

Relation PK/PD des antibiotiques : le point de vue du clinicien

mars 2025

Sylvain Diamantis

SMIT Melun

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2022)

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique : **non**
- Conférencier ou auteur/rédacteur d'articles ou documents : **non**
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestation: **non**
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique: **non**

Plan

- Rappel PKPD
- Exemple du traitement anti HP
- « opitimisation PKPD » en pratique

Situations cliniques

Infection urinaire masculine à E.coli BLSE cotri et FQ
Q : quelle molécule, posologie, modalité de perfusion et d'administration ?

Paramètres :

- Organe cible
- Gravité
- DFG
- Poids
- Bactéries , antibiogramme, CMI

Endocardite valve native due à *Streptococcus oralis* (CMI : 0,01) compliquée par une spondylodiscite L4 L5.

Traitement par amoxicilline pour une durée totale de 6 semaines est envisagée

Posologie ? Modalité d'administration?

A quoi sert la relation Pk/Pd ?

Définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

Personnaliser les modalités
d'administration des ATB dans le but
d'atteindre ces objectifs **pour optimiser**
l'efficacité

Infection

3 intervenants

- le patient
- la bactérie
- l'antibiotique

- **Spécificité du patient:**
 - *Allergie*
 - *Poids*
 - *Fonction rénale*
 - *Fonction hépatique*
 - *Espace QT*
 - *CYP2C19*
 - *Observance*
- **Spécificité de la cible thérapeutique: sensibilité aux antibiotiques**
- **Spécificité des agents thérapeutiques**
 - *Absorption*
 - *Diffusion dans l'organe cible*
 - *Demi-vie*
 - *CMI vis à vis de la bactérie*
 - *Toxicité*

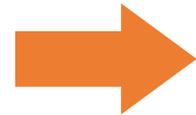
- **Interactions avec :**
 - le patient : toxicité
 - la bactérie :
 - ✓ efficacité thérapeutique
 - ✓ émergence/sélection de résistances
- **Seul intervenant « modifiable »**

Pharmacocinétique (Pk) et Pharmacodynamie (Pd)

• Pharmacocinétique

Ce que l'hôte fait avec le médicament....

- absorption
- métabolisme
- élimination



C_{max}
AUC
demi-vie, C. résiduelle

Dosages

• Pharmacodynamie

Pour les ATB = Ce qu'il « fait » au micro-organisme

- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



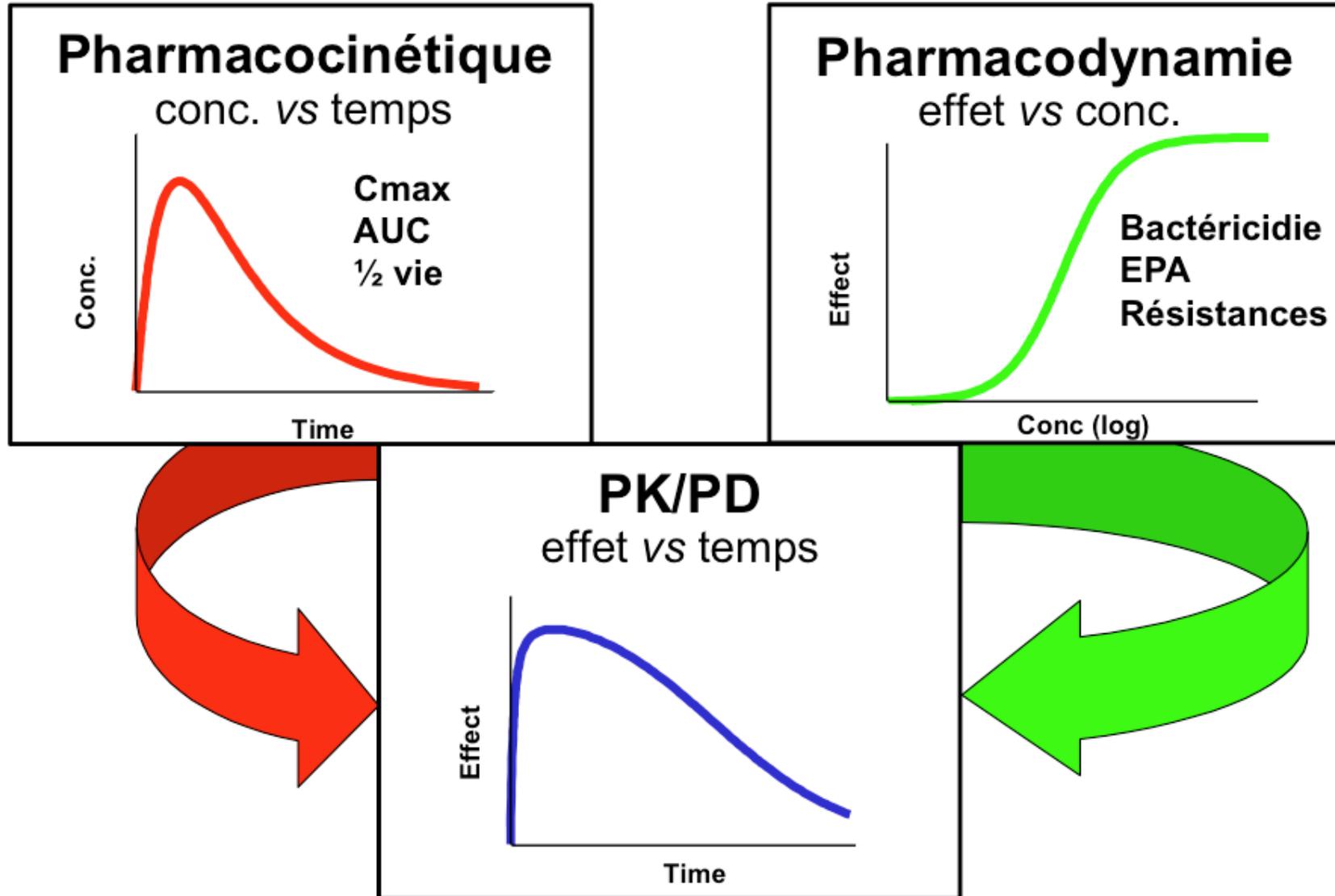
CMI, CMB, vitesse de
bactéricidie
EPA...
résistance

