

# PK/PD des antibiotiques: bases à connaître pour les populations particulières

---

Novembre 2023

Sylvain Goutelle

Pharmacie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon

Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie et UMR CNRS 5558

[sylvain.goutelle@chu-lyon.fr](mailto:sylvain.goutelle@chu-lyon.fr)



Hospices Civils de Lyon



# DÉCLARATION DE RELATIONS PROFESSIONNELLES

---

Goutelle Sylvain

- Symposiums/board MSD, Pfizer, Correvio, Menarini, Shionogi
- Pas de rémunération personnelle

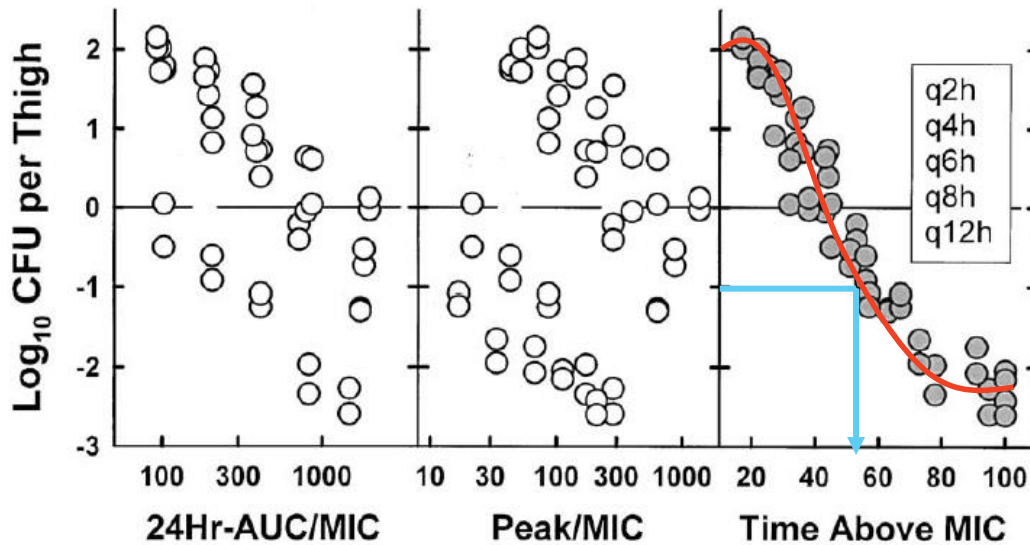
# PK/PD DES ANTIBIOTIQUES

---

# PK/PD des antibiotiques: les bases

- L'effet antibactérien des antibiotiques dépend directement
  - de la **concentration au niveau du site d'action**
  - de la **sensibilité du germe**: résistance naturelle et **notion de CMI**
- La relation concentration (PK)-effet (PD) peut être étudiée en préclinique: modèles ***in vitro et animaux***
- La PK/PD expérimentale est **prédictive de la réponse *in vivo***

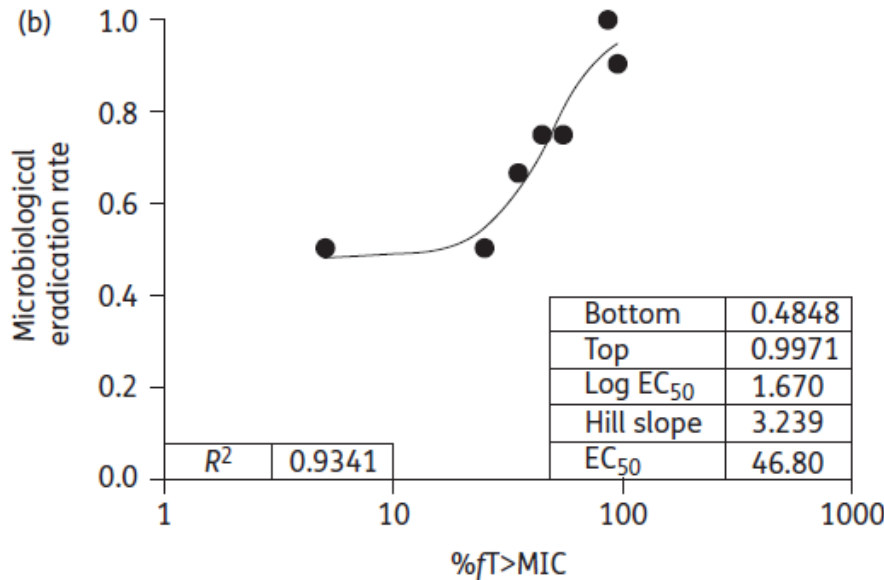
# PK/PD des antibiotiques: les bases



*Effet chez l'animal*

*Ceftazidime / P. aeruginosa*

*Craig. Infect Dis Clin N Am 2003*



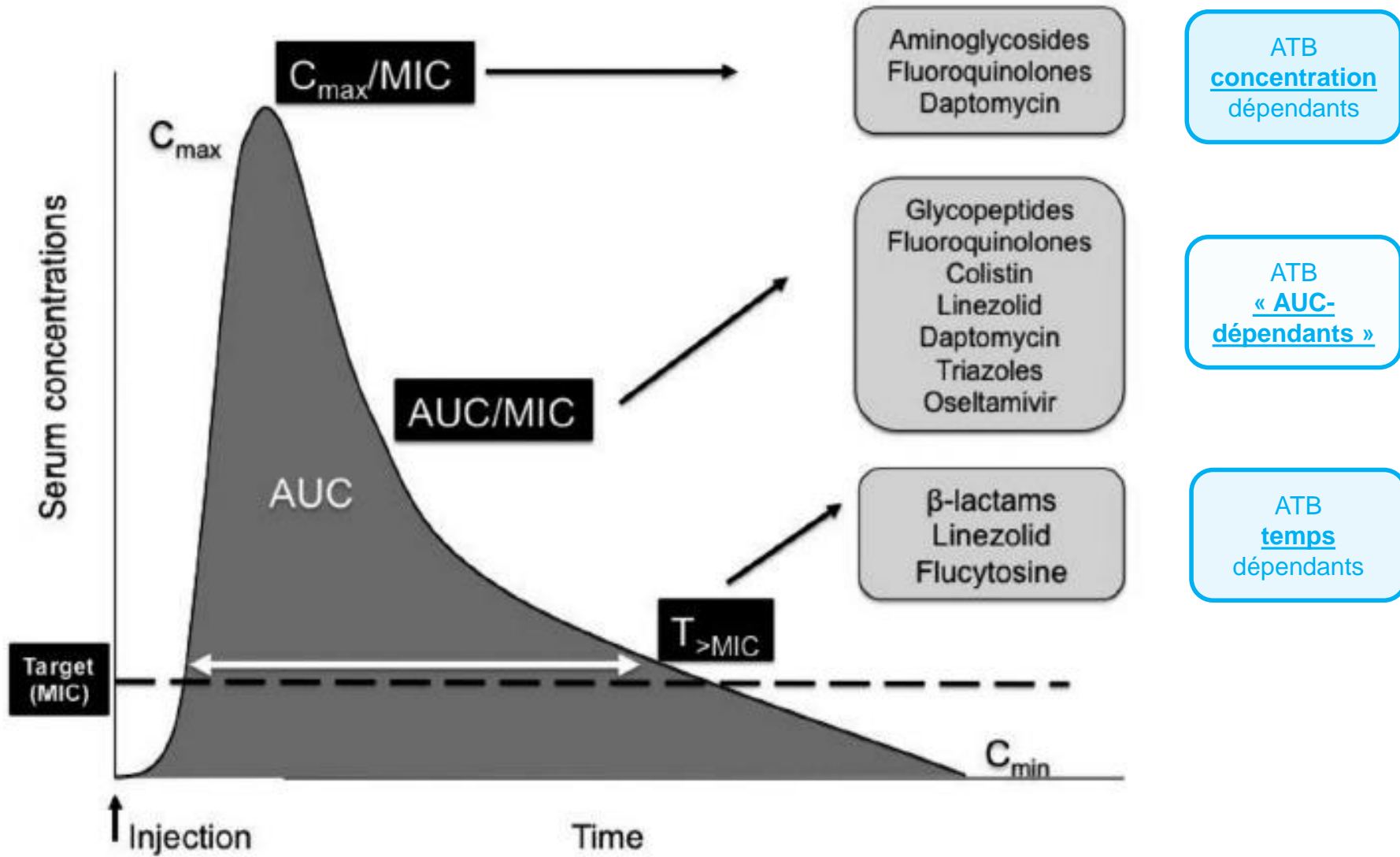
*Effet in vivo*

*Ceftazidime dans les pneumonies nosocomiales*

*Breakpoint T>MIC = 45%*

*Muller et al. JAC 2013*

# PK/PD des antibiotiques: les bases



# Corrélation entre concentration et effet en clinique : quels antibiotiques, quelles infections?

- Corrélation **démontrée pour de nombreux antibiotiques**: aminosides, fluoroquinolones, vancomycine, daptomycine, ceftaroline, beta-lactamines....
- Contextes cliniques variés, **infections souvent hétérogènes**
- Corrélation **non-établie pour chaque site** infectieux
- L'exposition est seulement une des variables associées à la réponse
- Atteindre la cible de concentration = **condition nécessaire mais non-suffisante à l'efficacité**

# Corrélation entre concentration d'antibiotiques et efficacité clinique

## Fluoroquinolones

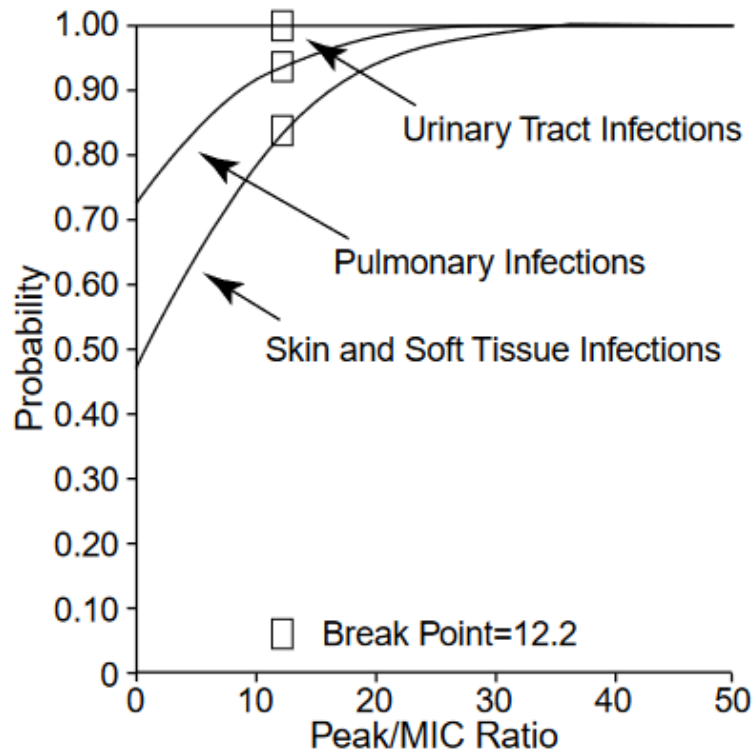


Figure 1.—Levofloxacin clinical outcome probabilities of successful outcome (n = 134 patients; 7 clinical failures). The probability curve for successful

