



Hospices Civils de Lyon



PK/PD des antibiotiques : cas cliniques

Pr 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

Lien d'intérêt : Sylvain Goutelle

- Symposium et colloques : MSD, Pfizer, Correvio
- Board : Menarini, Shionogi, Advanz
- Pas de rémunération personnelle
- Membre du CA-SFM

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- Patiente de 32 ans
- Choc septique post chir digestive => transfert réa
- Traitement probabiliste
 - Pipé/tazo 4g/6h sur 6h = 16 g en IV continue
 - Caspofungine 70 mg/24h
 - Amikacine au bloc
- Dégradation respiratoire => intubation, drainage thoracique (empyème)
- Ponction de liquide pleural + péritonéal
- Culture positive *Proteus mirabilis*
- 84 kg, Créat = 45 μm , CLcr = 140 ml/min (stable)

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

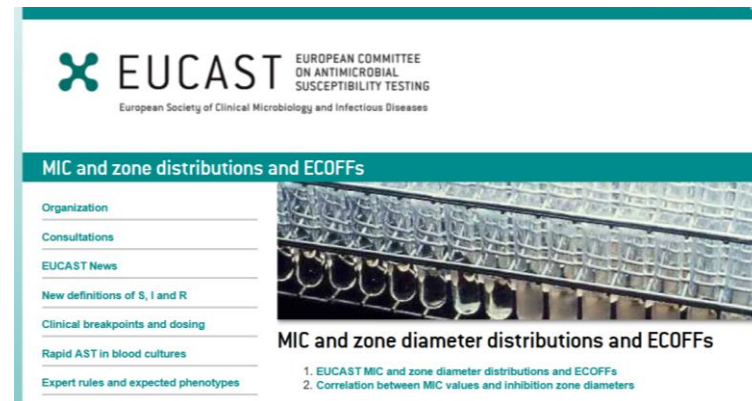
- **Question 1 : à propos de la PK/PD de amikacine et pipéracilline/tazobactam dans ce contexte**
- A. Pour l'amikacine, il faut réaliser un dosage au pic (C_{max}), 30 min après la fin de la perfusion et en résiduel (C_{min}) 24h après
- B. En probabiliste, la cible de C_{max} pour l'amikacine est de 32 à 40 mg/L pour couvrir les entérobactéries
- C. Le dosage de la pipéracilline n'est pas recommandé dans ce contexte
- D. La patiente est à risque de sous-exposition en pipéracilline/tazobactam
- E. La perfusion continue de pipéracilline/tazobactam maximise le paramètre $T > CMI$

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- **Question 1 : à propos de la PK/PD de amikacine et pipéracilline/tazobactam dans ce contexte**
- **A. Pour l'amikacine, il faut réaliser un dosage au pic (C_{max}), 30 min après la fin de la perfusion et en résiduel (C_{min}) 24h après**
- B. En probabiliste, la cible de C_{max} pour l'amikacine est de 32 à 40 mg/L pour couvrir les entérobactéries
- C. Le dosage de la pipéracilline n'est pas recommandé dans ce contexte
- **D. La patiente est à risque de sous-exposition en pipéracilline/tazobactam**
- **E. La perfusion continue de pipéracilline/tazobactam maximise le paramètre $T > CMI$**

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

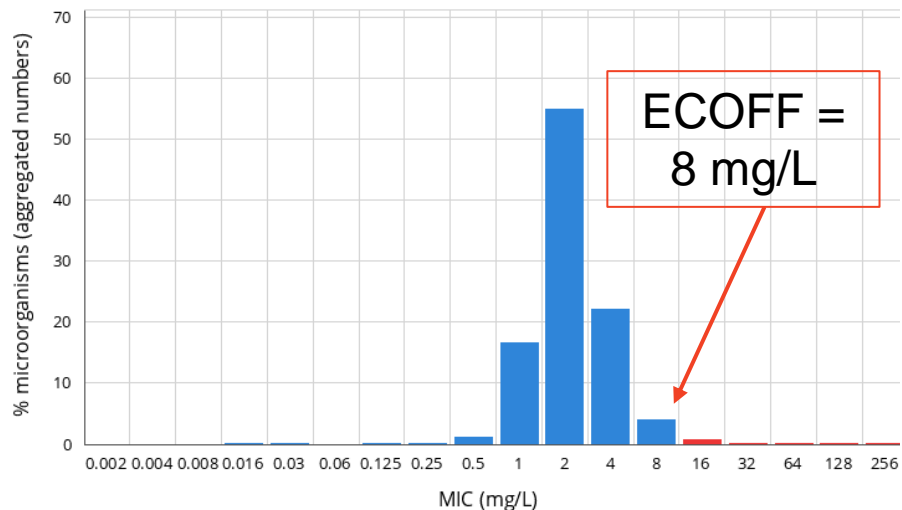
- Cible de concentration des aminosides
 - $C_{max} / C_{MI} = 8 \text{ à } 10$
 - $C_{min} < 2.5 \text{ mg/L}$ (amik) ; $C_{min} < 0.5 \text{ mg/L}$ (genta, tobra)
- En probabiliste : considérer la CMI maximale des bactéries à couvrir (ECOFF)
- Pour la plupart des entérobactéries
 - ECOFF = 8 mg/L
 - Cible $C_{max} = 64 - 80 \text{ mg/L}$



The image shows a screenshot of the EUCAST website. At the top, the EUCAST logo is displayed, consisting of a green cross-like symbol and the text 'EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING'. Below the logo, it says 'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases'. The main heading of the page is 'MIC and zone distributions and ECOFFs'. On the left side, there is a navigation menu with the following items: 'Organization', 'Consultations', 'EUCAST News', 'New definitions of S, I and R', 'Clinical breakpoints and dosing', 'Rapid AST in blood cultures', and 'Expert rules and expected phenotypes'. On the right side, there is a photograph of a multi-well microtiter plate used for antimicrobial susceptibility testing. Below the photograph, the text reads 'MIC and zone diameter distributions and ECOFFs' followed by a numbered list: '1. EUCAST MIC and zone diameter distributions and ECOFFs' and '2. Correlation between MIC values and inhibition zone diameters'.