CMI

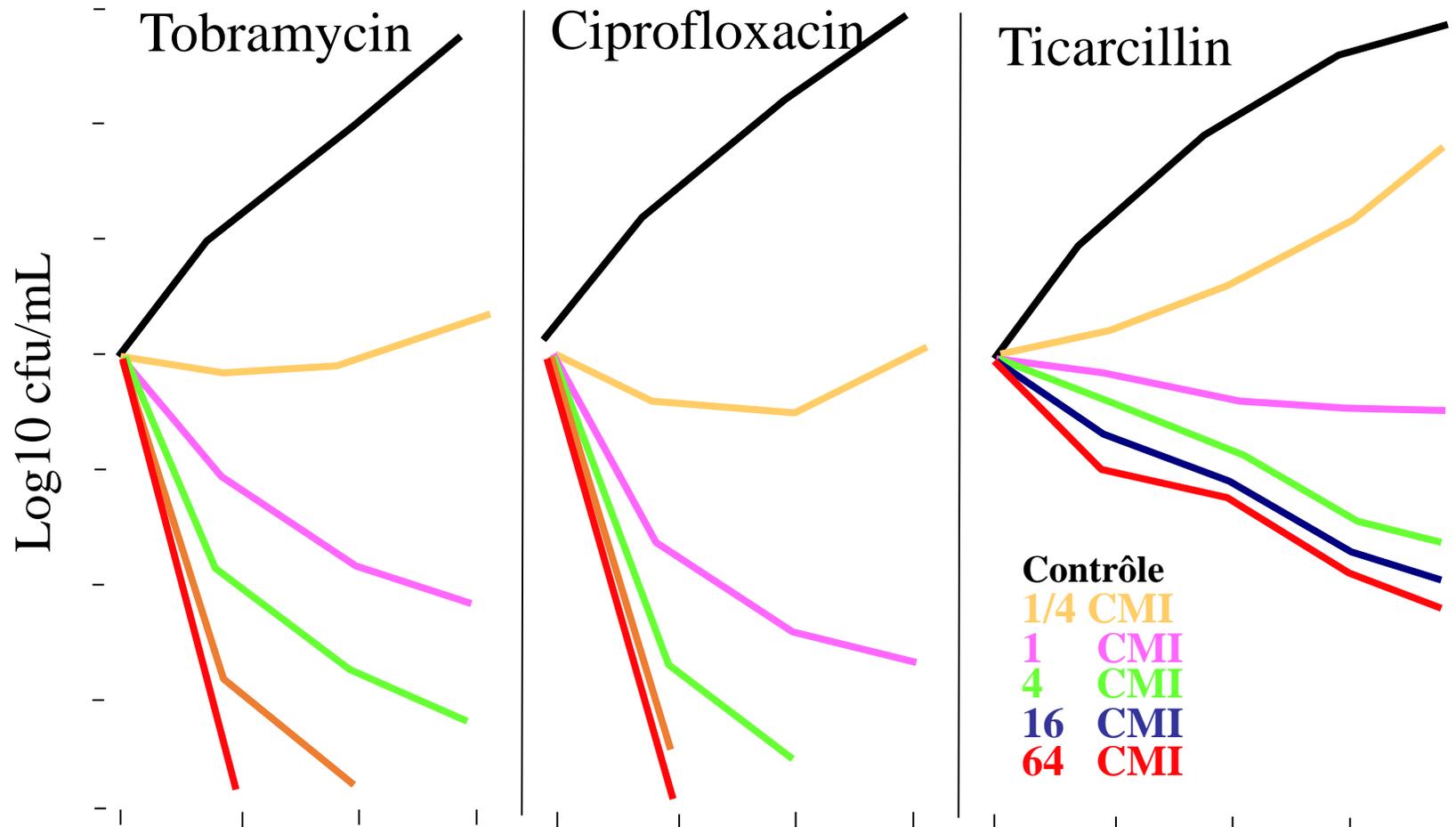
Paramètres disponibles en pratique clinique :

- Dosage d'antibiotique
- CMI

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

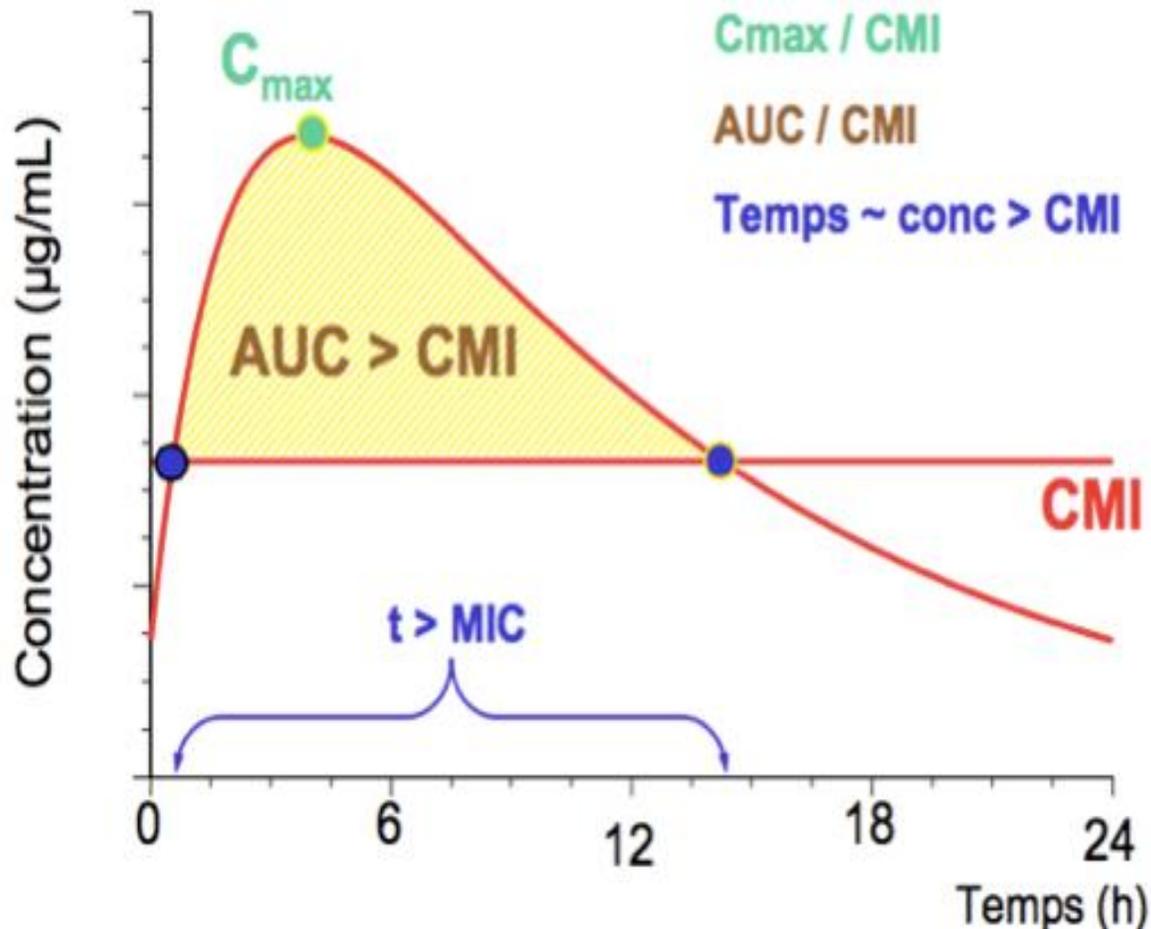


Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



- Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999

Relation Pk/Pd : efficacité vs temps



Paramètres PK/PD corrélés avec l'activité in vivo des ATB

$C_{\text{max}}/\text{CMI}$ (ou Pic/CMI)

