



HAL
open science

Étude de la pertinence des prescriptions de pipéracilline/tazobactam dans le service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens

Anthony Merlin

► **To cite this version:**

Anthony Merlin. Étude de la pertinence des prescriptions de pipéracilline/tazobactam dans le service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03489063

HAL Id: dumas-03489063

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03489063v1>

Submitted on 17 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR de Pharmacie

Année 2020/2021

N°

**THESE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
Présentée sous forme de
**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES
EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 17 Septembre 2021

Par MERLIN Anthony

Étude de la pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam dans le service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens

JURY

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH

Membres du jury : Madame le Docteur Stéphanie GENAY

Madame le Docteur Camille MABILLE



UFR de Pharmacie

Année 2020/2021

N°

**THESE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
Présentée sous forme de
**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES
EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 17 Septembre 2021

Par MERLIN Anthony

Étude de la pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam dans le service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens

JURY

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH

Membres du jury : Madame le Docteur Stéphanie GENAY

Madame le Docteur Camille MABILLE

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de présider mon jury de thèse.

Merci pour votre soutien lors de mes demandes de stage.

Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH, Directeur de cette thèse.

Un immense merci pour m'avoir encadré tout au long de ce travail. Je te remercie de ton accueil au sein de l'équipe du service d'infectiologie pendant ces deux semestres (enfin une personne qui a de bons goûts musicaux). Merci pour ton accompagnement et pour tes précieux conseils qui ont fait évoluer ce travail.

Madame le Docteur Stéphanie GENET,

Merci pour votre disponibilité et d'avoir accepté de prendre du temps pour juger mon travail.

Madame le Docteur Camille MABILLE,

Un grand merci pour m'avoir accompagné tout au long de ma fin de cursus.

C'était un immense plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés ! Merci pour tes conseils avisés et ta disponibilité qui m'ont permis de progresser énormément.

À ma mère, pour m'avoir accompagné et soutenue tout au long de ma vie. Sans ta patience et ton aide, je n'aurais jamais pu espérer avoir le titre de docteur.

À ma grand-mère, mon seul regret d'avoir traîné à être diplômé et que tu n'aies pas pu assister à ce moment.

À l'équipe de Saint-Quentin, Pierre, Simon, Ahmed, Audrey et les autres pour votre encadrement qui m'a permis de grandir et de m'épanouir dans le monde de la pharmacie hospitalière.

À l'ensemble des pharmaciens de Beauvais notamment Alain et Madame Couffin, pour ce semestre passé en votre compagnie.

Aux pharmaciens du CHU d'Amiens notamment Nicolas, Sophie, Florian et Mickaël.

Aux équipes des services de pathologies infectieuses et de réanimation chirurgicale du CHU d'Amiens pour votre accueil, votre bienveillance et de m'avoir permis de découvrir l'autre côté du miroir.

À tous ceux que j'ai eus la chance de rencontrer pendant ces 4 ans.

Les premiers rencontrés en Picardie Marine U (on peut difficilement rêver meilleure amie que toi), Julie (tu vas nous manquer l'année prochaine), Pierre-Henri (mon modèle pour la gestion d'emplois du temps), Elsa (la glandologue le plus sympathique de la région), Hugo (le fin gourmet de l'équipe) et Robin (premier interne à qui j'ai parlé en Picardie) qui m'ont permis de vite me sentir chez moi à Amiens grâce à toutes ces petites soirées et à votre dynamisme.

À la team confinement, Marine B (débuter l'internat aux côtés de qqn comme toi ça simplifie quand même beaucoup les choses), Christel (c'est en partie de ta faute si je perds maintenant 2 h par semaine à courir), Hélène (une éternelle balise de gentillesse et de dynamisme), Charlotte (je ne pensais pas qu'il était possible d'avoir autant de désaccord sur tous et rien en 6 mois), votre bonne humeur va me manquer au quotidien.

À mes co-internes (ancien co-internes),

- La team Saint-Quentin V 1 ; Juliette, Amandine, William (je ne vous en veux presque plus d'être partis de Picardie) et Marine (la seule personne vraiment fiable du groupe). La meilleure équipe dont on peut rêver pour commencer.
- La team Saint-Quentin V2 ; Kevin (14.50, de daron de Saint-Q), Ophélie (merci pour ta relecture et l'aide pour la mise en plage), Perrine (le meilleur duo pour les chimio et pour une gestion précise des EC) et Alex (le meilleur chauffeur de Picardie ?). Comme quoi le confinement, en internat, c'est mieux.
- Les légions infinies de la PUI d'Amiens ; Sophie (le tyran le plus gentil de la PUI), Leslie (notre petite universitaire parisienne), Amaury (mon sosie officiel dans toute la Picardie), Sarah (promis, je ne t'appelle plus pour réparer le robot), Fredou (le meilleur binôme pour les dégustations), Christopher (ça m'aura pris 3.5 ans mais j'aurais fini par suivre ta voie), Arnaud (un vrai plaisir d'avoir pu découvrir la réa en compagnie d'un Lord) Flora (bientôt un retour à la civilisation ?) et bien d'autres.
- Les covidologues ; Adrien (notre petit pioupiou), Pierre (9 mois pour te corrompre a FF14 quand même.) et Antoine (notre plus-value infectio), un très bon stage malgré la situation au final, notamment grâce à la supervision de maman Florence.

Table des matières

Table des Figures.....	10
Liste des abréviations	11
1 Problématique.....	12
1.1 Emergence de résistances bactériennes.....	12
1.1.1 Origine de la résistance bactérienne.....	13
1.1.2 Conséquences d'un mésusage des antibiotiques.....	14
1.2 La place du pharmacien hospitalier dans l'antibiothérapie moderne	15
1.2.1 Gestion des médicaments	15
1.2.2 Validation pharmaceutique.....	16
1.2.3 Bon usage des anti-infectieux	16
1.2.4 Evaluation des pratiques professionnelles.....	17
1.3 Piperacilline/tazobactam.....	18
1.3.1 Généralités.....	18
1.3.2 Pharmacocinétique	20
1.3.3 Objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD)	20
2 Matériel et méthode	22
2.1 Choix de la méthode.....	22
2.2 Recrutement des patients.....	24
2.2.1 Critères d'inclusion.....	24
2.2.2 Critères d'exclusion	25
2.3 Recueil de données	25
3 Résultats.....	26
3.1 Période observationnelle	26
3.1.1 Description de l'échantillon.....	26
3.1.2 Données diagnostiques	28
3.1.3 Classification de Gyssens.....	29
3.1.4 Description de l'antibiothérapie.....	30
3.1.5 Impact du pharmacien	33
3.2 Mesures d'amélioration	35
3.2.1 Intervention auprès des chirurgiens viscéraux.....	35
3.2.2 Présence pharmaceutique.....	35
3.2.3 Positionnement de la PSE et protocolisation	35
3.2.4 Quick-audit et formation des internes de pharmacie.....	36
3.2.5 Modification du circuit du médicament.....	36

3.3	Période interventionnelle.....	37
3.3.1	Description de l'échantillon.....	37
3.3.2	Données diagnostiques	39
3.3.3	Classification de Gyssens.....	40
3.3.4	Description de l'antibiothérapie.....	41
3.3.5	Impact du pharmacien	43
4	Discussion	46
5	Limites	49
6	Conclusion	50
	Bibliographie.....	51
	Annexe.....	53
	Annexe I : Présentation au service de chirurgie.....	53
	Annexe II : Formation à destination des internes de pharmacie	56
	Annexe III : Lettre d'information patient	61
	Annexe IV : Protocole de PTZ implémenté dans le Lap.....	64
	Serment de Galien.....	65

Table des Figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'apparition de résistances.....	14
Figure 2 : Les différents niveaux d'analyse pharmaceutique.....	16
Figure 3 : La roue de Deming.....	18
Figure 4 : Hémissynthèse de la pipéracilline à partir de l'ampicilline	19
Figure 5 : Structure du tazobatam	19
Figure 6 : Sélection de mutants résistants en fonction de la concentration en antibiotique	22
Figure 7 : Organigramme pour l'évaluation de la qualité de prescription Un antibiotique peut être évalué comme n'importe quel nombre de 0 à VI ou une combinaison (17)	23
Figure 8: Evaluation des impacts d'une intervention pharmaceutique par l'échelle CLEO v3 (18) ..	24
Figure 9: Allergie connue avant la mise en place de l'antibiothérapie.....	26
Figure 10: Clairance rénale à l'introduction de l'antibiothérapie	27
Figure 11 : Répartition des patients selon leur IMC.....	27
Figure 12 : Données diagnostiques.....	28
Figure 13 : Facteur de risque de BMR	29
Figure 14 : Types de prélèvements bactériologiques réalisés	29
Figure 15 : Classification de Gyssens.....	30
Figure 16 : Résultats des prélèvements bactériologiques	32
Figure 17 : Taux de validation pharmaceutique des prescriptions des PTZ à 48 H et 96 H	33
Figure 18 : Répartition des IP selon le type d'intervention	34
Figure 19 : Allergie connue avant la mise en place de l'antibiothérapie (seconde période).....	37
Figure 20 : Clairance rénale a l'introduction de l'antibiothérapie (seconde période)	38
Figure 21 : Répartition des patients selon leur IMC.....	38
Figure 22 : Facteurs de risque de BMR.....	39
Figure 23 : Types de prélèvements bactériologiques réalisés (seconde période)	40
Figure 24 : Classification de Gyssens (seconde période)	40
Figure 25 : Résultats de prélèvements bactériologiques.....	42
Figure 26 :Taux de validation pharmaceutique des prescriptions des PTZ à 48 H et 96 H (seconde période)	44
Figure 27 : Répartition des IP selon le type d'intervention (seconde période).....	44
Tableau I : Adaptation suite aux résultats bactériologiques	33
Tableau II : Nombre d'IP laissées en fonction du type de non-conformité rencontrée.....	34
Tableau III : Conformité de l'antibiothérapie à 24 h des résultats bactériologiques avant réévaluation par la pharmacie	43
Tableau IV : Conformité de l'antibiothérapie après réévaluation par la pharmacie	43
Tableau V : Nombre d'IP laissé en fonction du type de non-conformité rencontrée (seconde période).....	45

Liste des abréviations

BLSE : Bêta-lactamases à spectre élargi

BMR : Bactérie multi résistante

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPM : Concentration de prévention des mutations

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénèmase

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

IMC: Indice de Masse Corporelle

LAP : Logiciel d'aide à la prescription

IMP : Imipenem/Cilastatine

IP : Intervention pharmaceutique

PTZ : Pipéracilline-tazobactam

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

STP : Suivi pharmacologique thérapeutique

1 Problématique

1.1 Emergence de résistances bactériennes

La découverte des antibiotiques au début du 20^{ème} siècle a été une révolution dans le domaine médical en permettant notamment de réduire de façon drastique la mortalité liée aux maladies infectieuses (1^{ère} cause de décès à l'époque). Cependant, le recours massif à l'antibiothérapie a conduit à l'émergence de bactéries multirésistantes .

Ceci avait déjà été soulevé par Fleming dans son discours lors de la remise de son prix Nobel en 1945.

L'usage et le recours à un nouvel antibiotique ou une nouvelle classe thérapeutique s'est toujours accompagnés de l'apparition d'un mécanisme de résistance au sein du monde bactérien. Ce phénomène est d'autant plus inquiétant si on considère qu'aucune nouvelle classe d'antibiotique n'a été découverte depuis 30 ans.

En effet, le nombre de substances disponibles a diminué de 20% depuis les années 2000, résultant de l'arrêt de commercialisation ou du retrait du marché de plus de 34 molécules et la commercialisation de seulement 12 nouvelles substances (ou associations de substances).

Le lien entre l'émergence d'une antibiorésistance et la consommation antibiotique est bien connu, ceci résultant de la pression de sélection des antibiotiques sur les flores commensales.(1)

A la consommation humaine d'antibiotiques vient s'ajouter la consommation à visée vétérinaire. Comme décrit dans l'approche multisectorielle de l'OMS « Un monde, une santé », des bactéries multirésistantes peuvent se transmettre de l'homme à l'animal et inversement, par contact direct ou par des aliments contaminés. Une approche bien coordonnée chez l'homme et chez l'animal est donc nécessaire pour les endiguer efficacement.

Par exemple, la ceftiofur (céphalosporine de troisième génération) utile pour traiter de nombreuses infections (pneumonie, arthrite, septicémie) a été utilisée massivement notamment dans l'élevage de volatiles pour la prévention des infections à *Escherichia coli*(2). Cette pratique a sélectionné des résistances aux céphalosporines chez *Salmonella heidelberg* qui est une cause importante de maladie humaine et associée à la consommation de produits avicoles.

L'arrêt volontaire de l'utilisation du ceftiofur dans les écloseries du Québec a permis une chute vertigineuse de la prévalence de la résistance au ceftiofur. La réintroduction a entraîné un retour à une prévalence plus élevée de résistance (2).

1.1.1 Origine de la résistance bactérienne

Il est important de différencier les deux types de résistances bactériennes :

Les résistances naturelles : certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antimicrobiens. C'est ce type de résistances qui définit le spectre des antibiotiques car elles touchent l'ensemble des souches bactériennes d'une espèce.

Les résistances acquises : plus inquiétantes, correspondent à la perte de sensibilité d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques auxquels elles étaient auparavant sensibles. (3)

Ces résistances acquises peuvent être secondaires à des mutations des gènes chromosomiques de la bactérie, mutation qui peut être spontanée ou induite par une volonté d'adaptation suite à l'exposition à un antibiotique au sein de l'environnement de la bactérie.

Certaines bactéries sont également capables d'acquérir des gènes provenant d'autres souches bactériennes par différents mécanismes :

- La transformation bactérienne : nécessite de l'ADN libéré d'une bactérie et la fixation de celui-ci par une bactérie réceptrice en phase de compétence. Cette absorption d'ADN polymérisé est suivie d'une recombinaison génétique légitime avec acquisition de nouveaux caractères génétiques stables, donc transmissibles à la descendance. C'est notamment le cas du pneumocoque. (4)
- La conjugaison bactérienne : un gène est transféré d'une bactérie à une autre via des plasmides ou des transposons. Il s'agit du principal facteur d'évolution des bactéries, en particulier pour l'acquisition de la résistance aux antibiotiques à partir de bactéries non pathogènes de l'environnement
- La transduction : il s'agit d'un transfert d'ADN bactérien partiel, par l'intermédiaire de bactériophages dont le rôle est passif (vecteur). Il est dans ce cas, virulent et se multiplie dans la bactérie. Lors de la phase d'encapsidation, il incorpore de l'ADN bactérien fragmenté.

Il existe ainsi une multiplicité de systèmes génétiques permettant aux bactéries d'échapper à l'activité des antibiotiques. Cette diversité, combinée à l'utilisation excessive et fréquemment abusive des antibiotiques, rend compte de l'évolution vers la résistance des bactéries observée au cours des dernières décennies.

En effet, au sein d'une flore bactérienne essentiellement sensible à un antibiotique administré, cet antibiotique va avoir une action inhibitrice sur les bactéries sensibles, entraînant leur disparition transitoire, et permettant ainsi aux bactéries résistantes à cet antibiotique de se développer.

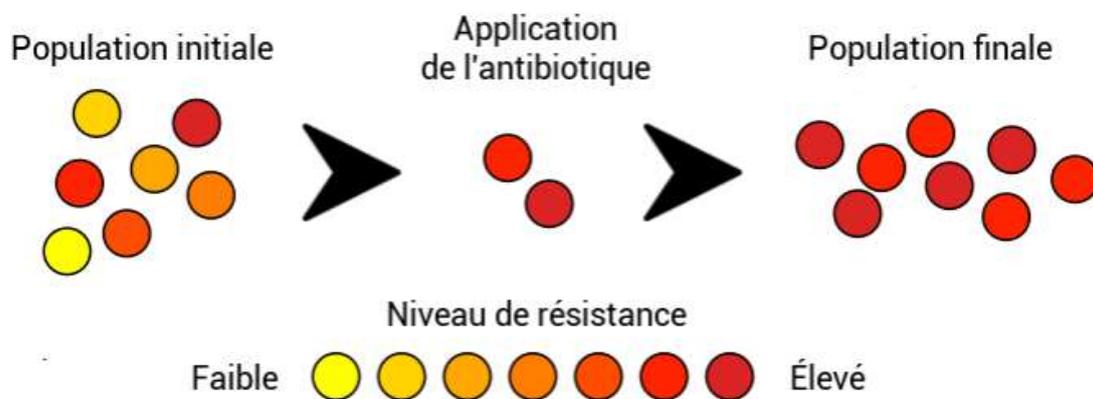


Figure 1 : Représentation schématique de l'apparition de résistances

1.1.2 Conséquences d'un mésusage des antibiotiques

Selon les données de 2016 du réseau ESAC-Net avec 30,3 doses pour 1 000 habitants et par jour en ambulatoire, la France se situait 35 % au-dessus de la moyenne européenne et demeurait l'un des pays les plus consommateurs, au 3^{ème} rang derrière la Grèce et Chypre. Avec 2,16 doses pour 1 000 habitants et par jour, la consommation française était pour ce secteur de la santé humaine en 2016 de 6,3 % supérieure à la moyenne européenne. La France se plaçait ainsi au 8^{ème} rang des pays les plus consommateurs. (5)

Aujourd'hui en France, il y a 160 000 infections à des Bactéries Multirésistantes (BMR) et on estime entre 5 500 et 12 500 décès imputables à une BMR par an. A l'horizon 2050, on estime compter 10 millions de morts par an dans le monde à cause des conséquences de l'antibiorésistance.

