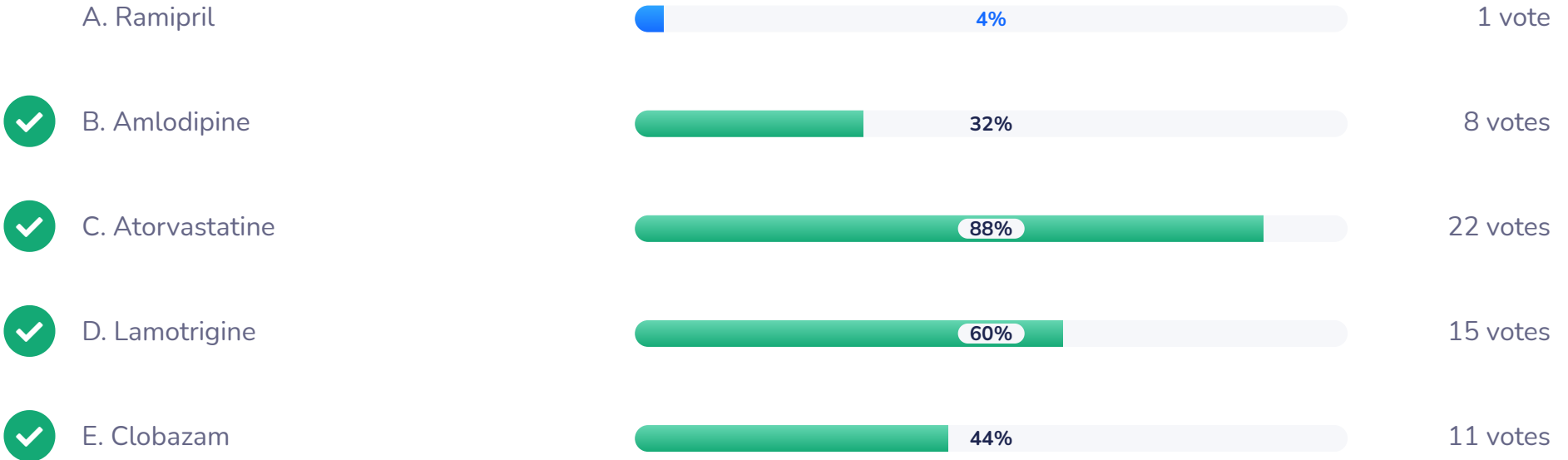
QUIZ 1

- Quelles molécules interagissent avec la rifampicine ?
 - A. Paroxétine (CYP2D6, non-inductible)
 - B. Hydroxyzine (CYPs)
 - C. Zolpidem (CYPs)
 - D. Mélatonine (CYP1A2)
 - E. Bisoprolol (multi-CYPs + rein)



4. Quelles molécules interagissent avec la rifampicine ?

1 bonne réponse
sur 25 répondants



QUIZ 2

28

- Quelles molécules interagissent avec la rifampicine ?
 - A. Ramipril
 - B. Amlodipine (CYP)
 - C. Atorvastatine (CYP)
 - D. Lamotrigine (UGT)
 - E. Clobazam (CYP)

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaine 5	Posologie cible de stabilisation (Semaine 6)*
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.5)				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec : phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/jour (une prise par jour).	100 mg/jour (en 2 prises par jour).	200 mg/jour (en 2 prises par jour).	300 mg/jour à la semaine 6, si nécessaire en augmentant jusqu'à la posologie cible habituelle de 400 mg/jour à la semaine 7, pour atteindre une réponse optimale (en 2 prises par jour).



20/01/2023 : Analyse pharmaceutique à la demande des infectiologues avant instauration de rifampicine Les infectiologues souhaitent reprendre le Prévistan de Mr B, que répondez vous ?