$\text{ASC } 24\text{h}/\text{CMI}$

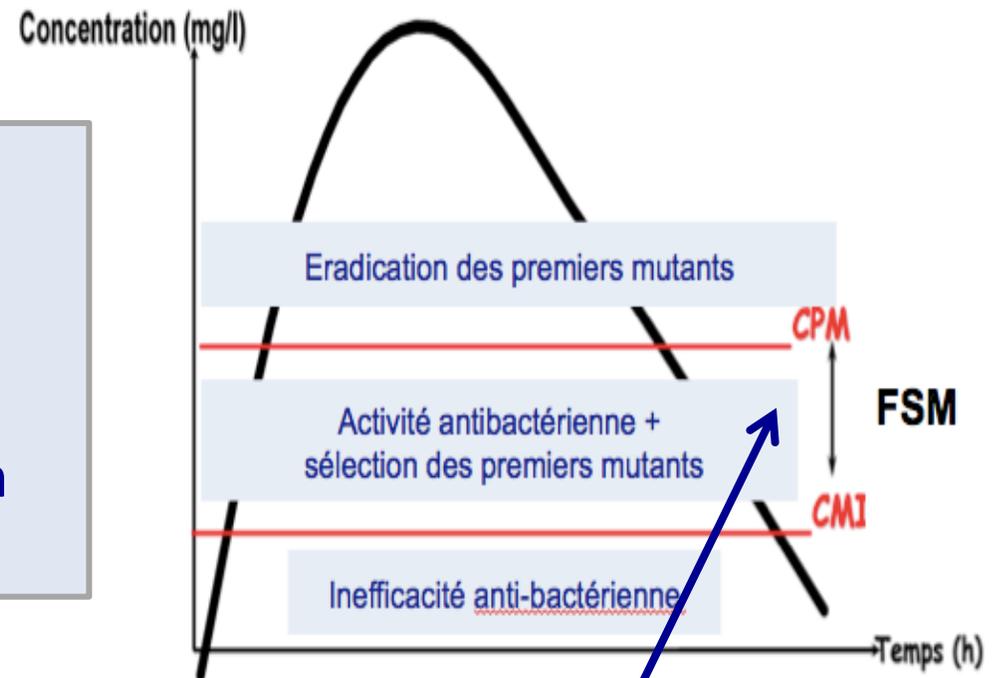
Temps de contact à $C > \text{CMI}$
[$T (\%24\text{h}) > \text{CMI}$]

Paramètres prédictif de l'efficacité si atteinte de « prérequis »

- Pic/CMI 8 à 10 (aminosides)
- AUC/CMI : 600 (glycopetides)
- $T > \text{CMI}$: x % du temps (bêta-lactamines)

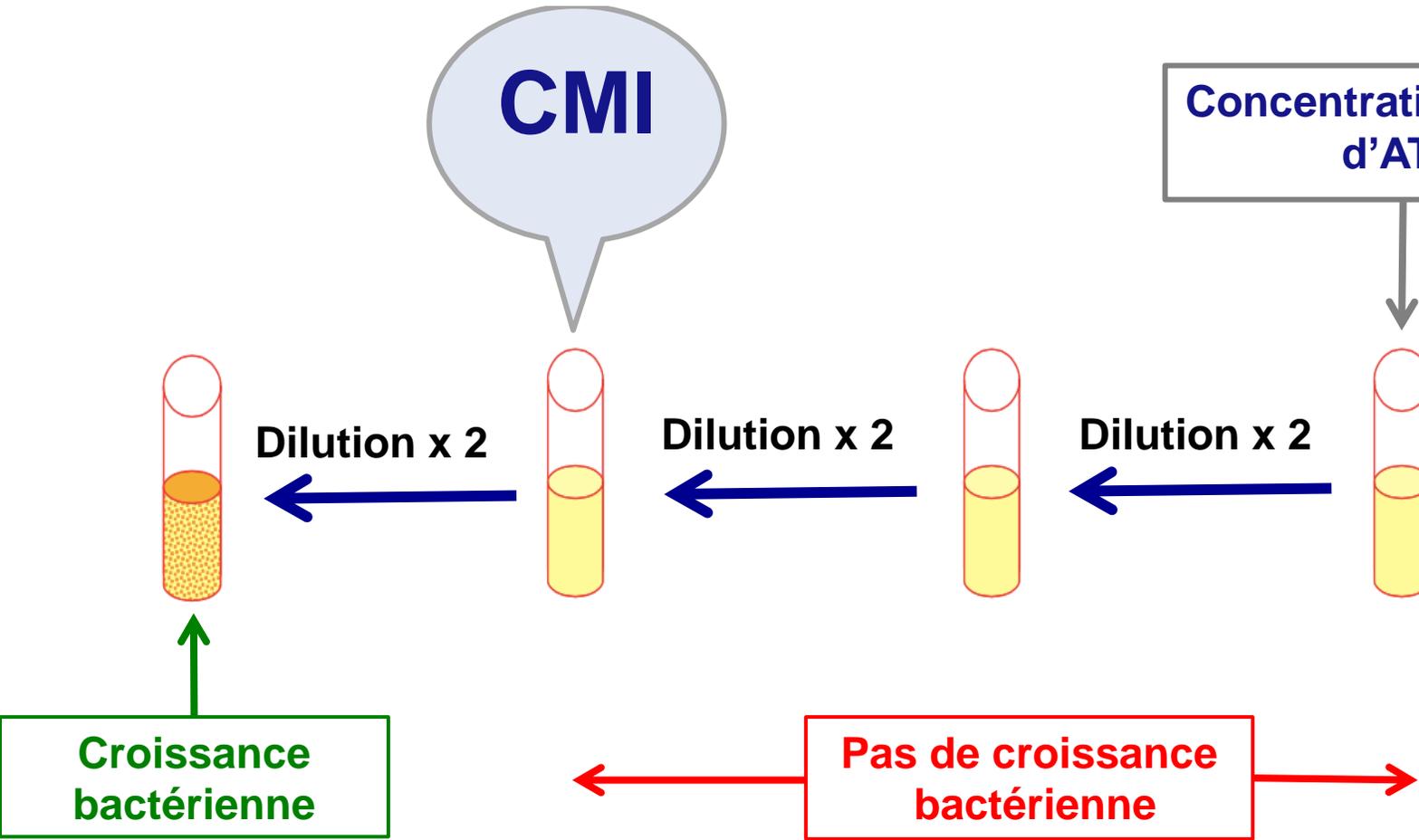
Relation Pk/Pd : efficacité vs temps

- Pour la plupart des ATB
CPM = 5 à 10 x CMI
- Pour certains ATB
↗ CPM avec ↗ inoculum
(carbapénem +++)