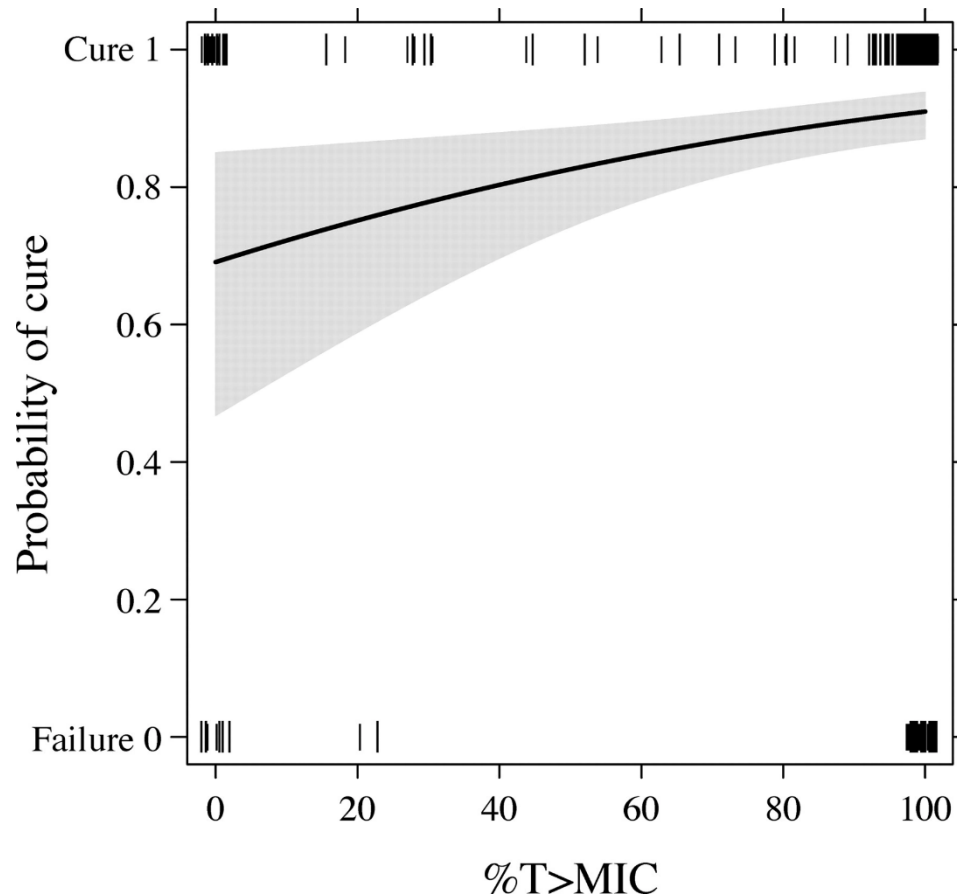


# Corrélation entre concentration d'antibiotiques et efficacité clinique

## Ceftobiprole

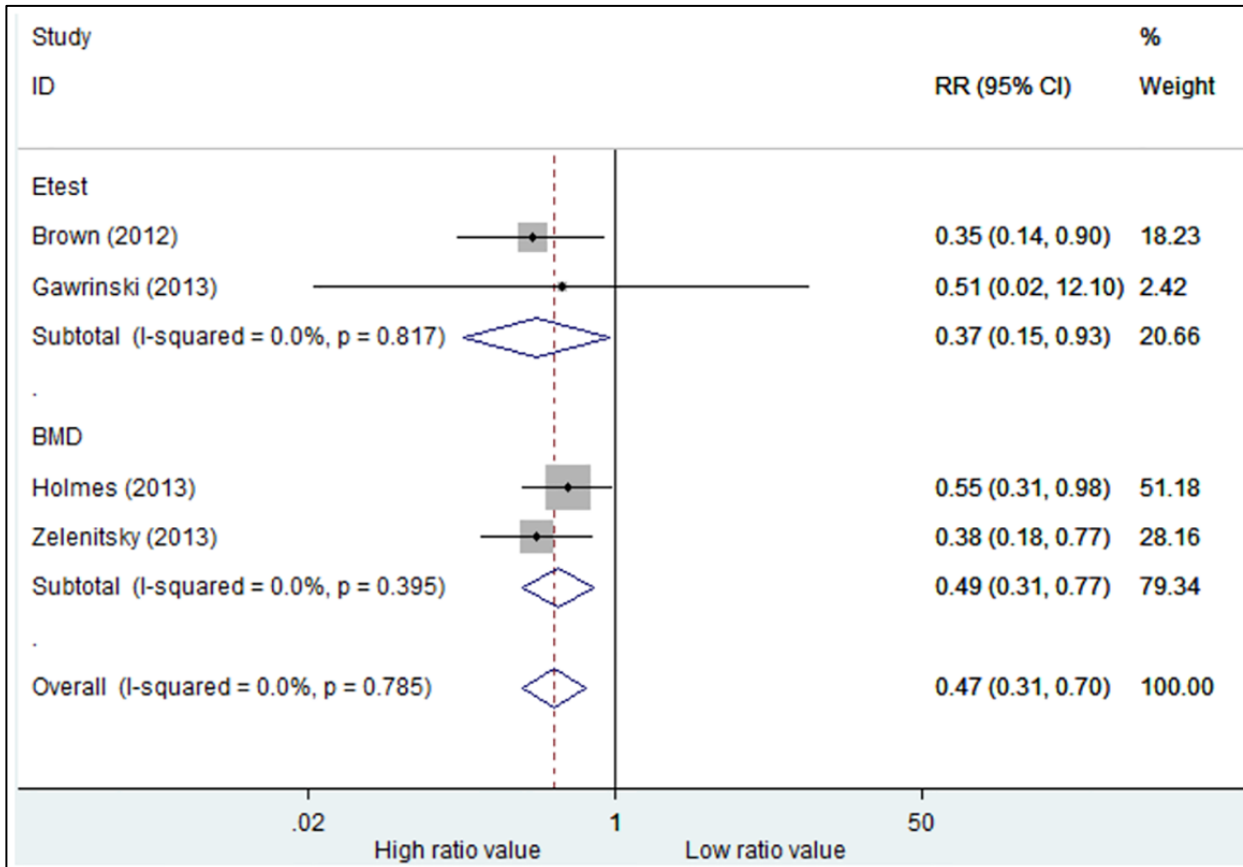
Peau et tissus mous

N = 309 patients



% T>MIC	No. (%) of clinical:		P value <sup>a</sup>
	Cures	Failures	
≥30	261 (91)	26 (9)	0.003
<30	15 (68)	7 (32)	
≥50	259 (91)	26 (9)	0.007
<50	17 (71)	7 (29)	

# Corrélation entre concentration d'antibiotiques et efficacité clinique



## Vancomycine

Atteindre la cible d'AUC/CMI > 400 réduit la mortalité

**Risk ratios of all-cause mortality rates: high versus low AUC<sub>0-24</sub>/MIC ratio**

# Corrélation entre concentration d'antibiotiques et efficacité clinique

Reference (year)	Study design; country	Number of patients	Pathogens	Type of infections	Male, %	Mean age(SD)
Ampe et al. (2013) [9]	Prospective; Belgium	20	CoNS, MRSA, MSSA	Foreign body, osteomyelitis, septicaemia	70	65.6 (12.6)
Brown et al. (2012)[10]	Retrospective; the United States	44	MRSA	Complicated bacteremia, infective endocarditis	50	54.8(16)
Gawronski et al. (2013)[11]	Retrospective; the United States	59	MRSA	Complicated bacteria, osteomyelitis	59	54(16)
Ghosh et al. (2014)[12]	Retrospective; Australia	127	MRSA	Abdominal sources, endocarditis, non-endocarditis vascular sources, pneumonia	68.5	64.6(NR)
Holmes et al. (2013)[13]	Prospective <sup>a</sup> ; Australia	182	MRSA, MSSA	Endocarditis, osteoarticular, pneumonia, sepsis syndrome, skin and soft tissue	70	NR
Jung et al. (2014) [14]	Retrospective; the Republic of Korea	76	MRSA	Bone and joint, catheter-related, deep incisional/organ space, endocarditis, pneumonia, skin and soft tissue, surgical site	76.3	NR
Kullar et al. (2011)[15]	Retrospective; the United States	320	MRSA	Bone and joint, catheter-related, deep abscess, endocarditis, multiple sites, pneumonia, skin/wound	NR	54(NR)
Moise et al. (2000)[16]	Retrospective; the United States	53	MRSA, MSSA	Lower respiratory tract	61	69.1(15)
Zelenitsky et al. (2013)[17]	Retrospective; Canada	35	MRSA	Bloodstream, central nervous system, endocarditis, intra-abdominal, lower respiratory tract, skin/skin structure	62.9	61.9 (15.2)

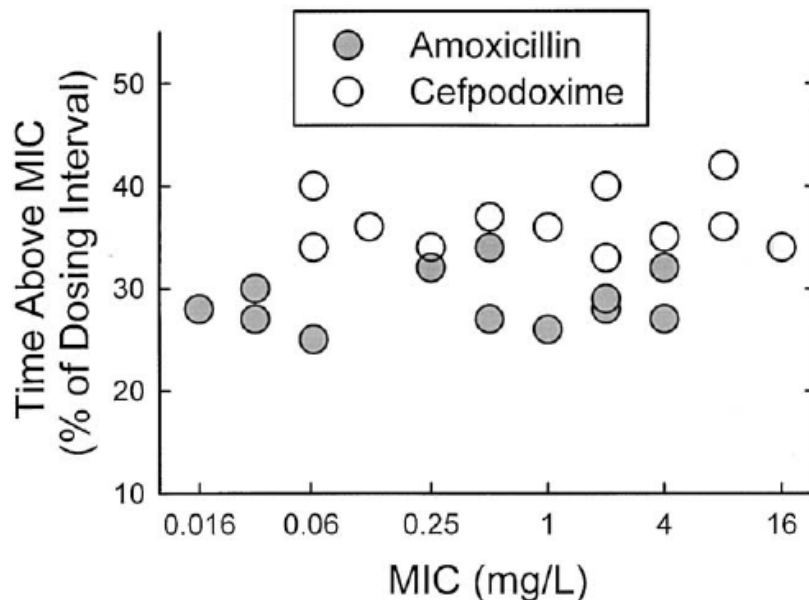
CoNS, coagulase-negative *Staphylococci*; MSSA, methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*; NR, not reported; SD, standard difference.

<sup>a</sup> Additional clinical data required for analysis were collected retrospectively using a detailed chart review.

doi:10.1371/journal.pone.0146224.t001

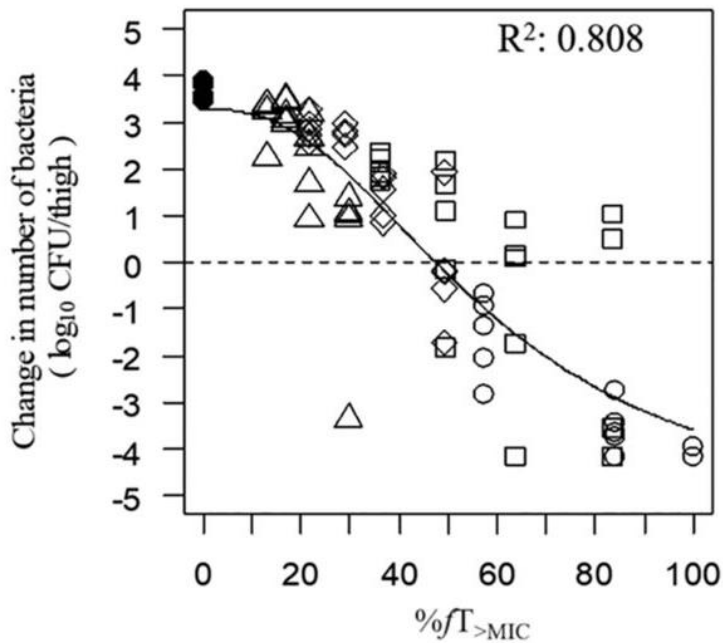
# PK/PD des antibiotiques: les bases

- Il existe une **cible PK/PD à atteindre** pour la plupart des antibiotiques
- Exemples
  - $fT > CMI = 50-100\%$  pour bêta-lactamines
  - $C_{max}/CMI > 10$  pour fluoroquinolones
- La cible PK/PD est supposée valable quelle que soit la CMI
- La posologie standard doit permettre **d'atteindre la cible jusqu'à la CMI maximale** du germe (scénario du pire)

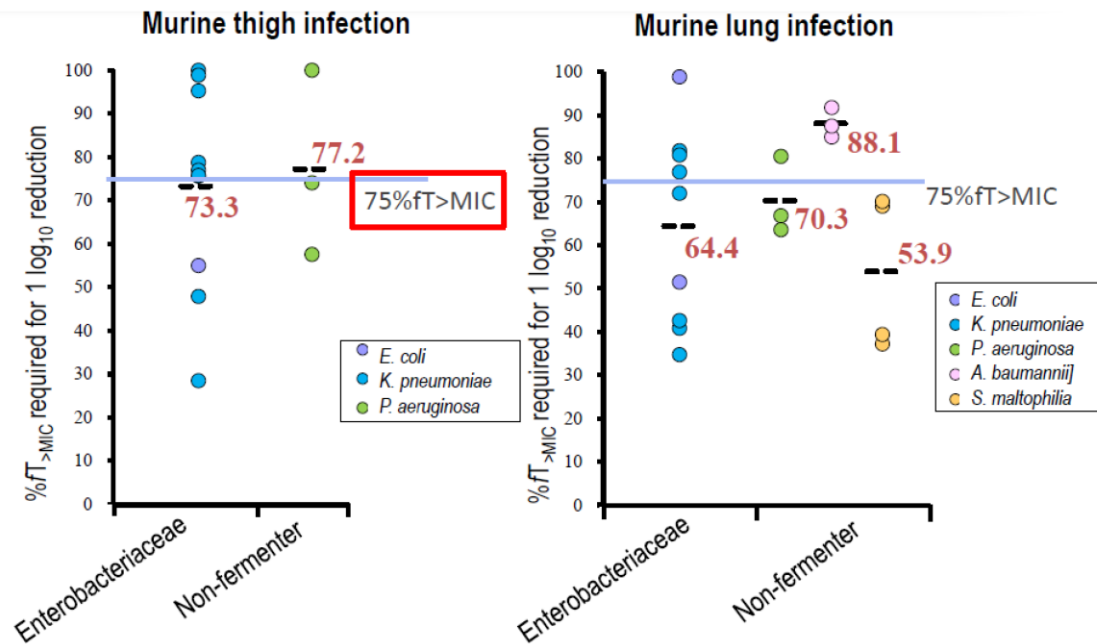


**Bêta-lactamines  
et pneumocoque**

# La PK/PD fait partie intégrante du développement des nouveaux ATB



○ q3h, □ q6h, ◇ q12h, △ q24h, ● Non-treated (24h)