En effet, l'augmentation du taux d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération se poursuit depuis 2006. À celle-ci s'ajoute le danger de l'émergence et la diffusion

mondiale des entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) et des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ; faisant craindre le retour d'une ère post-antibiotique où les infections bactériennes redeviendraient l'une des principales causes de décès.

Au coût humain vient se rajouter un impact financier estimé à plus de 1,5 milliards d'euros en Europe et à plus de 55 milliards de dollars aux Etats-Unis (6) . Dans le monde entier, le coût de l'antibiorésistance s'évaluerait à plus de 100 000 milliards de dollars.

1.2 La place du pharmacien hospitalier dans l'antibiothérapie moderne

1.2.1 Gestion des médicaments

La première mission du pharmacien est de s'assurer que le patient puisse bénéficier du bon médicament au bon moment. Cette tâche se complexifie de plus en plus au vu du contexte national de tensions d'approvisionnements en anti-infectieux. Dans ce contexte, le pharmacien doit collaborer avec les médecins infectiologues pour définir des alternatives thérapeutiques à proposer en cas de rupture tout en s'assurant de la diffusion de l'information. C'est pour cette raison que le choix final des molécules inscrites au livret du médicament est aussi sous sa responsabilité.

Le pharmacien a également en charge la mise en place « du circuit de dispensation » des anti-infectieux qui se définit par 2 types de gestions :

- Dotations de service
 - Le choix des anti-infectieux mis en dotation est discuté de façon pluridisciplinaire
 - Associé à une validation quotidienne des prescriptions des services concernés
- Dispensation à délivrance nominative
 - Délivrance nominative pour 3 à 4 jours après analyse pharmaceutique des prescriptions et éventuellement consultation auprès des infectiologues

1.2.2 Validation pharmaceutique

Le pharmacien se doit d'analyser chaque ordonnance avant la dispensation des médicaments au patient. En effet, selon le Code de la santé publique, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale fait partie intégrante de l'acte de dispensation du médicament. La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit 3 niveaux d'analyse pharmaceutique (figure 2) en fonction des informations à disposition du pharmacien et recommande une prise en charge en suivi pharmaceutique (niveau 3) de tous les patients.

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, données biologiques.
Analyse niveau 3: Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.

Figure 2 : Les différents niveaux d'analyse pharmaceutique

1.2.3 Bon usage des anti-infectieux

La rédaction de protocoles de prescription via le logiciel d'aide à la prescription (LAP) est du ressort du pharmacien et reste un outil pour le bon usage du médicament. En plus d'un gain de temps souvent apprécié par les prescripteurs, il permet l'optimisation des modalités d'administration :

- D'un point de vue pharmacocinétique (fréquence/durée d'administration, dose de charge)
- D'un point de vue technique avec pré paramétrage du solvant, des modalités de reconstitution voire du débit de perfusion
- D'un point de vue posologique en donnant des informations aux prescripteurs sur les critères d'adaptation de dose.

Le pharmacien participe également au suivi des recommandations et aux mises à jour des pratiques en collaboration avec les infectiologues et les microbiologistes au sein de la

Commission des Anti-Infectieux (COMAI) pour communiquer et adapter la politique de l'établissement à son écologie bactérienne.

Enfin, il va également être impliqué dans la formation aussi bien des internes, du personnel médical et paramédical (promotion des outils d'aide au bon usage : antibiogarde/antibioclic, formation ciblée sur une pathologie ...) que du public.

1.2.4 Evaluation des pratiques professionnelles

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'évaluation régulière des pratiques de prescription pour vérifier qu'elles correspondent aux recommandations des sociétés savantes.

Parmi les audits de bon usage des anti-infectieux, on peut par exemple retrouver :

- La réévaluation à 48/72h des prescriptions d'anti-infectieux
- La durée de prescription
- La pertinence des prescriptions

Depuis 2017, le bon usage des antibiotiques fait aussi partie des indicateurs du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQUES).

La démarche qualité fait partie intégrante du système de santé. Depuis 1991 et le premier vote en ce sens (loi n°91-748 du 31 juillet 1991), cette démarche est devenue un enjeu majeur des hôpitaux. L'objectif principal est une amélioration continue de la qualité des soins pour prodiguer à chaque patient les soins les plus adaptés, dans les meilleures conditions de sécurité au regard des connaissances médicales actuelles.

La méthode de gestion de la qualité comporte quatre étapes, chacune entraînant l'autre et vise à établir un cercle vertueux. Sa mise en place doit permettre d'améliorer sans cesse la qualité d'un service et peut être représentée sous la forme de la roue de Deming ou PDCA.

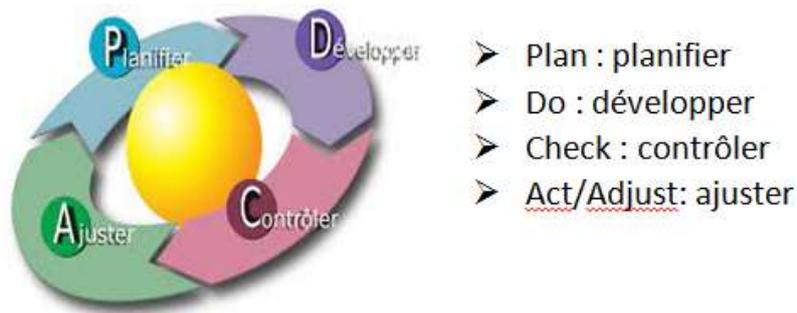


Figure 3 : La roue de Deming

1.3 Piperacilline/tazobactam

1.3.1 Généralités

La piperacilline/tazobactam (PTZ) est une association médicamenteuse contenant une ureidopenicilline : la pipéracilline et un inhibiteur de la β -lactamase : le tazobactam.

Comme toutes les β -lactamines, la pipéracilline inhibe les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Les PLP catalysent la réticulation entre les brins de peptidoglycane qui protègent la cellule bactérienne de la rupture osmotique, elles sont uniques aux organismes bactériens.

En partageant une stéréochimie similaire avec les substrats qui se lient aux PLP, la pipéracilline est capable de se lier aux résidus sérines trouvés sur le site actif de l'enzyme par la formation d'un complexe covalent, empêchant d'autres substrats de se lier. De plus, cela conduit à la libération d'autolysines qui décomposent la paroi cellulaire de la bactérie.

La structure de la pipéracilline incorpore une chaîne latérale polaire au groupe α -amino de l'ampicilline. L'addition de ce substituant augmente l'affinité du composé pour la protéine de liaison à la pénicilline PLP-3. Il améliore ainsi l'activité contre les bactéries à Gram-négatif, élargit son spectre d'activité et réduit la susceptibilité au clivage par les bêta-lactamases des bactéries à Gram négatif.

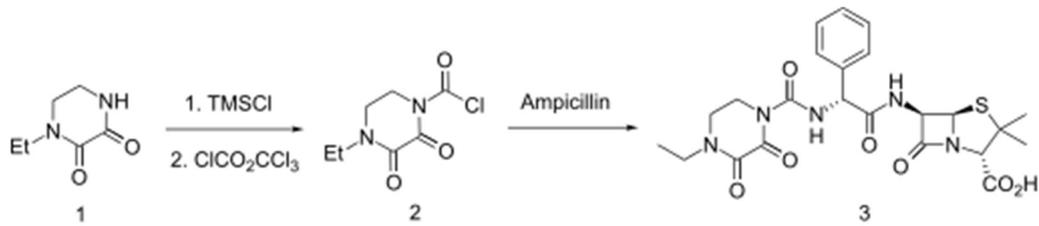


Figure 4 : Hémisynthèse de la piperacilline à partir de l'ampicilline

Ce sont notamment ces propriétés qui lui confèrent une activité contre des germes comme *Pseudomonas aeruginosa*.

Utilisée seule, elle présente une activité modérée contre les bactéries à gram positif du fait de l'hydrolyse du noyau bêta-lactamine par des bêta-lactamases. C'est pour cette raison qu'elle est associée au tazobactam dans la PTZ. Le tazobactam est un inhibiteur « suicide » qui agit en se liant de façon covalente et irréversible aux bêta-lactamases grâce à son noyau bêta-lactame. Il présente également une activité antibiotique négligeable.

Il restaure l'activité des bêta-lactamines en inhibant les serines bêta-lactamases de classe A y compris les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) et de façon plus limitée certaines bêta-lactamases de classe C.

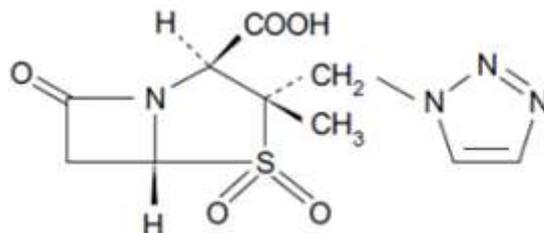


Figure 5 : Structure du tazobactam

Cet antibactérien à spectre large couvre la plupart des espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine à l'exception du *Staphylococcus* résistant à la méticilline, du *Corynebacterium jeikeium* et des germes intracellulaires comme *Legionella* sp., *Chlamydomphila pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*.

Selon son RCP (7), ses indications sont :

- Pneumonie liée aux soins sévère
- Neutropénie avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne

- Infection urinaire compliquée
- Infection intra-abdominale compliquée
- Infection compliquée de la peau et des tissus mous

1.3.2 Pharmacocinétique

La pipéracilline et le tazobactam sont rapidement absorbés par voie IV avec un pic atteint dès 30 minutes de perfusion. Par contre, leur biodisponibilité orale est quasiment nulle.

(7)

La pipéracilline et le tazobactam sont approximativement liés à 30 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines de la pipéracilline ou du tazobactam n'est pas modifiée par la présence de l'autre composant. La liaison du métabolite du tazobactam aux protéines est négligeable.

Ils sont largement distribués dans les tissus et les liquides organiques y compris, entre autres, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire, les poumons, les tissus des organes génitaux de la femme, le liquide interstitiel et la bile. En général, les concentrations moyennes retrouvées dans les tissus atteignent 50 à 100 % des concentrations plasmatiques. Comme on l'observe avec les autres pénicillines, la distribution de la pipéracilline et du tazobactam dans le liquide céphalorachidien des sujets présentant des méninges non enflammées est peu élevée.

La pipéracilline est transformée en un métabolite déséthylé n'ayant qu'une faible activité antimicrobienne. Le tazobactam est métabolisé en un seul métabolite dépourvu d'activité pharmacologique ou antibactérienne.

Ils sont éliminés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La pipéracilline est rapidement éliminée sous forme inchangée dans l'urine (68 % de la dose administrée). Le tazobactam et son métabolite sont éliminés essentiellement par voie rénale, 80 % de la dose administrée sous forme inchangée et le reste sous forme métabolisée.

1.3.3 Objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD)

Le paramètre PK/PD le mieux corrélé à la réussite clinique d'un traitement par PTZ est le temps où la concentration au niveau du site de l'infection reste supérieure à la CMI de la bactérie cible. Il est donc nécessaire de prendre en compte 2 paramètres : la liaison protéique de la PTZ car seule la fraction libre est active et la diffusion jusqu'au site de l'infection.

Dans des modèles animaux, différentes études ont montré que l'effet bactéricide des bêta-lactamines associé à la survie des animaux est obtenu pour une valeur du temps où la concentration libre minimale est supérieure à la CMI de minimum 50 %.

Dans le cas d'infections graves ou d'infections associées à des sites difficiles d'accès comme les abcès, plusieurs études ont démontré que, pour d'autres bêta-lactamines comme la céfépime ou la ceftazidime, la valeur de 100 % pour le temps où la concentration libre minimale est supérieure à la CMI est corrélée à une meilleure réponse clinique que la valeur à 50 %.

Il faut toutefois prendre en compte que des modèles *in vitro* ont permis de mettre en évidence une relation entre le ratio C_{min}/CMI et le taux d'éradication bactérien. La principale raison de s'intéresser à des cibles PK/PD alternatives est l'effet plafond à 100% de $fT > CMI$ (8).

Les données *in vitro* obtenues ont mises en évidence un effet bactéricide minimal pour une concentration comprise entre 1 et 2 fois la CMI et un effet bactéricide maximal pour une concentration comprise entre 4 et 8 fois la CMI (9–11).

Si l'on se base sur les recommandations de la SFAR, il est raisonnable de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100% de l'intervalle de dose ($fT \geq 4 \text{ à } 8 \times CMI \text{ à } 100\%$) afin d'optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves(12–14).

Les objectifs proposés par la SFAR(Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) ont également l'avantage de permettre d'agir sur un autre problème qui est la fenêtre de sélection bactérienne (15). En effet, dans toute population bactérienne il existe un risque de trouver des mutants résistants à un antibiotique donné : plus l'inoculum bactérien est important, plus ce risque est élevé. Cette sous-population va avoir une CMI qui lui est propre et qui correspond à la concentration de prévention des mutants résistants (CPM).

Le risque de voir apparaître des mutants résistants est donc fonction du temps où la C_{min} est inférieure à la CPM.

Maintenir une C_{min} entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100% de l'intervalle de dose permet donc de limiter le risque d'avoir une C_{min} inférieure à la CPM.

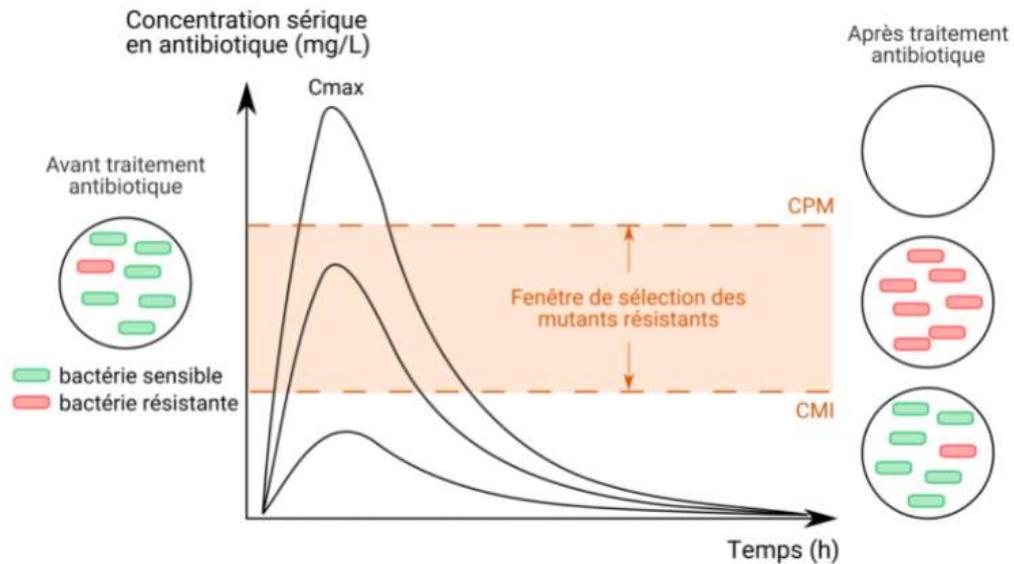


Figure 6 : Sélection de mutants résistants en fonction de la concentration en antibiotique

2 Matériel et méthode

2.1 Choix de la méthode

Il s'agit d'une étude prospective menée sur 2 périodes de 11 semaines entrecoupées de 2 semaines dédiées à la mise en place des mesures d'amélioration issues des données recueillies pendant la phase 1.

- Première période de recueil observationnelle : 2 novembre 2020 au 25 janvier 2021
- Mise en place des mesures d'amélioration
- Deuxième période de recueil interventionnelle : 7 février 2021 au 3 mai 2021

L'objectif principal de ce travail est l'évaluation de la conformité de la prescription de PTZ dans le service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens selon la classification de Gyssens. (16) Cette classification a l'avantage de permettre un travail reproductible.