Passer le moins de temps possible dans FSM

Concentration minimale inhibitrice



Paramètre qui pose des « problèmes »

- Simple à réaliser mais coût/temps
- Mesure « à une dilution près » → 0,5 ou 1 ou 2 mg/l
- Exposition continue sur 18 à 24h à 1 AB à [C] fixe
- Pas d'information sur la nature du « killing » dans le temps
- N'intègre pas l'effet inoculum ni l'effet post-antibiotique
- N'intègre pas la « Concentration de prévention des mutants R » (CPM)

Comment est démontré l'impact clinique de la relation Pk/Pd?

• Modèles animaux

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It's Not Just for Mice Anymore

Ambrose P CID 2007

• Simulation de « Monte Carlo » avec la notion de « probabilité d'atteindre une cible » Pk/Pd prédéfinie = « PTA »

• Etudes cliniques

Saving Lives With Optimal Antimicrobial Chemotherapy

Drusano G CID 2013

Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients

- Permet de déterminer les meilleures schémas thérapeutiques pour → un objectif Pk/Pd prédéfini (ex : $T > 4 \times \text{CMI}$ pendant 100% du temps), en fonction des différentes CMI de la bactérie que l'on traite
« PTA » = Probability of target attainment
- Données Pk obtenus à partir de différents schémas thérapeutiques dans la population d'intérêt (500 dosages)
- Modélisation dans un logiciel d'analyse avec covariables (clearance rénale, distribution, poids, âge, sexe, SAPSII, albuminémie, trauma, complication post op, causes médicales....)
- 10^4 simulations Pk/Pd avec ≠ schémas thérapeutiques, ≠ CMI et ≠ cibles Pk/Pd

PTA : Probability of Target Attainment

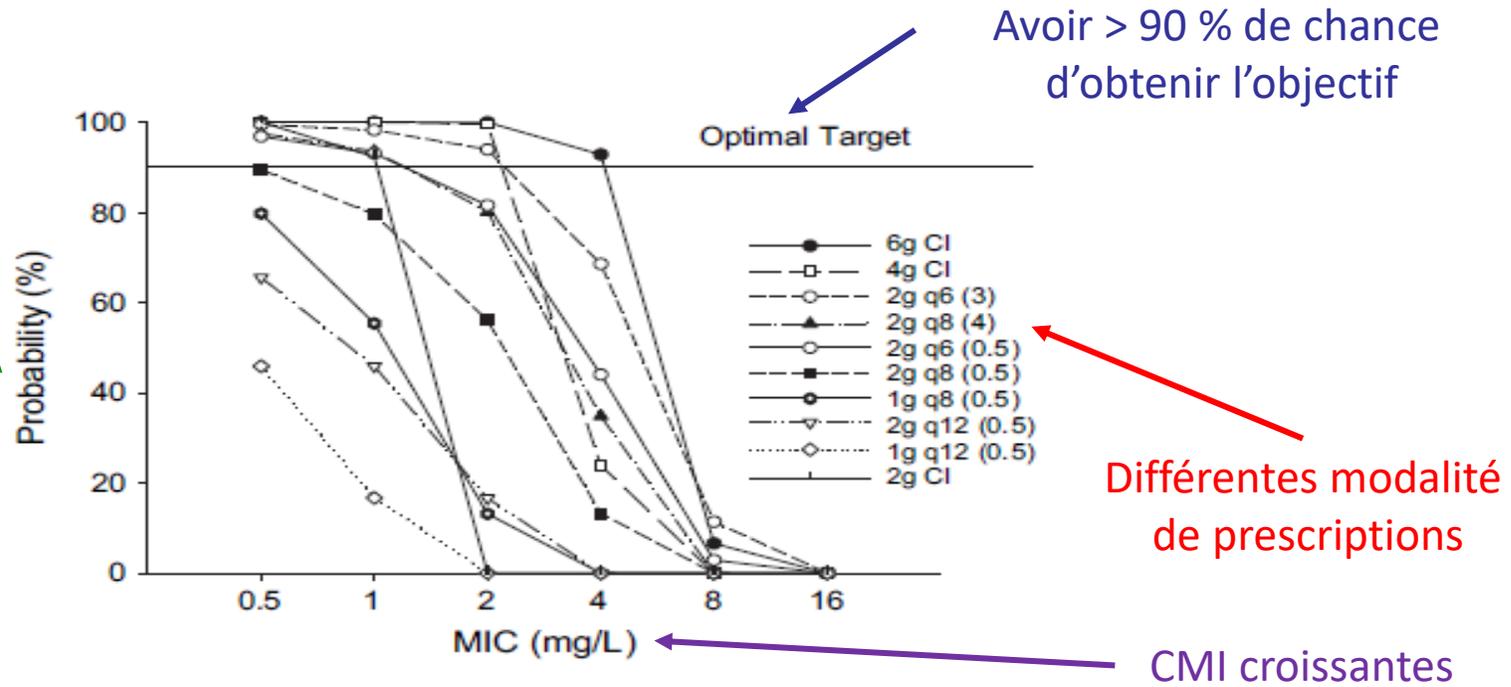


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration
en permanence > 7,6 fois la CMI