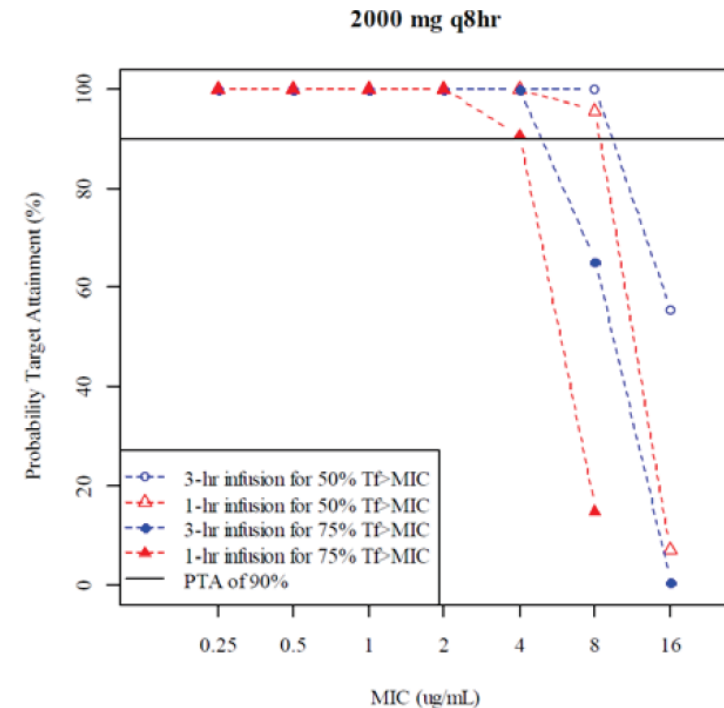
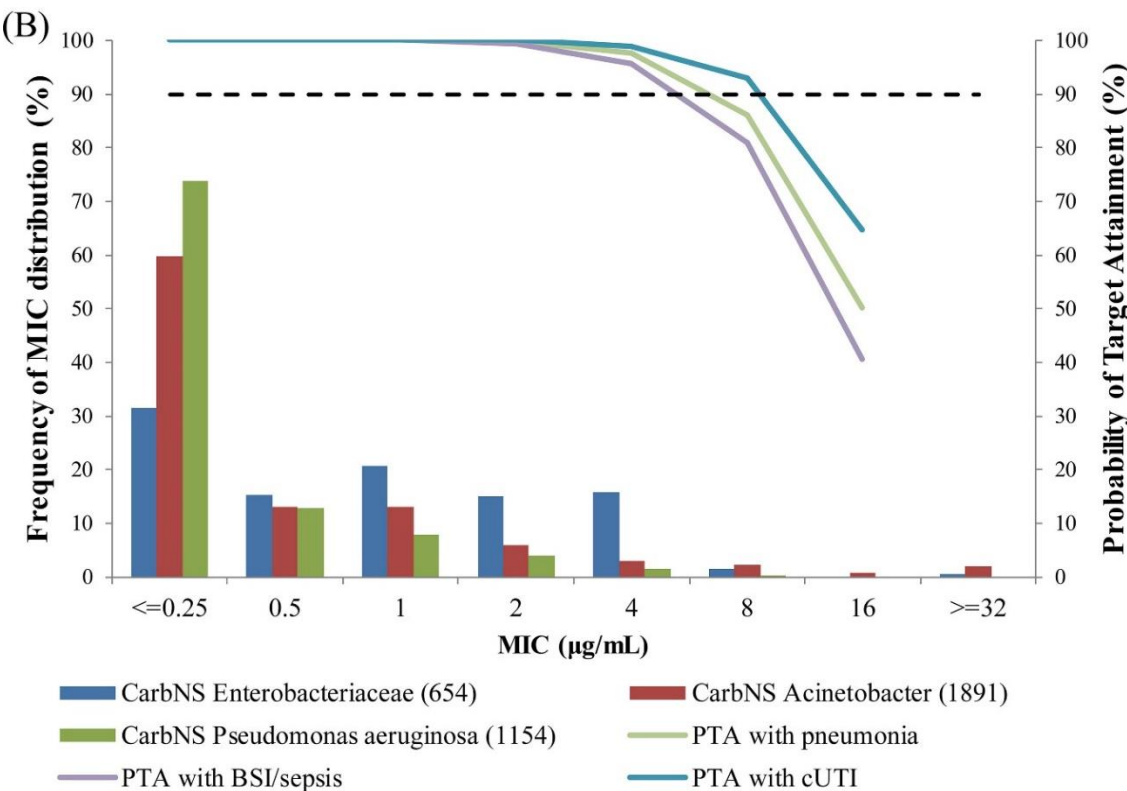


## PK/PD du céfidérol chez l'animal

Nakamura, AAC 2019; EUCAST rationale 2021

# La PK/PD fait partie intégrante du développement des nouveaux ATB

- **Sélection de posologies optimales par simulation PK/PD**
  - Effet conjoint de la variabilité PK et CMI
  - Calcul de la posologie efficace jusqu'à la CMI maximale des souches sensibles



# PK-PD : les populations spéciales

- Populations peu/pas incluses dans les études cliniques et/ou indications hors-AMM
- Patients avec **modifications importantes de la PK**
  - Insuffisance rénale, épuration extra-rénale
  - Insuffisance hépatique
  - Patients âgés
  - Patients obèses
  - Réanimation (choc, hyperclairance, EER)
  - Patients brûlés
- **Sites infectieux profonds** (diffusion incertaine)
  - IOA
  - Infections neuro-méningées
  - Endocardite infectieuse

# IOA, endocardite, infections SNC : faut-il adapter les cibles PK/PD ?

- Posologies/concentrations usuelles adaptées si :
  - La cible est **établie sur un ensemble d'infections** incluant ces infections profondes, ex: vancomycine IOA et AUC/CMI > 400
  - La cible est basée sur **la fraction libre** et celle-ci **diffuse à 100%** dans le site considéré, ex: daptomycine et IOA
- Augmenter les posologies/concentrations si :
  - La **concentration tissulaire est inférieure à la fraction libre**
  - Ex: bêta-lactamines et IOA / SNC
- A prendre en compte
  - Certains **breakpoints de CMI** et posologies prennent en compte la concentration locale (bêta-lactamine et méningite)
  - Cf CA-SFM / EUCAST



# Diffusion tissulaire des antibiotiques SNC

Classe	Méninges pas/peu inflammées $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$	Méninges inflammées $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$
Pénicillines	2%	20%
Céphalosporines	1-10%	15%
Carbapénèmes	20%	30%
Inhibiteurs BLase	7%	10%

Meilleure diffusion (inflammation)

- Pipéracilline: 32%
- Cefpirome: 15-30%
- Méropénème: 40%

# IOA, endocardite, infections SNC : faut-il adapter les cibles PK/PD ?

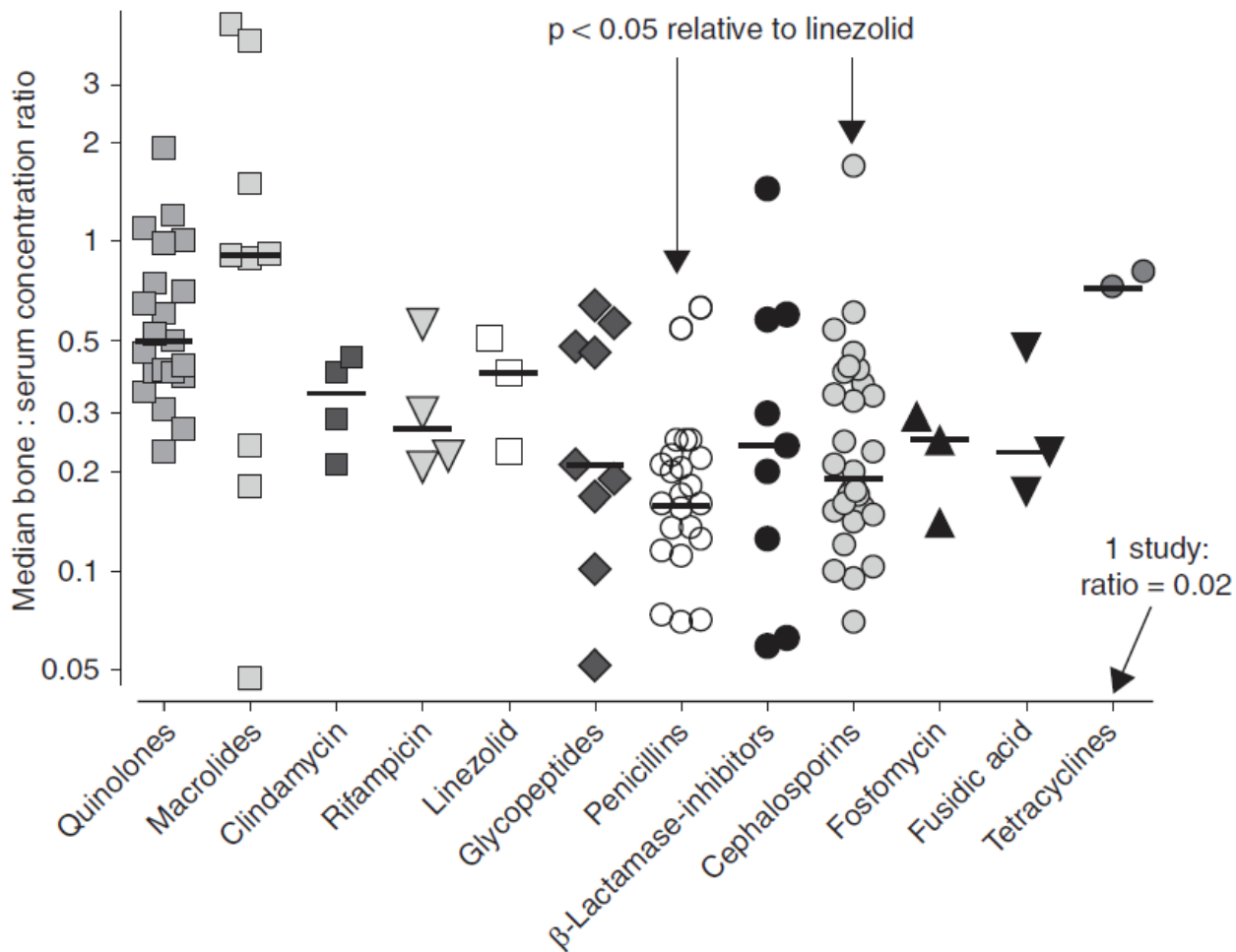
Carbapenems <sup>1</sup>	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Doripenem	1	2		10	24	21	
Ertapenem	0.5	0.5		10	25	25	
Imipenem, <i>Enterobacterales</i> except <i>Morganellaceae</i>	2	4		10	22	19	
Imipenem <sup>2</sup> , <i>Morganellaceae</i>	0.001	4		10	50	19	
Imipenem-relebactam, <i>Enterobacterales</i> except <i>Morganellaceae</i>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>		10-25	22	22	
<b>Meropenem (indications other than meningitis)</b>	2	8		10	22	16	
<b>Meropenem (meningitis)</b>	2	2		10	22	22	
Meropenem-vaborbactam	8 <sup>4</sup>	8 <sup>4</sup>		20-10	20	20	15-19 <sup>A</sup>

Carbapenems	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Doripenem	0.5 g x 3 iv over 1 hour	1 g x 3 iv over 1 hour		HAP/VAP* due to non-fermenting Gram-negative pa ( <i>Acinetobacter</i> spp.) should be treated with 1 g x 3 iv
Ertapenem	1 g x 1 iv over 30 minutes	None		
Imipenem	0.5 g x 4 iv over 30 minutes	1 g x 4 iv over 30 minutes		
Imipenem-relebactam	(0.5 g imipenem + 0.25 g relebactam) x 4 iv over 30 minutes	None		
<b>Meropenem</b>	1 g x 3 iv over 30 minutes	2 g x 3 iv over 3 hours		<b>Meningitis: 2 g x 3 iv over 30 minutes (or 3 hours)</b>
<b>Meropenem vaborbactam</b>	(2 g meropenem + 2 g vaborbactam) x 3 iv over 3 hours			