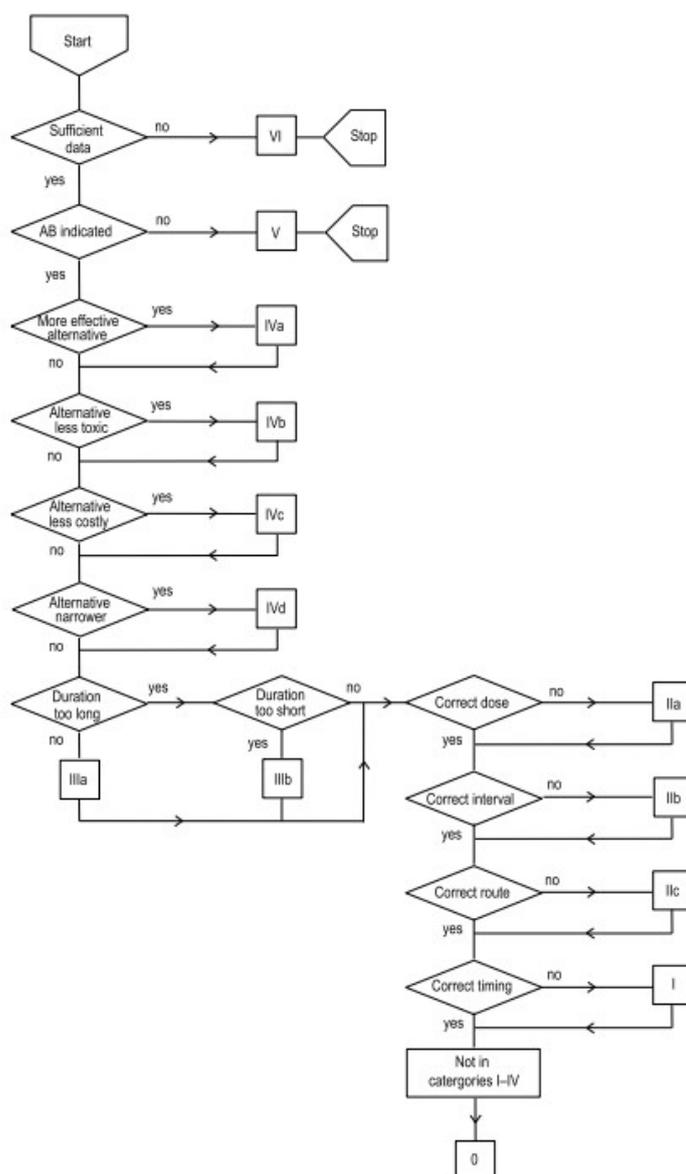


Figure 7 : Organigramme pour l'évaluation de la qualité de prescription Un antibiotique peut être évalué comme n'importe quel nombre de 0 à VI (17)

Le référentiel utilisé au CHU d'Amiens est antibiogarde.

Pour les cas de figure non prévus par ce dernier, nous avons utilisé les recommandations de la société de pathologie infectieuse en langue française (SPILF) et de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR).

Les objectifs secondaires sont d'analyser les différents impacts du pharmacien clinicien :

- Taux de validation pharmaceutique des prescriptions à 48 H et 96 H
- Taux de prescription avec une indication correcte tracée sur Dxcare® par la pharmacie
- Nombre de prescriptions laissant lieu à une intervention pharmaceutique (IP) sur la PTZ
- Cotation des interventions pharmaceutiques selon l'échelle CLEO. Cette méthode de cotation permet d'évaluer la pertinence d'une intervention pharmaceutique selon 3 critères : l'impact clinique, l'impact économique et l'impact organisationnel
- Taux de conformité des prescriptions après analyse pharmaceutique

1. IMPACT CLINIQUE (CL)

Score	Impact	Définition: L'impact clinique est évalué selon le scénario prévu le plus probable et non pas le pire/meilleur scénario
-1C	Nuisible	L'IP peut conduire à des résultats défavorables concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
0C	Nul	L'IP n'a pas d'influence sur le patient concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
1C	Mineur	L'IP peut améliorer la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie OU l'IP peut empêcher un dommage qui ne requiert pas de surveillance/traitement
2C	Moyen	L'IP peut empêcher un dommage qui requiert une surveillance accrue ou un traitement, mais n'entraîne pas ou n'allonge pas un séjour hospitalier du patient.
3C	Majeur	L'IP peut empêcher un dommage qui entraîne ou allonge un séjour hospitalier OU entraîne une incapacité permanente ou un handicap.
4C	Vital	L'IP peut empêcher un accident qui entraîne potentiellement un soin intensif ou le décès du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact clinique.

2. IMPACT ECONOMIQUE (E)

Score	Impact	Définition
-1E	Augmentation du coût	L'IP augmente le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
0E	Pas de changement	L'IP ne modifie pas le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
1E	Réduction du coût	L'IP économise le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact économique.

3. IMPACT ORGANISATIONNEL (O)

Score	Impact	Définition
-1O	Défavorable	L'IP diminue la qualité du processus des soins.
0O	Nul	L'IP ne change pas la qualité du processus des soins.
1O	Favorable	L'IP augmente la qualité du processus des soins.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact organisationnel.

Figure 8: Evaluation des impacts d'une intervention pharmaceutique par l'échelle CLEO v3

(18)

2.2 Recrutement des patients

2.2.1 Critères d'inclusion

- Adultes (âgés de plus de 15 ans), quel que soit le sexe

- Hospitalisés dans le service de chirurgie viscérale
- Pour lesquels un traitement par PTZ a été initié entre 2 novembre 2020 au 25 janvier 2021 ou 7 février 2021 au 3 mai 2021
- Quelle que soit la pathologie suspectée
- Quelle que soit la durée d'hospitalisation

2.2.2 Critères d'exclusion

- Patients arrivant au CHU avec une prescription de PTZ depuis plus de 24 H non issue du CHU d'Amiens
- Enfant de moins de 15 ans
- Patients ayant exprimé son refus de participer à cette étude (cf annexe 3)

2.3 Recueil de données

Le recueil de données est réalisé par un interne de pharmacie grâce à un tableur Excel protégé, ce document a été séparé en plusieurs parties :

- Caractéristiques du patient
- Facteurs de risque de BMR
- Conformité de l'antibiothérapie initiale
- Réévaluation

Pendant toute la durée de l'étude, les données recueillies ont été rendues anonymes grâce à un codage avec 2 lettres et de 3 chiffres tel que : [Première lettre du prénom] + [Première lettre du nom] + [numéro d'entrée dans l'étude, allant de 001 à 999].

Par exemple, si Mr Robert MICHUT est le premier patient inclus dans l'étude, son numéro d'anonymat sera : RM001.

Une table de correspondance permettant de relier un patient à un code a également été créée et stockée séparément du recueil de données.

L'analyse des données a été réalisée par un interne de pharmacie aidé pour les cas complexes d'un infectiologue et d'un pharmacien clinicien spécialisé en infectiologie.

3 Résultats

3.1 Période observationnelle

3.1.1 Description de l'échantillon.

Du 2 novembre 2020 au 25 janvier 2021, 40 antibiothérapies par PTZ ont été introduites en chirurgie viscérale. La totalité des dossiers de cette période a pu être analysée selon la méthode de Gyssens.

Parmi ces 40 patients, 70 % (28/40) étaient des femmes et 30 % des hommes (12/40) avec une moyenne d'âge de 56,1 ans.

La grande majorité des patients (62,5 %) venaient du domicile (25/40), 7,5 % (3/40) d'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et 5 % (2/40) de soins de suite et de réadaptation (SSR).

Au total, 5 patients sur 40 avaient des antécédents connus d'allergie aux antibiotiques. Quatre de ces allergies concernaient les pénicillines :

- Dans deux des cas, l'allergie n'a pas été prise en compte car notion ancienne (plus de 20 ans) et non documentée
- Dans les deux autres cas, les notions d'allergie étaient récentes mais non connues des prescripteurs lors de l'introduction de la pipéracilline tazobactam

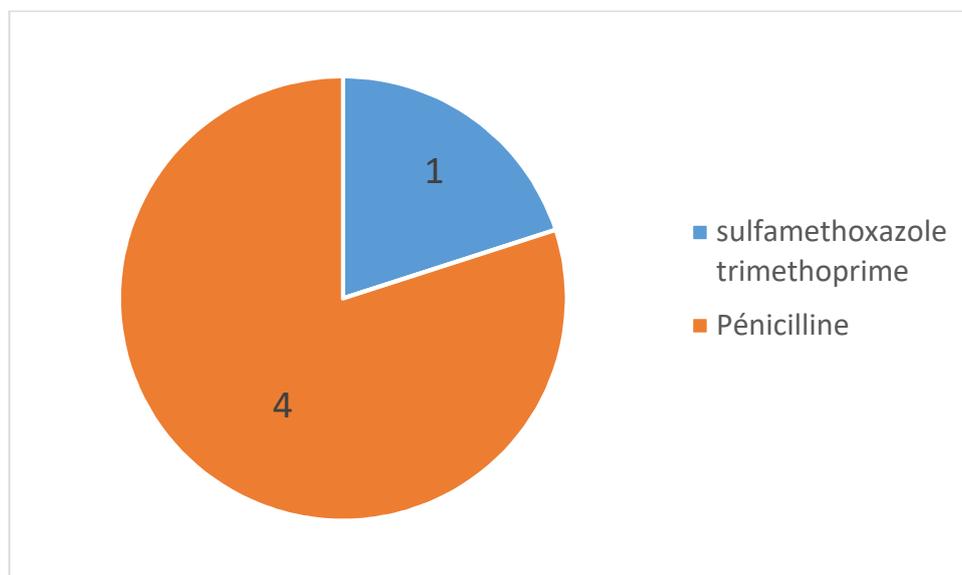


Figure 9: Allergie connue avant la mise en place de l'antibiothérapie

La grande majorité des patients avait une clairance rénale selon MDRD conservée, seuls 5 % des patients présentaient une clairance rénale comprise entre 15 et 30 ml/min.

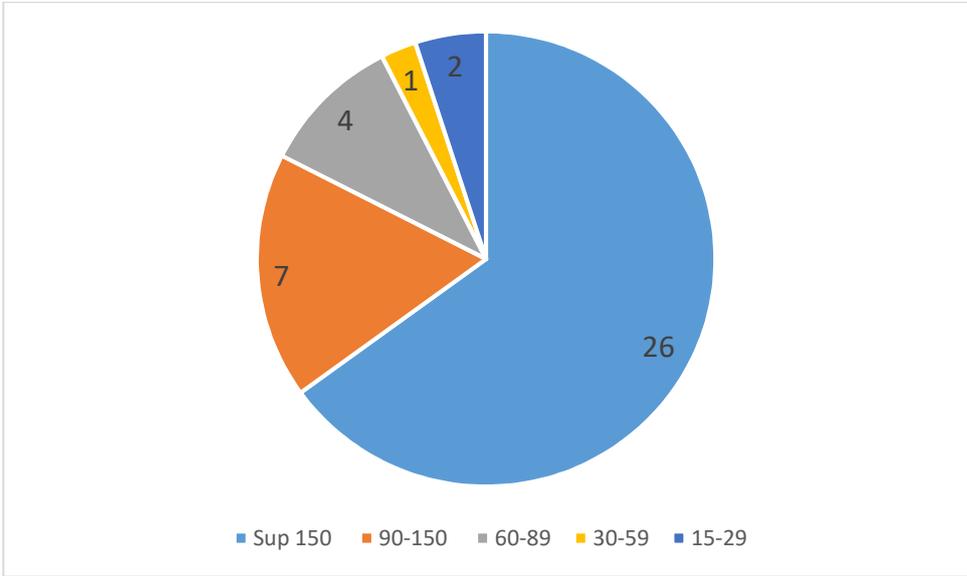


Figure 10: Clairance rénale à l'introduction de l'antibiothérapie

L'IMC des patients était assez variable avec 15 % des patients en obésité morbide et 5 % de patients dénutris.

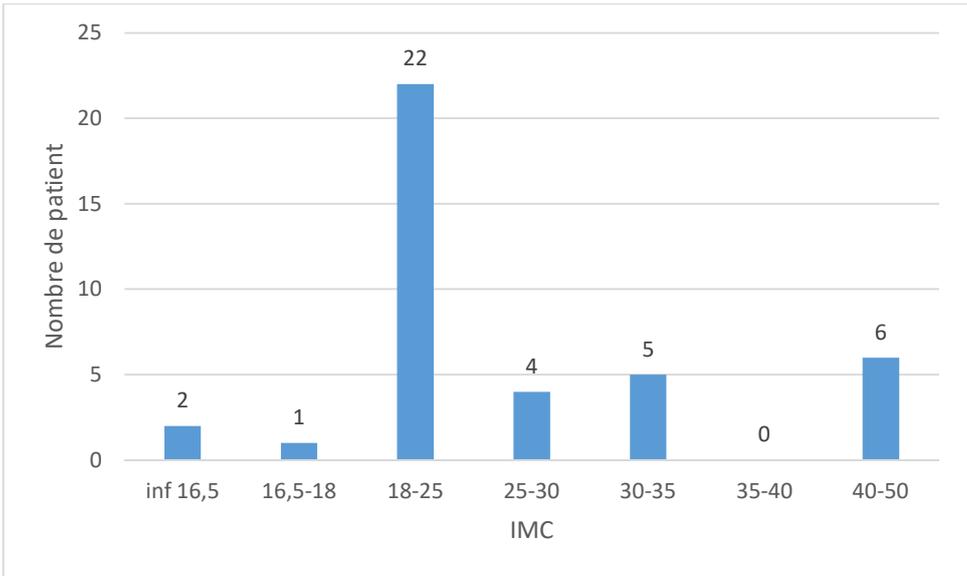


Figure 11 : Répartition des patients selon leur IMC

3.1.2 Données diagnostiques

3.1.2.1 Indications

Chez 34 patients, une antibiothérapie a été introduite pour des infections digestives ou des complications post-opératoires.

Parmi les diagnostics, on retrouvait principalement :

- Péritonite secondaire avec 62.5 % des cas
- Péritonite tertiaire dans 7.5 % des cas
- Péritonite communautaire généralisée dans 2.5 % des cas

Les indications hors infection digestive étaient des infections de cathéter dans 12.5 % des cas et une pneumopathie dans 2.5 % des cas.

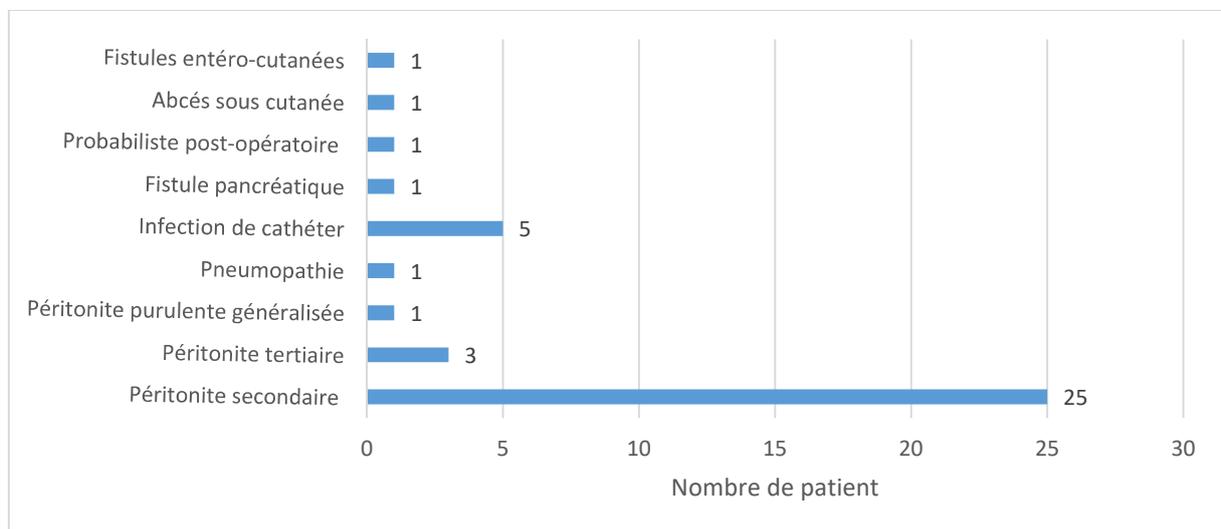


Figure 12 : Données diagnostiques

Parmi eux, 50 % (20/40) possédaient un facteur de risque de BMR comme définis par la SFAR et deux patients en possédaient deux.