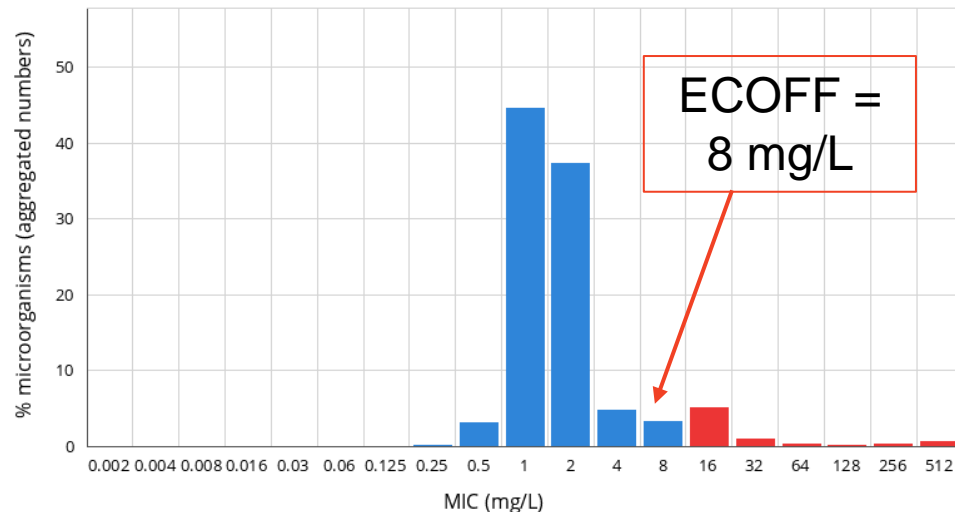
Amikacin / *Escherichia coli*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resi



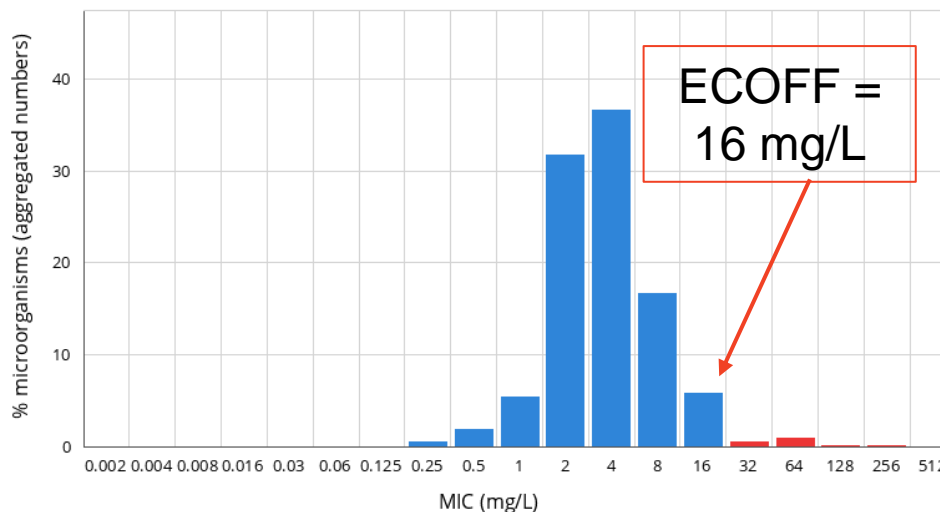
Amikacin / *Klebsiella pneumoniae*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



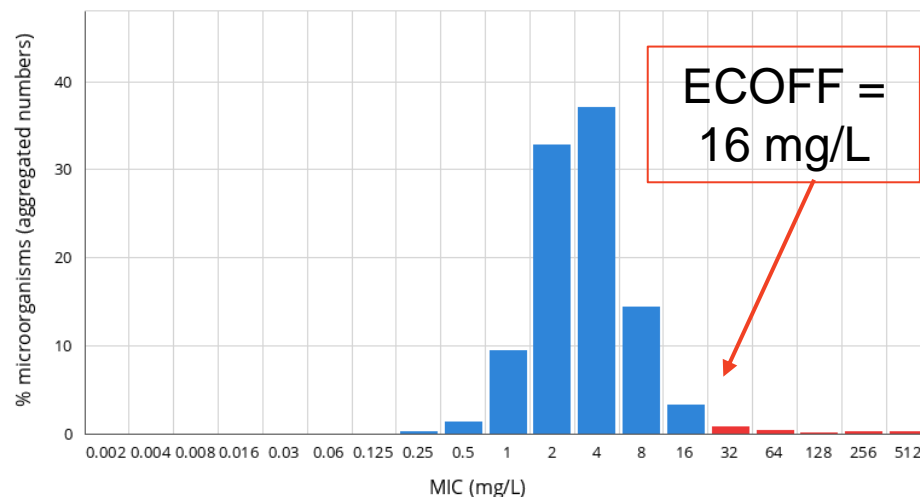
Amikacin / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Amikacin / *Proteus mirabilis*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Le dosage des bêta-lactamines est recommandé en réanimation

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[#]