PTA : Probability of Target Attainment

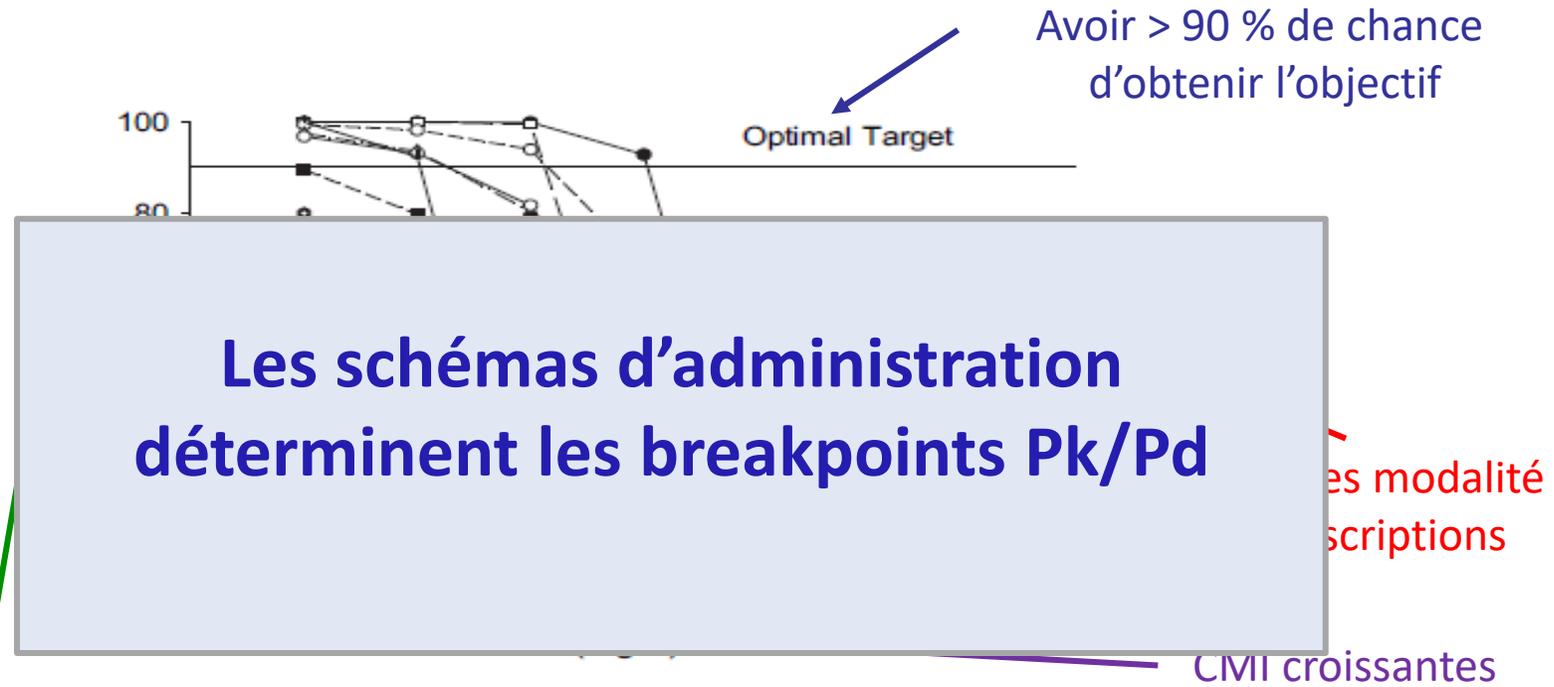


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration
en permanence > 7,6 fois la CMI