3 bonnes réponses
sur 28 répondants

A. Il existe une interaction avec la rifampicine (risque surdosage), il est préférable de rester sous Lovenox



3 votes



B. Il existe une interaction avec la rifampicine (risque sous dosage), il est préférable de rester sous Lovenox



9 votes



C. Il est possible de réinstaurer le Prévistan en augmentant la posologie avec des contrôles fréquents d'INR



16 votes



D. Attention à l'arrêt de la rifampicine, il faudra contrôler l'INR pendant au moins 10 jours après l'arrêt



22 votes



E. Un entretien pharmaceutique sur les AVK est indispensable dans ce contexte



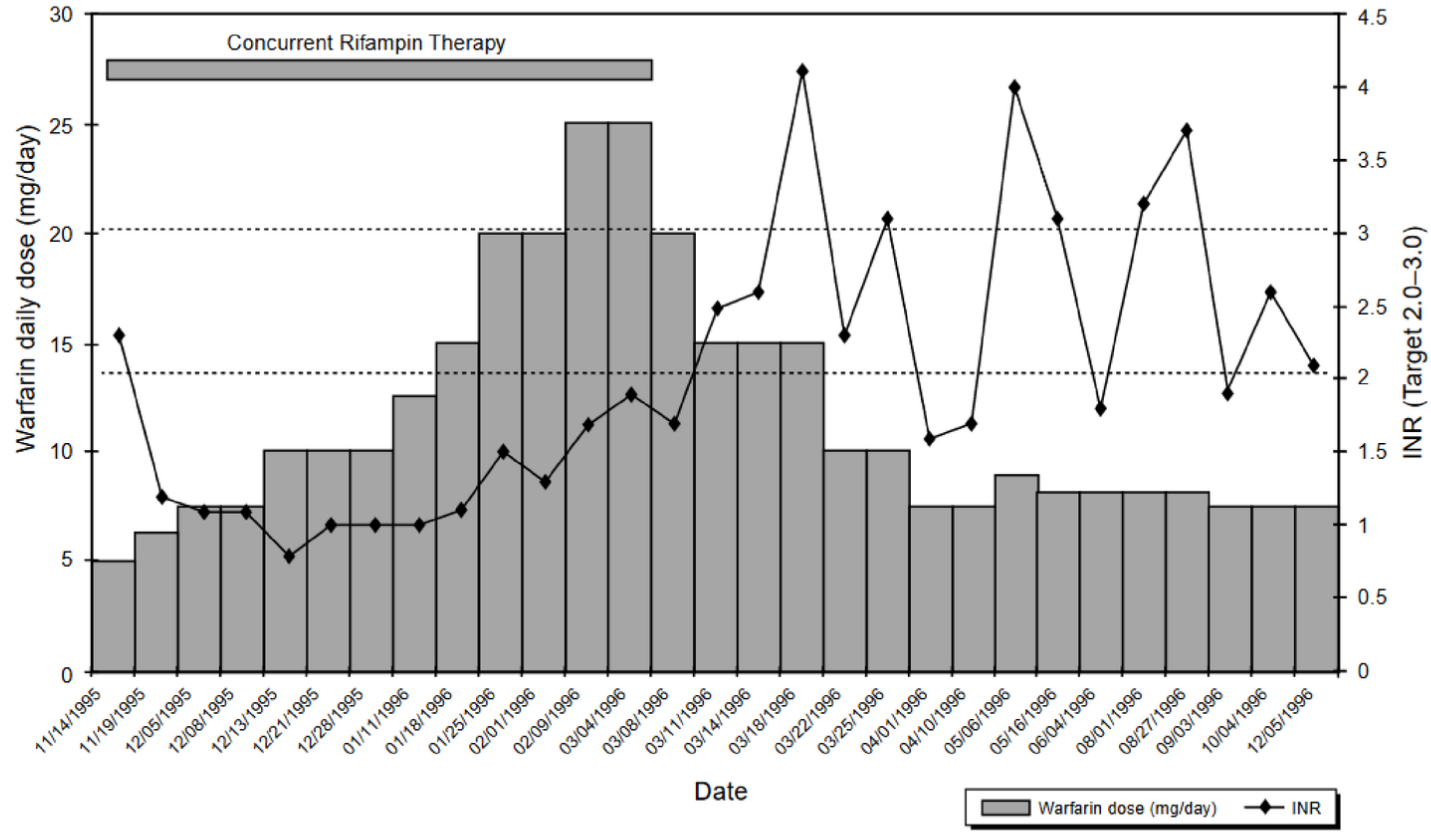
23 votes

CAS CLINIQUE 2

31

20/01/2023 : ANALYSE PHARMACEUTIQUE À LA DEMANDE DES INFECTIOLOGUES AVANT
INSTAURATION DE RIFAMPICINE

- Les infectiologues souhaitent reprendre le Préviscan de Mr B, que répondez vous ?
 - A. Il existe une interaction avec la rifampicine (risque surdosage), il est préférable de rester sous Lovenox
 - B. Il existe une interaction avec la rifampicine (risque sous dosage), il est préférable de rester sous Lovenox
 - C. Il est possible de réinstaurer le Préviscan en augmentant la posologie avec des contrôles fréquents d'INR
 - D. Attention, à l'arrêt de la rifampicine il faudra contrôler l'INR pendant au moins 10 jours après l'arrêt
 - E. Un entretien pharmaceutique sur les AVK est indispensable dans ce contexte



Case report. Lee. Pharmacotherapy 2001

UTILISATION DE DDI PREDICTOR

SUBSTRATE		Fraction metabolized by each CYP				
PAROXETINE	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2	
	0	0.71	0	0	0	

INTERACTOR		Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
RIFAMPICIN 450-600 MG/D	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2	
	7.7	0	1.22	4.2	1.44	

AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	1.00
-----------	----------------------	------

UTILISATION DE DDI PREDICTOR

SUBSTRATE		Fraction metabolized by each CYP				
PAROXETINE		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		0	0.71	0	0	0

INTERACTOR		Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
RIFAMPICIN 450-600 MG/D		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		7.7	0	1.22	4.2	1.44

AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	1.00
=> Absence d'interaction		

UTILISATION DE DDI PREDICTOR