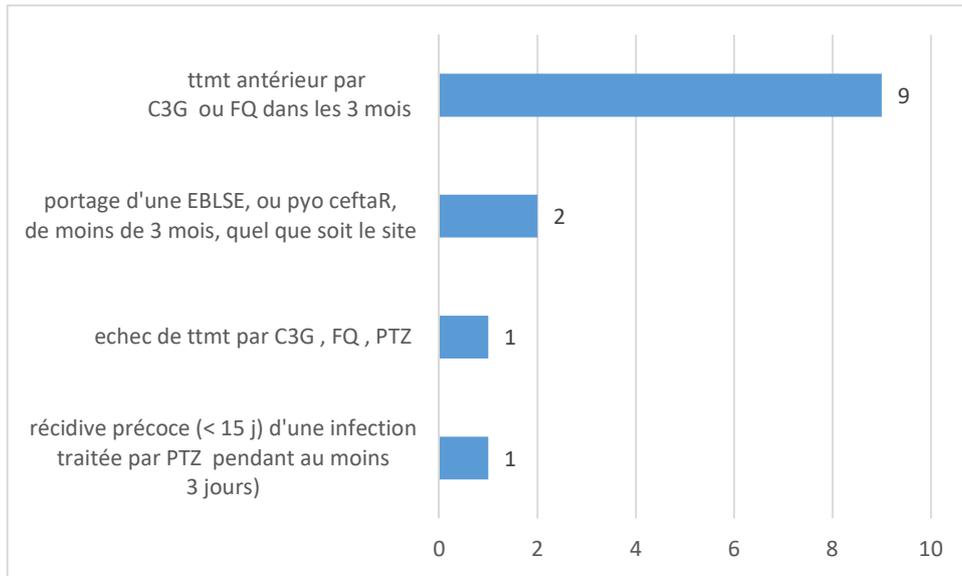


Figure 13 : Facteur de risque de BMR

3.1.2.2 Prélèvements bactériologiques

Dans 80 % des cas, au moins un prélèvement a été réalisé avant la mise en place d'une antibiothérapie.

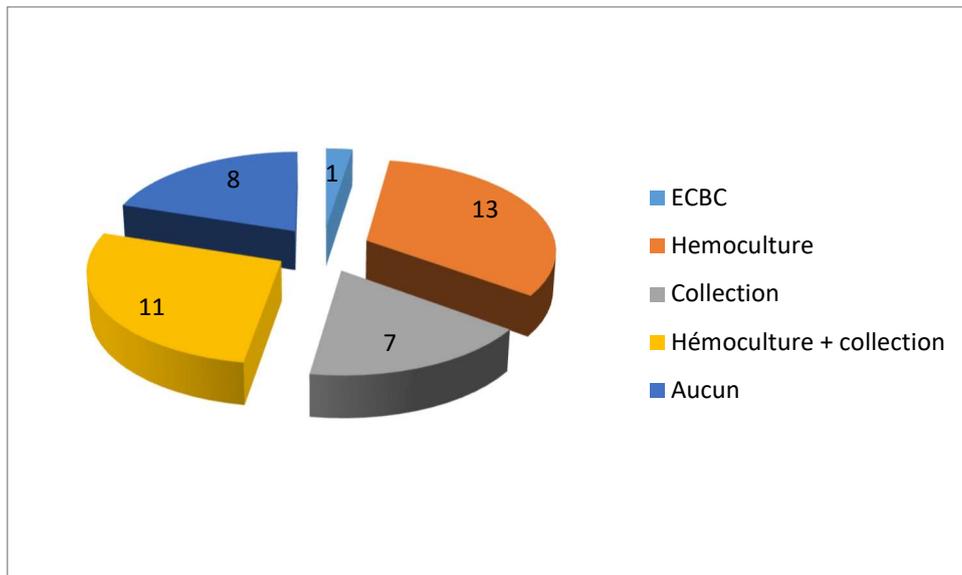


Figure 14 : Types de prélèvements bactériologiques réalisés

3.1.3 Classification de Gyssens

L'initiation d'une antibiothérapie était justifiée dans 97.5 % (39/40) des cas. Elle a été classée conforme (GYSSENS 0) dans 45 % des cas. Les erreurs de schéma d'administration (GYSSENS I,

II, III) représentaient, quant à elles, 30 % des cas. Enfin, la molécule antibiotique utilisée n'était pas la plus adaptée au patient (GYSSENS IV) dans 22.5% des cas.

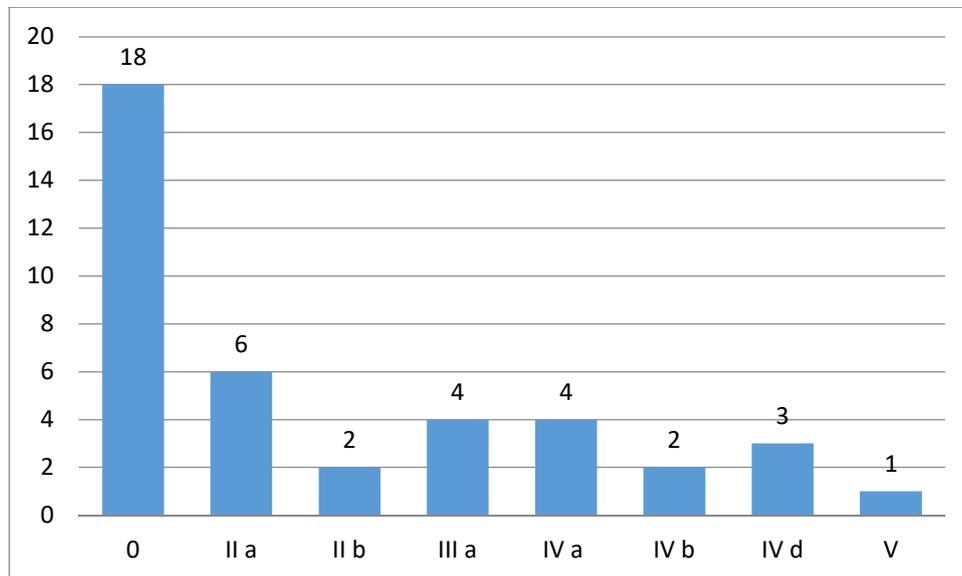


Figure 15 : Classification de Gyssens

Les erreurs de choix de molécules concernaient :

- L'existence d'une alternative à spectre plus étroit disponible (GYSSENS IVd) : 7.5 %
- Alternative moins toxique disponible (IVb) : 5 %
- L'existence d'une alternative plus efficace (GYSSENS IVa) : 8,13 %

Les erreurs de schéma d'administration concernaient :

- Un sous-dosage (GYSSENS IIa) : 15 %
- Un surdosage (GYSSENS IIb) : 5 %
- Une durée trop longue (GYSSENS IIIa) : 10%

3.1.4 Description de l'antibiothérapie

3.1.4.1 Antibiothérapie initiale

3.1.4.1.1 Indications

Dans 91.5 % des cas, la prescription initiale de piperacilline-tazobactam est réalisée de façon probabiliste, seules 3 infections de cathéter étaient documentées.

Pour 33 patients, le choix de la PTZ était correct, les 7 non conformes étaient :

- Deux patients avec des notions d'allergie à la pénicilline documentée et récente
- Une infection documentée due à un germe intermédiaire à la PTZ
- Une infection documentée due à un germe sensible à l'association amoxicilline/acide clavulanique et aux céphalosporines de 3^{ème} génération
- Deux patients présentant des facteurs de risque de BMR selon les recommandations de la SFAR et le référentiel local et qui nécessitaient la prescription d'une carbapénème (18).

3.1.4.1.2 Posologie

La posologie utilisée est de 12 g/j avec un schéma en administration discontinue : quatre grammes sur 30 minutes toutes les huit heures dans 100 % des cas ; sans adaptation posologique à la clairance rénale ou au poids. Cette posologie semble adaptée dans 85 % des cas.

Seules deux antibiothérapies avaient une posologie jugée trop élevée lors de l'introduction avec des patients ayant un MDRD compris entre 15 et 20 ml/min. Aucune dégradation de clairance rénale lors de la durée de l'antibiothérapie nécessitant une adaptation posologique n'a été mise en évidence.

Le schéma posologique a été jugé à risque de sous dosage chez 6 patients. Ces six patients avaient un IMC supérieur à 35 et un MDRD normalisé supérieur à 150 ml/min. Si l'on recalcule le MDRD en se basant sur la surface corporelle réelle et non sur 1,73 m², on objective des clairances pouvant aller jusqu'à 265 ml/min.

3.1.4.2 Réévaluation

La réévaluation à 48/72H était tracée comme « fait » sur Dxcare® dans 95 % des cas. Malheureusement cette donnée est peu fiable au vu de la possibilité pour les prescripteurs de tracer une réévaluation comme faite lors de la prescription initiale de l'antibiothérapie.

3.1.4.3 Adaptation aux résultats bactériologiques

Sur les 37 patients ayant bénéficié de prélèvement bactériologique avant la mise en place de l'antibiothérapie, seuls 11 ont permis de mettre en évidence un ou plusieurs germes. Treize prélèvements sont revenus négatifs et 3 contaminés.

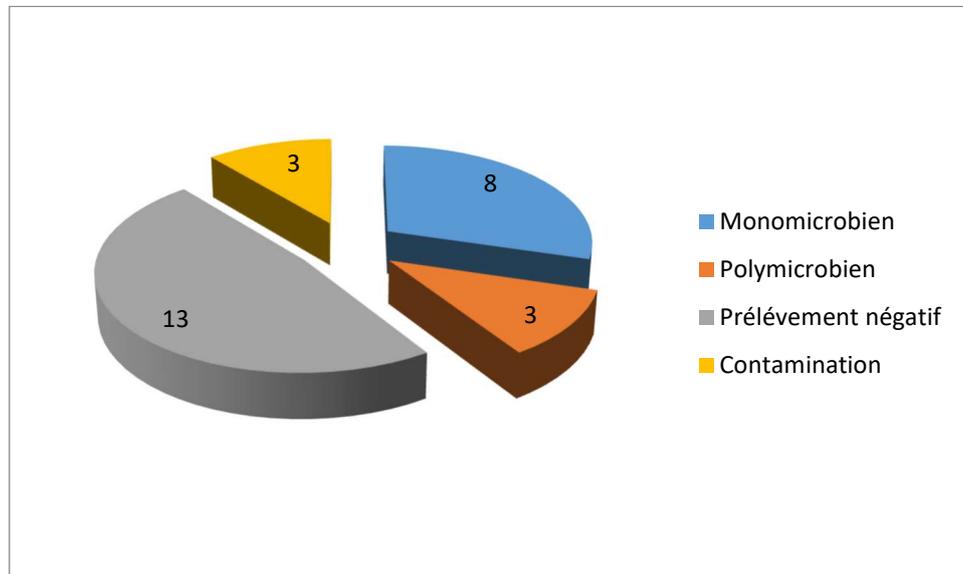


Figure 16 : Résultats des prélèvements bactériologiques

Si on s'intéresse à l'attitude des prescripteurs face à la sensibilité des germes identifiés, on observe que sur 11 antibiogrammes exploitables, 9 ont conduit à une modification thérapeutique. Lorsque le ou les germe(s) mis en évidence sont résistants à la PTZ, il y a eu une modification de l'antibiothérapie dans 100 % des cas. Cependant, la durée entre le rendu des résultats bactériologiques et la modification du traitement pouvait aller jusqu'à 96 H.

Pour un patient, l'alternative prescrite n'était pas la meilleure (utilisation de l'imipenem sur une *Serratia marcescens* sensible au céfépime et au cotrimoxazole chez un patient normo rénale).

Dans le cas où le germe mis en évidence était sensible à la PTZ et pour lequel une désescalade était possible, elle a été réalisée que dans 4 des 6 cas. De plus, on note que dans l'un des cas où une désescalade est effectuée par cefotaxime le patient avait été repris au bloc opératoire le jour même pour une suspicion d'infection de coulée de nécrose (diffusion médiocre des céphalosporines de 3^{ème} génération dans les coulées de nécrose à l'exception du céfépime).

	Changement	Maintien	Conformité aux référentiels
Germe PTZ S	4	2	50 %
Germe PTZ R/I	5	0	80 %

Tableau I : Adaptation suite aux résultats bactériologiques

L'adaptation à l'antibiogramme était donc de 81 % mais le taux de conformité au référentiel post adaptation n'était que de 63 %.

3.1.5 Impact du pharmacien

3.1.5.1 Validation pharmaceutique

A 48 H, le taux de validation pharmaceutique était de 62,5 % et à 96 H de 87,5 %.

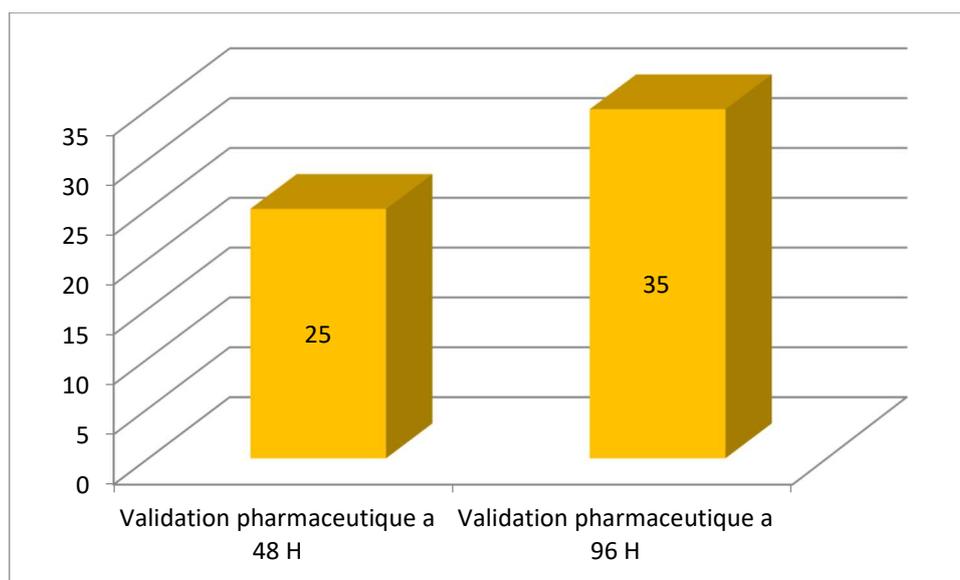


Figure 17 : Taux de validation pharmaceutique des prescriptions des PTZ à 48 H et 96 H

Dans 50 % des cas seulement, l'indication de l'antibiothérapie était correctement renseignée par l'interne de pharmacie lors de la dispensation.

3.1.5.2 Intervention pharmaceutique (IP)

Sur cette période, 4 IP ont été laissées sur la totalité des prescriptions de PTZ.

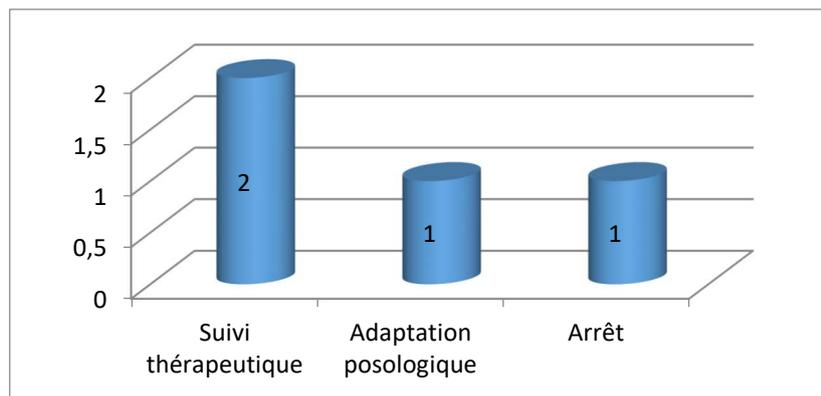


Figure 18 : Répartition des IP selon le type d'intervention

La moitié de ces interventions pharmaceutiques concernaient des demandes de prélèvement (suivi thérapeutique), elles ont été cotées en – 1 C,- 1E, -1 O selon l'échelle CLEO. En effet, les patients étaient déjà sous antibiothérapie depuis plus de 48 H et l'évolution était favorable. Une concernait un surdosage chez un patient en insuffisance rénale coté en : 3 C, 1 E, 1 O. Le dernier concernait une durée d'antibiothérapie trop longue cotée en : 2 C, 1 E, 1 O. Sur 22 non conformités, seules 2 ont donné lieu à une IP et celles-ci ont été acceptées. Après intervention pharmaceutique, le taux de conformité était de 47.5% (19/40).

Non-conformité	Nombre de non-conformités	Nombre d'IP proposées	Nombre d'IP acceptées
Antibiothérapie non indiquée (V)	1	0	0
Alternative à spectre plus étroit disponible	3	0	0
Alternative moins toxique disponible	2	0	0
Alternative à spectre plus efficace disponible (Ivd)	4	0	0
Sous-dosage	6	0	0
Surdosage	2	1	1
Durée trop longue	4	1	1

Tableau II : Nombre d'IP laissées en fonction du type de non-conformité rencontrée

A la vue de ces résultats, des actions d'amélioration ont été mises en place.