\* HAP/VAP = hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia

# Diffusion tissulaire des antibiotiques

## Os

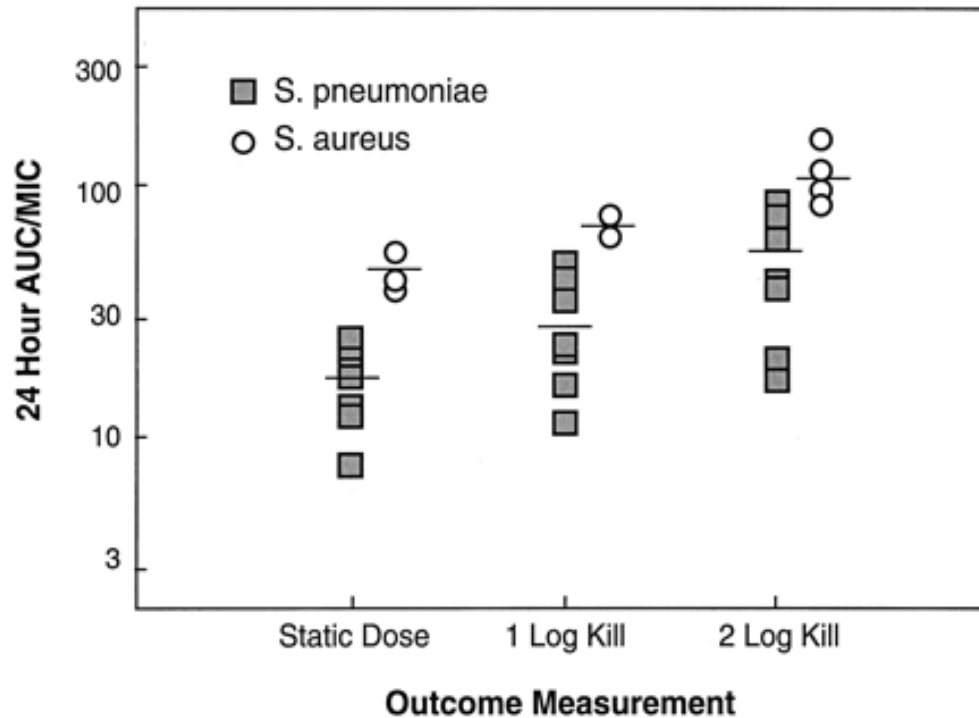


Ratio médian bêta-lactamines  $\leq 20\%$

Ratio < fraction libre

Justifie une cible plasmatique de 4-5 x CMI

# IOA, endocardite, infections SNC : faut-il adapter les cibles PK/PD ?



Daptomycine, modèle animal

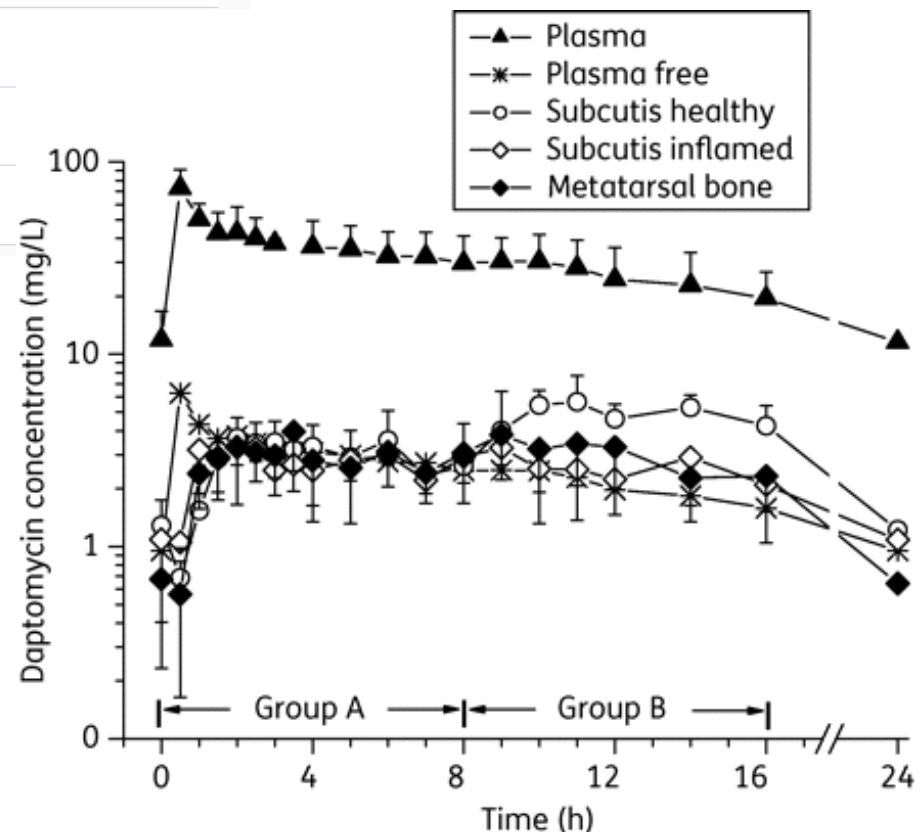
fAUC/CMI = 66.6 pour être  
bactéricide sur *S. aureus*

Liaison aux protéines = 10%

Cible plasma => AUC/CMI > 666

# IOA, infections SNC, endocardite: faut-il adapter les cibles PK/PD ?


Compartment	$C_{max}$ (mg/L)	$AUC_{0-24}^b$ (mg·h/L)	$fAUC_{0-24\text{ tissue}}/fAUC_{0-24\text{ plasma}}$
Plasma	72.9	619.30	—
Plasma free <sup>a</sup>	6.3	51.43	—
Subcutis healthy	4.1	80.18	1.54
Subcutis inflamed	4.0	54.47	1.06
Metatarsal bone <sup>c</sup>	4.7	60.24	1.17



# Cible et posologie des bêta-lactamines dans l'endocardite

JOURNAL ARTICLE EDITOR'S CHOICE

## Streptococcal and enterococcal endocarditis: time for individualized antibiotherapy?

Clara Flateau , Adélie Riazi, Bruno Cassard, Maryse Camus, Sylvain Diamantis

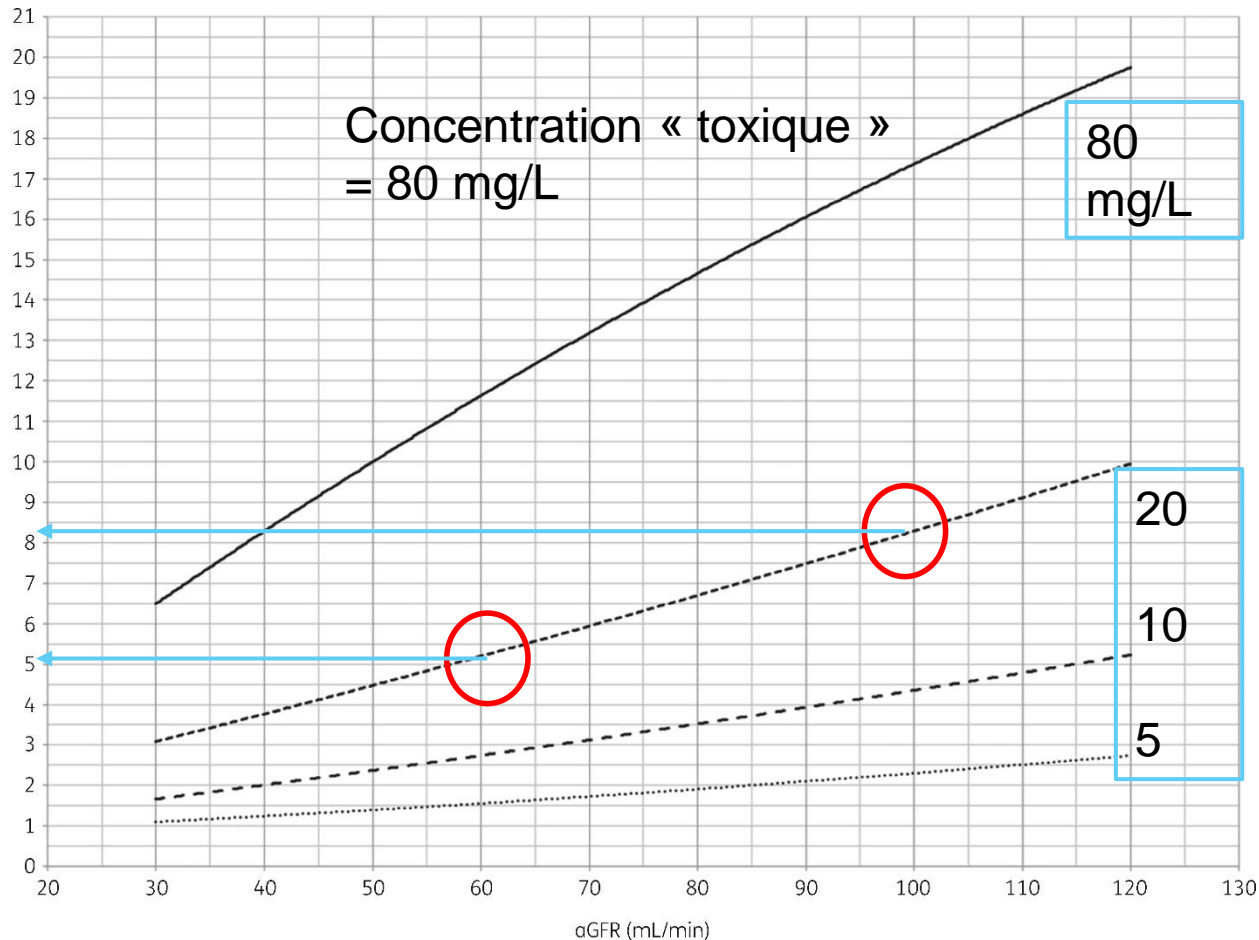
*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 76, Issue 12, December 2021, Pages 3073–3076, <https://doi.org/10.1093/jac/dkab333>

**Published:** 06 September 2021

### Abstract

Recommendations for the treatment of streptococcal and enterococcal endocarditis are based on old efficacy studies, but the starting doses have never been reassessed and are associated with significant adverse events. Based on data from other serious infections, we suggest that **maintaining a concentration of  $\beta$ -lactams higher than 4–6 times the responsible bacteria MIC 100% of the time in the heart of the vegetation would be a pertinent therapeutic objective**. The data point to a diffusion gradient of  $\beta$ -lactams in the vegetation. Yet, so far as is known, **the ratio of antibiotic concentration at steady state between plasma and vegetation cannot be completely determined**. Answering this crucial question would make it possible for each patient to have a targeted  $\beta$ -lactam plasma concentration, according to the MIC for the responsible bacteria. This would lead the way to personalized antibiotherapy and allow a safe switch to oral medication.

# Cible et posologie des bêta-lactamines dans l'endocardite

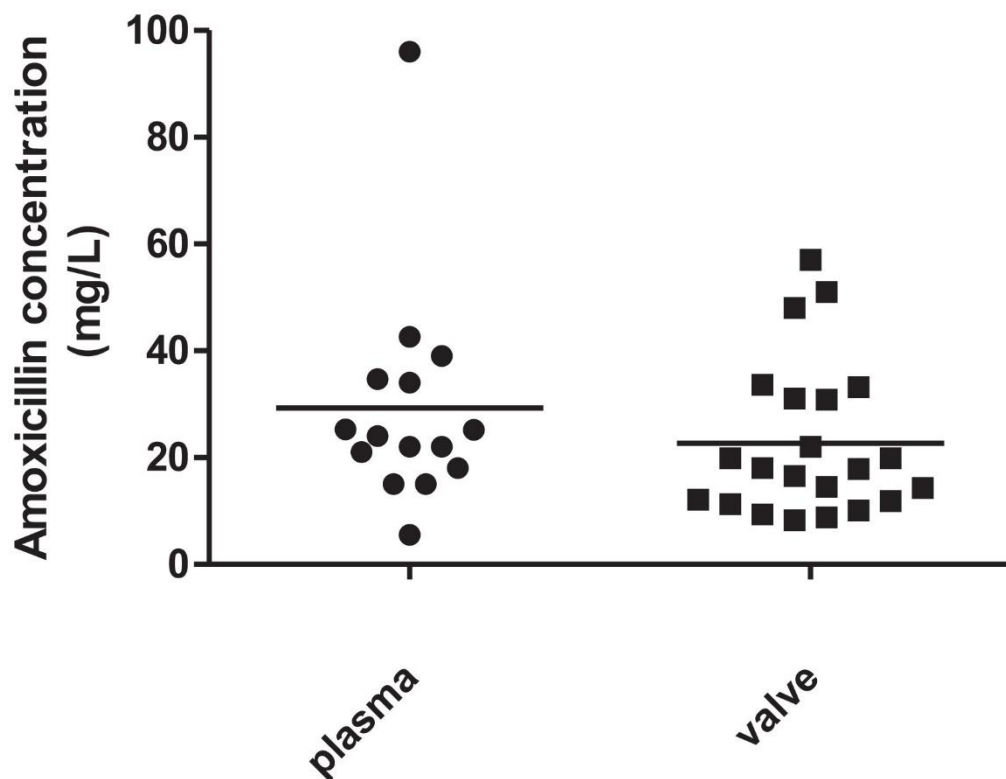


Nomogramme  
posologie  
amoxicilline IVSE  
N = 160

Pour *Enterococcus* sp  
20 mg/L = 4 x C<sub>c</sub>

# Diffusion tissulaire des antibiotiques

## *Endocardite*



20 patients avec EI

Amoxicilline  $12 \pm 3$  g/24h IV  
continue

Dosage dans valves cardiaques  
post-chirurgie

Ratio médian **valve/plasma = 62%**

100%  $C_{\text{valve}} > \text{CMI}$

90%  $C_{\text{valve}} > \text{CMB}$

CMI streptocoques (n = 17) : 0.06  
mg/L (IQR, 0.03–0.06)