SUBSTRATE ZOLPIDEM	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.4	0	0	0	0.35

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}	0.22	
		0.12	0.41

UTILISATION DE DDI PREDICTOR

SUBSTRATE		Fraction metabolized by each CYP				
ZOLPIDEM		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		0.4	0	0	0	0.35

INTERACTOR		Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
RIFAMPICIN 450-600 MG/D		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		7.7	0	1.22	4.2	1.44

AUC RATIO		AUC^{EM*}/AUC^{EM}	
		0.22	$\frac{0.12}{0.41}$

=> Interaction : diminution d'environ un facteur 5 des concentrations de Zolpidem

CAS CLINIQUE 2

AVIS PHARMACEUTIQUE

- Pour les hypnotiques

Zolpidem, diminution des contractions, environ d'un facteur 5. Dans ce contexte, utilisation de la pleine dose. Pour information, zopiclone aussi donc pas d'intérêt de switcher

Hydroxyzine, diminution *possible* des concentrations.

Melatonine, diminution des concentrations d'un facteur 2,5. Etant donné que le patient avait 1 ou 1.9 mg à la maison, il pourrait être intéressant de le faire sortir avec 5mg comme prescrit pendant l'hospitalisation.

Compte tenu des difficultés du patient à dormir, et des interactions mises en avant, peut-être qu'il pourrait être intéressant d'ajouter l'oxazépam qui n'est pas métabolisé par les CYP

- Traitement cardio-vasculaire :

Atorvastatine, diminution des taux d'un facteur 5 > a switcher par **pravastatine** 80 mg si reprise (sera moins efficace qu'atorvastatine 80 mg mais c'est la statine avec le moins d'interactions)

Amlodipine, diminution d'un facteur 5 > a switcher par un autre antihypertenseur si mauvais contrôle tensionnel. Si vous voulez vous pouvez switcher par **manidipine** qui interagit moins avec la rifampicine par rapport à amlodipine.

CAS CLINIQUE 2

AVIS PHARMACEUTIQUE

- Pour l'épilepsie

Lamotrigine, il y a une interaction via les UGT. Nous vous recommandons d'augmenter la posologie (cf. rcp) Pour info, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 100 mg toutes les 1 à 2 semaines.

Clonazépam, diminution possible des taux > à doser avant l'instauration de la rifampicine pour pouvoir adapter la dose si besoin

Clobazam, diminution possible des taux. Il serait peut-être intéressant, devant l'absence d'indication valide, d'arrêter ce traitement ?