3.2 Mesures d'amélioration

3.2.1 Intervention auprès des chirurgiens viscéraux

Une restitution des résultats de la première partie de l'audit a été réalisée auprès des chirurgiens, des internes de chirurgie viscérale et des cadres IDE ainsi qu'une courte intervention sur l'intérêt de la perfusion continue et du STP (Cf. annexe 2).

3.2.2 Présence pharmaceutique

Afin de faciliter les échanges entre le service de soin et la pharmacie, un interne de pharmacie participait aux visites de services deux fois par semaine.

3.2.3 Positionnement de la PSE et protocolisation

Après concertation avec les chirurgiens viscéraux, il a été décidé de mettre en place la perfusion continue (PSE) de piperacilline-tazobactam chez certains patients. En effet, en raison du manque de matériel, la généralisation de la PSE à l'ensemble du service n'était pas possible.

Les patients prioritaires étaient les patients chez qui des variations de paramètres pharmacocinétiques étaient anticipables :

- Patients insuffisants rénaux (MDRD inférieur à 30 ml/min)
- Patients ayant un IMC supérieur à 30
- Patients ayant un IMC inférieur à 18.5

L'utilisation de l'administration continue avait également pour but de faciliter l'usage du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et de permettre des diminutions ou augmentations de posologie à 16 ou 20 grammes si nécessaire.

Afin de d'accompagner ce changement de pratique de prescriptions et éviter les erreurs de prescriptions, les protocoles ont été implémentés sur le LAP (cf annexe 1). Le protocole 16 grammes n'a pas été implémenté pour éviter tout risque de mésusage.

3.2.4 Quick-audit et formation des internes de pharmacie

Un Quick-audit de quatre questions a été réalisé auprès des internes de pharmacie et des pharmaciens cliniciens. Il a permis de mettre en évidence une méconnaissance de l'usage des anti-infectieux en chirurgie viscérale notamment des indications retrouvées dans ce type de service.

Une formation basée sur les résultats de cet audit a donc été réalisée pour servir de support de formation pour les nouveaux internes amenés à valider les prescriptions de ce service (cf. annexe 4).

3.2.5 Modification du circuit du médicament

Malgré que le fait que le modèle de dispensation choisis soit la dispensation nominative un stock sauvage était présent dans le service du fait de flacons non retourné à la pharmacie. Ce qui peut expliquer le retard ou l'absence de validations pharmaceutique de certaines prescriptions.

Il a donc été décidé de mettre en place une dotation de PTZ dans le service de chirurgie viscérale et de passer ce service dans les services à valider en priorité par les internes de pharmacie clinique.

3.3 Période interventionnelle

3.3.1 Description de l'échantillon

Du 26 janvier 2021 au 01 Mai 2021, 24 antibiothérapies par PTZ ont été introduites en chirurgie viscérale. La totalité des dossiers de cette période a pu être analysée selon la méthode de Gyssens.

Parmi ces 24 patients, 58,8 % (14/24) étaient des femmes et 41,7 % (10/24) des hommes avec une moyenne d'âge de 58,6 ans.

91,7 % venaient du domicile (22/24), et 9,3 % (2/24) d'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Au total, 3 patients sur 24 avaient des antécédents connus d'allergie aux antibiotiques. Deux de ces allergies concernaient les pénicillines :

- Dans le 1^{er} cas, au vu de la notion ancienne (supérieure à 10 ans) mal documentée et de l'administration répétée de pénicilline chez le patient pendant les deux dernières années, cette notion d'allergie n'a volontairement pas été prise en compte.
- Dans le 2^{ème} cas, la notion d'allergie était récente mais non connue des prescripteurs lors de l'introduction de la piperacilline tazobactam

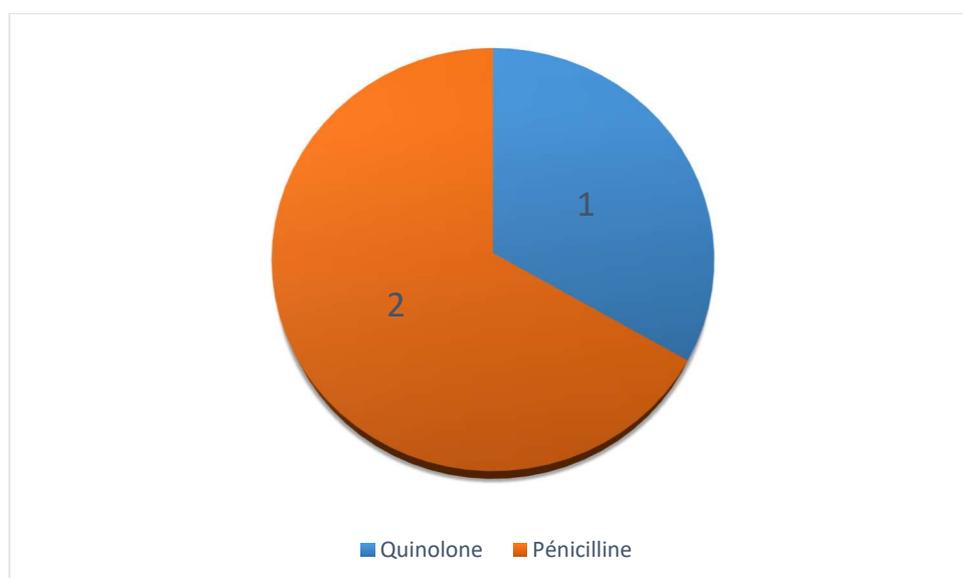


Figure 19 : Allergie connue avant la mise en place de l'antibiothérapie (seconde période)

La grande majorité des patients avait une clairance rénale selon MDRD conservée, un seul patient présentait une clairance rénale comprise entre 15 et 30 ml/min.

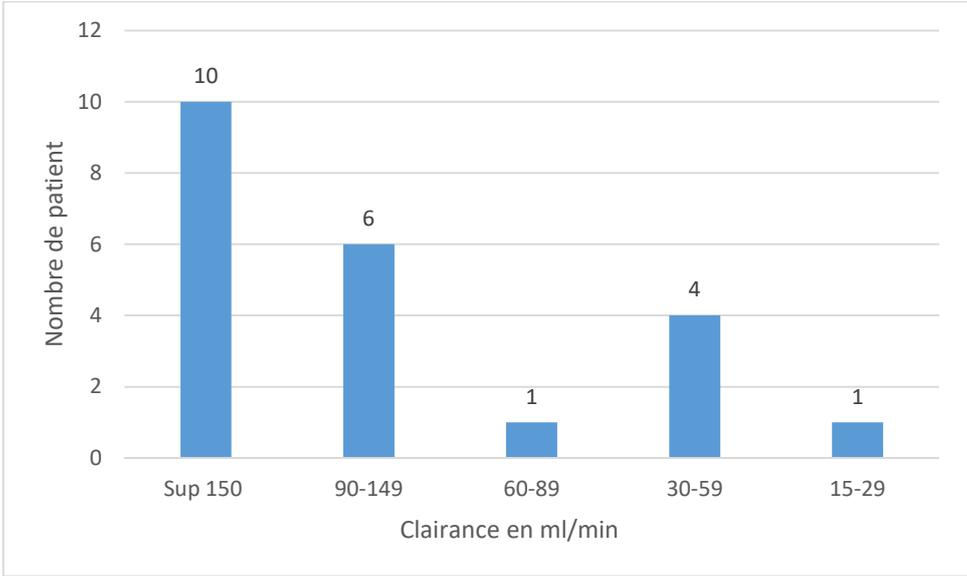


Figure 20 : Clairance rénale a l'introduction de l'antibiothérapie (seconde période)

L'IMC des patients était assez variable avec 18.1% des patients en obésité morbide.

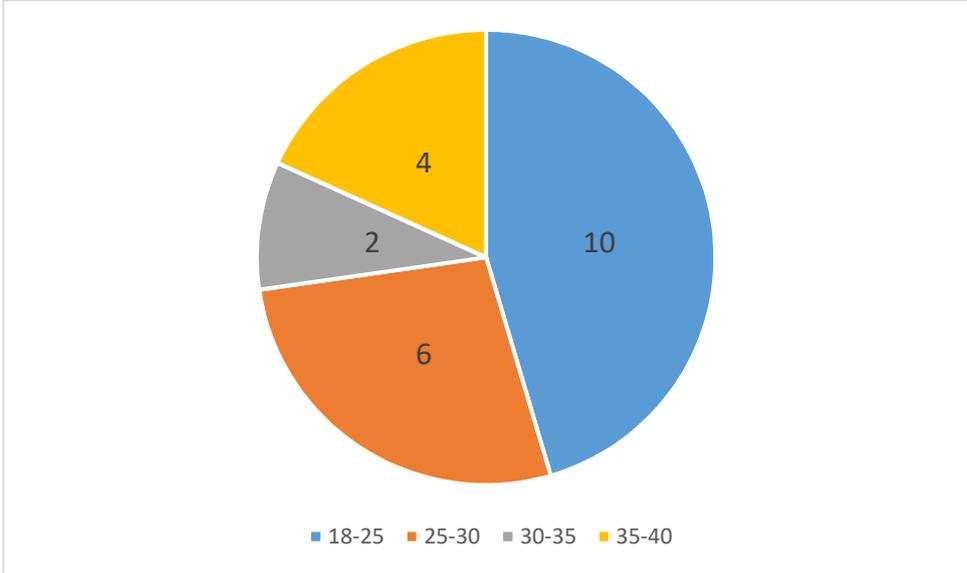


Figure 21 : Répartition des patients selon leur IMC

3.3.2 Données diagnostiques

3.3.2.1 Indication

Une antibiothérapie a été introduite chez 23 patients pour des infections digestives ou des complications post-opératoires digestives.

Les diagnostics les plus souvent retrouvés étaient :

- Péritonite secondaire dans 67.7 % des cas
- Péritonite tertiaire dans 16.67 % des cas
- Pancréatite dans 4.17 % des cas

Les indications hors infection digestive correspondaient à une infection de cathéter dans 1 des cas.

Parmi ces 24 patients, 37.5 % (9/24) possédaient un facteur de risque de BMR comme défini par la SFAR et deux patients en possédaient deux.

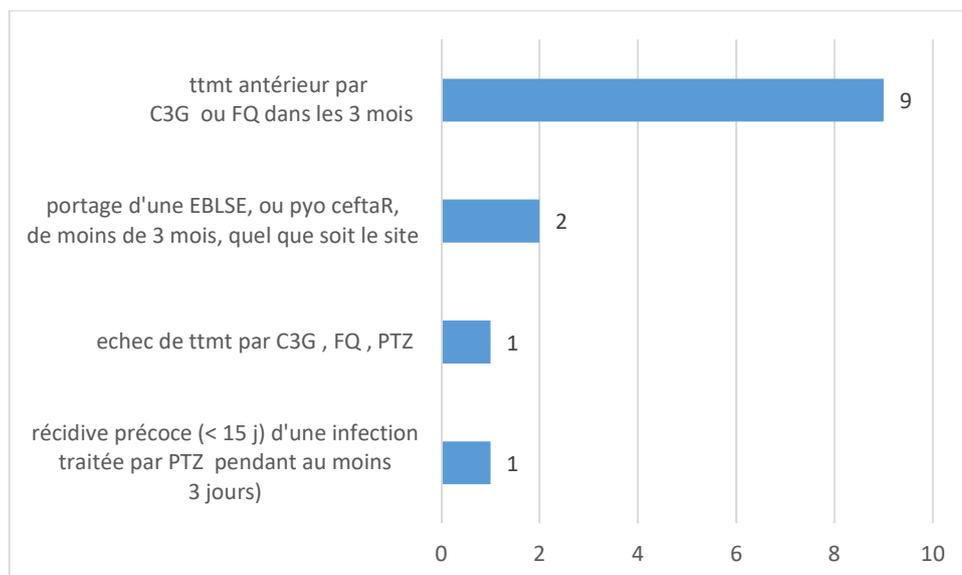


Figure 22 : Facteurs de risque de BMR

3.3.2.2 Prélèvement bactériologique

Dans 75 % des cas, au moins un prélèvement a été réalisé avant la mise en place d'une antibiothérapie.

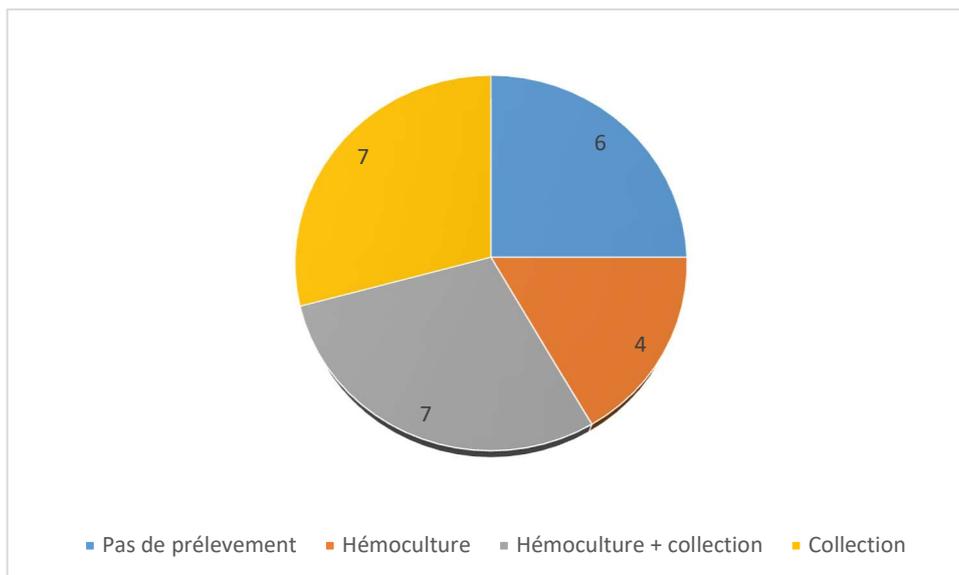


Figure 23 : Types de prélèvements bactériologiques réalisés (seconde période)

3.3.3 Classification de Gyssens

L'initiation d'une antibiothérapie était justifiée dans 100 % des cas. Elle a été classée conforme (GYSENS 0) dans 58.3 % des cas. Les erreurs de schéma d'administration (GYSENS I, II, III) représentaient, quant à elles, 20.8 % des cas. Enfin, la molécule antibiotique utilisée n'était pas la plus adaptée au patient (GYSENS IV) dans 20.8 % des cas.

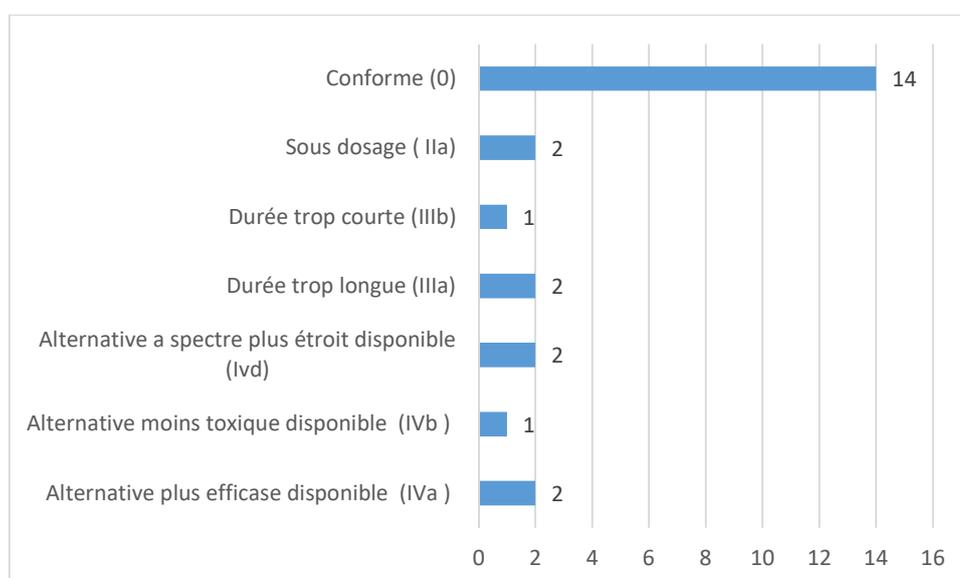


Figure 24 : Classification de Gyssens (seconde période)

Les erreurs de choix de molécules concernaient :

- L'existence d'une alternative à spectre plus étroit disponible (GYSENS IVd) : 8.4 %
- Alternative moins toxique disponible (IVb) : 4.2 %
- L'existence d'une alternative plus efficace (GYSENS IVa) : 8.4 %

Les erreurs de schéma d'administration concernaient :

- Un sous-dosage (GYSENS IIa) : 8.4 %
- Une durée trop longue (GYSENS IIIa) : 8.4 %
- Une durée trop courte (GYSENS IIIb) : 4.2%

3.3.4 Description de l'antibiothérapie

3.3.4.1 Indication

Dans 100 % des cas, la prescription initiale de piperacilline-tazobactam est réalisée de façon probabiliste.

