

# Étude exploratoire rétrospective sur l'utilisation des bêta-lactamines chez les personnes de 75 ans et plus

Meïssa Bougchiche<sup>1</sup>, B.Sc., Paul Besnier<sup>2,3</sup>, Pharm.D., Florence Poulin<sup>4</sup>, Pharm.D., Daniel J.G. Thirion<sup>4,5</sup>, B.Pharm, M.Sc., Pharm.D., FCSHP

<sup>1</sup>Candidate au baccalauréat en Sciences Biopharmaceutiques au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Interne en pharmacie en InterCHU au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Caen Normandie, Caen (Normandie) France;

<sup>4</sup>Candidate au Pharm.D. au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 30 mai 2022; Accepté après révision le 1er novembre 2022

## Résumé

**Objectif :** Déterminer si la pipéracilline-tazobactam, l'ampicilline et l'ertapénem sont bien dosés chez les personnes de 75 ans et plus. Pour ce faire, il faut vérifier que les doses administrées sont adéquatement ajustées à la fonction rénale des patients et établir l'incidence des effets indésirables et les cas d'échecs thérapeutiques liés à la dose.

**Mise en contexte :** Cette étude rétrospective exploratoire a été menée auprès de 208 patients ayant reçu au moins cinq jours de pipéracilline-tazobactam, d'ampicilline ou d'ertapénem par voie intraveineuse entre le 31 décembre 2017 et le 3 février 2022 au Centre universitaire de santé McGill.

**Résultats :** Les doses de pipéracilline-tazobactam, d'ampicilline et d'ertapénem étaient bien ajustées à la fonction rénale chez 92,5 % (98/106), 71,0 % (49/69) et 87,9 % (29/33) des patients, respectivement. La pipéracilline-tazobactam a occasionné des effets néphrotoxiques chez sept patients (6,6 %), l'ampicilline chez un patient (1,4 %) et l'ertapénem n'en a pas occasionnés. Des troubles neurologiques ont été observés chez 12 patients (11,3 %) traités avec la pipéracilline-tazobactam, chez quatre patients (12,1 %) traités avec l'ertapénem et aucun n'a été observé avec l'ampicilline. Les échecs thérapeutiques étaient de 29,2 % ( $n = 31$ ) pour la pipéracilline-tazobactam, de 34,8 % ( $n = 24$ ) pour l'ampicilline et de 15,2 % ( $n = 5$ ) pour l'ertapénem.

**Conclusion :** Les résultats suggèrent que malgré l'ajustement adéquat des doses à la fonction rénale des patients, des effets indésirables étaient tout de même présents. Les échecs thérapeutiques étaient fréquents, mais les limites de cette étude essentiellement descriptive diminuent la portée de ces observations. Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur les bêta-lactamines dans cette population seraient pertinentes.

**Mots-clés :** Antibactériens, effets indésirables, pharmacocinétique, pharmacodynamie, pharmacovigilance

## Introduction

L'antibiogouvernance est une pratique organisationnelle qui prône l'utilisation adéquate des antimicrobiens afin d'obtenir les résultats cliniques désirés en réduisant le plus possible les effets indésirables et l'émergence d'une résistance. Son application s'avère difficile chez les personnes âgées pour plusieurs raisons. Certains patients âgés éprouvent des symptômes cliniques atypiques, ce qui ajoute une certaine incertitude au diagnostic d'une infection. Parce que les personnes âgées sont plus fragiles, les prescripteurs ont une plus faible tolérance aux risques. Ils favorisent donc des antibiotiques à large spectre, moins sûrs, afin d'éviter les échecs thérapeutiques.

Les personnes âgées sous antibiothérapie présentent plus de risques d'infections résistantes et d'effets indésirables, comme la néphrotoxicité, la neurotoxicité et les troubles gastro-intestinaux<sup>1,2</sup>. Les nombreux changements physiologiques, la polymédication, la fragilité et la plus grande prévalence des maladies concomitantes influencent la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des médicaments<sup>1,3,4</sup>. La fonction rénale des personnes âgées est souvent inférieure à leur point de référence initial et les équations permettant d'estimer la fonction rénale ne sont pas adaptées à cette population<sup>5,6</sup>. Conséquemment, l'ajustement des doses à la fonction rénale n'est pas toujours optimal, et une posologie inadéquate peut exposer ces patients à des concentrations de médicaments qui dépassent les seuils de toxicité.

Pour toute correspondance : Daniel J.G. Thirion, Centre universitaire de santé McGill, site Glen, 1650, avenue Cedar, Montréal (Québec) H3G 1A4, CANADA; Téléphone : 514 934-1934; Courriel : daniel.thirion@umontreal.ca

En milieu hospitalier, les bêta-lactamines sont parmi les antibiotiques les plus utilisés<sup>7</sup>. Comme elles sont pour la plupart éliminées par les reins, elles posent un risque quand les posologies ne sont pas adéquatement ajustées à la fonction rénale des personnes âgées. Il devient ainsi pertinent de les étudier dans un contexte d'antibiogouvernance.