6. **En cas de bithérapie, quels antibiotiques peuvent être associés à la rifampicine, sans risque majeur d'interaction ?**

3 bonnes réponses
sur 14 répondants



A. Daptomycine



7 votes

B. Doxycycline



2 votes



C. Lévofloxacine



8 votes

D. Clindamycine



5 votes

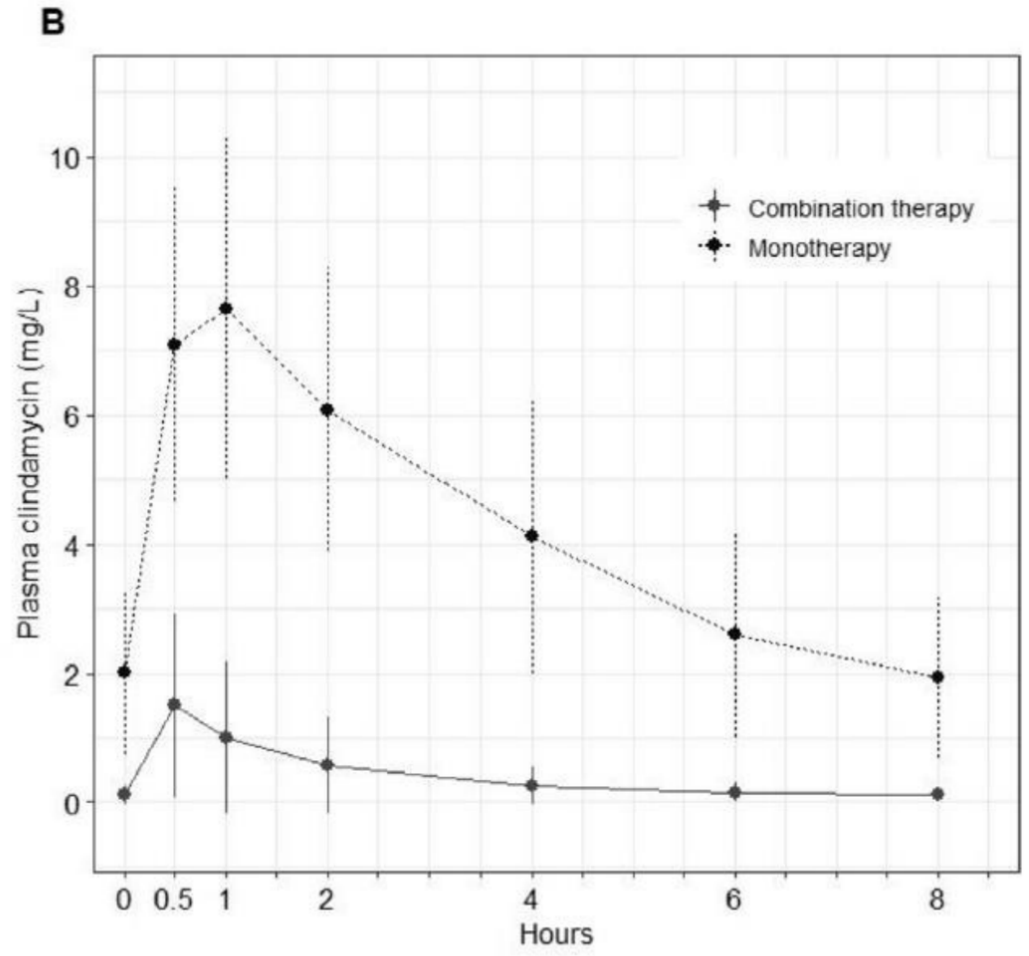
E. Linézolide



4 votes

QUIZ 3

- En cas de bithérapie, quels antibiotiques peuvent être associés à la rifampicine, sans risque majeur d'interaction ?
 - A. Daptomycine (élimination rénale)
 - B. Doxycycline (↓ AUC = 40%)
 - C. Lévofloxacine (élimination rénale)
 - D. Clindamycine (↓ AUC x 12 PO !)
 - E. Linézolide (↓ AUC = 30%)