Pour 21 patients, le choix de la PTZ était correct, pour les 3 autres, on retrouve :

- Un patient avec une notion d'allergie à la pénicilline documentée et récente
- Deux patients présentant des facteurs de risque de BMR selon les recommandations de la SFAR et le référentiel local qui auraient dû avoir recours aux carbapénèmes (18)

3.3.4.2 Posologie

Le schéma posologique 12 g en administration discontinue (quatre grammes sur 30 minutes toutes les huit heures) restait majoritaire avec 16 patients sur 24 (66.7%). Dans 5 cas sur 24, le schéma utilisé était : 12 g en administration continue sur 24 H, deux patients ont reçu 16 g en PSE et le dernier patient a reçu 8 g en PSE. La posologie initiale était conforme dans 91.6% des cas.

Le schéma posologique a été jugé à risque de sous dosage chez 2 patients. Ces deux patients avaient en commun un IMC supérieur à 35 et un MDRD normalisé supérieur à 150 ml/min. Selon les discussions suite à la période observationnelle, ces patients auraient dû recevoir 12 g en PSE avec un contrôle des concentrations à 24 H.

On ne retrouve aucun surdosage, le seul patient présentant une clairance rénale très altérée a eu une posologie directement adaptée (8 g/24H en PSE) avec contrôle de l'activité à 48H par dosage pharmacologique.

3.3.4.3 Réévaluation

La réévaluation à 48/72H était tracée comme « fait » sur Dxcare® dans 100 % des cas. Malheureusement cette donnée est peu fiable au vu de la possibilité pour les prescripteurs de tracer une réévaluation comme faite lors de la prescription initiale de l'antibiothérapie.

3.3.4.4 Adaptation aux résultats bactériologiques

Sur les 20 patients ayant bénéficié de prélèvement bactériologique avant la mise en place de l'antibiothérapie, seuls 10 ont permis de mettre en évidence un ou plusieurs germes. Huit prélèvements sont revenus négatifs et 2 contaminés.

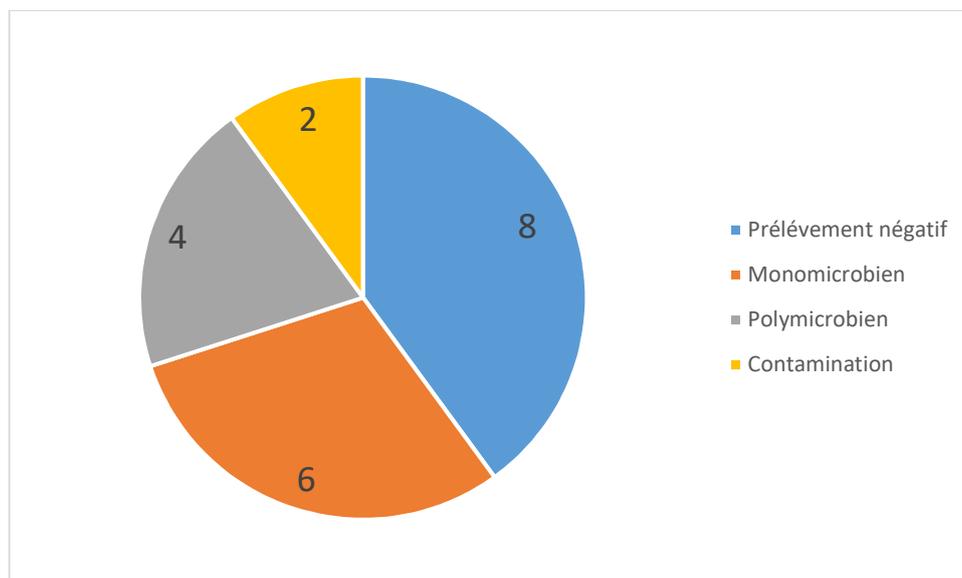


Figure 25 : Résultats de prélèvements bactériologiques

Dans les 10 cas où la bactériologie est revenue positive, une modification de thérapeutique était possible.

Dans les trois cas où le germe mis en évidence était PTZ R, dans un cas une modification d'antibiothérapie a été réalisée avant la réévaluation par la pharmacie et dans deux cas une

modification a été réalisée après intervention de l'interne en pharmacie avec une escalade par IMP.

Dans les sept cas où le germe mis en évidence était PTZ I, dans quatre cas une modification d'antibiothérapie a été réalisée avant la réévaluation par la pharmacie, dans deux cas une modification a été réalisée après intervention de l'interne en pharmacie et dans un cas aucune modification n'a été réalisée.

	Changement	Maintiens	Conformité aux référentiels
Germe PTZ S	4	3	57 %
Germe PTZ R/I	1	2	33 %

Tableau III : Conformité de l'antibiothérapie à 24 h des résultats bactériologiques avant réévaluation par la pharmacie

	Changement	Maintiens	Conformité aux référentiels
Germe PTZ S	6	1	85 %
Germe PTZ R/I	3	0	100 %

Tableau IV : Conformité de l'antibiothérapie après réévaluation par la pharmacie

Le taux de conformité de l'antibiothérapie au référentiel 24 h après les résultats bactériologiques est de 50 % et monte à 90 % après réévaluation par la pharmacie.

3.3.5 Impact du pharmacien

3.3.5.1 Validation pharmaceutique

A 48 H, le taux de validation pharmaceutique était de 79.9 % et à 96 H de 95.8 %.

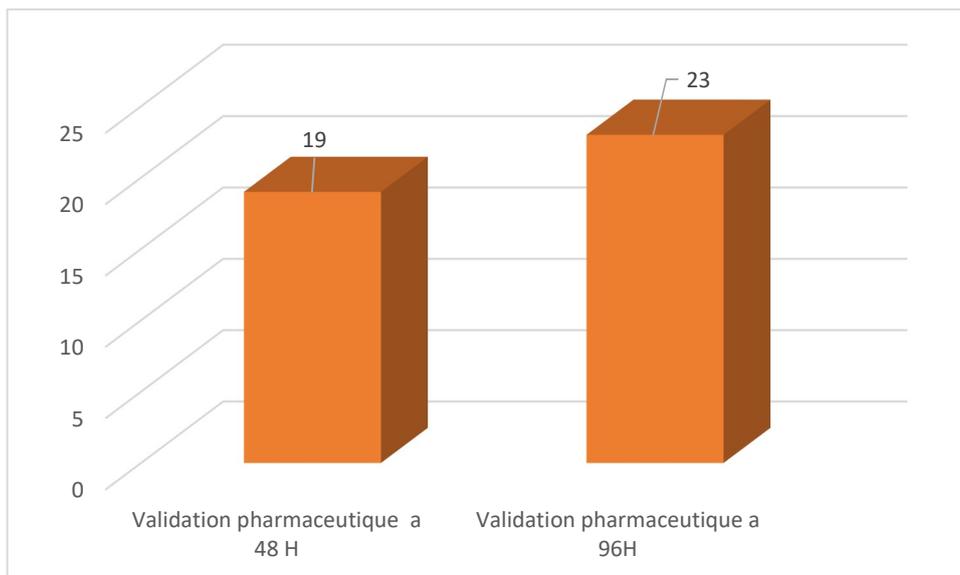


Figure 26 :Taux de validation pharmaceutique des prescriptions des PTZ à 48 H et 96 H (seconde période)

Dans 87.5 % des cas, l'indication était correctement renseignée par l'interne de pharmacie lors de la validation pharmaceutique. Ce qui est en faveur d'une meilleure compréhension de l'utilisation des anti-infectieux dans le cadre des infections intra-abdominales.

3.3.5.2 Intervention pharmaceutique

Pour cette seconde période, 10 IP sur la PTZ ont été réalisées.

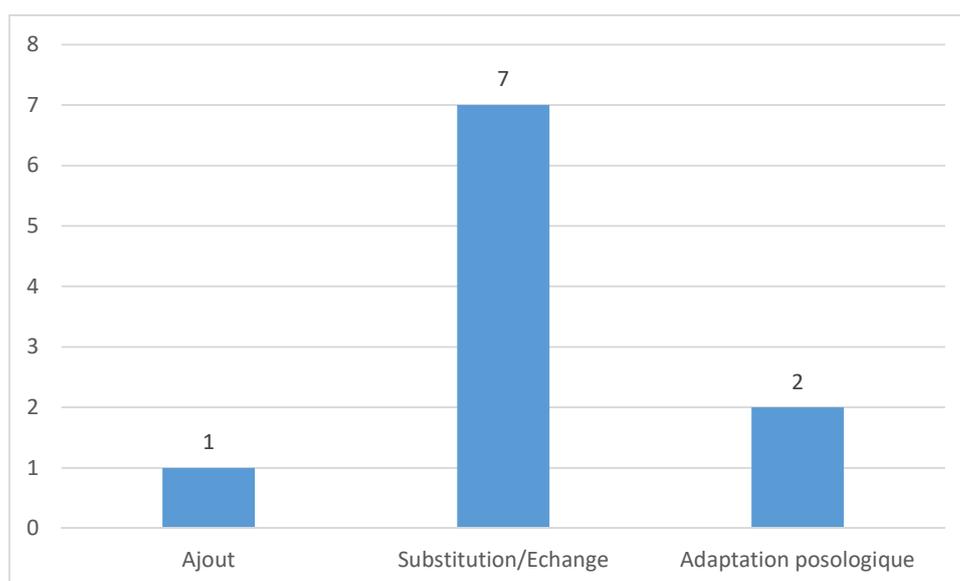


Figure 27 : Répartition des IP selon le type d'intervention (seconde période)

La proposition d'une alternative thérapeutique représentait 70 % des IP proposées et peuvent être divisées en 3 sous-groupes :

Dans 1 cas, proposition d'une alternative en cas d'allergie récente et grave aux bêta-lactamines, coté selon l'échelle CLEO : 4 C, -1 E, 0 O.

Dans 4 cas, proposition de changement de molécules devant une bactériologie PTZ R ou devant des facteurs de risque de BMR, coté 3C, les cotations économique et organisationnelle sont fonction de l'alternative proposée.

Dans 2 cas, proposition de désescalade devant des germes multi-sensibles, coté 2 C, 1 E, 1 O.

Dans 20 des cas l'IP concernait une modification de schéma thérapeutique associée à une proposition de suivi pharmacologique, coté 2 C, -1 E, -1 O.

Dans un cas, la pharmacie a proposé la reprise d'un traitement infectieux suite à un oubli de re-prescription, coté 3 C, -1 E, -1 O.

Après intervention pharmaceutique, le taux de conformité des prescriptions était de 87.5 % contre 58.5% avant analyse pharmaceutique.

Non-conformité	Nombre de non-conformités	Nombre d'IP proposées	Nombre d'IP acceptées
Alternative à spectre plus étroits disponible	2	2	2
Alternative moins toxique disponible	1	1	1
Alternative Plus efficace disponible (Ivd)	2	4	2
Sous-dosage	2	2	1
Durée trop courte	1	1	1
Durée trop longue	2	0	0

Tableau V : Nombre d'IP laissé en fonction du type de non-conformité rencontrée (seconde période)

4 Discussion

L'objectif de notre travail était l'évaluation de la conformité de prescription de PTZ au sein du service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens.

Sur notre première période d'observation, une utilisation globale appropriée a été démontrée dans 45 % des cas et atteint dans 47.5 % après analyse pharmaceutique. Les non conformités courantes comprennent une absence d'adaptation posologique, une désescalade inappropriée après documentation bactériologique et une non prise en compte des facteurs de risque de BMR lors de la primo prescription.

Plusieurs études se sont intéressées à ce sujet et démontrent un taux de conformité variant entre 50 % (19) et 57 % (20) . Il faut noter que ces études ont été réalisées dans des services de médecine et de chirurgie avec une conformité plus faible pour les services de chirurgie et des soins intensifs chirurgicaux ce qui semble correspondre avec le taux de conformité plus faible retrouvé dans notre étude.

Une étude réalisée dans un service de chirurgie cardiaque objective une utilisation globale appropriée dans 55 % des cas (21).

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que notre étude a été réalisée dans un contexte de crise sanitaire avec fermeture de plusieurs blocs opératoires et poussant à ne garder que les patients les plus graves.

L'analyse des non-conformités mises en évidence dans notre étude tend à montrer une utilisation trop systématique de la PTZ sans prise en compte des caractéristiques individuelles des patients notamment cliniques chez patients obèses et hyperfiltrants et des facteurs de risque de BMR.

Ceci est assez cohérent avec plusieurs études qui mettent en évidence d'importantes variations pharmacocinétiques chez le sujet obèse (20) empêchant d'atteindre les objectifs PK/PD optimaux chez ce type de patient en ayant recours à un schéma d'administration discontinue à la posologie de 12 grammes par jour. (21)

Un référentiel local était opposable dans 90 % des cas, mais celui-ci reste largement méconnu des prescripteurs. Comme l'a montré une revue de littérature parue dans le *Journal of the American Medical Association* (22), pour obtenir une meilleure adhésion des prescripteurs, il est nécessaire de rediffuser ces informations lors de réunions en petit groupe afin d'en

discuter avec les prescripteurs. Cet audit a donc fait l'objet d'une restitution auprès des chirurgiens et a permis de définir les patients à prioriser pour une administration continue de la PTZ. Il a été l'occasion de les resensibiliser sur la recherche de facteurs de risque de BMR comme défini dans notre référentiel local.

Le nombre d'IP réalisées sur cette période et leur impact sur la conformité de l'antibiothérapie sont très différents de ce que l'on peut retrouver dans la littérature, avec seulement 4 IP pour 40 prescriptions dont 2 cliniquement non significatives.

Dans une étude réalisée dans un service de chirurgie orthopédique, la majorité des interventions portait sur des arrêts de traitement et des adaptations posologiques (23). L'analyse rétrospective de l'impact des IP portant sur les antimicrobiens dans un hôpital sur une période de 2 ans retrouve aussi que l'IP la plus fréquemment proposée était l'ajustement de la dose antimicrobienne.(24) Ce qui est partiellement cohérent avec nos résultats, 55 % des non-conformités concernaient des problèmes de dose ou de durée d'antibiothérapie. Cependant, seules deux IP traitaient des problèmes de dose ou de durée de l'antibiothérapie alors qu'on observait réellement 8 non-conformités sur les posologies et 4 sur les durées de traitement. Malgré de nombreuses études décrivant le rôle des IP(25,26), peu ont étudié leur impact pour les patients hospitalisés en chirurgie viscérale.

Cette différence peut s'expliquer notamment par le fait que la validation des prescriptions de chirurgie viscérale est centralisée à la pharmacie contrairement à la plupart des études dans lesquelles soit la validation est déportée dans le service soit un pharmacien est présent lors des RCP. Il est également possible que certaines IP n'aient pas été tracées correctement ce qui peut être à l'origine d'une sous-estimation du nombre d'IP.

Du fait de son statut d'antibiotique à dispensation nominative malgré le volume important d'utilisation, une partie non négligeable des dispensations avait lieu en garde. C'est un facteur qui peut conduire à une analyse pharmaceutique de moins bonne qualité. Il est également possible que certaines prescriptions ne soient jamais vues par les internes du secteur médicament de la PUI voire dans quelques cas jamais analysés par la pharmacie. De plus, comme nous l'a montré notre quick-audit, il existe une méconnaissance globale chez les internes de pharmacie de la place de PTZ dans ce service.

Afin de pallier à ce problème, une restitution des résultats de cet audit a été réalisée auprès des internes de pharmacie et des pharmaciens cliniciens ainsi qu'une courte formation sur l'utilisation des anti-infectieux dans un service de chirurgie générale (cf Annexe 2).

Dans le but de concentrer la validation des prescriptions d'antibiotiques sur les heures ouvrées de la pharmacie, il a été décidé de mettre en place une dotation de PTZ.

Sur notre seconde période de recueil, une utilisation globale appropriée a été démontrée dans 58.4 % des cas. Au moment de l'initiation, l'indication de la PTZ était correcte dans 75 % des cas. Bien que la non prise en compte des facteurs de risque de BMR et des erreurs lors de la désescalade restent présentes, on remarque une diminution des sous-dosages grâce à l'utilisation des schémas en PSE et de l'utilisation du STP.

Pour cette seconde période, 10 IP ont été réalisées soit 41.6 % des prescriptions qui ont justifié une intervention cliniquement significative avec un taux d'acceptation de 70 %.

Cela correspond à une augmentation par rapport à la première période où seuls 5 % des prescriptions avaient donné lieu à une IP cliniquement significative. De plus sur cette seconde période, aucune IP n'a eu d'impact clinique négatif selon la classification CLEO.