Dans la littérature, les quelques études faites sur l'antibiogouvernance des bêta-lactamines chez les personnes âgées soulèvent des problèmes importants. À partir de 70 ans, les chercheurs ont observé une importante variabilité des concentrations minimales et une grande proportion de patients ayant des concentrations élevées à très élevées<sup>8</sup>. Des concentrations minimales plus élevées de pipéracilline et de méropénem sont associées à la neurotoxicité et la néphrotoxicité chez les adultes<sup>9</sup>. Compte tenu des facteurs de risque des personnes âgées et de la variabilité des concentrations, nous pensons que ce groupe serait possiblement plus touché que la population adulte étudiée.

Nous en venons à l'hypothèse que les posologies des bêta-lactamines ne sont pas convenablement adaptées aux personnes de 75 ans et plus. L'objectif principal de cette étude exploratoire est donc de décrire l'utilisation des bêta-lactamines à une posologie conforme aux recommandations pour ce groupe d'âge. Pour répondre à cet objectif, nous avons vérifié si les doses administrées étaient bien ajustées à la fonction rénale des patients, déterminé l'incidence des effets indésirables et décrit les résultats cliniques. Nos observations permettront probablement de diriger de futurs travaux de recherche sur ce sujet.

## Méthode

### Conception et mise en place de l'étude

Cette étude exploratoire rétrospective sur le recours aux bêta-lactamines chez les personnes âgées a été menée au Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Elle inclut tous les patients de 75 ans ou plus ayant reçu de la pipéracilline-tazobactam, de l'ampicilline ou de l'ertapénem par voie intraveineuse pendant cinq jours consécutifs ou plus entre le 31 décembre 2017 et le 3 février 2022. L'étude est une revue de l'utilisation des médicaments. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche et le Directeur des services professionnels du CUSM.

### Collecte des données

Les ordonnances de pipéracilline-tazobactam, d'ampicilline et d'ertapénem délivrées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 3 février 2022 ont été retracées sur Centricity BDM Healthware. Les patients traités par un de ces trois antibiotiques ont été trouvés à l'aide du logiciel Jaspersoft, et les dossiers d'intérêt ont été triés avec Excel (version 16.45). Seuls les patients traités par la pipéracilline-tazobactam, l'ampicilline et l'ertapénem par voie intraveineuse ont été retenus. Ceux prenant d'autres antibiotiques en coadministration ont aussi été inclus. Afin d'étudier la durée totale du traitement, les périodes de traitement séparées par au plus deux jours pour le même patient ont été combinées. Par la suite, les périodes de traitement d'au moins cinq jours ont été conservées dans la base de données. Les dossiers patients incomplets ou sans information sur le poids et le taux de créatinine sérique ont été exclus. Le nombre de patients traités par l'ampicilline et

l'ertapénem durant cette période était respectivement de 32 et de 15. Une deuxième collecte de données a été effectuée entre le 31 décembre 2017 et le 1<sup>er</sup> janvier 2020 pour l'ampicilline et l'ertapénem afin d'avoir un nombre de participants significatif de manière à répondre aux objectifs de l'étude. Les dossiers complets ont ensuite été récupérés avec le logiciel OACIS. Les données démographiques (âge, sexe et poids) et cliniques (taux de créatinine sérique, indication et disponibilité des résultats de culture), ainsi que les variables d'intérêt pour l'antibiothérapie (antibiotique administré, dose, durée du traitement et autres antibiotiques en coadministration), ont été extraites. Les effets indésirables, les succès ou les échecs thérapeutiques, les changements de thérapie et les décès ont aussi été recueillis.

### Définitions des variables

La clairance de la créatinine (ClCr) a été calculée pour chaque patient, aux dates de début et de fin du traitement, avec la formule de Cockcroft et Gault<sup>10</sup>. La fonction rénale de chaque patient a été classée selon l'échelle *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) : stade 1 : égal ou plus de 90 mL/min; stade 2 : de 60 à 89 mL/min; stade 3a : de 45 à 59 mL/min; stade 3b : de 30 à 44 mL/min; stade 4 : de 15 à 30 mL/min; stade 5 : moins de 15 mL/min<sup>11</sup>. L'indication a été déterminée selon le diagnostic établi par l'équipe médicale dans le dossier patient. La dose administrée a été considérée comme adéquate pour la fonction rénale si elle était conforme à la posologie se trouvant dans la monographie de l'antibiotique<sup>12-14</sup>. Les doses considérées adéquates pour la pipéracilline-tazobactam se situent entre 6,75 et 9 g/j pour une ClCr de moins de 20 mL/min, entre 9 et 13,5 g/j pour une ClCr de 20 à 40 mL/min et entre 13,5 et 18 g/j pour une ClCr de plus de 40 mL/min<sup>13</sup>.

Pour l'ampicilline, les doses adéquates se situent entre 1 et 4 g pour une ClCr de moins de 15 mL/min, entre 2 et 6 g pour une ClCr entre 15 et 30 mL/min, entre 3 et 8 g pour une ClCr entre 30 et 50 mL/min et entre 4 et 12 g par jour pour le reste de la population<sup>13</sup>. Pour l'ertapénem, les doses acceptées sont celles de 0,5 g par jour pour une ClCr de moins de 30 mL/min et de 1 g par jour pour les autres patients<sup>14</sup>.