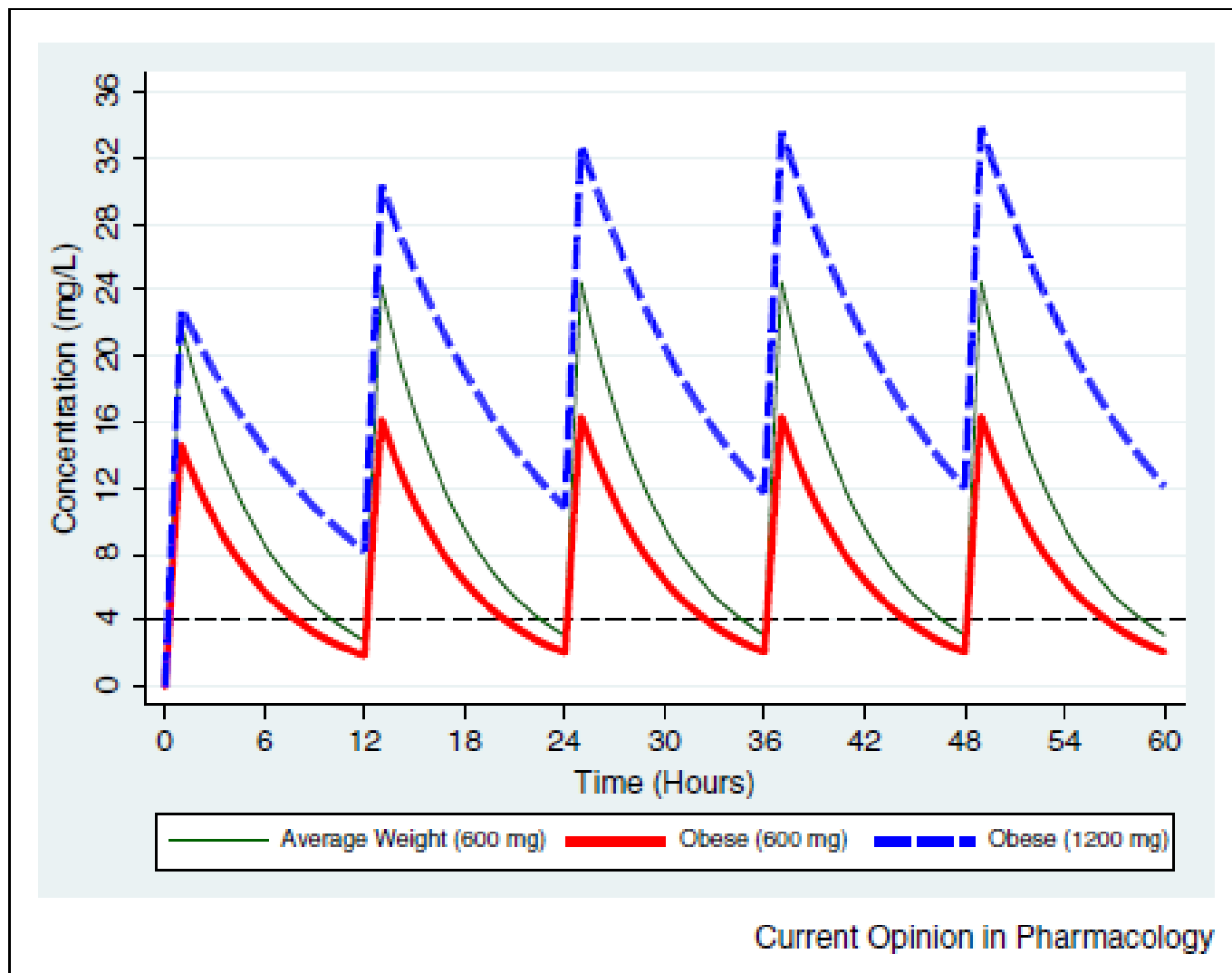
CMI enterocoques (n = 3) : 1 mg/L



# Patients obèses : modifications PK

- Augmentation de la masse grasse (2/3) et maigre (1/3)
- En général:
  - ↑ **Vd ++** pour **ATB lipophiles** (macrolides, fluoroquinolones, cyclines)
  - ↑ **Vd +** pour **ATB hydrophiles** (aminosides, bêta-lactamines, glycopeptides)
  - ↑ **CL modérée** pour certains ATB (FQ, daptomycine)
  - **CL inchangée** pour d'autres (bêta-lactamines)
- Quand elle existe, la relation PK – poids est souvent **non-linéaire**: Vd et CL augmentent « moins vite » que le poids
  - **Risque de sous-dosage** si la dose n'est pas adaptée chez l'obèse
  - **Risque de surdosage** si la dose est calculée en mg/kg de poids total

# Patients obèses : comment adapter la posologie ?



# Patients obèses : comment adapter la posologie ?

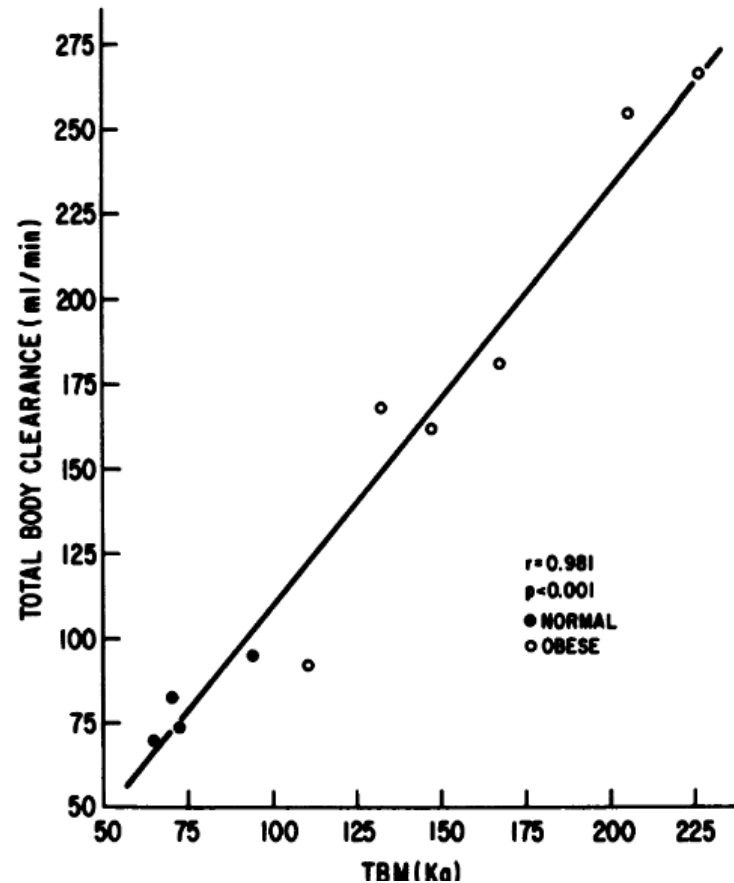
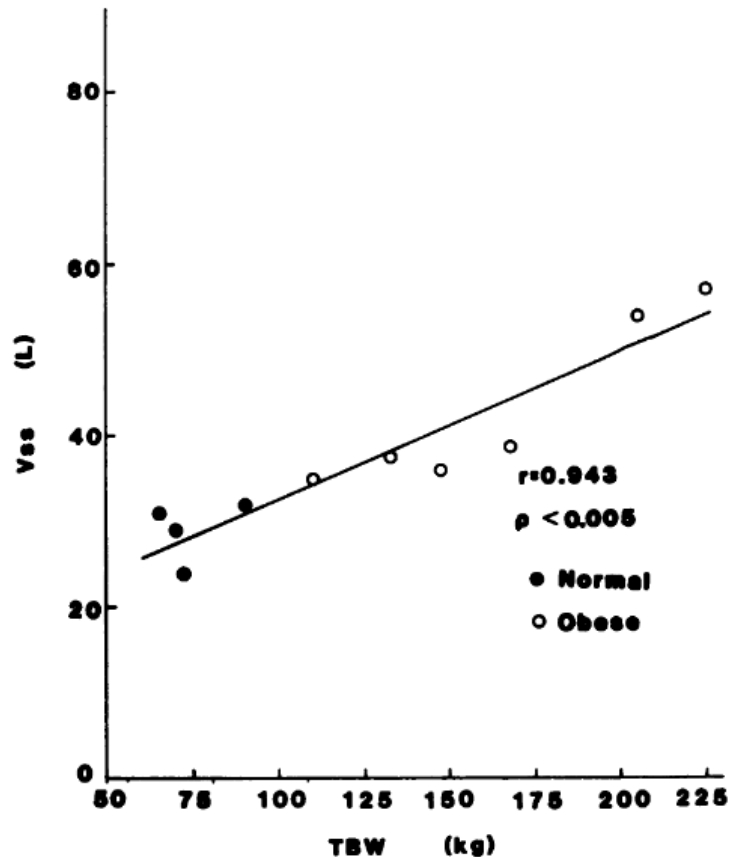
**Si la PK n'est pas modifiée** (littérature, abxbmi)

- **Pas d'adaptation** : dose(obèse) = dose standard en mg

**Si la PK est modifiée**

- **Quel paramètre** est modifié: Vd, CL ou demi-vie ?
- Quelle conséquence sur la **cible PK/PD** ?
  - Vd détermine Cmax et dose de charge
  - CL détermine AUC et posologie d'entretien
  - Demi-vie détermine T>CMI
- Quelle **métrique de poids** est la plus adaptée ?
  - Poids total (rare)
  - Poids ajusté (aminosides)
  - Poids idéal, SC

# Patients obèses : comment adapter la posologie ?



**Vancomycine** : V<sub>d</sub> et CL (si FR normale) sont corrélés au poids total  
=> dose de charge en mg/kg

# The Pharmacokinetics of Daptomycin in Moderately Obese, Morbidly Obese, and Matched Nonobese Subjects

Barry H. Dvorchik, PhD, FCP, and David Damphousse, MS

	Non-obèse (64 kg)	Obésité modéré (86 kg)	Obésité morbide (126 kg)
CL (mL/h)	724	856	1016
CL (mL/h/kg)	11.9	10	7.8
Vd (L)	6.4	7.9	10.7
Vd (L/kg)	0.11	0.09	0.08


## Daptomycine

- Les paramètres PK sont augmentés chez les patients obèses
- MAIS l'augmentation n'est pas proportionnelle à celle du poids
- Risque de sous-dosage si dose standard en mg
- Risque de surdosage si dose en mg/kg de poids total
- **Utiliser un poids corrigé** (IBW, AdBW)

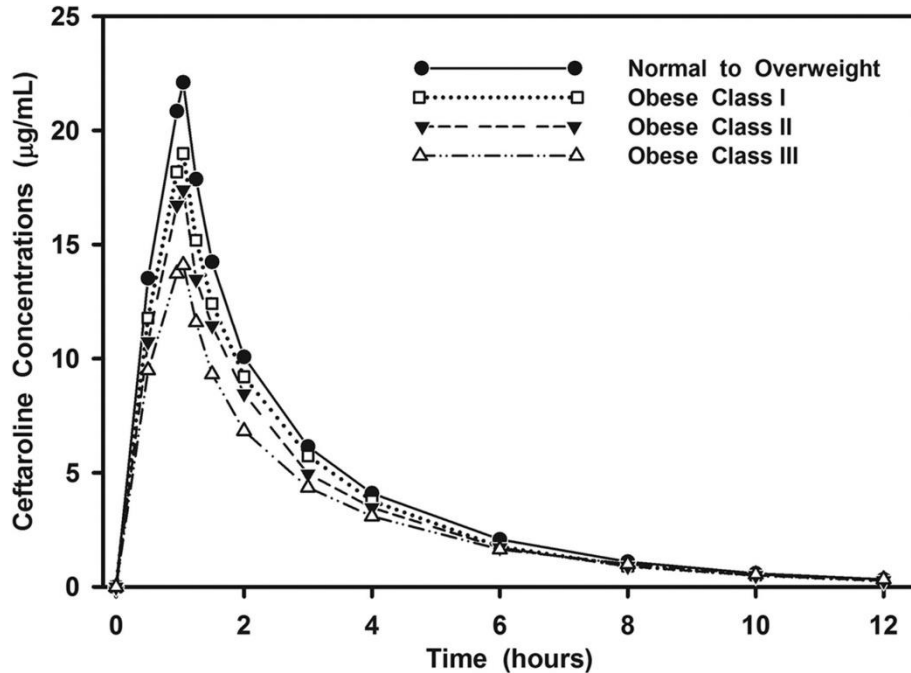
# Patients obèses : comment adapter la posologie ?

🏠 [Surgical Infections](#) > [Vol. 20, No. 6](#) > [Review](#)

## **Lack of Pharmacokinetic Basis of Weight-Based Dosing and Intra-Operative Re-Dosing with Cefazolin Surgical Prophylaxis in Obese Patients: Implications for Antibiotic Stewardship**

Sharon Blum, Cheston B. Cunha, and Burke A. Cunha 

# Patients obèses : comment adapter la posologie ?




Although lower ceftaroline plasma concentrations were observed in obese subjects, Monte Carlo simulations suggest the probability of target attainment is  $\geq 90\%$  when the MIC is  $\leq 1$  µg/ml irrespective of TBW or  $eCL_{CR}$ .

No dosage adjustment for ceftaroline appears to be necessary based on TBW alone in adults with comparable  $eCL_{CR}$ .

Parameter	Normal to overweight (n = 8)	Obese class I (n = 8)	Obese class II (n = 8)	Obese class III (n = 8) <sup>a</sup>
$C_{max}$ (µg/ml)	22.3 ± 5.9	19.2 ± 3.8	17.5 ± 2.4	14.3 ± 1.4*
$C_{min}$ (µg/ml)	0.32 ± 0.24	0.28 ± 0.07	0.27 ± 0.10	0.33 ± 0.17
$t_{1/2}$ (h)	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.5 ± 0.3
$V_z$ (liters)	36.4 ± 9.7	42.9 ± 9.4	45.3 ± 6.7	56.9 ± 7.0†
$CL_T$ (liters/h)	12.0 ± 3.3	13.2 ± 2.3	14.2 ± 2.3	16.2 ± 2.9*



# Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité

Abx BMI a été réalisée par ANTIBIOGARDE® avec le soutien scientifique et financier de la SPILF 

## Votre patient

Sexe

Homme ▼

Poids (en KG)

Taille (en cm)

## Votre prescription

Antibiotiques

À titre indicatif, la(les) équivalence(s) de Dose(s) usuelle(s) quotidienne(s) standard pour la DCI sélectionnée et pour un(e) patient(e) de BMI normal est (sont) :

Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal :

en mg/kg/j

en mg/kg/dose

- Ne pas oublier les autres facteurs d'adaptation : **fonction rénale ++**
- Faire des dosages si marge thérapeutique étroite



## Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.

La dose initiale de la Vancomycine doit être adaptée chez ce(cette) patient(e) en fonction de son poids réel (**120 Kg**).

Les doses sont ensuite adaptées par le monitoring sérique.

Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

**Dose de charge : Vancomycine 3600mg/jour** (perfusion > 1h).

Monitoring des concentrations sériques recommandé.

## Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.

Les données actuelles suggèrent de proposer une adaptation des doses selon le poids ajusté. Pour ce(cette) patient(e) le poids ajusté est de : **82.3 Kg**.

Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

**Daptomycine 823mg/jour.**

## Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.

Bien que les  $C_{max}$  et AUC de Ceftaroline soient plus faible pour les patients obèses de classe III, les doses standard permettent d'atteindre les cibles pharmacodynamiques thérapeutiques.

Les données actuelles recommandent de ne pas adapter les doses en fonction du poids chez les patients obèses.

Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

**Aucune.**

# DOSAGES DES ANTIBIOTIQUES: POURQUOI, COMMENT ?

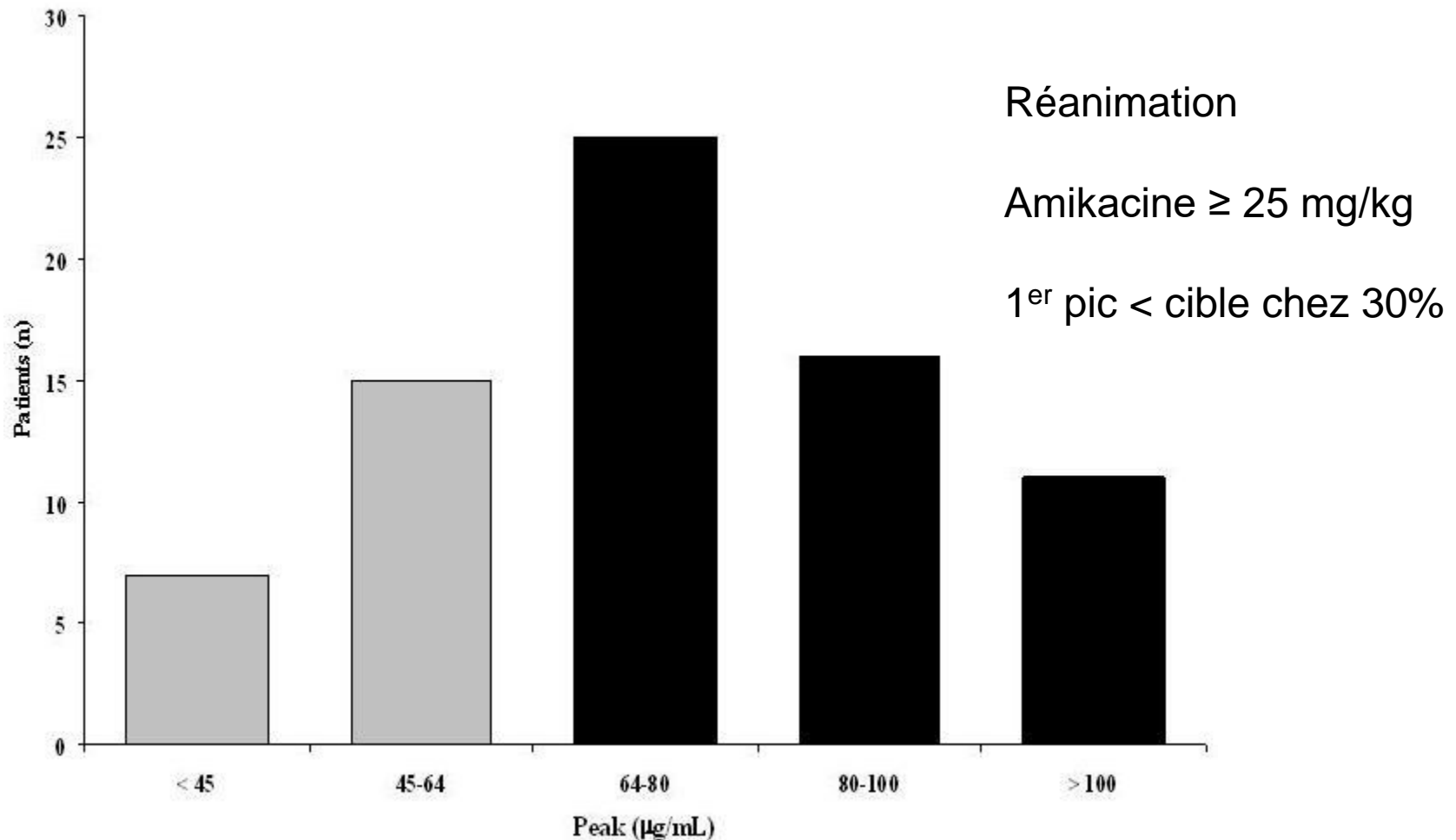
---

# Dosages des antibiotiques : **pour quoi faire ?**



- Antibiothérapie à risque important d'échec
  - Assurer l'efficacité = éviter le sous-dosage
- Antibiothérapie à haut risque d'effets indésirables
  - Améliorer la tolérance = éviter le surdosage
    - Besoins posologiques spécifique
      - Individualiser la posologie
    - Antibiothérapie prolongée
      - Contrôler l'observance?

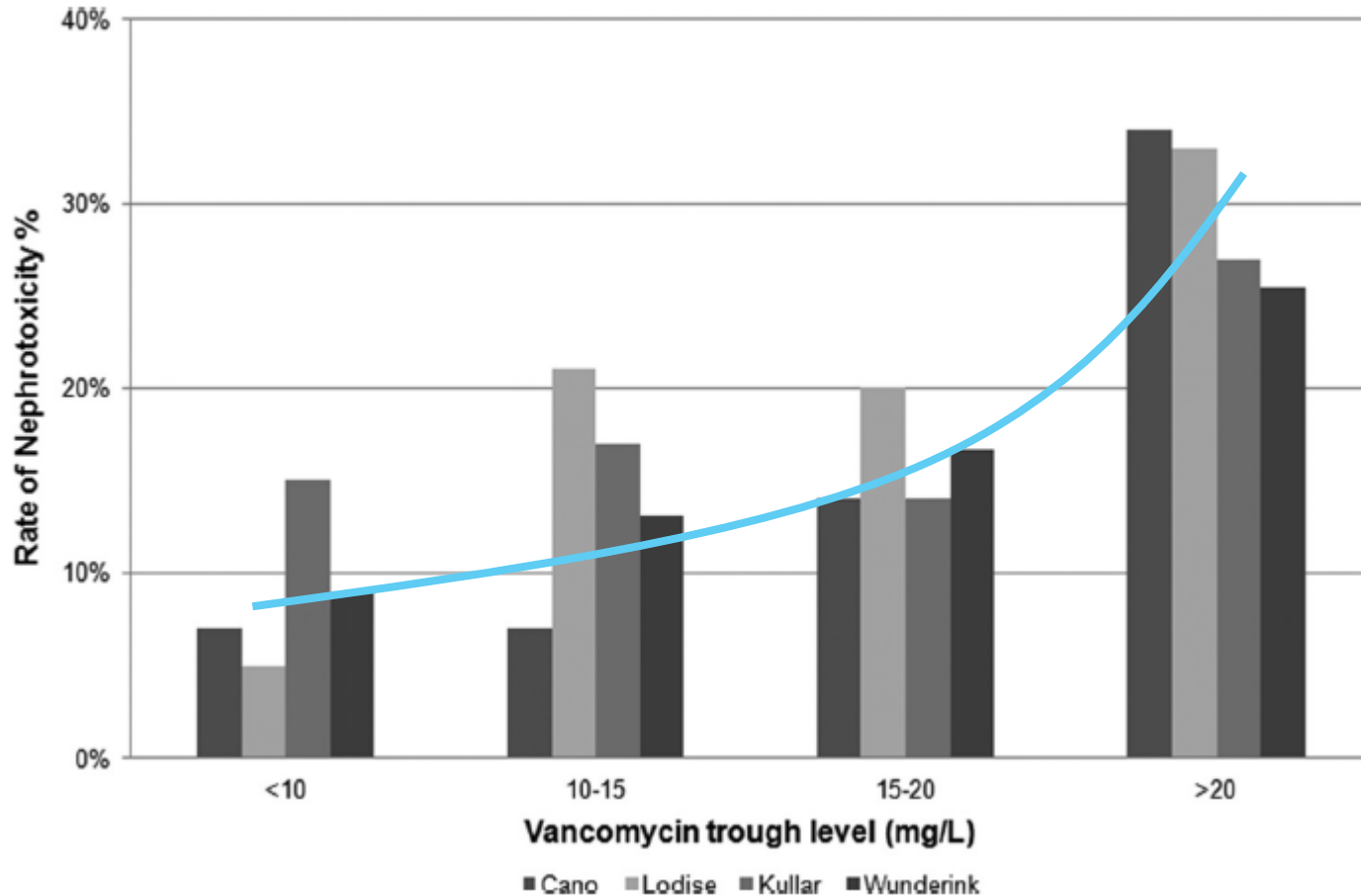
# Le risque de sous-dosage est avéré



# PK/PD des antibiotiques : c'est aussi la toxicité !

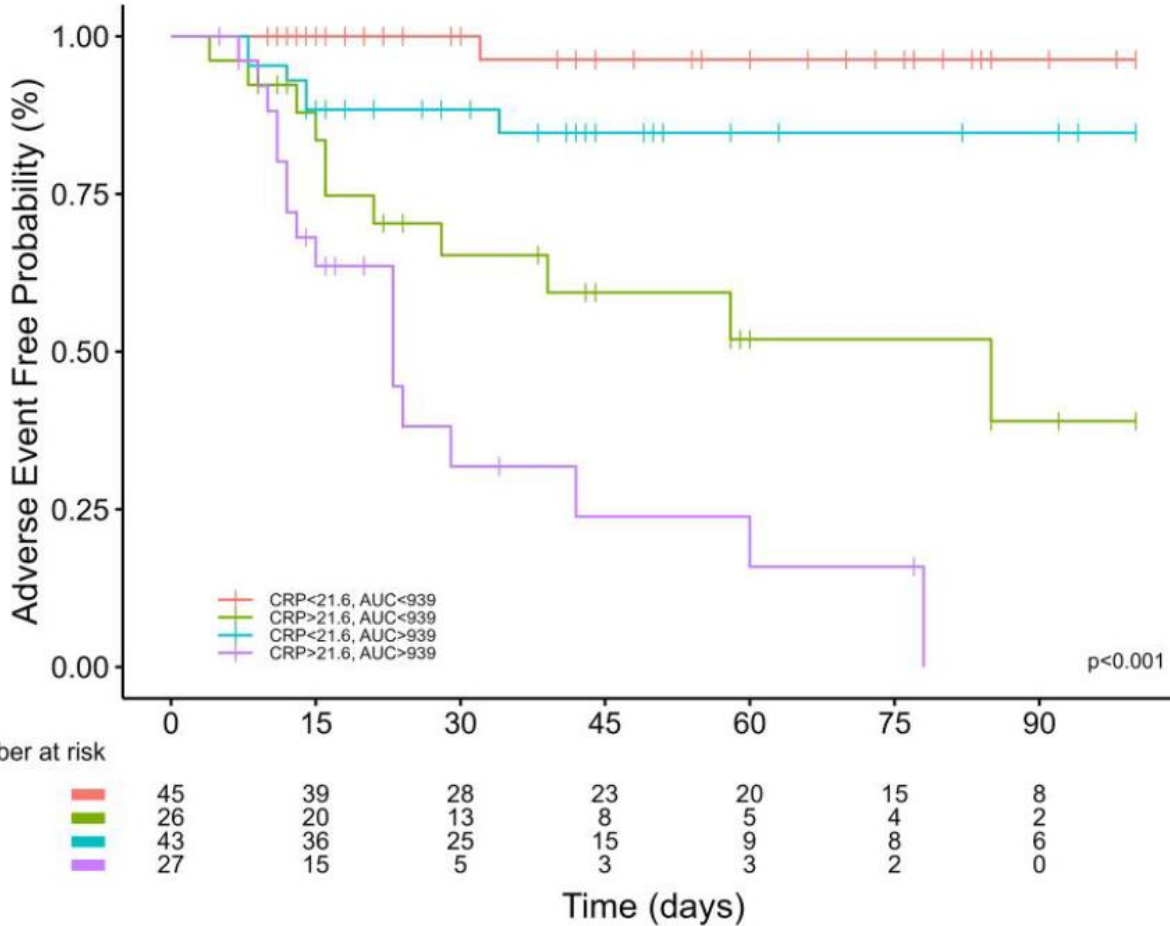
Antibiotique	Toxicité	Grandeur PK corrélé à la toxicité
<b>Aminosides</b>	Néphrotoxicité	Cmin, AUC
<b>Vancomycine</b>	Néphrotoxicité	Cmin, AUC
<b>Bêta-lactamines</b>	Neurotoxicité (céfépime, pipé)	Cmin Css (perf. continue)
<b>Daptomycine</b>	Toxicité musculaire (↑ CPK)	Cmin, AUC
<b>Linézolide</b>	Thrombopénie	Cmin, AUC