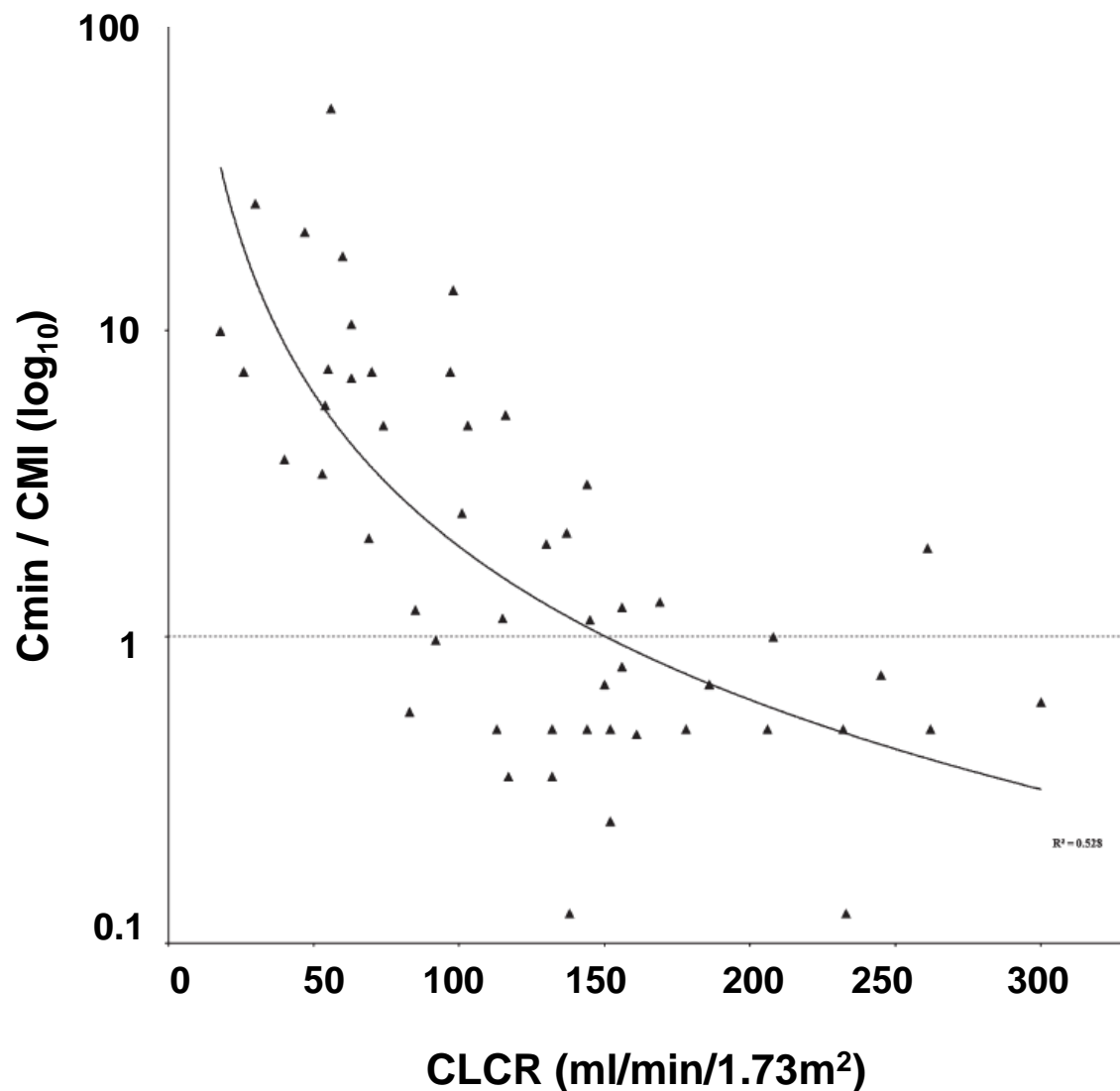


Mohd H. Abdul-Aziz¹, Jan-Willem C. Alffenaar^{2,3,4}, Matteo Bassetti⁵, Hendrik Bracht⁶, George Dimopoulos⁷, Deborah Marriott⁸, Michael N. Neely^{9,10}, Jose-Artur Paiva^{11,12}, Federico Pea¹³, Fredrik Sjoval¹⁴, Jean F. Timsit^{15,16}, Andrew A. Udy^{17,18}, Sebastian G. Wicha¹⁹, Markus Zeitlinger²⁰, Jan J. De Waele²¹, Jason A. Roberts^{1,22,23,24*} 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.

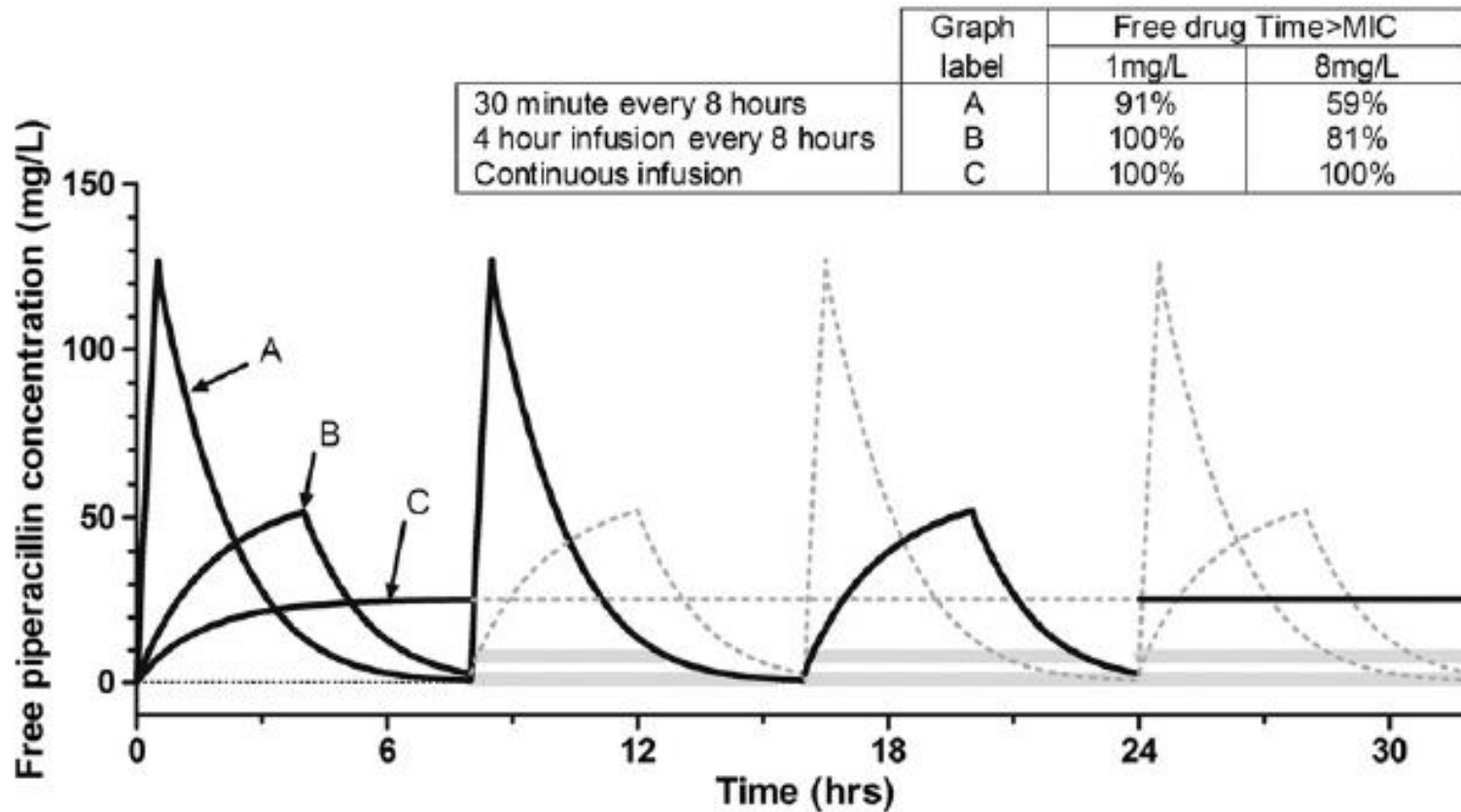
L'hyperclairance rénale est un facteur de risque de sous-dosage en bêta-lactamine