Les effets indésirables recherchés sont ceux mentionnés dans Lexicomb et RxVigilance, dans la littérature et dans la monographie du fabricant de chaque antibiotique<sup>15</sup>. Ceux survenus plus d'une fois pendant le traitement et qui ont disparu à l'arrêt de l'antibiothérapie ont été retenus. Ces critères ont permis de cibler les effets indésirables potentiellement attribuables à l'antibiothérapie. Aucun lien causal ne peut toutefois être confirmé, car plusieurs facteurs de confusion peuvent en être responsables.

Les troubles neurologiques recherchés dans le dossier patient étaient le délire ou délirium, l'agitation, les hallucinations, une aggravation de l'état basal du délire du patient ou la désorientation. Lorsqu'un patient présente des signes de délirium, les professionnels de la santé du CUSM font un suivi selon la *Delirium Assessment Method* (CAM) et répètent l'évaluation de l'état de conscience toutes les huit heures jusqu'au rétablissement du patient<sup>15</sup>. La néphrotoxicité est définie par un taux de créatinine sérique initial équivalant à au moins 1,5 fois le taux de créatinine sérique final.

Le succès thérapeutique a été établi par la guérison ou la présumée guérison ou un changement vers un traitement par voie orale. L'échec thérapeutique a été établi par la réadmission pour le même problème infectieux dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement antibiotique ou un arrêt de l'antibiothérapie à la suite d'un effet indésirable.

Un changement de traitement a été noté quand un nouvel antibiotique a été administré dans les deux jours suivant l'arrêt de l'antibiotique étudié. La raison du changement était aussi consignée, soit une résistance bactérienne, la constance de drainage de liquide purulent ou la persistance de l'état fébrile du patient. Les décès survenus pendant la période de traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antibiotique pour cause de présumée guérison ont été consignés. Aucun lien de causalité direct n'a été établi entre l'utilisation de l'antibiotique et le décès du patient. Les événements indésirables médicamenteux, les échecs thérapeutiques et les changements de traitement ont été analysés selon leur fréquence conformément à l'échelle de Gering-Souillet<sup>16</sup> :

- plus de 10 % : très fréquent;
- entre 1 % et 10 % : fréquent;
- entre 0,1 % et 1 % : peu fréquent;
- entre 0,01 % et 0,1 % : rare;
- moins de 0,01 % : très rare.

### Analyse des données

Une analyse statistique de nature descriptive a été faite sur Excel (version 16.45). Les valeurs continues sont présentées sous forme de moyennes et d'écart types; et les valeurs discrètes sont en pourcentage. La valeur médiane de la clairance de la créatinine a été calculée. La proportion de patients, quant à elle, a été calculée pour l'adéquation de la posologie à la fonction rénale, pour les effets indésirables de chaque antibiotique respectivement et pour chaque type de résultats cliniques.

### Résultats

En tout, 2759 patients ayant pris un des trois antibiotiques à l'étude ont été retracés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 3 février 2022; 1567 d'entre eux avaient reçu un traitement d'au moins cinq jours, dont 1365 par voie intraveineuse. Le poids et la clairance à la créatinine étaient manquants pour 55 et 46 patients, respectivement. Au total, 668 patients répondaient aux critères d'inclusion. Toutefois, seulement 208 ont été retenus, soit les premiers recevant la pipéracilline-tazobactam (106), l'ampicilline (69) et l'ertapénem (33).

Les caractéristiques démographiques, pharmacocinétiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau I. Sur les 208 patients inclus, 69 % étaient des hommes ( $n = 144$ ). L'âge moyen était de 82,1 ans, et le poids moyen, de 75,4 kg. Les clairances de la créatinine moyenne et médiane de traitement sont respectivement de 46 mL/min et de 43 mL/min au premier jour et de 48 mL/min et de 46 mL/min au dernier jour. Selon la classification KDIGO, la majorité des patients avaient un débit de filtration glomérulaire de stade 3 (de 30 à 59 mL/min), 4 (de 15 à 29 mL/min) ou 5 (moins de 15 mL/min), soit 71,6 % ( $n = 149$ ) au début du traitement et 67,8 % ( $n = 141$ ) à la fin. Les indications fréquentes d'antibiothérapie dans la

population à l'étude étaient les infections pulmonaires, les infections urinaires, les infections intra-abdominales, les endocardites, les infections de la peau et des tissus mous et les infections des os.