Antibiothérapie suppressive par voie parentérale

Antibiothérapie suppressive par voie parentérale

43

- Justification médicale
 - Bactérie résistante aux ATB per os
 - Problèmes d'observance PO
- Voie IV ou SC
- Antibiothérapie parentérale à domicile
 - HAD ou soins infirmiers
 - Maintien d'un accès veineux si voie IV
 - Dispositifs d'administration : diffuseur si IV prolongée ou continue



7. A propos de l'administration des ATB par voie SC

8 bonnes réponses
sur 23 répondants

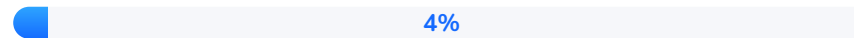


A. La biodisponibilité par voie SC est souvent bonne, > 80%



16 votes

B. L'administration SC ne modifie pas le profil pharmacocinétique par rapport à la voie IV



1 vote

C. L'administration SC diminue l'activité des bêta-lactamines



5 votes

D. La voie SC permet des perfusions continues d'ATB



7 votes



E. La voie SC expose à des nécroses locales



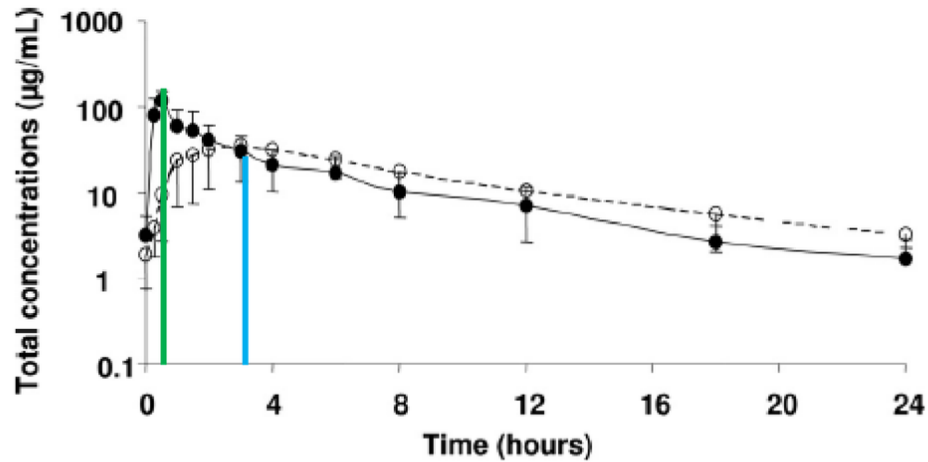
21 votes

Antibiothérapie suppressive par voie SC

45

- A propos de l'administration des ATB par voie SC
 - A. La biodisponibilité par voie SC est souvent bonne, > 80%
 - B. L'administration SC ne modifie pas le profil pharmacocinétique par rapport à la voie IV
 - C. L'administration SC diminue l'activité des bêta-lactamines
 - D. La voie SC permet des perfusions continues d'ATB
 - E. La voie SC expose à des nécroses locales

Antibiothérapie suppressive par voie SC



Profil PK de l'ertépème
par voie IV (●) et SC (○)

Frasca et al. AAC 2010

- Cmax diminuée
- Tmax retardée (variable ++ selon ATB)
- Demi-vie terminale inchangée
- AUC souvent comparable à l'IV à l'équilibre
- Biodisponibilité proche de 100%
- Prolongation de l'effet



8. Quels sont les ATB administrables par voie SC ?

14 bonnes réponses
sur 27 répondants



A. Ceftriaxone



25 votes

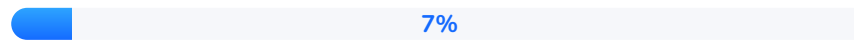


B. Teicoplanine



20 votes

C. Vancomycine



2 votes



D. Ertapénème



25 votes

E. Méropénème



6 votes

Antibiothérapie suppressive par voie SC

48

- Quels sont les ATB administrables par voie SC ?
 - A. Ceftriaxone (hors AMM)
 - B. Teicoplanine (hors-AMM)
 - C. Vancomycine
 - D. Ertapénème (hors AMM)
 - E. Méropénème