Hyperclairance rénale et concentrations en bêta-lactamines

Cmin < CMI chez 82% des patients avec CL_{CR} > 130

Bêta-lactamines : intérêt des perfusions prolongées



- Les perfusions prolongées ou continues permettent d'augmenter T>CMI
- Schémas posologiques à privilégier si infection sévère, réanimation ou CMI élevée

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- **Question 2 : à propos du dosage des bêta-lactamines dans ce contexte**
- A. Il faut attendre le 5^{ème} jour pour faire le 1^{er} dosage de pipéracilline
- B. Il faut prélever un taux résiduel (Cmin) en cas d'IV discontinue
- C. En IV continue, on peut prélever n'importe quand durant la perfusion
- D. La cible de concentration est Cmin ou C_{ss} ≥ 1 à 4 x CMI
- E. Il est utile de doser le tazobactam en complément

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- **Question 2 : à propos du dosage des bêta-lactamines dans ce contexte**
- A. Il faut attendre le 5^{ème} jour pour faire le 1^{er} dosage de pipéracilline
- B. Il faut prélever un taux résiduel (Cmin) en cas d'IV discontinue
- C. En IV continue, on peut prélever n'importe quand durant la perfusion
- D. La cible de concentration est Cmin ou C_{ss} ≥ 1 à 4 x CMI
- E. Il est utile de doser le tazobactam en complément

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

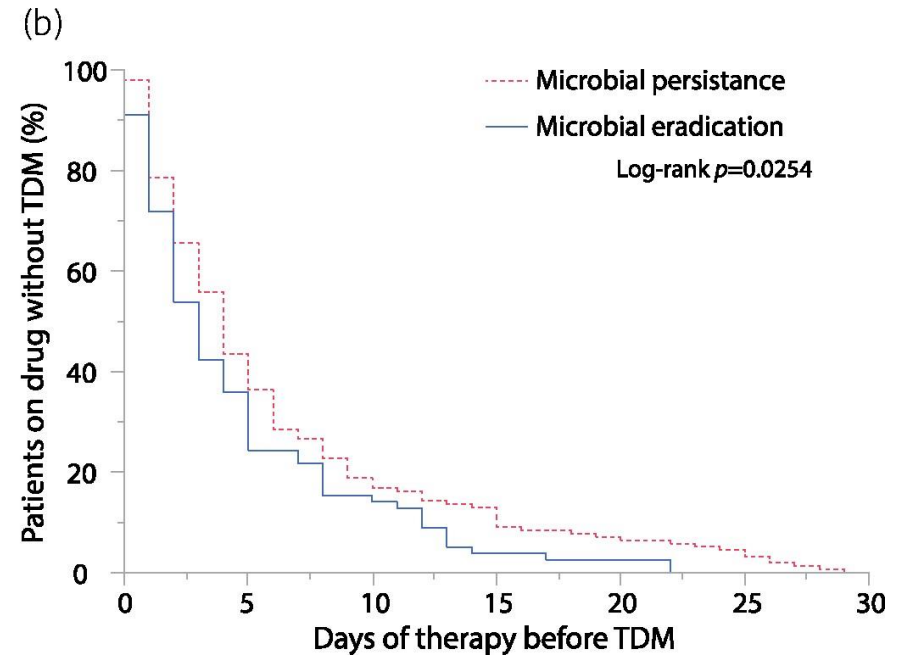
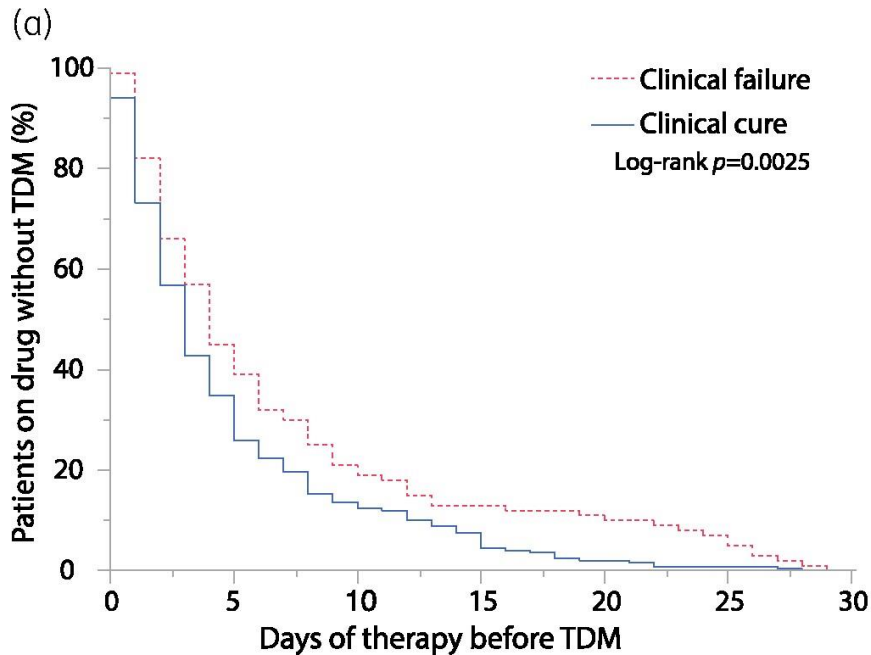
- **A quel moment faut-il doser ?**