L'adéquation des doses administrées et les antibiotiques en coadministration font partie des caractéristiques relatives au traitement et sont présentés dans le tableau II. Les doses de pipéracilline-tazobactam, d'ampicilline et d'ertapénem étaient adéquatement ajustées à la fonction rénale chez 92,5 % (98/106), 71,0 % (49/69) et 87,9 % (29/33) des patients, respectivement. Pour la pipéracilline-tazobactam, cinq

**Tableau I.** Caractéristiques de la population à l'étude

Caractéristiques	Résultats (n = 208)
<b>Démographiques</b>	
Âge, M ± ÉT	82,1 ± 5,2
Hommes, n (%)	144 (69)
Poids en kg, M ± ÉT	75,4 ± 15,9
<b>Pharmacocinétiques</b>	
ClCr premier jour (mL/min), M ± ÉT; Med	46 ± 27; 43
ClCr dernier jour (mL/min), M ± ÉT; Med	48 ± 28; 46
Classification KDIGO au début du traitement, n (%)	
Stade 1	10 (5)
Stade 2	49 (24)
Stade 3a	42 (20)
Stade 3b	45 (22)
Stade 4	48 (23)
Stade 5	14 (7)
Classification KDIGO à la fin du traitement, n (%)	
Stade 1	14 (7)
Stade 2	53 (26)
Stade 3a	39 (19)
Stade 3b	42 (20)
Stade 4	43 (21)
Stade 5	17 (8)
<b>Cliniques</b>	
Indication, n (%)	
Pipéracilline-tazobactam (n = 106)	
Infection pulmonaire	53 (50)
Infection urinaire	15 (14)
Infection intra-abdominale	14 (13)
Infection de la peau et des tissus mous	7 (7)
Autre	17 (16)
Ampicilline (n = 69)	
Infection intra-abdominale	21 (30)
Endocardite	16 (23)
Infection urinaire	13 (19)
Autre	19 (28)
Ertapénem (n = 33)	
Infection des os	11 (33)
Infection urinaire	9 (27)
Infection intra-abdominale	6 (18)
Infection de la peau et des tissus mous	6 (18)
Infection pulmonaire	1 (3)
Résultats de culture disponibles, n (%)	107 (51)

*Abbréviations : ClCr : clairance de la créatinine; ÉT : écart type; stade 1 : fonction rénale normale à haute,  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>; stade 2 : légèrement diminué, 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; stade 3a : de légèrement à modérément diminué, 45-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; stade 3b: de modérément à grandement diminué, 30-44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; stade 4 : diminution importante, 15-30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; stade 5 : insuffisance rénale, <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes; M : moyenne; Med : médiane*

**Tableau II.** Caractéristiques liées à l'administration de l'antibiotique

	Pipéracilline-tazobactam (n = 106)	Ampicilline (n = 69)	Ertapénem (n = 33)
Adéquation des doses administrées, n (%)			
Dose adéquate	98 (93)	49 (71)	29 (87,9)
Sous-dosage	3 (3)	2 (3)	4 (12,1)
Surdosage	5 (5)	18 (26)	0
Antibiotiques en coadministration, n (%)			
Aucun	88 (83)	42 (61)	27 (82)
Amoxicilline-acide clavulanique	1 (1)	0	0
Azithromycine	7 (7)	0	0
Azithromycine + ceftriaxone	2 (2)	0	0
Céfadroxil	1 (1)	0	0
Ceftriaxone	1 (1)	19 (28)	0
Ciprofloxacine	1 (1)	4 (6)	0
Gentamicine	0	3 (4)	0
Pipéracilline-tazobactam	S.O.	0	2 (6)
Pipéracilline-tazobactam + Vancomycine	S.O.	0	1 (3)
Vancomycine	4 (4)	1 (2)	3 (9)
Vancomycine + azithromycine	1 (1)	0	0
Dose par jour en g, M ± ÉT	13,4 ± 3,2	7,35 ± 3,15	0,97 ± 0,12
Durée du traitement en jours, M ± ÉT	9,9 ± 7,4	10,1 ± 6,1	9,3 ± 3,9

Abréviations : ÉT : écart type; M : moyenne; S.O. : sans objet

patients (4,7 %) ont subi un surdosage et trois patients (2,8 %), un sous-dosage. Pour l'ampicilline, 18 patients ont eu un surdosage (26,1 %) et deux (2,9 %), un sous-dosage. Pour l'ertapénem, il n'y a eu aucun surdosage et quatre patients ont subi un sous-dosage (12,1 %). Les traitements antimicrobiens prescrits étaient des associations de deux ou trois antibiotiques pour 17,0 % (18/106), 39,1 % (27/69) et 18,2 % (6/33) des ordonnances de pipéracilline-tazobactam, d'ampicilline et d'ertapénem, respectivement.

Les effets indésirables observés sont présentés dans le tableau III. Dans les groupes pipéracilline-tazobactam, ampicilline et ertapénem, 37 ( $n = 29$ ; 27,4 %), les chercheurs ont constaté neuf ( $n = 13$ ; 18,8 %) et huit ( $n = 8$ ; 24,2 %) effets indésirables, respectivement. Les effets néphrotoxiques étaient présents chez 6,6 % ( $n = 7$ ) des patients prenant la pipéracilline-tazobactam et 1,4 % ( $n = 1$ ) de ceux ayant reçu l'ampicilline. Aucun effet néphrotoxique n'a été signalé pour l'ertapénem. Des troubles neurologiques ont été observés chez 12,1 % ( $n = 4$ ) des patients utilisant l'ertapénem et chez 11,3 % ( $n = 12$ ) de ceux prenant la pipéracilline-tazobactam; aucun n'a été constaté pour l'ampicilline. Chez les patients ayant eu des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques, les doses étaient ajustées adéquatement à la fonction rénale.