Au niveau des IP refusées, on retrouve une proposition d'adaptation posologique et deux propositions d'escalade par carbapénèmes au vu des facteurs de risque de BMR. Dans les deux cas, l'IP a été répétée et acceptée après la mise en évidence de germe PTZ R sur les prélèvements opératoires. On remarque également l'absence d'intervention sur la durée des antibiothérapies, ce qui s'explique par la sortie de patient sous PTZ en hospitalisation à domicile sans que la PUI n'en soit informée.

Après intervention pharmaceutique, le taux de conformité des prescriptions atteint donc 87.5 % contre 58.5 % avant l'analyse pharmaceutique. Sur cette 2ème période, nos résultats sont plus cohérents avec la littérature, ce qui tend à montrer que nos mesures d'amélioration ont permis de renforcer l'impact de la pharmacie sur les prescriptions de PTZ.

La différence du nombre d'IP laissées entre les deux périodes peut s'expliquer d'une part par la présence d'un interne de pharmacie à la visite 1 à 2 fois par semaine et d'autre part par la restitution de l'audit aux équipes participant ainsi à une bonne collaboration entre la pharmacie et les services de soins. En effet, une étude réalisée dans un service de chirurgie orthopédique a montré que la présence d'un pharmacien dans le service de soins permet à la

fois d'avoir des IP plus pertinentes mais également un meilleur taux d'acceptation par les prescripteurs (23).

L'objectif principal de notre étude n'était pas d'évaluer l'impact d'une présence pharmaceutique dans le service mais il pourrait être intéressant de la renforcer et de l'étudier spécifiquement dans une étude ultérieure.

5 Limites

La principale faiblesse de notre étude est la taille de l'échantillon. En effet, le contexte sanitaire actuel, a fortement impacté le nombre de patients éligibles (fermeture des blocs) et nous a contraint à réduire de moitié la durée de notre étude.

Deuxièmement, les prescripteurs ont été informés de cet audit ciblé sur la PTZ en amont, il est possible qu'il y ait eu de la part des chirurgiens une attention particulière sur la PTZ au détriment d'autres molécules et possiblement un biais de nos résultats. En effet, on note une augmentation de la prescription de certains antibiotiques de réserves entre la période novembre/mars 2019/2020 et la période novembre/mars 2020/2021, notamment de la tigécycline avec 3 patients sur la durée de notre audit contre 0 sur la période correspondant de l'année précédente. On observe le même phénomène pour l'IMP avec 1 prescription sur la période 2019/2020 contre 5 sur la période 2020/2021.

Contrairement à des études multicentriques comme celle de Punit J. Shah (27), notre étude se concentre sur un seul service ce qui limite l'extrapolation de nos résultats à d'autres hôpitaux français.

C'est pourquoi, il serait dans ce sens intéressant de réaliser un audit de l'utilisation de cette molécule à l'ensemble des services de notre établissement.

6 Conclusion

L'utilisation des antibiotiques n'est pas optimale à l'hôpital ce qui peut conduire à une augmentation des résistances bactériennes. Cette problématique est particulièrement présente dans les services de chirurgie du fait du risque de complications post-opératoires.

Notre étude ne fait pas exception avec un taux de non-conformité d'environ 60 %.

Les non-conformités mises en évidence concernent majoritairement des situations restreintes, ce travail a permis de mettre en évidence des mesures d'améliorations possibles, mesures dans lesquelles le pharmacien clinicien trouve toute sa place. Ces mesures ont permis d'augmenter le taux de conformité de prescription de PTZ après analyse pharmaceutique.

Bibliographie

1. Carlet J. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 17 nov 2015;16.
2. Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng LK, Avery B, Boerlin P, et al. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis.* janv 2010;16(1):48-54.
3. Courvalin P. LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES. *Bull Académie Vét Fr.* 2008;(1):7.
4. Bergé MJ, Mercy C, Mortier-Barrière I, VanNieuwenhze MS, Brun YV, Grangeasse C, et al. A programmed cell division delay preserves genome integrity during natural genetic transformation in *Streptococcus pneumoniae*. *Nat Commun.* 20 nov 2017;8(1):1621.
5. Résistance aux antibiotiques : « une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale » [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.echosciences-hauts-de-france.fr/articles/resistance-antibiotiques>
6. Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H, Samore MH, Scott RD II, Reddy SC, et al. National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2021;72(Supplement_1):S17-26.
7. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0253127.htm>
8. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2005;49(12):4920-7.
9. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1997;41(9):2053-6.
10. Kristoffersson AN, David-Pierson P, Parrott NJ, Kuhlmann O, Lave T, Friberg LE, et al. Simulation-Based Evaluation of PK/PD Indices for Meropenem Across Patient Groups and Experimental Designs. *Pharm Res.* mai 2016;33(5):1115-25.
11. Wong G, Taccone F, Villos P, Scheetz MH, Rhodes NJ, Briscoe S, et al. β -Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2020;75(2):429-33.
12. Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1994;38(5):931-6.
13. Dhaese S, Heffernan A, Liu D, Abdul-Aziz MH, Stove V, Tam VH, et al. Prolonged Versus Intermittent Infusion of β -Lactam Antibiotics: A Systematic Review and Meta-Regression of Bacterial Killing in Preclinical Infection Models. *Clin Pharmacokinet.* oct 2020;59(10):1237-50.

14. OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/optimisation-du-traitement-par-beta-lactamines-chez-le-patient-de-soins-critiques/>
15. Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation*. juin 2009;18(4):343-52.
16. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2001;17(1):9-19.
17. van der Meer JWM, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect*. déc 2001;7:12-5.
18. Prise en charge des infections intra-abdominales - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/prise-en-charge-des-infections-intra-abdominales/>
19. Youssif E, Aseeri M, Khoshhal S. Retrospective evaluation of piperacillin-tazobactam, imipenem-cilastatin and meropenem used on surgical floors at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. août 2018;11(4):486-90.
20. Khan FY, Elhiday A, Khudair IF, Yousef H, Omran AH, Alsamman SH, et al. Evaluation of the use of piperacillin/tazobactam (Tazocin) at Hamad General Hospital, Qatar: are there unjustified prescriptions? *Infect Drug Resist*. 2012;5:17-21.
21. Mekdad SS, AlSayed L. Prospective evaluating the appropriate use of piperacillin /tazobactam in cardiac center of a tertiary care hospital. *J Cardiothorac Surg*. 1 mai 2020;15(1):70.
22. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control*. févr 2010;38(1):38-43.
23. Bouchand F, Petroni G, Schutz R, Dinh A, Guichard L, Nich C, et al. Place du pharmacien au sein d'un centre de référence des infections ostéo-articulaires. *Pharm Hosp Clin*. 1 déc 2016;51(4):340.
24. Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, Valle M. Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. mars 2018;25(e1):e46-51.
25. Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Perehudoff K, Petrovic M. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital. *Clin Interv Aging*. 2013;8:703-9.
26. Renaudin P, Boyer L, Esteve M-A, Bertault-Peres P, Auquier P, Honore S. Do pharmacist-led medication reviews in hospitals help reduce hospital readmissions? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2016;82(6):1660-73.
27. Shah PJ, Ryzner KL. Evaluating the Appropriate Use of Piperacillin/Tazobactam in a Community Health System. *Pharm Ther*. août 2013;38(8):462-83.

Annexe

Annexe I : Présentation au service de chirurgie

1

EPP sur le bon usage de la piperacilline-tazobactam en chirurgie viscérale

MERLIN ANTHONY
21/01/2021

2

Contexte

- La commission des anti-infectieux (CCMA) du CHU d'Amiens s'est penchée sur l'utilisation de piperacilline-tazobactam (PTZ), molécule très utilisée dans notre centre hospitalier.
- L'objectif de cette étude est d'évaluer la qualité de l'antibiothérapie par PTZ tout en permettant la mise en place d'actions concertées dans le but d'optimiser les moyens thérapeutiques et de contribuer à la sécurité des patients en limitant la dissémination de souches bactériennes résistantes.

3

Matériel et méthode

- Etape 1 : étude prospective, observationnelle, menée durant trois mois consécutifs du 01 octobre 2020 au 31 décembre 2020.
- Etape 2 : étude prospective, interventionnelle, menée durant deux mois consécutifs du 01 février 2021 au 31 mars 2021 +/- mise en place de mesure d'amélioration.
- Population : patients ayant reçu au moins une dose de piperacilline-tazobactam en chirurgie viscérale sur les 2 périodes d'études.
- L'antibiothérapie a été classée selon la méthode Gyssens.

4

Matériel et méthode

traitement inutile (U)
traitement inapproprié (I/A)
traitement approprié (A)

5

Résultats

- Quarante dossiers ont été analysés.
- Indications retrouvées
 - infection de site opératoire (27/40)
 - Rinule (5/40)
 - Abcès (3/40)
 - infection de KT (4/40)
 - Pneumonie (1/40)

6

Résultats

Indication	Nombre de prescriptions
infection de site opératoire	27
Rinule	5
Abcès	3
infection de KT	4
Pneumonie	1

Résultats

7

- 45 % de traitements appropriés
- 27 % (4/22) des traitements inappropriés correspondent à des suspicions de sous dosage.
- Dans 100 % des cas les patients pesaient plus de 100 kg avec un IMC supérieur à 30

⇒ Réflexions sur les modalités d'administration et/ou sur l'augmentation de dose chez les sujets obèses ?

1. Evaluation de l'impact de l'IMC sur l'efficacité, la toxicité, la compliance, et les modalités d'administration des antibiotiques chez les patients obèses.
2. Evaluation de l'impact de l'IMC sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients obèses.
3. Evaluation de l'impact de l'IMC sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients obèses.

Rappel théorique sur les objectifs PK/PD des pénicillines

8

- Antibiotique temps dépendant, efficacité fonction du temps ou la concentration minimale est supérieure au CMI du germe
- T/Cmin > 4x CMI est un bon facteur prédictif de l'efficacité du traitement par bêta-lactamine - Obésité : T/Cmin > 4x CMI = 40 % à 100 %
- Diffusion dans le péritoine de la Pippéacilline : 75%

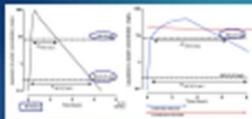
Evolution clinique favorable

- Cmax/CMI > 1,3 ⇒ 84 %
- Cmax/CMI > 4,5 ⇒ 98 %

http://dx.doi.org/10.1007/s00435-010-0440-7

Rappel théorique sur les objectifs PK/PD des pénicillines

9



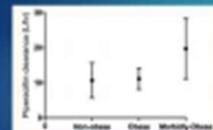
Pénicilline / Antibiotique	Niveau de concentration cible	
	PK (C ₀)	PK (C ₂₄)
Pipéacilline	10000	1000
Amoxicilline	10000	1000
Amoxicilline/Clavulanate	10000	1000

En pratique : CMI rarement connue, ne plus utiliser pipéacilline/taobactam en perfusion intermittente même chez les patients de médecine

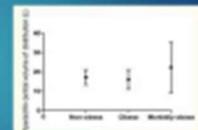
http://dx.doi.org/10.1007/s00435-010-0440-7

Impact de l'IMC sur la pharmacocinétique de la PTZ

10



Dose chez l'obèse soumise à une grande variabilité interindividuelle



Impact de l'IMC sur la pharmacocinétique de la PTZ (Pipéacilline)

Impact de l'IMC sur la pharmacocinétique de la PTZ

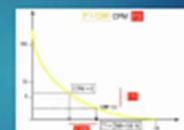
11

- De nouvelles données appuient celles d'autres enquêteurs qui suggèrent que des perfusions prolongées et continues peuvent normaliser les effets de l'altération du poids et de la fonction rénale sur l'atteinte des concentrations thérapeutiques.
- En probabilité une posologie de 12 g semble indiquée chez les patients obèses à condition d'utiliser la PSE, à l'exception des patients obèses hyper filtrant (ci sup 150) où une posologie de 14 g doit être envisagée
- Le STP [suivi thérapeutique pharmacologique] de la pipéacilline doit être utilisé pour l'optimisation de la dose.

http://dx.doi.org/10.1007/s00435-010-0440-7

Prévention de l'apparition de mutant résistant

12



Impact de l'IMC sur la pharmacocinétique de la PTZ (Pipéacilline)

L'usage de la PSE diminue donc la fenêtre de sélection

Avantages de la PSE

13

- ▶ **Avantages :**
 - ▶ supériorité démontrée dans un certain nombre de situations (infections sévères à *P. aeruginosa* ou à bacilles à Gram négatif, lorsque les CMI sont supérieures ou égales à deux, sujet obèse)
 - ▶ Réduction du temps infirmier nécessaire pour la préparation des perfusions
 - ▶ Capacité supérieure à prévenir l'émergence de mutants résistants
 - ▶ Diminution des coûts des traitements
- ▶ **Inconvénient :**
 - ▶ Nécessité de réaliser une dose de charge

Aspect pratique de la perfusion continue

14

- Dosage(s) disponibles :**
- Reoson 4 g / 400 mg
 - Reoson 2 g / 200 mg
- Solvants de dilution :**
- NaCl 0,9% ou CGS
 - Solution diluée à 200 mg/ml stable 24h à 2° am biente
- Dose de charge :**
- 4 g
 - Perfusion courte de la solution reconstituée diluée dans 30 de solvant
- Modalités d'administration :**
- PSE perfusion continue continue
 - 12 g à 14 g à administrer sur 24 h

Aspect pratique de la perfusion continue

15



Facteur de risque de BMR

16

- ▶ (1) traitement antérieur par céphalosporine de 3^e génération ou fluoroquinolone (dont moxiflavone) dans les 3 mois
- ▶ (2) portage d'une entérobactérie porteuse d'une bêta-lactamase à spectre élargi, ou *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
- ▶ (3) hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents
- ▶ (4) patient vivant en EHPAD médicalisé ou soins de longue durée et porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie
- ▶ (5) échec de traitement par une antibiothérapie à large spectre par céphalosporine de 3^e génération ou fluoroquinolone ou piperacilline-tazobactam
- ▶ (6) récurrence précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par piperacilline-tazobactam pendant au moins 3 jours

Conclusion

17

- ▶ **Mesures d'améliorations possibles :**
 - ▶ Passage en PSE pour tout patient sous PS
 - ▶ Augmentation de la posologie probable à 14g/j pour les patients hyper filtrant (cl crp > 15) - obèses ayant un IMC supérieur à 35
 - ▶ Dosage des concentrations sanguines pour les patients ayant des paramètres pharmacocinétiques perturbés (obèse et/ou R) - 4 doses/24h impossible à la réception des prélèvements
 - ▶ Vérification systématique de l'absence de BMR sur les prélèvements de moins de 3 mois

Merci pour votre attention

18

Annexe II : Formation à destination des internes de pharmacie

BON USAGE DES ANTI INFECTIEUX EN CHIRURGIE VISCÉRALE

JANVIER 2021
MERLIN ANTHONY

RAPPEL SUR LES INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES

- I. Péritonites
 - I. Généralité
 - II. Traitement des péritonites communautaires
 - III. Traitement des péritonites associées aux soins
 - IV. Problématique de la dose
- II. Autre indication courante en viscérale
 - I. Angiocholite aiguë
 - II. Sigmoidite (diverticulite)

TYPES DE PÉRITONITES

- Péritonite communautaire : péritonite survenant en dehors de l'hôpital ou d'une structure de soins
- Péritonite associée aux soins :
 - Péritonite post-opératoire (PPO) survenant après une chirurgie initiale réglée ou en urgence, propre ou septique
 - Perforation du tube digestif survenant après 48 heures d'hospitalisation pour une autre cause que la pathologie digestive

DIAGNOSTIC

- Repose sur :
 - l'association d'un syndrome infectieux et d'une symptomatologie abdominale (douleur, défense et/ou contracture)
 - présence d'une chirurgie digestive préalable
- Souvent associé à une imagerie

SELON LE TYPE D'INFECTION:

Source: AUC 2008, PubMed, CC 2011, Mouton, AUC 2008, JAMA, NAL 2010, Paine, GA Clin 2010.

RESISTANCE BACTÉRIENNE EN FONCTION DU TYPE D'INFECTION

	SARM/SCN	EV	BLSE	KPC, MBL	Pseudomonas spp
P communautaire sans FDR	-	-	-	-	-
P communautaire avec FDR	-	-	++	-	+/-
P associée aux soins (hors PPO)	+	-	+	-	+/-
P postopératoire	+	+	+++	+	+

Source: CCNDV, Bolondi, CC, Barak, World J Emerg Surg 2013, Mouton, CCDF 2010, Bolondi, Chang 2010, Barak, World J Emerg Surg 2010, Mouton, Surg Infect 2017.

PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE : TRAITEMENT

En première intention :

- Amoxicilline/acide clavulanique + gentamicine
- Céfotaxime ou ceftioxime + metronidazole.

Si facteur de gravité :

- Pipéracilline/tazobactam plus ou moins gentamicine.