# Relation concentration-toxicité des ATB



Relation entre concentration résiduelle et néphrotoxicité de la vancomycine

# Relation concentration-toxicité des ATB

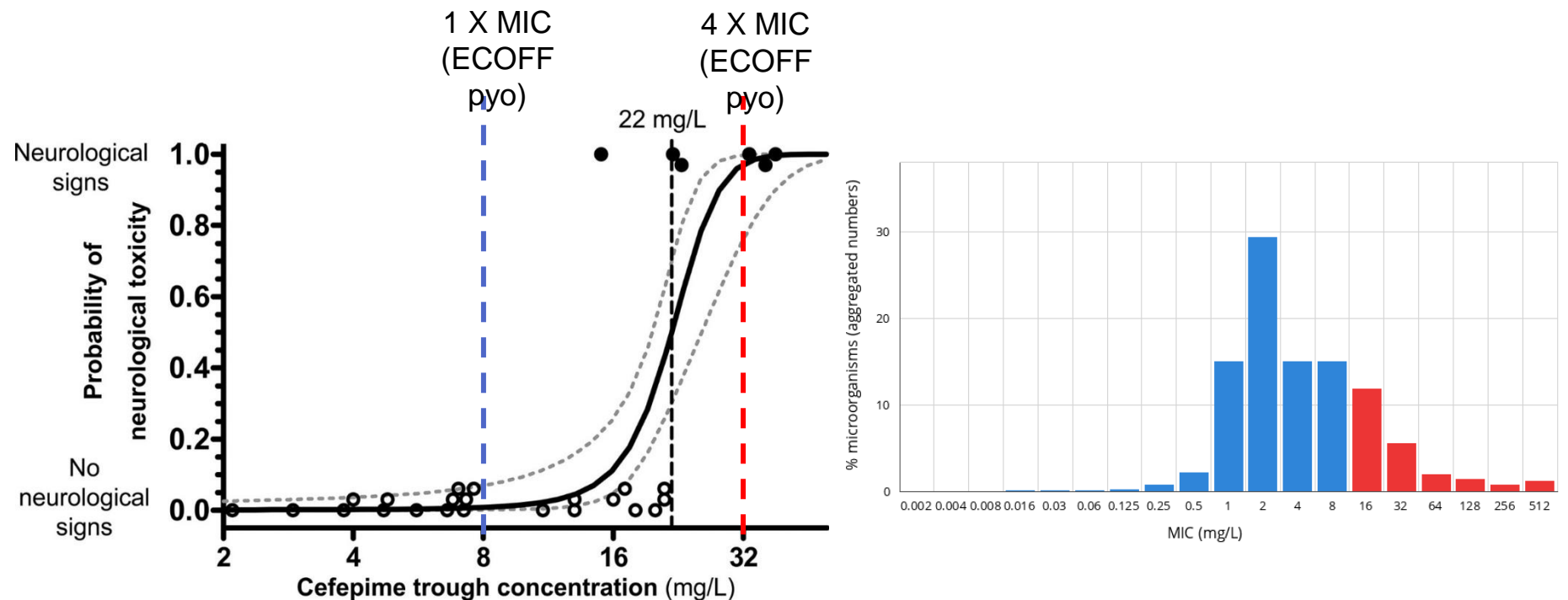


## Etude CRIOAc HCL

Une AUC de daptomycine > 939 est associé à un risque accru d'EI (myotoxicité ou pneumopathie à éosinophiles)

# PK/PD des antibiotiques : c'est aussi la CMI !

- La CMI détermine la valeur cible d'exposition à atteindre (Cmax, AUC, Cmin)
- **La CMI conditionne la marge thérapeutique !**





# PK/PD des antibiotiques : c'est aussi la CMI !

MIC value	AUC/MIC ratio $\geq 400$			Nephrotoxic event	
	0.5mg/L (%)	1.0mg/L (%)	2.0mg/L (%)	Non-ICU (%)	ICU (%)
500 mg IV Q12H	57	15	0.7	3	10
1000 mg IV Q12H	90	57	15	6	16
1500 mg IV Q12H	97	79	38	9	25
2000 mg IV Q12H	98	90	57	14	34

# Dosages des antibiotiques : modalités

*Intensive Care Med*

<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>

## CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

# Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper<sup>#</sup>



Mohd H. Abdul-Aziz<sup>1</sup>, Jan-Willem C. Alffenaar<sup>2,3,4</sup>, Matteo Bassetti<sup>5</sup>, Hendrik Bracht<sup>6</sup>, George Dimopoulos<sup>7</sup>, Deborah Marriott<sup>8</sup>, Michael N. Neely<sup>9,10</sup>, Jose-Artur Paiva<sup>11,12</sup>, Federico Pea<sup>13</sup>, Fredrik Sjovall<sup>14</sup>, Jean F. Timsit<sup>15,16</sup>, Andrew A. Udy<sup>17,18</sup>, Sebastian G. Wicha<sup>19</sup>, Markus Zeitlinger<sup>20</sup>, Jan J. De Waele<sup>21</sup>, Jason A. Roberts<sup>1,22,23,24\*</sup> on

## Take-home message:

The Panel Members recommend routine TDM to be performed for aminoglycosides, beta-lactam antibiotics, linezolid, teicoplanin, vancomycin and voriconazole in critically ill patients.

*Abdul-Aziz, Intensive Care 2020; Roberts, Lancet ID 2014  
Jager, Expert Rev Clin Pharmacol 2016*

# Dosages des antibiotiques : modalités

Classe	Cible efficacité	Cible de toxicité	Prélèvement	Délai avant dosage
<b>Aminosides</b>	<b>C<sub>max</sub>/CMI &gt; 8-10</b> <b>AUC/CMI &gt; 70</b>	C <sub>min</sub> < 2.5 mg/L (amik) C <sub>min</sub> < 1mg/L (genta, tobra)	Pic 30-60 min Résiduel	Dès 1 <sup>ère</sup> dose
<b>Vancomycine</b>	<b>AUC/CMI &gt; 400</b> <b>C<sub>min</sub> &gt; 10 mg/L (II)</b> <b>C<sub>ss</sub> &gt; 20 mg/L (CI)</b>	<b>C<sub>min</sub> &lt; 15-20 mg/L (II)</b> <b>C<sub>ss</sub> &lt; 28 mg/L (CI)</b> <b>AUC &lt; 700</b>	Résiduel ou C <sub>ss</sub>	24-48h après dose de charge
<b>Teicoplanine</b>	C <sub>min</sub> > 10 mg/L	<b>C<sub>min</sub> &lt; 60 mg/L</b>	Résiduel	Après dose de charge (48h)
<b>Fluoro-quinolones</b>	<b>AUC/CMI = 125-250</b> <b>C<sub>max</sub>/CMI &gt; 10-12</b>	ND	Pic 30-60 min	24h
<b>Linézolide</b>	<b>AUC/CMI = 80-120</b> <b>T&gt;CMI &gt; 85%</b>	<b>C<sub>min</sub> = 2-6 mg/L</b>	Résiduel	72h
<b>Daptomycine</b>	<b>AUC/CMI &gt; 666</b> C <sub>max</sub> /CMI > 100	<b>C<sub>min</sub> &lt; 24 (↑CPK)</b> <b>AUC &lt; 939</b>	Pic 30-60 min Résiduel	48-72h

CI = continuous infusion (perfusion continue) II = intermittent infusion (IV discontinue)

**Cibles avec preuves cliniques**

*Abdul-Aziz, Intensive Care 2020 Roberts, Lancet ID 2014*

*Jager, Expert Rev Clin Pharmacol 2016*

# Dosages des antibiotiques : modalités

Classe	Cible efficacité	Cible de toxicité	Prélèvement	Délai
<b>Pénicillines</b>	100% fT > 1-4 xCMI	Pipéracilline: C <sub>ss</sub> < 150 mg/L	Résiduel	24-48h
<b>Céphalosporines</b>	100% fT > 1-4 xCMI	Céfépime: C <sub>min</sub> < 20 mg/L	Résiduel	24-48h
<b>Carbapénèmes</b>	T > CMI > 75% C <sub>min</sub> /CMI > 5 100% fT > 1-4 xCMI	Méropénème: C <sub>min</sub> < 45 mg/L	Résiduel	24-48h

fT > CMI: temps passé au-dessus de la CMI en concentration libre (non-liée aux protéines)

**Cible avec preuves cliniques**

# Doser pour individualiser la posologie

- **Faire des dosages dans les cas compliqués**
  - **Respect du délai** après début/modif (dosage à l'équilibre)
  - Respect des **conditions analytiques** (transport, tube)
  - Respect des **horaires** (pic, résiduel)
  - **Bien remplir les bons** : horaire de perfusion et prélèvement +++
- **Comment interpréter les résultats ?**
  - **Selon cible PK/PD** : efficacité et toxicité (guidelines, allo labo/pharmacie)
  - **Prendre en compte la CMI** individuelle si possible
  - Vérifier le **respect des horaires**
- **La modélisation PK** peut aider à interpréter les résultats et adapter la posologie
  - Estimation de l'AUC (vanco, dapto, FQ)
  - Calcul de posologie
  - Gestion des surdosages

# Dosage des antibiotiques : cas clinique

- Patiente de 32 ans, choc septique post chir digestive => transfert réa
- 84kg, Créat = 45  $\mu$ m, ClCr = 140 ml/min (stable)
- Traitement probabiliste
  - **Pipéracilline/tazobactam** 4g/6h sur 6h
  - Caspofungine 70 mg/24h + Amikacine au bloc
- Dégradation respiratoire => intubation, drainage thoracique (empyème)
- Ponction de liquide pleural + péritonéal : culture positive *Proteus mirabilis*

# Dosage des antibiotiques : cas clinique

- **A quel moment faut-il doser ?**

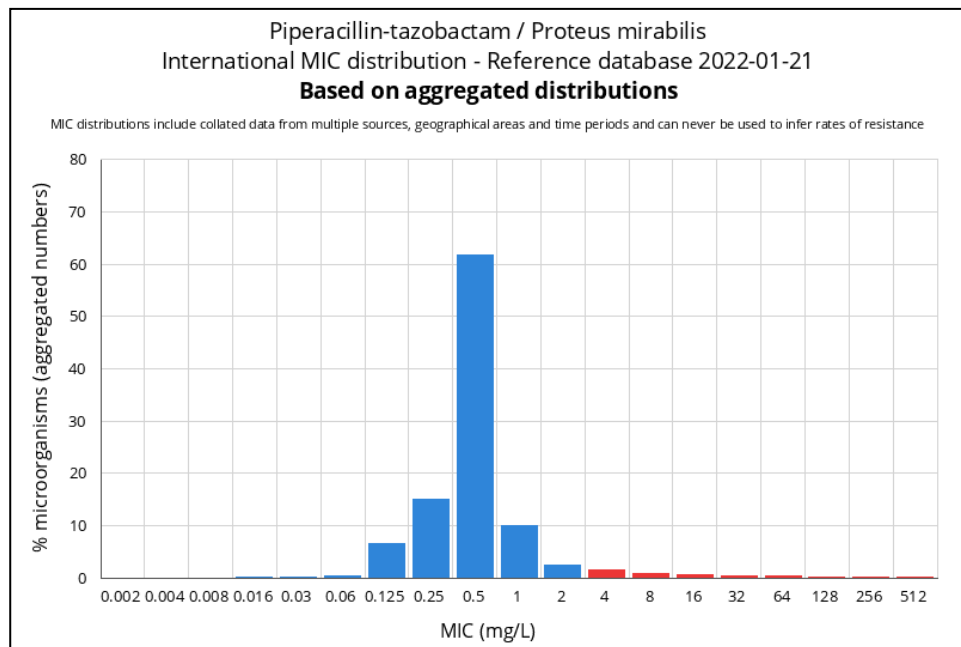
- Bonne fonction rénale, demi-vie courte => possible dès 12-24h après début
- Intérêt de doser précocement pour corriger rapidement sous- ou surexposition
- IV continue => pvt n'importe quand dans la journée

- **Quelle cible de concentration ?**

- 100% fT > 1 à 4 x CMI (SFAR/SFPT, IATDMCT)
- Tenir compte de la liaison aux protéines
- Pipéracilline : faible liaison aux protéines (20%) => C<sub>ss</sub> ou C<sub>min</sub> >> CMI
- Individualiser la cible selon le germe et la CMI

# Dosage des antibiotiques : cas clinique

- CMI et cible de concentration
  - Entérobactéries S: CMI  $\leq 8$   
=> Cmin > 10 - 40 mg/L
  - *Proteus mirabilis* : CMI  $\leq 2$   
=> Cmin > 2,5 - 10 mg/L



ATB	<i>Proteus mirabilis</i>	
	CMI	E-test (mg/l)
Pénicilline G		
Ampicilline	S	
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	S	
Ticarclilline	S	
Pipéracilline + Tazobactam	S	
Céfoxitine	S	
Céfotaxime	S	
Ceftazidime	S	
Ertapénème	S	
Imipénème	I	
Streptomycine 500 mg/l		
Tobramycine	S	
Gentamicine	S	
Gentamicine 500 mg/l		
Amikacine	S	
Quinupristine/Dalfopristine		
Chloramphénicol		
Ofloxacine	S	
Ciprofloxacine	S	
Lévofloxacine		
Acide Nalidixique	S	
Cotrimoxazole	S	
Nitrofurantoïne		
Vancomycine		
Teicoplanine		
Linézolide		
Ceftazidime (Etest)	S	
	CMI : 0.250	
Pipéracilline + Tazobactam (UMIC)	S	
	CMI : 0.250	



# Dosage des antibiotiques : cas clinique

## DOSAGE DE MEDICAMENTS

Sérum (sans anticoagulant) - Echantillon N° : 022010223402 du 16/01/22 à 12:00

PIPERACILLINE (TAZOCILLINE)

Renseignements relatifs au traitement:

Administration IV discontinue  
Posologie 4 x 4000 mg/j  
Heure d'administration 16/01/2022 à 06:00

Dosage dans le sang

Heure de prélèvement (Résiduel) 12:00

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités
--	-----------	--------	----------------------	--------------

Piperacilline (Résiduel) <small>Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse</small>	20.3	mg/L		
	La concentration résiduelle est inférieure aux concentrations résiduelles recommandées. Risque d'inefficacité thérapeutique. A confronter à la CMI du germe.			