Les résultats cliniques sont présentés dans le tableau IV. Les taux de succès thérapeutique sont de 70,8 % ( $n = 75$ ) pour la pipéracilline-tazobactam, de 65,2 % ( $n = 45$ ) pour l'ampicilline et de 84,8 % ( $n = 28$ ) pour l'ertapénem. Pour les échecs thérapeutiques, les changements de traitement et les décès, les taux totalisaient 29,2 % ( $n = 31$ ) pour la pipéracilline-tazobactam, 34,8 % ( $n = 24$ ) pour l'ampicilline et 15,2 % ( $n = 5$ ) pour l'ertapénem. Le taux de changement de traitement était de 6,6 % dans le groupe pipéracilline-tazobactam (7/106), de 11,6 % dans le groupe ampicilline (8/69) et de 9,1 % dans le groupe ertapénem (3/33). Le taux

de décès était de 15,1 % (16/106) pour la pipéracilline-tazobactam et de 4,3 % (3/69) pour l'ampicilline. Aucun décès n'a été enregistré dans le groupe ertapénem.

## Discussion

La majorité des patients de cette étude ont reçu des doses d'antibiotiques conformes aux monographies. Toutefois, des effets indésirables et des échecs thérapeutiques ont été observés. Les effets les plus fréquents étaient les troubles neurologiques, la néphrotoxicité et les troubles gastro-intestinaux. La néphrotoxicité et les troubles neurologiques étaient liés à la dose et ont été décrits dans la littérature, d'où l'importance de donner la bonne dose<sup>2,17,18</sup>. Pour la neurotoxicité associée aux bêta-lactamines, l'insuffisance rénale constitue le facteur de risque le plus important parce qu'elle peut causer l'accumulation de l'antibiotique<sup>2</sup>. L'âge avancé est aussi considéré comme un facteur de risque d'apparition ou d'aggravation des troubles neurologiques lors de la prise de certaines bêta-lactamines, comme la pipéracilline-tazobactam et l'ertapénem<sup>1</sup>. Les échecs thérapeutiques et les changements de traitement étaient fréquents dans les groupes pipéracilline-tazobactam et ertapénem et très fréquents dans le groupe ampicilline. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions à partir des résultats cliniques liés à ces bêta-lactamines à cause des limites dues, entre autres, à la nature descriptive de l'étude.

Il est à noter que cette étude incluait des patients hospitalisés avant et pendant la pandémie de COVID-19. La population étudiée est proche de celle que l'on trouve à l'hôpital de nos jours. Toutefois, l'analyse effectuée dans le cadre de cette étude ne permet pas de comparer les résultats entre les périodes, et il est possible que l'utilisation de l'antibiothérapie aux bêta-lactamines ait varié à partir de mars 2020.

**Tableau III.** Description des effets indésirables observés chez les personnes de 75 ans ou plus à la suite de l'administration de l'antibiotique par voie intraveineuse pendant au moins 5 jours

	Patients ayant des effets indésirables, n (%)	Dose par jour en g, M ± ÉT	Durée du traitement en jours, M ± ÉT
Pipéracilline-tazobactam (n = 106)			
Troubles neurologiques <sup>a</sup>	12 (11)	12,9 ± 3,6	12 ± 16,7
Néphrotoxicité <sup>b</sup>	7 (7)	11,3 ± 3,7	14 ± 14,0
Vomissements	4 (4)	13,5 ± 3,2	10 ± 1,9
Diarrhée	3 (3)	12,0 ± 2,1	10 ± 1,7
Nausées	3 (3)	13,5 ± 0	6,7 ± 4,7
Diarrhée à <i>C. difficile</i>	2 (2)	15,8 ± 2,3	7 ± 1,0
Constipation	2 (2)	15,8 ± 2,3	7 ± 4,5
Douleur abdominale	1 (1)	9,0 ± S.O.	6,0 ± S.O.
Thrombocytopenie	1 (1)	13,5 ± S.O.	13,0 ± S.O.
Sensibilité	1 (1)	18,0 ± S.O.	6,0 ± S.O.
Éruptions cutanées au point d'injection	1 (1)	13,5 ± S.O.	19,0 ± S.O.
Ampicilline (n = 69)			
Nausées	2 (3)	8,0 ± 4,0	10 ± 1,0
Diarrhée	2 (3)	8,0 ± 0	11 ± 5,0
Irritation	2 (1)	8,0 ± 0	8,0 ± 0
Néphrotoxicité <sup>b</sup>	1 (1)	6,0 ± S.O.	13 ± S.O.
Vomissements	1 (1)	4,0 ± S.O.	16,0 ± S.O.
Agranulocytose	1 (1)	8,0 ± S.O.	18,0 ± S.O.
Ertapénem (n = 33)			
Troubles neurologiques <sup>a</sup>	4 (12)	1,0 ± 0	13,75 ± 4,92
Diarrhée	2 (6)	1,0 ± 0	5,00 ± 0
Diarrhée à <i>C. difficile</i>	1 (3)	1,0 ± S.O.	5,00 ± S.O.
Nausées	1 (3)	1,0 ± S.O.	16,00 ± S.O.