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

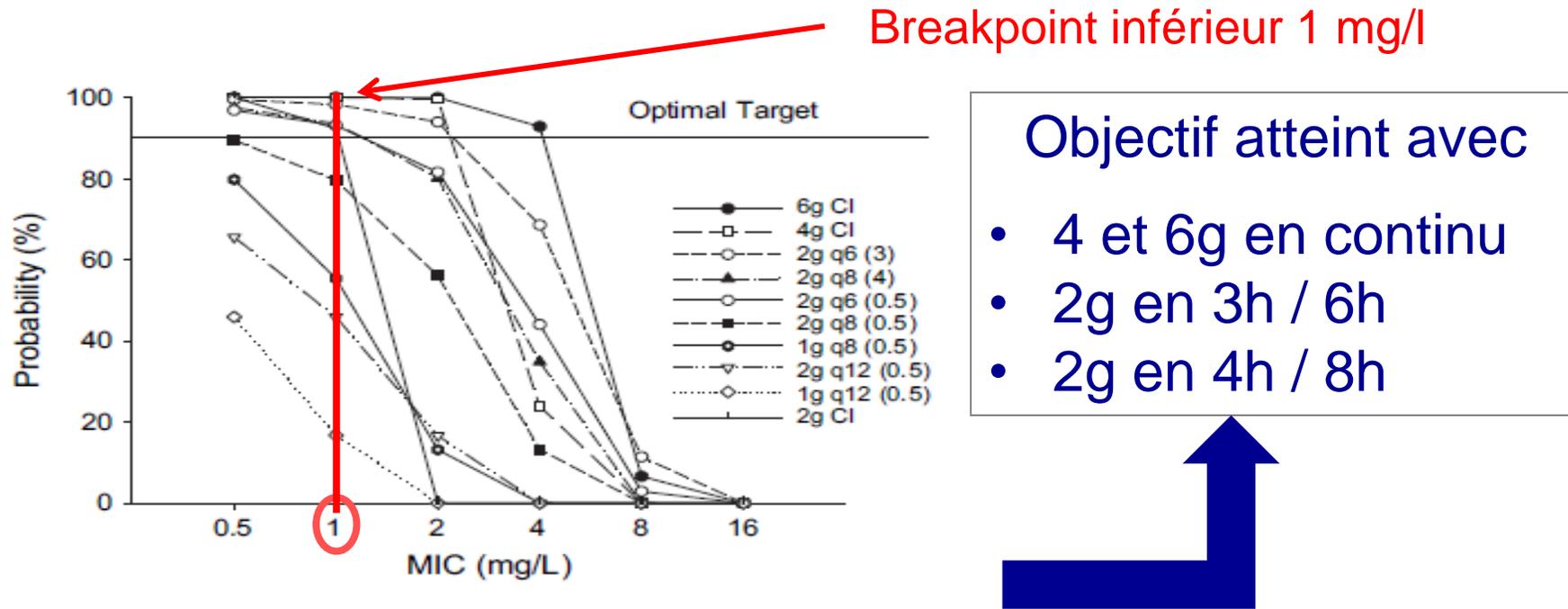


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

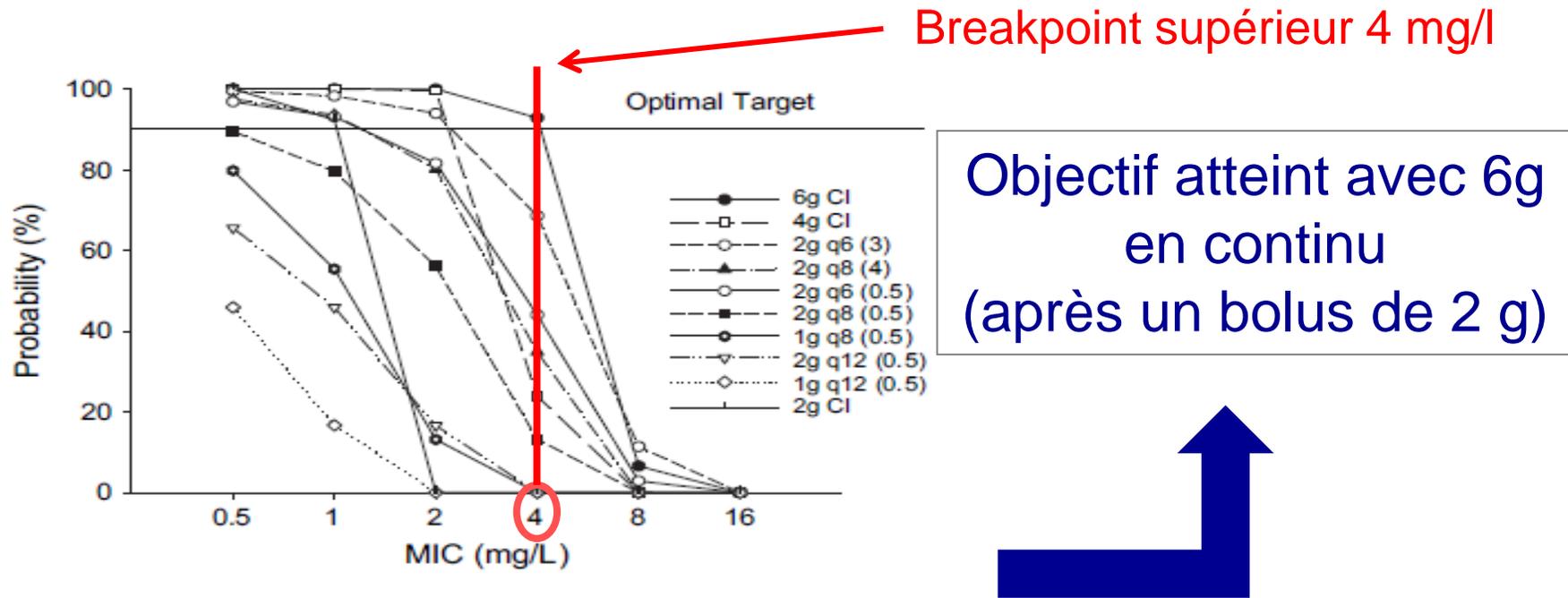


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Coefficient de diffusion du cefepime

Les concentrations de céfépime dans les tissus et les liquides biologiques sont décrites dans le tableau suivant:

Concentration moyenne du céfépime dans les tissus et liquides biologiques

Tissus ou liquides	Dose/voie administration	Prélèvement: intervalle de temps moyen (hr)	Concentration moyenne Tissus (µg/g) Lig. Bio (µg/ml)	Concentration plasmatique moyenne (µg/ml)
Urine	500 mg IV	0 - 4*	292	4,9**
	1 g IV	0 - 4*	926	10,5**
	2 g IV	0 - 4*	3120	20,1**
Bile	2 g IV	9	11,2	9,2
Liquide péritonéal	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Liquide interstitiel	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Muqueuse bronchique	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Appendice	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Vésicule biliaire	2 g IV	9,6	8,1	8,5

RCP du cefepime

*Urines prélevées dans l'intervalle 0 - 4 hr après administration.

**Plasma prélevé 4 hr après l'injection.

La distribution tissulaire du céfépime ne varie pas dans l'intervalle de doses 250 mg - 2 g. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 18 litres. La demi-vie d'élimination du céfépime est de 2 heures en moyenne. Il n'a pas été observé de phénomène d'accumulation chez les sujets recevant des doses de 2 g IV toutes les 8 heures durant une période de 9 jours. La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 19 % et est indépendante de la concentration sérique en céfépime. La demi-vie d'élimination est prolongée chez l'insuffisant rénal.

Métabolisme: le céfépime est peu métabolisé. Il est transformé en N-méthylpyrrolidine N-oxyde qui est excrété dans les urines, correspondant à 7 % de la dose administrée.

« La nouvelle catégorie « sensible à forte posologie » indique au clinicien que l'utilisation de l'antibiotique est associée à une probabilité élevée de succès thérapeutique, dès lors que la molécule est administrée à forte posologie ou se concentre fortement au site infectieux (urines par exemple). »

CA SFM

ANNEXE 7

Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. [...] Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique ...), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Céfépime (hors infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h Administration continue : 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », la marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. <i>Staphylococcus</i> spp. : forte posologie uniquement.
Céfépime (infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Non applicable	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h Administration continue : 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	<i>Pseudomonas</i> spp. : forte posologie uniquement. La marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique.

The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1953, by the Massachusetts Medical Society