- 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
- Tenir compte de la liaison aux protéines
- Pipéracilline : faible liaison aux protéines (20%) => C_{ss} ou C_{min} >> CMI
- Individualiser la cible selon le germe et la CMI

Bêta-lactamine en réanimation : intérêt du dosage précoce



- Etude rétrospective monocentrique, 206 patients ICU
- 6 bêta-lactamines
- La précocité du TDM est associée à la réponse

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- *La concentration de pipéracilline au plateau à J3 est mesurée à 20.3 mg/L*
- *Le laboratoire indique une cible de concentration de 80 à 160 mg/L dans les infections non-documentées*
- **Question 3 : quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. Il y a sous-exposition plasmatique
 - B. En l'absence de CMI mesurée, la concentration peut être comparé à la CMI maximale du pathogène (ECOFF)
 - C. Si possible, la concentration doit être comparée à la CMI individuelle mesurée du germe

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- *La concentration de pipéracilline au plateau à J3 est mesurée à 20.3 mg/L*
- *Le laboratoire indique une cible de concentration de 80 à 160 mg/L dans les infections non-documentées*
- **Question 3 : quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. Il y a sous-exposition plasmatique
 - B. En l'absence de CMI mesurée, la concentration doit être comparée à la CMI maximale du pathogène (ECOFF)
 - C. Si possible, la concentration doit être comparée à la CMI individuelle mesurée du germe

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- *La concentration de pipéracilline au plateau à J3 est mesurée à 20.3 mg/L*
- *Le laboratoire indique une cible de concentration de 80 à 160 mg/L dans les infections non-documentées*
- *La CMI mesuré du germe est de 0.25 mg/L*
- **Question 4 : quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. Il y a sous-exposition plasmatique
 - B. L'exposition plasmatique est correcte
 - C. La posologie peut être maintenue
 - D. La posologie doit être augmentée compte-tenu du siège pulmonaire de l'infection
 - E. Il faut refaire une dose de charge

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

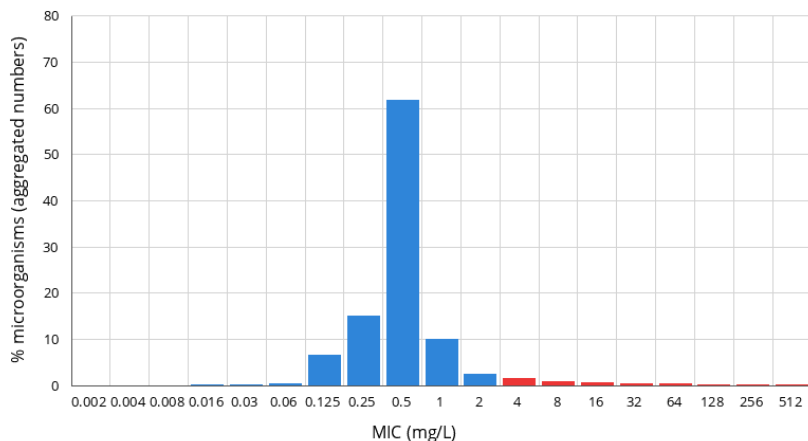
- *La concentration de pipéracilline au plateau à J3 est mesurée à 20.3 mg/L*
- *Le laboratoire indique une cible de concentration de 80 à 160 mg/L dans les infections non-documentées*
- **Question 4 : quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. Il y a sous-exposition plasmatique
 - **B. L'exposition plasmatique est correcte**
 - **C. La posologie peut être maintenue**
 - D. La posologie doit être augmentée compte-tenu du siège pulmonaire de l'infection
 - E. Il faut refaire une dose de charge

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

- CMI pipéracilline et cible
 - Entérobactéries S: CMI ≤ 8
 - => Cmin > 10 mg/L (40 mg/L)
 - *Proteus mirabilis* : CMI ≤ 2
 - => Cmin > 2,5 mg/L (10 mg/L)

Piperacillin-tazobactam / *Proteus mirabilis*
 International MIC distribution - Reference database 2022-01-21
 Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



ATB	<i>Proteus mirabilis</i>	
	CMI	E-test (mg/l)
Pénicilline G		
Ampicilline	S	
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	S	
Ticarilline	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 (VMIC)	S	
	CMI : 0.250	

Cas 1 : bêta-lactamine en réanimation

DOSAGE DE MEDICAMENTS

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

PIPERACILLINE (TAZOCILLINE)

Renseignements relatifs au traitement:

Administration IV discontinuée
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 références	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: Cmin ou Ceq > ou = 5 fois la CMI des germes traités et Ceq < 160 mg/L.

- Infection non documentée: Ceq = 80 à 160 mg/L

(Cmin = concentration résiduelle plasmatique totale en cas d'administration discontinuée; Ceq = concentration plasmatique totale à l'équilibre en cas d'administration continue).

Css à J3
= 20 mg/L
= 80 x CMI

Risque d'inefficacité ???

Attention à l'interprétation rendue sur le CR de biologie...

Savoir individualiser la cible de concentration selon la CMI

Diffusion pulmonaire des bêta-lactamines

Classe (nb études)	Ratio moyens ELF/serum
Pipéracilline (n = 5)	0.26 – 0.63
Ceftolozane (n = 1)	0.48
Ceftazidime (n = 3)	0.21 -0.44
Céfépime (n = 1)	1.04
Ceftaroline (n = 1)	0.2 – 0.34 (range)
Méropénème (n = 5)	0.2 – 0.5
Imipénème (n = 1)	0.32 – 0.55 (range)
Doripénème (n = 1)	0.25
Tazobactam (n = 2)	0.54 – 0.85
Relebactam (n = 1)	0.32 – 0.51 (range)
Avibactam (n = 1)	0.3
Vaborbactam	0.44 – 0.74 (range)