Abréviations : *C. difficile* : Clostridioides difficile; EI : effets indésirables; ÉT: écart type; M : moyenne; S.O. : sans objet

<sup>a</sup> Un trouble neurologique est défini comme du délire, de l'agitation, des hallucinations, une aggravation de l'état basal du délire du patient ou de la désorientation

<sup>b</sup> La néphrotoxicité est définie comme une diminution de la clairance de la créatinine à la fin du traitement de 1,5 fois la clairance de la créatinine du début

**Tableau IV.** Résultats cliniques selon l'antibiotique

	Pipéracilline-tazobactam (n = 106)	Ampicilline (n = 69)	Ertapénem (n = 33)
Cause de l'arrêt du traitement, n (%)			
Succès thérapeutique <sup>a</sup>	75 (71)	45 (65)	28 (85)
Échec thérapeutique <sup>b</sup>	8 (8)	13 (19)	2 (6)
Changement de traitement	7 (7)	8 (12)	3 (9)
Décès <sup>c</sup>	16 (15)	3 (4)	0

<sup>a</sup> Un succès thérapeutique est défini comme une guérison ou une présumée guérison du patient

<sup>b</sup> Un échec thérapeutique est défini comme une réadmission du patient pour le même problème dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement antibiotique

<sup>c</sup> Un décès est comptabilisé si la raison du décès est l'indication pour laquelle l'antibiotique a été prescrit et s'il survient dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement antibiotique

## Adéquation des doses

### Pipéracilline-tazobactam

Les doses de pipéracilline-tazobactam étaient pour la majorité bien ajustées à la fonction rénale conformément aux recommandations. Seulement quelques cas de sous-dosage ou de surdosage sont survenus<sup>12</sup>. Le tazobactam est prescrit en premier lieu comme antibiotique à large spectre, quand le diagnostic et le résultat de la culture bactérienne ne sont pas encore confirmés<sup>19</sup>. Les doses sont ensuite ajustées en fonction de l'agent pathogène identifié<sup>20</sup>.

### Ampicilline

Les doses d'ampicilline étaient supérieures à celles recommandées chez 18 patients (26,1 %) <sup>13</sup>. Cet écart pourrait

s'expliquer par la volonté de traiter des agents pathogènes résistants et de cibler des organes à faible irrigation, des défis rencontrés avec l'utilisation de l'ampicilline. Durant une étude sur le traitement des pneumonies à souches d'*Acinetobacter baumannii* peu sensibles contractées sous ventilation, il a été établi que l'augmentation des doses d'ampicilline est efficace et sûre lorsque l'ajustement tient compte de la fonction rénale<sup>25</sup>.

### Ertapénem

Les doses administrées étaient conformes aux recommandations chez la majorité des patients et inférieures chez quatre patients (12,1 %). Aucune n'était supérieure<sup>14</sup>.

## Toxicité

### *Pipéracilline-tazobactam*

Les premiers effets indésirables les plus observés sont les troubles neurologiques ( $n = 12$ ; 11,3 %). Selon un article, le recours à la pipéracilline-tazobactam chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, la pipéracilline peut causer du délire<sup>2</sup>. Cette pénicilline possède des effets inhibiteurs sur les récepteurs GABAergiques<sup>21</sup>. La diminution de l'expression de ces récepteurs augmente les risques d'encéphalopathie et peut provoquer de la confusion en présence d'insuffisance rénale, même quand la dose est adéquate<sup>21</sup>. Le second effet indésirable observé est la néphrotoxicité. L'association de pipéracilline-tazobactam avec certains antibiotiques, tels que la vancomycine, peut engendrer de la néphrotoxicité<sup>22-24</sup>. Des études pharmacocinétiques ont révélé que la détérioration de la fonction rénale était en majeure partie causée par la vancomycine<sup>22,24</sup>. Dans notre étude, la néphrotoxicité est survenue chez sept patients (6,6 %), ces derniers ayant reçu seulement de la pipéracilline-tazobactam. La vancomycine ne constituait donc pas un facteur de confusion lors de l'évaluation de la néphrotoxicité chez ces patients, ce qui semble indiquer que la néphrotoxicité pourrait possiblement être liée à la pipéracilline-tazobactam.

### *Ampicilline*

L'ampicilline semble bien tolérée dans la population âgée. En effet, l'incidence des effets indésirables était peu élevée, soit huit événements pour 69 patients. Selon les données existantes, les effets de l'ampicilline sur les systèmes gastro-intestinal et rénal seraient liés à l'antibiotique, et non à la dose administrée<sup>13,18,25</sup>. Dans notre étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées et la diarrhée pour une incidence de 2,9 % chacune (2/69). Un seul patient a présenté une néphrotoxicité (1,4 %), pour une dose considérée adéquate pour sa fonction rénale. Des facteurs autres que la prise d'ampicilline auraient pu être en cause, notamment la polypharmacie.