Volume 248

MARCH 19, 1953

Number 12

“CONTINUOUS” VS. “DISCONTINUOUS” THERAPY WITH PENICILLIN

The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy

HARRY EAGLE, M.D.,† RALPH FLEISCHMAN,‡ AND MINA LEVY, A.B.§

BETHESDA, MARYLAND

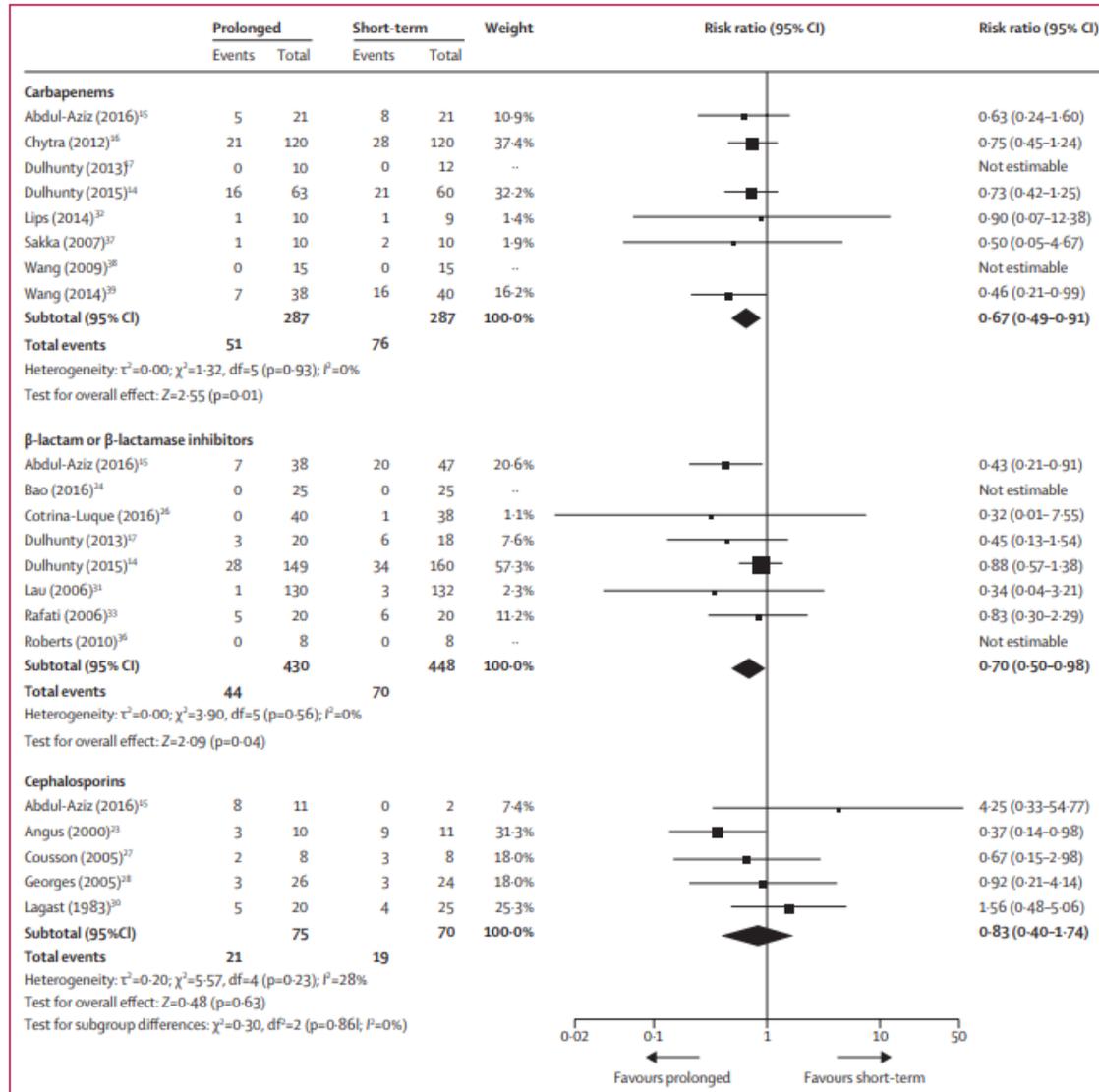
Au moins 7 méta-analyses de 2013 à 2020

Toutes vont dans le même sens
En faveur perfusion continue/prolongée
(réserve sur les carbapénèmes ?)

*Chang C Crit Care 2013, Falagas ME CID 2013,
Shiu JR Rev Cochrane 2013, Théo J IJAA 2014,
Roberts JA AJRCCM 2016, Vardakas KZ LID 2017, Rhodes NJ CCM 2018*

Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas,



Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock. A Systematic Review and Meta-Analysis.

Abdul-aziz JAMA 2025

Méthodes

Analyse de la littérature et sélection d'études randomisées comparant l'efficacité de la perfusion prolongée (au moins 2 heures) ou continue vs. intermittente au cours des sepsis et des chocs septiques. Le critère principal de jugement était la mortalité à 90 jours.

Résultats

Un total de 9108 patients provenant de 18 essais a été étudié. Plus de 50% des patients présentaient un état de choc septique.

Critères	Perfusion		Risk Ratio	Niveau de preuve
	prolongée ou continue	intermittente		
Mortalité à J90	25,7%	28,2%	0,86 (0,72 à 0,98)	Elevé
Mortalité en réanimation	18,0%	20,2%	0,84 (0,70 à 0,97)	Elevé
Guérison clinique	57,2%	50,6%	1,16 (1,07 à 1,31)	Modéré
Eradication bactérienne	83,3%	70,8%	1,18 (0,96 à 1,48)	Très bas
Effets secondaires	1,1%	1,3%	0,89 (0,51 à 1,57)	Très bas

Conclusions

La perfusion prolongée ou continue des bêta-lactamines diminue la mortalité à J90 des patients en sepsis ou en état de choc septique

Review

Optimizing Betalactam Clinical Response by Using a Continuous Infusion: A Comprehensive Review

Sylvain Diamantis ^{1,2}, Catherine Chakvetadze ¹, Astrid de Pontfarcy ¹ and Matta Matta ^{1,*} 

• Succès clinique CI vs II

- Oxacilline dans EI à SAMS : meilleur guérison Hugues AAC 2009
- Pipéracilline dans sepsis : Meilleure réponse clinique à J 3-4 Rafati AAC 2006
- Témocilline sepsis; guérison clinique 79% vs 93 (NS) Latter JAC 2015
- Pip/Taz:
 - nombreuses études négatives
 - Amélioration du taux de guérison :
 - pour CMI >8
 - Gravité clinique
- Ceftriaxone 2g dans sepsis en réa: C n = 13/29 versus CI n = 5/28 un meilleur résultat après ajustement en fonction de l'âge et du score SOFA (ORa = 22,8 ; IC à 95 % = 2,24-232,3 ; p = 0,008)
- Meropénème PAVM sepsis: meilleurs taux de survie (73,3 % (11/15) contre 25,0 % (5/20); p = 0,025) chez les patients ayant un score SOFA de ≥ 9 et chez les patients atteints de pneumonie (86,2 % (25/29) contre 56,7 % (17/30) ; p = 0,012)
Abdul aziz JAC 2016 ICM 2016

Review

Optimizing Betalactam Clinical Response by Using a Continuous Infusion: A Comprehensive Review

Sylvain Diamantis ^{1,2}, Catherine Chakvetadze ¹, Astrid de Pontfarcy ¹ and Matta Matta ^{1,*} 

Impact pharmaco économique:

- Diminution de la charge en soins
- Diminution de l'usage de consommables
- Diminution des couts par diminution des doses

Impact sur l'antibiorésistance:

- Ceftolozane /Taz IC vs II: protégeait contre l'émergence d'une (0 % vs 29 % $p = 0,04$)
- Patient grave en réa traité pour une infection à *Pseudomonas aeruginosa* : Diminution de selection d'un MDRO si concentration sérique >5 CMI