Diffusion pulmonaire des bêta-lactamines

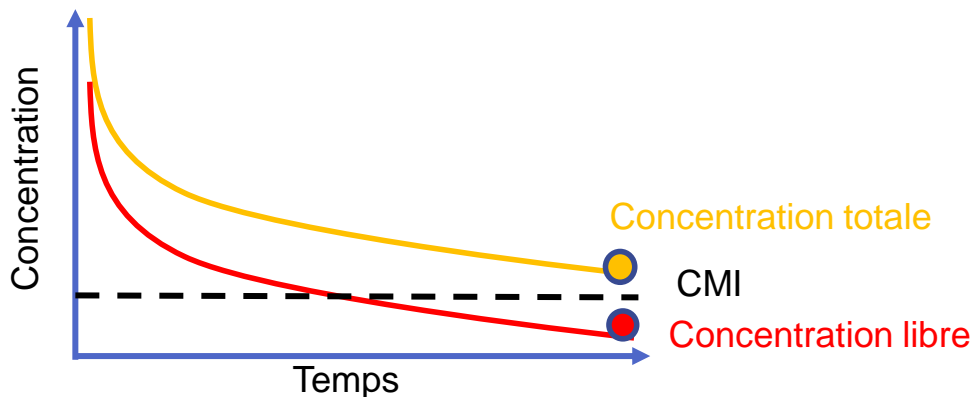
- **Diffusion pulmonaire < fraction libre** pour toutes les BL (sauf cépétime ?)
- La faible diffusion dans le poumon est à prendre en compte dans les schémas posologiques et/ou les cibles PK/PD
- Justifie en partie la cible $100\% fT > 4 \times CMI$

Tableau 1 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infection intra-abdominale compliquée*	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours
Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	2 g ceftolozane/ 1 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	8 - 14 jours

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

- Résultat du dosage = concentration totale
- 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)
 - 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%
Cloxacilline	90-95%	5-10%
Pipéracilline	20%	80%
Témocilline	85%	15%
Cefazoline	75-80%	20-25%
Céfépime	20%	80%
Cefotaxime	20-40%	60-80%
Ceftazidime	10%	90%
Ceftolozane	20%	80%
Ceftriaxone	90%	10%
Imipénème	20%	80%
Méropénème	2%	~100%
Ertapénème	95%	5%

Sources : RCP,
Drugbank

Cas 2 : vancomycine en gériatrie

- Femme, 86 ans
- 58 kg, 172 cm,
- Créat = 71 μ M; CLcr = 40 ml/min
- Hospitalisée en gériatrie
- Bactériémie à cocci Gram+
- Initiation d'un traitement par vancomycine
 - Dose de charge de 1000 mg
 - Dose d'entretien de 500 mg / 12h

Cas 2 : vancomycine en gériatrie

- Femme, 86 ans, 58 kg, 172 cm,
- Créat = 71 μM ; CLcr = 40 ml/min
- Bactériémie à cocci Gram+
- Vancomycine 1000 mg puis 500 mg/12h

- **Question 1 : à propos des dosages de vancomycine**
 - A. La cible d'efficacité est AUC/CMI > 400
 - B. La cible de sécurité est AUC < 600 mg.h/L
 - C. La cible traditionnelle de Cmin est 15 à 20 mg/L
 - D. Il faut réaliser des dosages uniquement si le traitement > 7 jours
 - E. La posologie étant faible, les dosages sont inutiles dans ce cas

Cas 2 : vancomycine en gériatrie

- Femme, 86 ans, 58 kg, 172 cm,
- Créat = 71 μ M; CLcr = 40 ml/min
- Bactériémie à cocci Gram+
- Vancomycine 1000 mg puis 500 mg/12h
- **Question 1 : à propos des dosages de vancomycine**
 - A. La cible d'efficacité est AUC/CMI > 400
 - B. La cible de sécurité est AUC < 600 mg.h/L
 - C. La cible traditionnelle de Cmin est 15 à 20 mg/L
 - D. Il faut réaliser des dosages uniquement si le traitement > 7 jours
 - E. La posologie étant faible, les dosages sont inutiles dans ce cas

Quelle cible ?

Vancomycine

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES

 IDSA
Infectious Diseases Society of America

 hivma
hiv medicine association

 OXFORD

Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Michael J. Rybak,^{1,2,3} Jennifer Le,⁴ Thomas P. Lodise,⁵ Donald P. Levine,^{2,3} John S. Bradley,^{6,7} Catherine Liu,^{8,9} Bruce A. Mueller,¹⁰ Manjunath P. Pai,¹⁰ Annie Wong-Beringer,¹¹ John C. Rotschafer,¹² Keith A. Rodvold,¹³ Holly D. Maples,¹⁴ and Benjamin Lomaestro¹⁵

Table 2. Primary Recommendations for Vancomycin Dosing and Therapeutic Drug Monitoring

A. ADULTS AND PEDIATRIC PATIENTS

1. In patients with suspected or definitive serious MRSA infections, an individualized target AUC/MIC_{BMD} ratio of 400 to 600 (assuming a vancomycin MIC_{BMD} of 1 mg/L) should be advocated to achieve clinical efficacy while improving patient safety (A-II).
2. When transitioning to AUC/MIC monitoring, clinicians should conservatively target AUCs for patients with suspected or documented serious infections due to MRSA, assuming a vancomycin MIC_{BMD} of 1 mg/L or less at most institutions. Given the importance of early, appropriate therapy, vancomycin targeted exposure should be achieved early during the course of therapy, preferably within the first 24 to 48 hours (A-II). As such, the use of Bayesian-derived AUC monitoring may be prudent in these cases since it does not require steady-state serum vancomycin concentrations to allow for early assessment of AUC target attainment.
3. Trough-only monitoring, with a target of 15 to 20 mg/L, is no longer recommended, based on efficacy and nephrotoxicity data in patients with serious infections due to MRSA (A-II). There is insufficient evidence to provide recommendations on whether trough-only or AUC-guided vancomycin monitoring should be used among patients with noninvasive MRSA or other infections.