**Interprétation:**

Antibiotique à activité bactéricide temps dépendante.

- Infection documentée:  $C_{min}$  ou  $C_{eq} > ou = 5$  fois la CMI des germes traités et  $C_{eq} < 160$  mg/L.

- Infection non documentée:  $C_{eq} = 80$  à  $160$  mg/L

( $C_{min}$  = concentration résiduelle plasmatique totale en cas d'administration discontinue,  $C_{eq}$  = concentration plasmatique totale à l'équilibre en cas d'administration continue).

Css à J3 = 20 mg/L  
= 80 x CMI  
Concentration efficace

Commentaire labo.  
Risque d'inefficacité ??

Savoir individualiser  
la cible !

# PK/PD des antibiotiques : points-clés

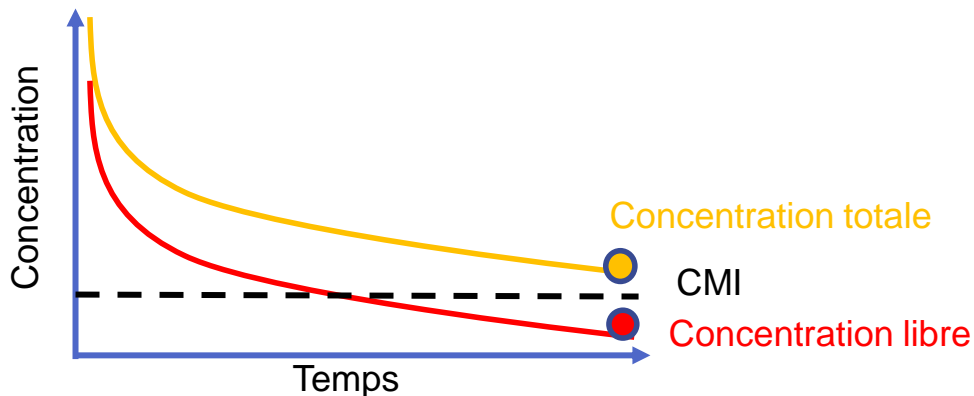
- **PK/PD = base scientifique** des posologies d'ATB
- Pour certains ATB: **toxicité liée à l'exposition**
- Variabilité PK et CMI => **one size does not fit all**
  
- **PK/PD pour individualiser les posologies**
  - Marge étroite
  - Infections sévères
  - Populations spéciales et situations hors-recommandations
  
- Comment individualiser ?
  - **Doser** les antibiotiques
  - Mesurer les **CMI** (marge thérapeutique)
  - Définir une **cible PK/PD** individualisée +/- cible de sécurité

BACK-UP

---

# Interpréter un dosage de bêta-lactamine : tenir compte de la liaison aux protéines

- Vérifier le **respect du temps de prélèvement** si Cmin / IV discontinue
- Calculer la **concentration libre** correspondante =  $fC_{min}$  ou  $fC_{ss}$ 
  - Exemple: si liaison aux protéines = 90%, fraction libre ( $f_u$ ) = 10%
  - $fC_{min} = C_{min} \times f_u = C_{min} \times 0.1$
- Comparer  $fC_{min}$  à la CMI (CMI mesurée ou ECOFF EUCAST)
  - Si  $fC_{min} > CMI$ , le temps passé  $> CMI = 100\%$  = objectif atteint



- Le laboratoire **mesure la concentration totale** d'antibiotique dans le sang
- **La cible est définie en concentration libre** (non-liée aux protéines)

# Interpréter un dosage de bêta-lactamine : tenir compte de la liaison aux protéines

Bêta-lactamine	Liaison aux protéines (volontaires sains)	Fraction libre (fu)
Amoxicilline	20%	80%
<b>Cloxacilline</b>	<b>90-95%</b>	<b>5-10%</b>
Pipéracilline	20%	80%
Témocilline	85%	15%
<b>Cefazoline</b>	<b>75-80%</b>	<b>20-25%</b>
Céfépime	20%	80%
Cefotaxime	20-40%	60-80%
Ceftazidime	10%	90%
Ceftolozane	20%	80%
<b>Ceftriaxone</b>	<b>90%</b>	<b>10%</b>
Imipénème	20%	80%
Méropénème	2%	~100%
<b>Ertapénème</b>	<b>95%</b>	<b>5%</b>

Sources : RCP,  
Drugbank

# Exemple : gestion d'un surdosage

## *Daptomycine*

- Homme, 88 ans
- 90 kg, 173 cm
- Creat = 123  $\mu$ M, CLcr = 49 ml/min
- Sous daptomycine 700 mg/24h (8 mg/kg) pour une arthrite septique du genou à SARM
  
- La posologie est-elle adaptée ?

## Modélisation pharmacocinétique :

Modèle utilisé : Daptomycine

	Date du prélèvement (jj/MM/AA)	Temps post-dose (h)	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	Aire sous la courbe estimée (mg.h/L pour 24h)
Concentration 1	12/03/2019	24	40.7	40.7	1740
Concentration 2	12/03/2019	0.5	83.7	80.7	
Concentration 3	12/03/2019	6	62.4	64.4	
Concentration 4	28/03/2019	24	52.5	47.2	1650
Concentration 5	28/03/2019	0.5	80.8	86.0	
Concentration 6	28/03/2019	5	70.7	69.2	

**CMI = 0.125**

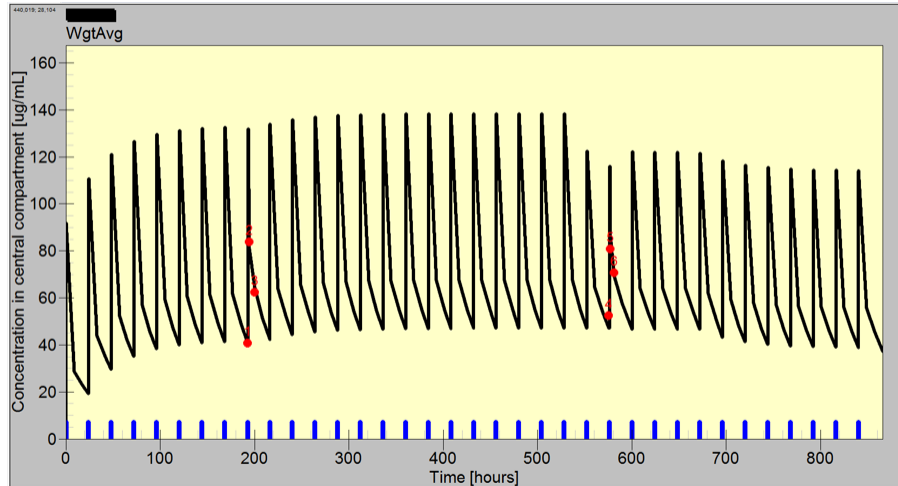
**AUC/CMI**

**=> 13920**

**=> 13200**

Cible PK/PD daptomycine

- AUC/CMI > 666 (*S. aureus*)
- Cmin < 24 mg/L (élévation CPK)



### Simulation de posologie :

Dose de vancomycine simulée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	<u>Cmin ou C<sub>ss</sub> prédite à l'équilibre (mg/L)</u>	<u>Aire sous la courbe prédite à l'équilibre (mg.h/L pour 24h)</u>
350	24	0.5	19.5	660
500	24	0.5	27.7	940

### Commentaire et recommandation :

Surexposition à la daptomycine : le taux résiduel est nettement supérieure à la valeur recommandée (< 24 mg/L). Par ailleurs, la CMI bactérienne étant faible (0.125 mg/L), cette surexposition n'est pas nécessaire.

Nous proposons de réduire la dose :

- à 350 mg/24h : taux résiduel < 20 mg/L, AUC = 660
- à 500 mg : taux résiduel = 28 mg/L, AUC > 900



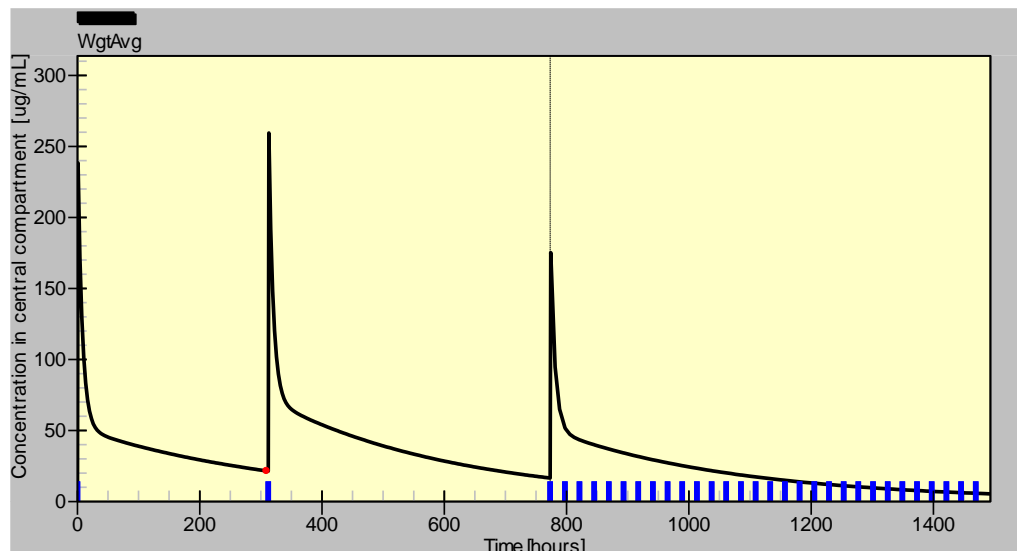
# Exemple : individualiser la posologie

## *Dalbavancine*

- Patient 79 ans
- IOA sur matériel
- *S. epidermidis*, CMI dalba  $\leq 0.03$  mg/L
- Dose initiale = 1500 mg à J1 + J15
- Projet de traitement suppressif
  - Quelle dose ?
  - Quel intervalle posologique ?
  - Quelle cible de concentration ?

# Exemple : individualiser la posologie

## *Dalbavancine*



1<sup>er</sup> avis

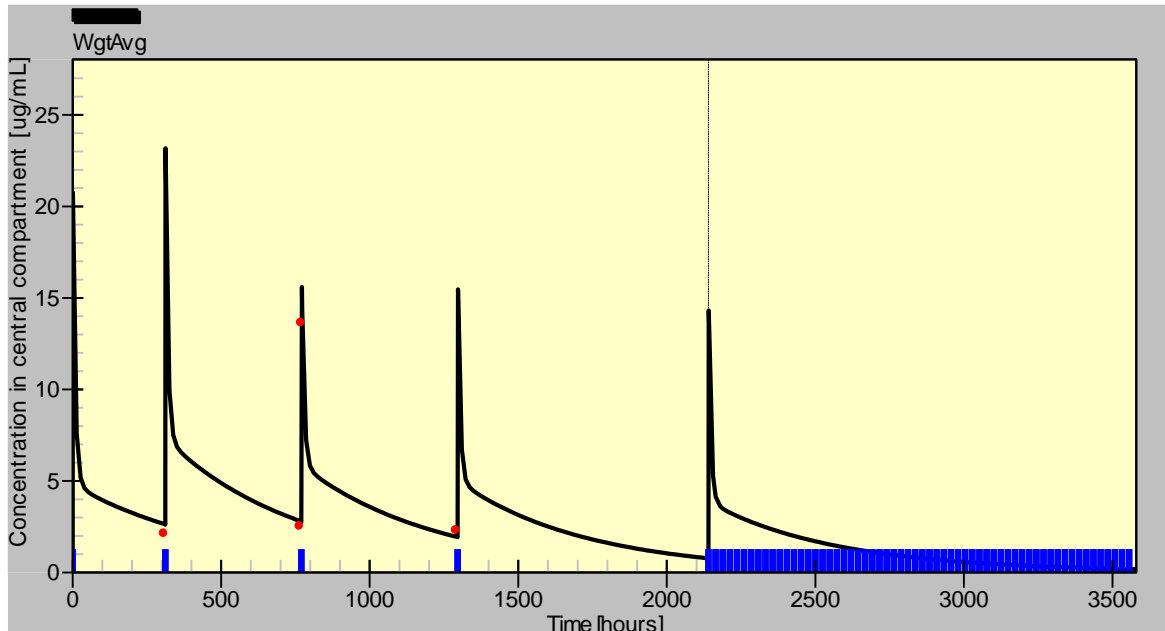
3<sup>ème</sup> dose = 1000 mg

Cible AUC/CMI > 1000

Dose de dalbavancine simulée (mg)	Intervalle (mois)	Cmin prédite à la fin de l'intervalle	Aire sous la courbe estimée <u>moyenne</u> entre 2 doses (mg.h/L pour 24h)	Aire sous la courbe <u>minimale</u> en fin de période (mg.h/L pour 24h)
1000	1	5.4	510 (AUC/CMI = 17000)	134 (AUC/CMI = 4467)
1500	1.5	2.6	495 (AUC/CMI = 16500)	63 (AUC/CMI = 2100)

# Exemple : individualiser la posologie

## *Dalbavancine*



3<sup>ème</sup> avis:  
1000 mg / 2 mois  
en suppressif

Dose de dalbavancine simulée (mg)	Intervalle (mois)	Cmin prédite à la fin de l'intervalle	Aire sous la courbe estimée <u>moyenne</u> entre 2 doses (mg.h/L pour 24h)	Aire sous la courbe <u>minimale</u> en fin de période (mg.h/L pour 24h)
1000	2	1.7	293 (AUC/CMI = 9767)	42 (AUC/CMI = 1400)