Cas clinique 3

49

Antibiothérapie parentérale suppressive

- Patiente 84 ans
- 170 cm, 90 kg
- Prothèse totale de hanche en 2018
- Luxation août 2020
 - Reprise au bloc
 - Prélèvements positifs (1/5) : *Klebsiella pneumoniae* BLSE
 - Traitement par ertapénème 6 semaines
 - Evolution initialement favorable

Cas clinique 3

50

Antibiothérapie parentérale suppressive

- Rechute juillet 2021
 - Cicatrice inflammatoire
 - Prélèvement positif post-lavage: *Klebsiella pneumoniae* BLSE
 - Lavage et changement des pièces mobiles
 - TTT post-op: ertapénème 1g/12h+ colimycine 3 MUI x3/jour + daptomycine 700mg/24h
 - Prélèvements stériles à J15, arrêt daptomycine
- RCP septembre 2021
 - Traitement conservateur (patiente non-marchante, risque opératoire)
 - Traitement suppressif par ertapénème



9. Comment individualiser la posologie d'ertapénème dans ce contexte ?

8 bonnes réponses
sur 22 répondants



A. Administration SC



16 votes

B. Passer à de 1g/12h à 2g/24h



2 votes

C. Passer de 1g/12h à 500 mg/8h



3 votes



D. Il faut demander la CMI de la bactérie



20 votes



E. Il faut mesurer les concentrations sanguines d'ertapénème



15 votes

Cas clinique 3

52

Antibiothérapie parentérale suppressive

- Comment individualiser la posologie d'ertapénème dans ce contexte ?
 - A. Administration SC
 - B. Passer à de 1g/12h à 2g/24h
 - C. Passer de 1g/12h à 500 mg/8h
 - D. Il faut demander la CMI de la bactérie
 - E. Il faut mesurer les concentrations sanguines d'ertapénème

Approche du CRIOAc de Lyon: individualisation posologique basée sur la PK/PD

PERSPECTIVE article

Front. Med., 23 December 2020

Sec. Infectious Diseases – Surveillance, Prevention and Treatment

Volume 7 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.585658>

This article is part of the Research Topic

Innovative Approaches In The Management Of Bone and Joint Infection

[View all 20 Articles >](#)

Outpatient Subcutaneous Antimicrobial Therapy (OSCAT) as a Measure to Improve the Quality and Efficiency of Healthcare Delivery for Patients With Serious Bacterial Infections



Tristan Ferry^{1,2,3,4*}



Thomas P. Lodise⁵



Jason C. Gallagher⁶



Emmanuel Forestier⁷

Sylvain Goutelle^{8,9}



Vincent H. Tam¹⁰



John F. Mohr III¹¹ and



Claire Roubaud-Baudron^{12,13}

BRIEF RESEARCH REPORT article

Front. Med., 31 March 2021

Sec. Infectious Diseases – Surveillance, Prevention and Treatment

Volume 8 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.663086>

This article is part of the Research Topic

Innovative Approaches In The Management Of Bone and Joint Infection

[View all 20 Articles >](#)

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dosage Individualization of Suppressive Beta-Lactam Therapy Administered by Subcutaneous Route in Patients With Prosthetic Joint Infection