### *Ertapénem*

Des troubles neurologiques, principalement des délires et des hallucinations, ont été constatés chez quatre patients (12,1 %). La neurotoxicité est liée à la dose d'ertapénem. Dans une étude rétrospective menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale où la neurotoxicité était définie par des crises convulsives, environ 10 % des patients (10/99) en ont souffert<sup>26</sup>. Une revue des études de cas publiées dans la littérature met l'accent sur les troubles neurologiques liés à la prise de bêta-lactamines<sup>2</sup>. Pour l'ertapénem, tous les patients présentaient des signes d'encéphalopathie (convulsions, confusion et hallucinations) même si les doses étaient ajustées à la fonction rénale chez la majorité. Ainsi, les auteurs de l'étude ont soulevé un lien de causalité possible entre l'ertapénem et les troubles neurologiques. En bref, ces études font ressortir le besoin d'étudier l'efficacité et l'innocuité de nouvelles posologies d'ertapénem chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

## Résultats cliniques

### *Pipéracilline-tazobactam*

Malgré l'administration de doses conformes à la monographie, le taux de succès thérapeutique était de 70,8 %

et le taux de décès, de 15,1 %. Les décès peuvent être dus à des concentrations de bêta-lactamines insuffisantes pour assurer une l'éradication de l'infection et à de nombreux facteurs de confusion, comme l'âge avancé des patients et leurs maladies concomitantes.

### *Ampicilline*

Le taux de succès thérapeutique reste assez faible (65,2 %; 45/69) : 4,3 % de décès (3/69), 11,6 % de changements de traitement (8/69) et 18,8 % d'échecs thérapeutiques (13/69). L'ampicilline servait en grande partie à traiter les infections à entérocoques (*Enterococcus faecalis*). Les taux élevés de changements de traitement et d'échecs thérapeutiques semblent indiquer que ces souches sont probablement peu sensibles à l'ampicilline.

### *Ertapénem*

Aucun des 33 patients prenant l'ertapénem n'est décédé. Les échecs thérapeutiques et les changements de traitement étaient fréquents, soit 6,1 % (2/33) et 9,1 % (3/33), respectivement. L'ertapénem semble tout de même assez efficace contre les souches ciblées, avec un taux de succès thérapeutique de 84,8 % (28/33).

## Limites

Cette étude présente plusieurs limites. D'abord, les diagnostics n'étaient pas confirmés au moment de la prescription des antibiotiques. Les effets indésirables et les échecs thérapeutiques ne sont pas suffisamment consignés dans les dossiers des patients. La nature rétrospective de l'étude ne nous permet pas de retracer les données manquantes. En outre, l'ethnicité, les maladies concomitantes, la polymédication et les amputations de membres constituent des facteurs de confusion dans le calcul de la clairance de la créatinine. Le séjour hospitalier, les maladies concomitantes, la polypharmacie, la coadministration d'autres antibiotiques et les effets attribuables à l'infection n'ont pas été pris en compte durant les analyses et l'interprétation des résultats cliniques. Ainsi, trouver la cause des effets indésirables et établir une corrélation entre la prise des antibiotiques et les effets indésirables s'avère une tâche complexe et subjective. Par exemple, les délires peuvent être provoqués par la rétention urinaire ou fécale, l'intubation, le milieu anxigène des soins intensifs, le début d'un accident vasculaire cérébral ou l'amputation.

Pour essayer de diminuer les facteurs de confusion, seuls les effets indésirables survenus durant la période de traitement et disparus après l'arrêt du traitement ont été retenus. De plus, pour le groupe pipéracilline-tazobactam, 106 des 668 patients admissibles n'ont pas été répartis aléatoirement. Les conclusions tirées pour ce groupe, bien qu'elles soient semblables à celles qu'on trouve dans la littérature, ne sont donc pas nécessairement représentatives de la population âgée du CUSM.

## Généralisation

Les résultats informent les cliniciens de la nature des effets indésirables les plus observés pendant le traitement par des bêta-lactamines et sur le taux de succès clinique du Centre universitaire de santé McGill. Les patients âgés, dont la fonction rénale est inférieure à celle de la population

générale, sont susceptibles de présenter des infections et des effets indésirables médicamenteux. Dans cette étude, les hommes étaient plus nombreux que les femmes (69,2 %; 144/208), ce qui ne correspond pas à la population âgée du Québec qui comporte seulement 43,9 % d'hommes. Il convient de noter que les résultats ne sont pas extrapolables aux autres populations pour des raisons sociodémographiques, de formation des professionnels de la santé et des différences dans le système de soins de santé.

## Conclusion

Cette revue sur l'utilisation de médicaments explore de manière originale les effets indésirables et les résultats cliniques de l'administration de bêta-lactamines à partir de 75 ans. Les résultats montrent certaines toxicités qui pourraient possiblement être liées à la dose administrée par voie intraveineuse pendant au moins cinq jours. Les effets indésirables ayant une grande incidence sont les troubles neurologiques (pipéracilline-tazobactam et ertapénem) et la néphrotoxicité (pipéracilline-tazobactam). Nous avons fait des recommandations et des hypothèses ouvrant la porte à de nouveaux projets de recherche. Pour la pipéracilline-tazobactam, il n'a pas été aisé de trouver une hypothèse de recherche pour son utilisation. Bien que les risques de

néphrotoxicité soient connus, ils mériteraient tout de même une analyse approfondie. Une étude pharmacocinétique permettrait de déterminer s'il est possible d'augmenter la dose d'ampicilline pour atteindre des concentrations plus élevées pour stabiliser ou éliminer les souches peu sensibles. Pour l'ertapénem, des analyses pharmacocinétique et pharmacodynamique sont pertinentes pour savoir si la diminution des doses permet d'atteindre des concentrations efficaces contre les agents pathogènes ciblés et si une corrélation entre la dose et les effets neurologiques est observée. Les résultats de cette étude justifient une étude pharmacocinétique sur l'utilisation des bêta-lactamines chez les personnes âgées et soulignent le besoin d'intervention auprès de la population âgée<sup>27</sup>.

## Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement pour le présent article.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

## Références

1. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther* 2014;36:1489-1511.e4.
2. Roger C, Louart B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage? *Microorganisms* 2021;9:1505.
3. Scott MM, Liang SY. Infections in older adults. *Emerg Med Clin North Am* 2021;39:379-94.
4. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med* 2021;12:463-73.
5. Iversen E, Bodilsen AC, Klausen HH, Trelde C, Andersen O, Houliand MB et coll. Kidney function estimates using cystatin C versus creatinine: impact on medication prescribing in acutely hospitalized elderly patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;124:466-78.
6. Karsch-Völk M, Schmid E, Wagenfeil S, Linde K, Heemann U, Schneider A. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr* 2013;13:92.
7. German GJ, Frenette C, Caissy JA, Grant J, Lefebvre MA, Mertz D et coll. The 2018 global point prevalence survey of antimicrobial consumption and resistance in 47 canadian hospitals: a cross-sectional survey. *CMAJ Open* 2021;9:E1242-51.
8. Hatti M, Solomonidi N, Odenholt I, Tham J, Resman F. Considerable variation of trough  $\beta$ -lactam concentrations in older adults hospitalized with infection—A prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:485-93.
9. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2891-7.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
11. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
12. SteriMax. Monographie de la pipéracilline/tazobactam. Mississauga, Ontario. Juillet 2014.
13. Auro Pharma. Monographie de l'ampicilline. Woodbridge, Ontario. Septembre 2019.
14. Merck Canada. Monographie de l'ertapénem (Invanz). Kirkland, Québec. Novembre 2017.
15. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
16. El Bouazzi, O. Les effets indésirables : définition, classification, diagnostique et facteurs. *European Scientific Journal* 2020;16:255.
17. Wawruch M, Bozekova L, Krcmery S, Kriska M. Risks of antibiotic treatment. *Bratisl Lek Listy* 2002;103:270-5.
18. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:381-99.
19. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
20. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999;57:805-43.
21. Hardman SC, Carr SJ, Swann RA. Peritoneal dialysis-related peritonitis with bacteraemia due to *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1340-1.
22. Blair M, Côté JM, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from vancomycin combined with piperacillin-tazobactam: a comprehensive review. *Am J Nephrol* 2021;52:85-97.
23. Ali BH, Al Za'abi M, Blunden G, Nemmar A. Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini-review of recent research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109:225-32.
24. Kim T, Kandiah S, Patel M, Rab S, Wong J, Xue W et coll. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. *BMC Res Notes* 2015;8:579.
25. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Goergiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis* 2007;39:38-43.
26. El Nekidy WS, Elrefaei H, St John TJL, Attallah NM, Kablaoui F, Nusair A. Ertapenem neurotoxicity in hemodialysis patients—safe and effective dosing is still needed: a retrospective study and literature review. *Ann Pharmacother* 2021;55:52-8.
27. Stevenson JM, Davies JG, Martin FC. Medication-related harm: a geriatric syndrome. *Age Ageing* 2019;49:7-11.

## Abstract

**Objective:** To determine whether piperacillin/tazobactam, ampicillin and ertapenem are properly dosed in patients aged 75 years and older. This involves checking if the doses administered are properly adjusted according to their renal function and determining the incidence of adverse effects and the cases of dose-related treatment failure.

**Background:** This retrospective exploratory study included 208 patients who received at least five days of intravenous piperacillin/tazobactam, ampicillin or ertapenem between December 31, 2017 and February 3, 2022 at the McGill University Health Centre.

**Results:** The piperacillin/tazobactam, ampicillin and ertapenem doses were properly adjusted according to renal function in 92.5% (98/106), 71.0% (49/69) and 87.9% (29/33) of the patients, respectively. Nephrotoxic effects occurred with piperacillin/tazobactam in seven patients (6.6%), ampicillin in one patient (1.4%) and ertapenem in none. Neurologic disorders were observed in 12 patients (11.3%) treated with piperacillin/tazobactam, in four patients (12.1%) treated with ertapenem, and in none with ampicillin. Treatment failures were 29.2% ( $n = 31$ ) for piperacillin/tazobactam, 34.8% ( $n = 24$ ) for ampicillin and 15.2% ( $n = 5$ ) for ertapenem.

**Conclusion:** The results suggest that, despite properly adjusting doses according to the patient's renal function, adverse effects still occurred. Treatment failures were common, but the limitations of this essentially descriptive study diminish the significance of these observations. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of beta-lactams in this population would be useful.

**Keywords:** Adverse effects, antibacterials, pharmacodynamics pharmacokinetics, pharmacovigilance