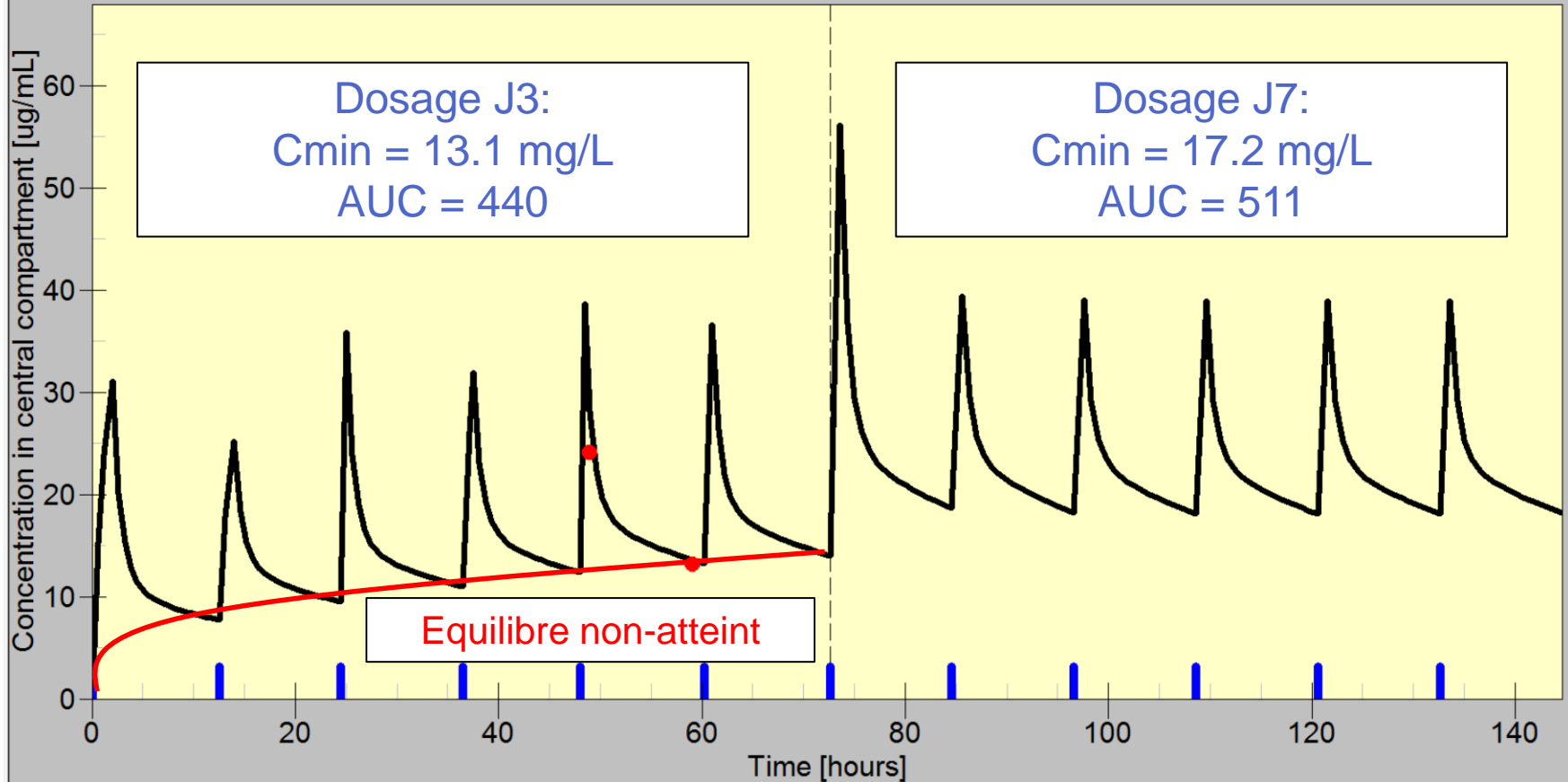
Cas 2 : vancomycine en gériatrie

- Femme, 86 ans, 58 kg, 172 cm,
- Créat = 71 μ M; CLcr = 40 ml/min
- Vancomycine 1000 mg puis 500 mg/12h
- Dosages à J3 après 5 doses :
 - Cmax = 24.1 mg/L; Cmin = 13.1 mg/L
- **Question 2: quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. Il y a surexposition car Cmax > 20 mg/L
 - B. Il y a sous-exposition car Cmin < 15 mg/L
 - C. La posologie doit être augmentée à 30 mg/kg/j soit 1800 mg/24h
 - D. Une modélisation serait utile pour calculer l'AUC
 - E. Un nouveau dosage serait utile à J5 pour vérifier la stabilité des concentrations

Cas 2 : vancomycine en gériatrie

- Femme, 86 ans, 58 kg, 172 cm,
- Créat = 71 μ M; CLcr = 40 ml/min
- Vancomycine 1000 mg puis 500 mg/12h
- Dosages à J3 après 5 doses :
 - Cmax = 24.1 mg/L; Cmin = 13.1 mg/L
- **Question 2: quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. Il y a surexposition car Cmax > 20 mg/L
 - B. Il y a sous-exposition car Cmin < 15 mg/L
 - C. La posologie doit être augmentée à 30 mg/kg/j soit 1800 mg/24h
 - D. Une modélisation serait utile pour calculer l'AUC
 - E. Un nouveau dosage serait utile à J5 pour vérifier la stabilité des concentrations

WgtAvg



Dose de vancomycine simulée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	Cmin ou C _{ss} prédite à l'équilibre (mg/L)	Aire sous la courbe prédite à l'équilibre (mg.h/L pour 24h)
1000 mg puis 500 mg/12h	12	1	18	540