Sylvain Goutelle^{1,2,3,4*}



Anne Conrad^{4,5,6,7}



Cécile Pouderoux^{4,5}



Evelyne Braun^{4,5}



Frédéric Laurent^{2,4,7,8}



Marie-Claude Gagnieu⁹



Sabine Cohen⁹



Jérôme Guitton^{2,9}

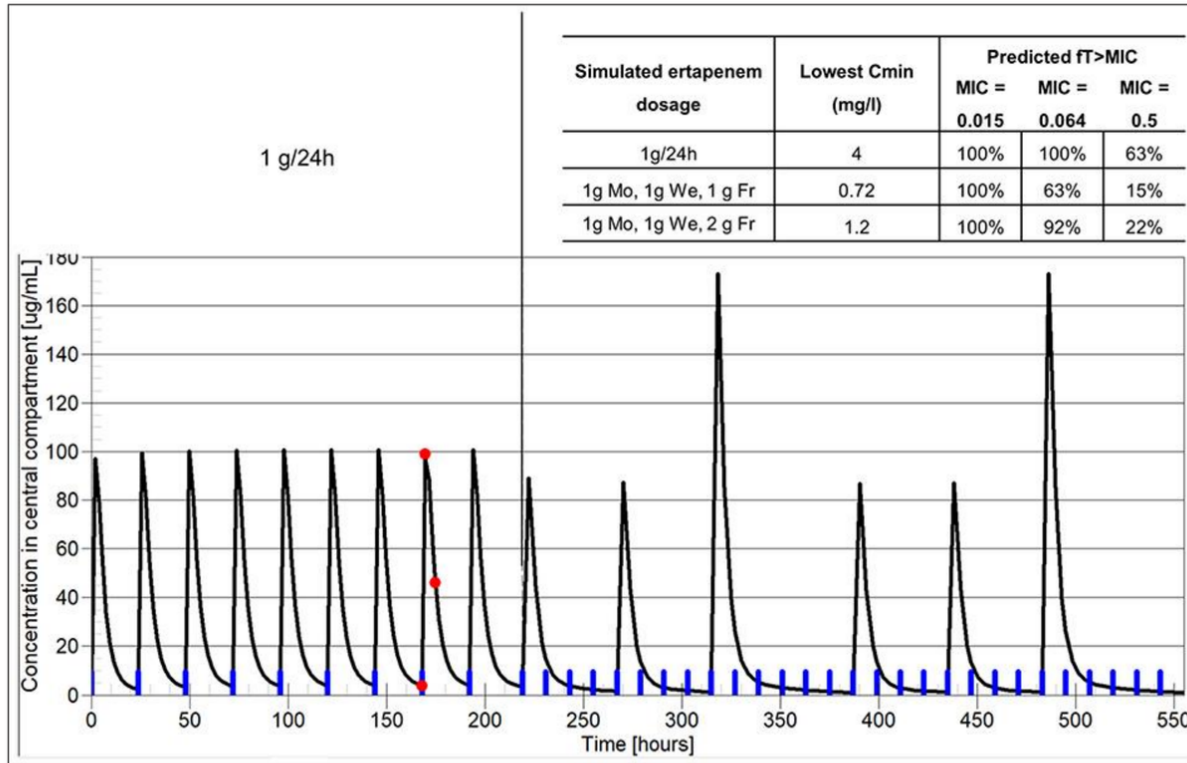


Florent Valour^{4,5,6,7}



Tristan Ferry^{4,5,6,7} on behalf of the Lyon BJI Study group

Approche du CRIOAc de Lyon: individualisation posologique basée sur la PK/PD



Example of dosage individualization based on PK/PD in patient #5, treated with suppressive ertapenem for a persistent *E. cloacae* PJI

Cas clinique 3

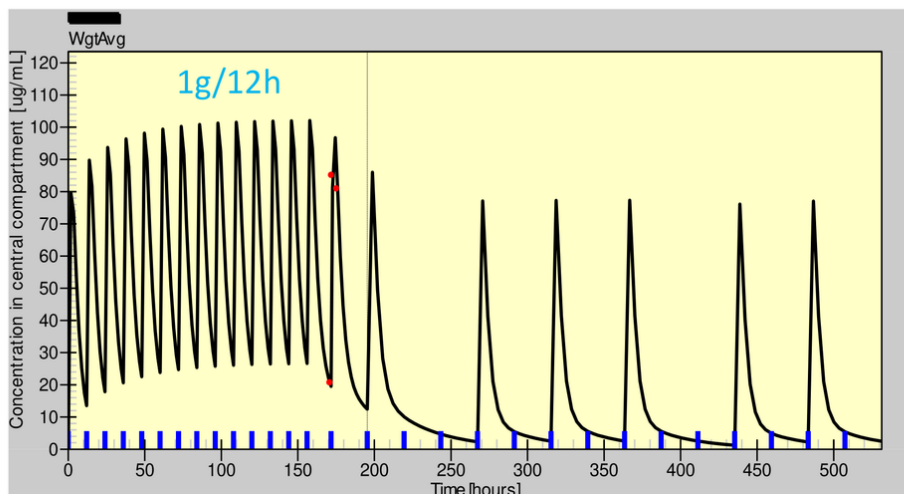
Antibiothérapie parentérale suppressive

- Application au cas de cette patiente
 - Posologie initiale 1g/12h
 - CMI = 0,032 mg/L
 - Cible $C_{min} > 20 \times CMI = 0,64$ mg/L
 - Dosages à T0, T30min, T5-6h
 - Modélisation PK (4 avis pharmaceutiques)