Si allergie au bêta-lactame

- Tigécycline
- Levofloxacine + metronidazole + gentamicine

Péritonite communautaire

7

PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE : ANTIFONGIQUE ?

Péritonitis score

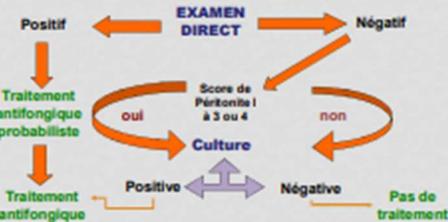
Présence de l'élément suivant	Points
-détalance hémodynamique	1
-chirurgie sus-mésocolique	1
-sex féminin	1
-Antibiothérapie depuis plus de 24 H	1

Lorsque 3 de ces 4 critères sont réunis, la probabilité d'isoler un Candida dans le liquide péritonéal est de 71 %

Péritonite communautaire

8

PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE : ANTIFONGIQUE ?



Dupont, Arch Surg 2002 - Dupont, Crit Care Med 2003 - Montravers, Crit Care Med 2006

Péritonite communautaire

9

PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE : ANTIFONGIQUE ?

Si facteurs de risque de Candida (au moins 3 critères parmi : détalance hémodynamique, sexe féminin, chirurgie sus-mésocolique, antibiothérapie depuis plus de 48h) ou présence de levures à l'examen direct du prélèvement péritonéal adjonction de :
fluconazole (150mg IV J1 puis 50mg IV à poids < 60kg, 70mg IV à poids > 60kg)
voriconazole (poids < 40 kg : 100mg IV en 2 inj ; poids > 40kg : 2mg/kg IV 1 fois)

Réévaluation Après 72 h de traitement

Arrêt traitement antifongique si culture négative

Péritonite communautaire

10

PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE : DURÉE

Au cours des IIA communautaires localisées, il faut probablement faire une antibiothérapie pendant 2 à 3 jours.

Au cours des IIA communautaires généralisées, il faut probablement faire une antibiothérapie pendant 5 à 7 jours.

Péritonite communautaire

11

TRAITEMENT DE LA PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE



Indication restreint de la PTZ

SPAR 2015

Péritonite communautaire

12

PÉRITONITE ASSOCIÉE AUX SOINS

Péritonite post-opératoire survenant après une chirurgie initiale réglée ou en urgence, propre ou septique

Perforation du tube digestif survenant après 48 heures d'hospitalisation pour une autre cause que la pathologie digestive

13

TTMT PROBABILISTE D'UNE PÉRITONITE ASSOCIÉE AUX SOINS?

Premier épisode d'IA associée aux soins et en l'absence de facteurs de risque de BMR

• piperacilline/tazobactam + amikacine 30 mg/kg. Joptionnel en l'absence de signes de gravité

En présence de facteur de risque de BMR

• Imipenem - Cilastatine + Amikacine

Si allergie au bêta-lactamine

• Tigécycline + Ciprofloxacine

• Aztreonam + vancomycine + métronidazole +/- gentamycine

14

FACTEUR DE RISQUE DE BMR A RECHERCHER (1)

6 critères à rechercher systématiquement

- Traitement antérieur par C3G ou FQ dans les 3 mois
- Partage d'une EBLSE, ou Pyo ceftaz R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quelque soit le site
- Echec de traitement par une antibiothérapie à large spectre par C3G, FQ, PTZ

15

FACTEUR DE RISQUE DE BMR A RECHERCHER (2)

6 critères à rechercher systématiquement

- Récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par PTZ pendant au moins 3 jours
- Patient vivant en EHPAD médicalisé ou soins de longue durée ET porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie
- Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents

16

QUEL IMPACT SUR LE TRAITEMENT ?

- Si le patient possède deux des 6 critères (1 seul si patient en choc septique)

Imipenem - Cilastatine + Amikacine

On favorise l'usage de l'IMP par rapport au meropenem du fait de sa meilleure activité sur Enterococcus faecalis

17

IMPACT D'UNE ANTI-BIOTHÉRAPIE PROBABILISTE INADAPTÉE ?

- > Facteur de risque d'échec clinique même si changement d'ATB après réception de la bactériologie
- > Facteur de risque indépendant de mortalité dans les infections communautaires (OR à 3,6)
- > Facteur de risque indépendant de mortalité dans les infections graves avec défaillance d'organe

Falagas, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006
Edrington, Surg Infect 2008
Dupont, SFAR 2001

18

PÉRITONITE ASSOCIÉE AUX SOINS : ANTIFONGIQUE ?

- Même critère que pour les péritonites communautaires

20

DURÉE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE ?

- Jusqu'à **résolution des signes cliniques de l'infection** :
 - Apyrexie
 - Normalisation des leucocytes
 - Retour d'une fonction intestinale normale
- Ce qui correspond à environ 7-8 jours => 8 jours selon référentiel local
- Peut être plus élevée en fonction de la présence ou non d'abcès (21 jours)

21

RÉCAPITULATIF PÉRITONITE ASSOCIÉE AUX SOINS



- Indication très large de la PTZ
- Toujours rechercher le caractère nosocomial ou non d'une infection
- Ne pas oublier de prendre en compte les facteurs de risque de BMR

22

23

QUELLE POSOLOGIE DE BÉTALACTAMINE ?

Tableau 1 - Diffusion péritonéale des antibiotiques chez les patients souffrant d'une chirurgie abdominale programmée.

Antibiotiques	Posologie (g)	Patients (n)	Nombre et temps des prélèvements	Concentrations péritonéales (µmol/l)	BMI
Amoxicilline	1,5	20	n = 33 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,8	28
Amoxicilline + Clavulanate	1	36	n = 44 entre 0h et 3h	0,4 ± 0,9	30
Ceftriaxone	0,2	39	n = 38 entre 0h et 3h	0,0 ± 0,2	27
Cefepime	0	8	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Piperacilline	1	18	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Ceftriaxone	1	18	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Cefepime	2	8	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Ceftriaxone	1	36	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Cefepime	1	36	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Piperacilline	0,5	24	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Métronidazole	0,5	18	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Ceftriaxone	0,5	18	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Cefepime	0,5	18	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30
Piperacilline	0,5	18	n = 36 entre 0h et 3h	0,2 ± 0,7	30

*valeurs exprimées en pourcentage ; n = nombre ; BMI

Mirza O et al. 2007

Diffusion péritonéale d'environ 75-80 %

24

QUELLE POSOLOGIE DE BÉTALACTAMINE ?



Dose chez l'obèse soumise à une grande variabilité interindividuelle

Wang H, Sauerbrei H, Wolff F, Hübner S, Brumme H, Lutz H, et al. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(1):1-8.

25

QUELLE POSOLOGIE DE BÉTALACTAMINE ?

- En probabilité une posologie de 12 g semble indiquée chez les patients non obèse normo réné
- En probabilité une posologie de 12 g semble indiquée chez les patients obèses à condition d'utiliser la PSE, à l'exception des patients obèses hyper filtrant où une posologie de 16 g doit être envisagée
- Le STP de la piperacilline doit dans les cas complexes être utilisé pour l'optimisation de la dose.

Alvarez G, Webb JC, Javel F, Diaz C, Elviri J, Janga Smith H, et al. *Peritoneal Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Obese, Clinically and Morbidly Obese (BMI > 30) Patients*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(11):3027-3032

26

ANGIOCHOLITE AIGUË

Infection du contenu de la voie biliaire principale

Bactéri : Entérobactérie , anaérobie

Traitement préférentiel : **Ceftriaxone** (1-2g/j IV)
+ **Métronidazole** (500mg/8h IV)

Si gravité : **Pipé.-Tazobactam** 12 g/j
+ **Gentamicine** (5-7mg/kg IV en 1 inj/j)

25

SIGMOÏDITE (DIVERTICULITE)

L'inflammation d'un ou plusieurs diverticules sigmoïdiens

Bactéri : Entérobactérie , anaérobie

Traitement préférentiel : **Ceftriaxone** (1-2g/j IV)
+ **Métronidazole** (500mg/8h IV)

Relai per os : **Amox.-Acide clavulanique** (1g/8h p.o.)

26

POINTS DE CONTRÔLE LORS DE LA VALIDATION ?

Indication de l'antibiothérapie ?

- Nature de l'infection ? Pénicilline ? Présence d'abcs ?
- Infection nosocomiale ? Communautaire ?

Caractéristiques du patient ?

- Histoire d'allergie à la pénicilline ? Toujours rechercher le type d'allergie et discuter d'une alternative
- Facteur de risque de SIRS ? Bien vérifier les prélèvements des 3 derniers mois sur Dicare
- Indication à un traitement antitoxique ?

Adaptation posologique ?

- Patient insuffisant rénal ? Adaptation : via GFR +/- STP
- Patient obèse ? PSE +/- STP pour maprofan à 14 g

Prélèvement en cours ?

- Indiquer le prélèvement en cours + réévaluation antibiologique
- Absit d'un traitement antitoxique si culture négative à 72 h ?
- Il est inutile de demander des hémocultures chez un patient sous AB depuis plus de 24 h

27

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION



28

NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

<u>Gestionnaire :</u> CHU Amiens-Picardie Place Victor Pauchet 80054 Amiens Cedex 1 Tel : 03 22 08 80 51	<u>Investigateur principal :</u> Nom : Dr JOSEPH Cédric Tel : : 03 22 08 71 40 Adresse e-mail : joseph.cedric@chu-amiens.fr Adresse postale : CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex FRANCE
INVESTIGATEUR ASSOCIE : interne Merlin Anthony service Pharmacie, CHU Amiens-Picardie	

Madame, Monsieur,

Le Docteur Joseph Cédric souhaite réaliser une étude n'impliquant pas la personne humaine dont le CHU Amiens-Picardie est le gestionnaire et responsable de traitement.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au professionnel de santé qui dirige cette recherche (l'investigateur coordonnateur).

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence.**

1. Pourquoi cette recherche ?

Les infections post-opératoires sont des complications fréquentes dans les services de chirurgie digestive. Pour les traiter, il est souvent nécessaire d'avoir recours à des antibiotiques puissants actifs sur un grand nombre de bactéries différentes. C'est par exemple le cas de la pipéracilline-tazobactam.

Afin que cet antibiotique conserve son efficacité, il est important d'optimiser son utilisation.

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de cette recherche est de faire un état des lieux des pratiques de prescription de la PTZ dans le service de chirurgie viscérale de notre établissement.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

Recueil des diagnostics, des prescriptions de nutrition artificielle, des suivis cliniques et biologiques des patients ayant eu de la PTZ à partir des dossiers médicaux informatisés.

4. Qui peut participer ?

Les adultes de plus de 18 ans ayant reçu de la PTZ durant leur hospitalisation dans le service de chirurgie viscérale peuvent participer à cette étude.

5. Quels sont les bénéfices attendus ?

Les bénéfices attendus de cette étude sont de faire un audit sur les pratiques de prescription de la PTZ afin de mettre en place des actions d'amélioration et d'améliorer la prise en charge du patient.

6. Quels sont les inconvénients possibles ?

Il n'existe pas d'inconvénients. Votre décision de participer ou non à cette étude – qui ne fait que réutiliser les données listées au point n°7 – n'aura pas de conséquences sur votre prise en charge ni sur vos relations avec l'équipe soignante.

7. Concernant vos données

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHU d'Amiens. Les catégories de données qui seront utilisées pour les besoins de la recherche sont les suivantes :

- **Les données d'identification** (âge, sexe) à l'exclusion des noms, prénoms et numéro de Sécurité sociale.
- **Les données de santé** strictement nécessaires à la réalisation de la recherche (ex : poids, taille, résultats d'examens biologiques, traitements médicamenteux...)

8. Quels sont vos droits ?

Cette recherche, menée à des fins d'intérêt public, est encadrée par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

Vos données seront conservées pendant un délai de 1 an à compter de la date de début de la recherche.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement des données vous concernant, selon les modalités et conditions prévues par la loi.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du Dr JOSEPH Cédric (tél : 03 22 66 88 13)

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez par téléphone : 03 22 66 88 13 ou voie postale : CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex France au Dr JOSEPH Cédric

Lettre d'information envoyée : le 21/04/2021 à Amiens,

Par le Dr JOSEPH Cédric

Annexe IV : Protocole de PTZ implémenté dans le Lap

PIPER/TAZOBACTAM 4G/500MG bolus en 30 min J1

PSE

PSE Débit fixe PSE Débit variable Durée: 00:30 Voie: Voie intraveineuse lente

4 g par par jour Volume total: 50 mL

Débit: 100 mL/h Concentration: 0,06 g/mL Comp. actif: 4 g

Solvant: SOLUTE NAACL 0.9% 50 ML

Spécialité	Posologie	Qté/prise	Quantité
PIPER/TAZOBACTAM (TAZOCILLINE) 4G/500MG INJ	4 g/j	4 g	4 g/j

Pendant: 1 jours, du 19/01/2021 11:00 au 20/01/2021 10:59

Planification: Horaire Fréq. horaire:

Détails - Horaire

Fréq. jour: 1

Calendrier

Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
0h	1h	2h	3h	4h	5h	6h
7h	8h	9h	10h	11h		
12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h
19h	20h	21h	22h	23h		

Posologie / 24H: -- Nombre de prises / 24H: -- Quantité / 24H: --

Prescription hors AMM Statut: En cours

Commentaires

Tazocilline 12g/j : 6g /12h x2

PSE de 50 mL à débit fixe sur 12h00 toutes les 12 h

6 g de PIPERACILLINE+TAZOBACTAM 4 G+500 MG (LABO PANPHARMA), PDR PR SOL PR PERF soit un débit de PSE de 4,167 mL/h pendant 3 jour(s)

PSE Débit fixe PSE Débit variable Durée: 12:00 Voie: Voie intraveineuse lente

6 g par par Volume total: 50 mL

Débit: 4,167 mL/h Concentration: 0,12 g/mL Comp. actif: 6 g

Solvant: SODIUM CHLORURE 0.9% (LABO FRESENIUS), SOL INJ, FLAC PE 50 ML

Spécialité	Posologie	Quantité
PIPERACILLINE+TAZOBACTAM 4 G+500 MG (LABO PANPHA...	6 g	6 g

Pendant: 3 jours, du 28/01/2021 22:00 au 31/01/2021 21:59

Planification: Répétitive Fréq. horaire:

Détails - Répétitive

Fréq. jour: TLJ

Calendrier

Qté / prise: 1 toutes les 12 H à partir de: 22:00

Posologie / 24H: -- Nombre de prises / 24H: 2 Quantité / 24H: 2

Prescription hors AMM Statut: En cours

Commentaires

Serment de Galien



SERMENT DE GALIEN

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

**D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 d'opprobre et méprisé de mes
confrères si j'y manque.**



UFR de Pharmacie

MERLIN ANTOHNY

Étude de la pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam dans le service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens

Contexte: L'apparition de bactéries multi-résistantes est un enjeu de santé publique au niveau européen et mondial. Pour cette raison, toute prescription d'antibiotique doit prendre en compte les conséquences individuelles et collectives. L'objectif de notre étude est d'évaluer la conformité de la prescription de PTZ dans le service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens afin d'optimiser les pratiques.

Méthode: Il s'agit d'une étude prospective menée sur 2 périodes de 11 semaines entrecoupées de 2 semaines dédiées à la mise en place des mesures d'amélioration issues des données recueillies pendant la phase 1.

Résultats : Pour la première période, 40 dossiers ont été analysés. Dans 45 % des cas, l'antibiothérapie était conforme (Gyssens 0), les erreurs de choix de molécules (Gyssens IV) concernaient 22.5 % des cas et les erreurs de schéma d'administration (Gyssens II et III) concernaient 30 % des cas. Après intervention pharmaceutique, le taux de conformité était de 47.5%. Plusieurs mesures d'amélioration ont été mises en place (administration en IVSE, formation, ...). Sur la seconde période, 24 dossiers ont été analysés. Dans 58,8 % des cas, l'antibiothérapie était conforme. Les erreurs de choix de molécules (Gyssens IV) concernaient 20.8 % et les erreurs de schéma d'administration (Gyssens II et III) concernaient 20.8 % des cas. Après intervention pharmaceutique, le taux de conformité était de 87.5 %.

Conclusion : Nos prescriptions d'antibiotiques ne sont pas optimales. Des mesures d'amélioration étaient nécessaires et ont pu être mises en place en collaboration avec les prescripteurs. Ces mesures ont permis de bien augmenter le taux de conformité de prescription de PTZ après analyse pharmaceutique.

MOTS-CLES : Piperacilline-tazobactam – Bon usage antibiotique – Pharmacie clinique - Gyssens

JURY : - PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON
- DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH
-MEMBRES DU JURY : Madame le Docteur Stéphanie GENAY
Madame le Docteur Camille MABILLE

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 17 septembre 2021, Faculté de pharmacie Amiens