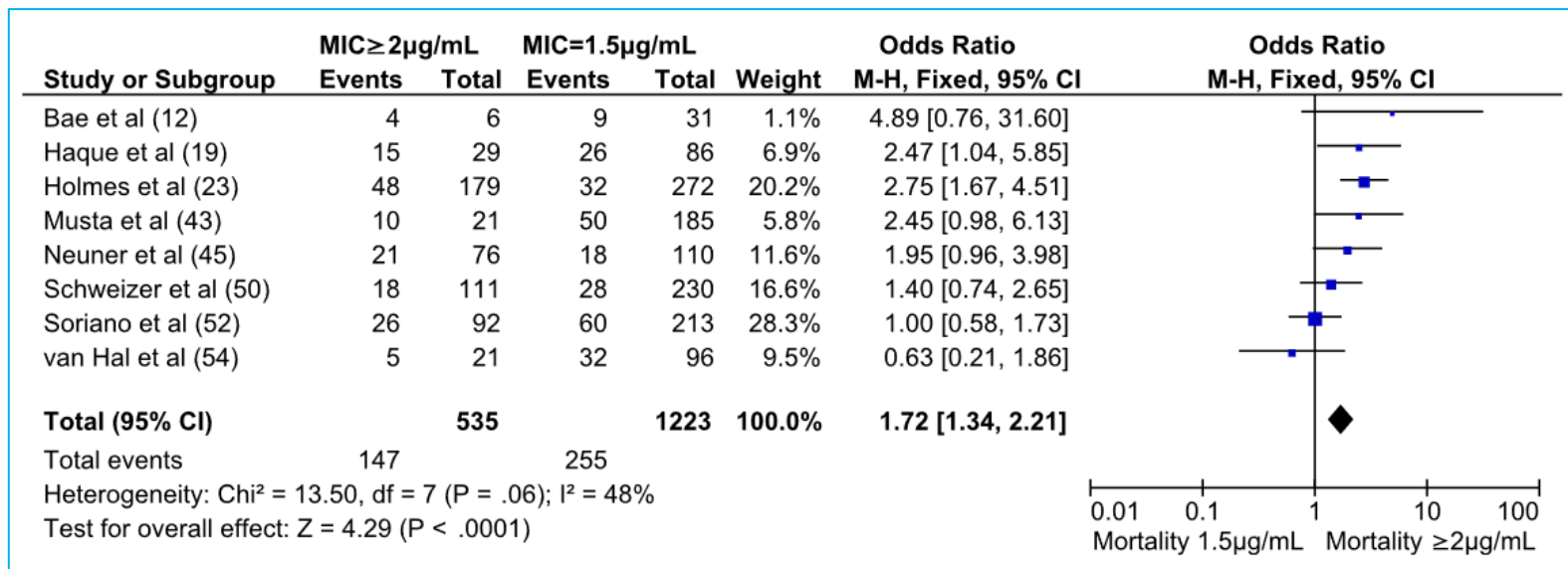
Cas 2 : vancomycine en gériatrie

- A J4, la patiente reste fébrile. La fonction rénale se dégrade avec CLcr à 25 mg/L. Le laboratoire vous rend les résultats microbiologiques complets des hémocultures:
 - *Staphylococcus aureus*
 - Sensible à la vancomycine
 - CMI = 2 mg/L
- **Question 3: quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. La bactérie est sensible donc RAS
 - B. La cible d'efficacité ne dépend pas de la CMI, donc RAS
 - C. Pour atteindre la cible d'efficacité, il faudrait augmenter la posologie
 - D. Il est impossible de concilier les cibles PK/PD d'efficacité et de toxicité dans ce cas
 - E. Un switch vers un autre antibiotique est à considérer

Cas 2 : vancomycine en gériatrie

- A J4, la patiente reste fébrile. La fonction rénale se dégrade avec CLcr à 25 mg/L. Le laboratoire vous rend les résultats microbiologiques complets des hémocultures:
 - *Staphylococcus aureus*
 - Sensible à la vancomycine
 - CMI = 2 mg/L
- **Question 3: quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - A. La bactérie est sensible donc RAS
 - B. La cible de concentration ne dépend pas de la CMI, donc RAS
 - C. Pour atteindre la cible d'efficacité, il faudrait augmenter la posologie
 - D. Il est impossible de concilier les cibles PK/PD d'efficacité et de toxicité dans ce cas
 - E. Un switch vers un autre antibiotique est à considérer

Glycopeptides et lipoglycopeptides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La méthode de référence pour la détermination des CMI des glycopeptides est la microdilution en milieu liquide (norme ISO 20776-1). La détermination de la sensibilité aux glycopeptides ne doit pas être réalisée par diffusion en milieu gélosé.								
Pour les utilisateurs d'automates, les souches pour lesquelles la CMI de la téicoplanine ET la CMI de la vancomycine sont ≤ 1 mg/L peuvent être catégorisées « sensibles » aux glycopeptides. Il est recommandé de déterminer la CMI par microdilution en milieu liquide des souches pour lesquelles la CMI déterminée par un automate est > 1 mg/L pour la téicoplanine ou pour la vancomycine.								
Les souches de <i>S. aureus</i> ayant une CMI vancomycine et/ou téicoplanine > 1 mg/L par microdilution en milieu liquide peuvent être envoyées à un laboratoire référent pour confirmation du caractère GISA ou hétéroGISA (la méthode de référence permettant de confirmer ce phénotype étant l'analyse de population).								
Dalbavancine ¹	0,125 ²	0,125 ²			Note ^A	Note ^A		<p>1. Les souches sensibles à la vancomycine sont sensibles à la dalbavancine, à l'oritavancine et à la télavancine.</p> <p>2. Les CMI de la dalbavancine, de l'oritavancine ou de la télavancine doivent être déterminées par microdilution en milieu liquide, et le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %. Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées.</p> <p>3. Pour <i>S. aureus</i> et la vancomycine, des échecs thérapeutiques ont été rapportés avec des souches de CMI > 1mg/L. Le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire précisant ce risque.</p>
Oritavancine ¹ , <i>S. aureus</i>	0,125 ²	0,125 ²			Note ^A	Note ^A		
Téicoplanine, <i>S. aureus</i>	2	2			Note ^A	Note ^A		
Téicoplanine, <i>S. non-aureus</i>	4	4			Note ^A	Note ^A		
Télavancine ¹ , SARM	0,125 ²	0,125 ²			Note ^A	Note ^A		
Vancomycine ³ , <i>S. aureus</i>	2	2			Note ^A	Note ^A		
Vancomycine, <i>S. non-aureus</i>	2	2			Note ^A	Note ^A		



VANCOMYCINE

Attention aux CMI staphylocoque > 1 mg/L

- Probabilité augmentée d'échec/décès
- Nécessite une posologie très élevée (>4g/j) pour atteindre la cible PK/PD => risque toxique majoré
- **Peut justifier un switch**, même si la souche est rendue sensible

MIC value	AUC/MIC ratio ≥ 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