- Réduction posologique par palier

Cas clinique 3

Antibiothérapie parentérale suppressive



Simulation de posologie :

Dose d'ertapénème simulée (mg)	C _{min} prédite à l'équilibre (mg/L)	Temps > cible (0.64 mg/L)	Ratio C _{min} /CMI
1g/ 24h SC	8.1	100%	253
1g SC lundi, mercredi et vendredi	1.25 mg/L le lundi	100%	39

Commentaire et recommandation

Analyse des dosages du 04/11/2021 sous la posologie de 1g/12h.

L'exposition est importante, avec C_{min} mesurée à 20.3 mg/L, très supérieure à la cible (20xCMI = 0.64 mg/L).

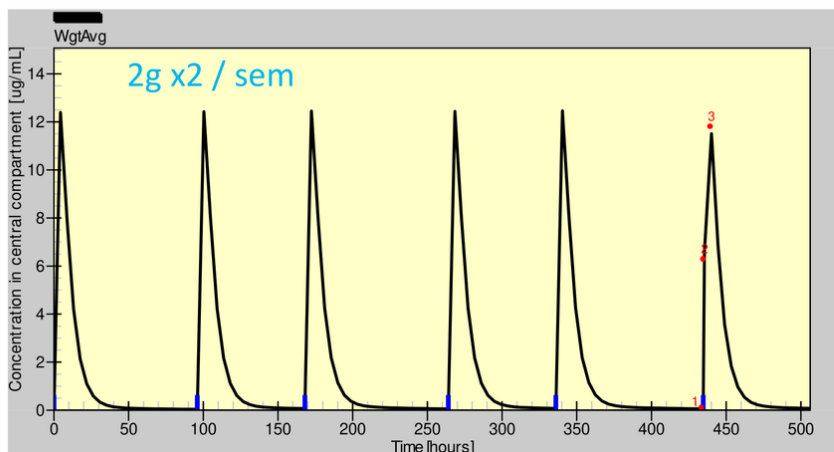
L'espacement des doses à 1g/24h conduit toujours à des concentrations largement thérapeutiques.

L'espacement des posologies à 3 injections par semaine semble possible sur le plan PK/PD du fait de la CMI basse, avec toujours 100% du temps passé au-dessus de la cible.

Ceci pourra être revu avec les dosages lors du prochain HDJ.

Cas clinique 3

Antibiothérapie parentérale suppressive



Simulation de posologie :

Dose d'ertapénème simulée (mg)	Cmin prédite à l'équilibre (mg/L)	Temps > cible (0.64 mg/L)	Ratio Cmin/CMI
2g Lundi et Jeudi	0.6 à 96h 1.3 à 72h	>90% sur 96h 100% sur 72h	1

Commentaire et recommandation

Analyse des dosages du 13/03/2023 sous la posologie de 2g le lundi et le jeudi.

L'exposition est très satisfaisante avec la posologie actuelle, avec un taux résiduel détectable à 96h mesuré à 0.5 mg/L (non-détectable en décembre 2022).

Avec le schéma actuel, les concentrations restent au-dessus de la cible (CMI x 20) presque 100% du temps, ce qui est optimal.

L'infection étant contrôlée et la tolérance semblant bonne, nous proposons de poursuivre à cette posologie de 2g les lundis et jeudis.

CONCLUSIONS

- Des infections parfois complexes
- Prises en charge spécialisée, pluri-disciplinaire, médico-chirurgicale
- Antibiothérapie parfois prolongée
- Apport pharmaceutique riche
 - Adaptation posologique
 - Connaissances PK/PD
 - Interactions médicamenteuses
 - Lien ville-hôpital
 - Dispositifs et méthodes d'administration

MERCI

www.chu-lyon.fr



HCL

**HOSPICES CIVILS
DE LYON**