Cotrina luque IJCP 2016

Tamma CID 2020

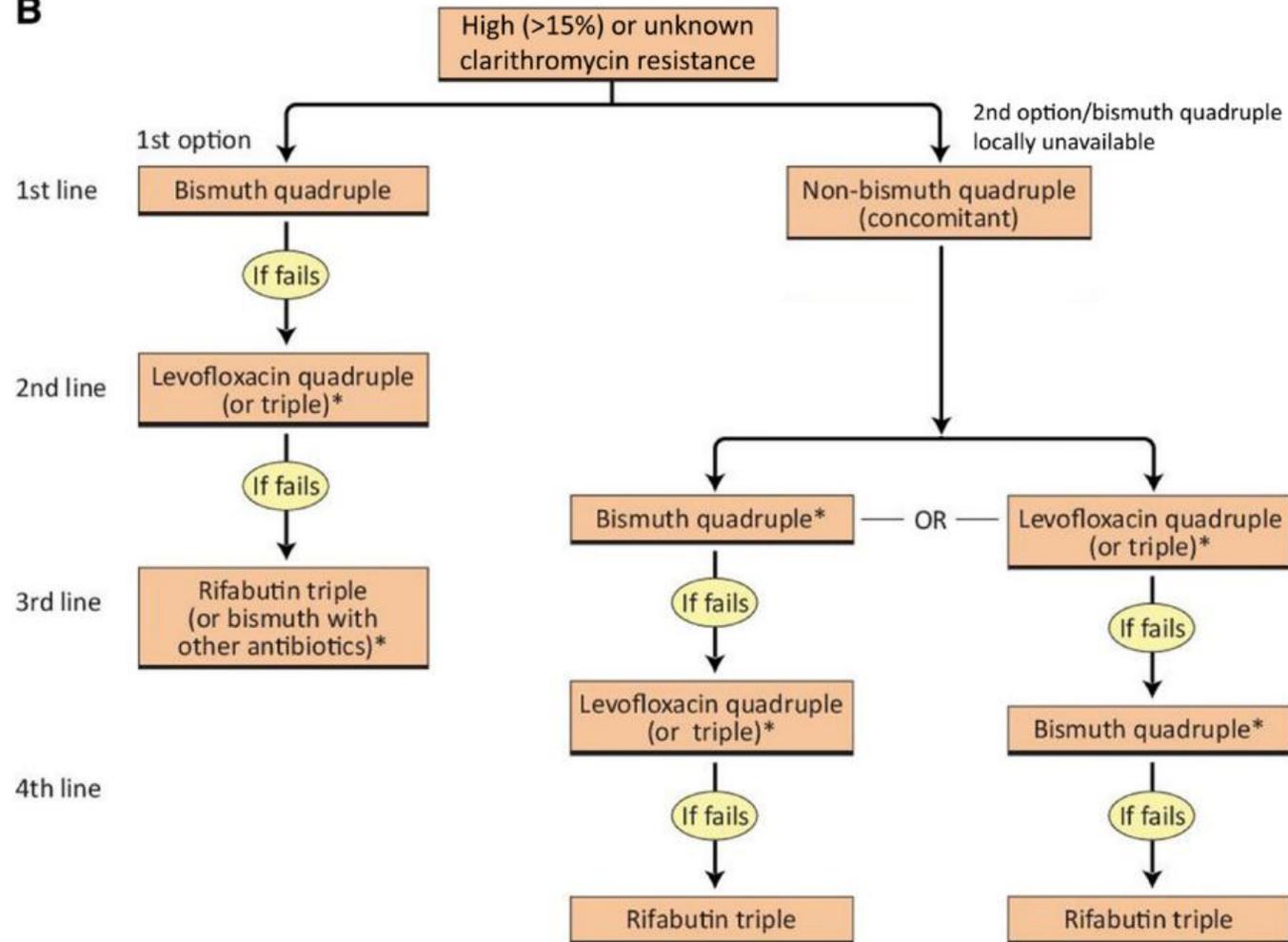
Gatti antibiotics 2021

Exemple du traitement d'éradication d'HP

Optimisation PKPD Orale : exemple d'Helicobacter Pylori

Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus repor, Malfertheimer GUT 2022

B



Quadruple sans bismuth :
Amoxicilline 1 g x2/j
Clarithromycine 500 mg x2/j
Métronidazol 500 mg x2/j
Quel que soit le poids et le DFG

Y. Glupczynski · F. Mégraud · M. Lopez-Brea
L.P. Andersen

**European Multicentre Survey of in Vitro Antimicrobial Resistance
in *Helicobacter pylori***

Centre	No. of isolates	Frequency of resistance (%)		
		Metronidazole	Clarithromycin	Amoxicillin
Amsterdam, Netherlands	100	33.0	5.0	0.0
Athens, Greece	59	44.1	10.2	1.7
Berlin, Germany	47	40.4	8.3	0.0
Bochum, Germany	21	28.6	0.0	0.0
Bordeaux, France	48	25.0	8.8	0.0
Brussels, Belgium	86	18.9	10.5	0.0
Chieti, Italy	61	49.0	27.2	8.2
Copenhagen, Denmark	25	32.0	4.0	4.0
Dublin, Ireland	51	27.4	3.9	0.0
Freiburg, Germany	115	24.6	2.7	0.9
Frederikstad, Norway	23	21.7	0.0	0.0
Gloucester, UK	83	28.9	1.3	1.2
Helsinki, Finland	73	61.6	6.7	0.0
Hoogeveen, Netherlands	77	23.4	1.3	0.0
Lausanne, Switzerland	42	38.1	16.6	0.0
Lisbon, Portugal	63	33.3	20.7	0.0
Lund, Sweden	23	38.9	5.1	0.0
Madrid, Spain	78	37.2	15.2	0.0
Nancy, France	22	19.7	4.7	0.0
Yvoir, Belgium	81	25.6	23.1	0.0
Vienna, Austria	49	44.9	23.4	0.0
Wroclaw, Poland	47	44.6	12.8	0.0
Total	1,274	33.1	9.9	0.8

L'amoxicilline est toujours sensible à HP, alors pourquoi est-il nécessaire d'avoir plusieurs thérapies ?

Specificity of therapeutic agents: MIC and PH

Quel est l'effet du pH gastrique sur l'efficacité anti-HP de l'amoxicilline ?

Quel est le coefficient de diffusion de l'amoxicilline dans la muqueuse gastrique ?

Amox 1g PO : concentration > à 0,1 mg/g = 0,0001 mg/L à 30 minutes,

Concentrations d'Amox 500 mg PO [0,00001 - 0,00032 mg/L] à 90 min

Cooreman et al
McNulty.

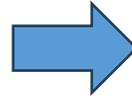


Tableau 1 / Effet du pH sur l'activité des antibiotiques vis-à-vis de *H. pylori* (adapté de Giupczynski [19]).

Antibiotiques	Valeurs des CMI ₉₀ (mg/l)		
	pH 7,5-8	pH 6-7,4	pH 5,5-5,75
Pénicilline G	0,03	0,5	0,5
Ampicilline	0,06	0,25	0,5
Céphalexine	2	16	32
Erythromycine	0,06	2	8
Clarithromycine	≤ 0,015	0,03	0,5
Azithromycine	-	0,25	2
Clindamycine	1	2	8
Ciprofloxacine	0,12	0,5	2
Ofloxacine	0,5	1	2
Témafloxacine	-	2	4
Tétracycline	0,12	0,25	0,5
Nitrofurantoïne	1	2	2
Métronidazole	2	2	2
Sous-citrate de bismuth	16	8	-

Patient specificity: CYP2C19

Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer

T Furuta¹, K Ohashi, T Kamata, M Takashima, K Kosuge, T Kawasaki, H Hanai, T Kubota, T Ishizaki,

Table 3
Intragastric pH attained by a PPI as a function of CYP2C19 genotypic status

Regimen	RM	IM	PM	References
OPZ, 20 mg, day 1	2.1	3.3	4.5	22
OPZ, 20 mg, day 1	2.3	3.3	4.1	23
OPZ, 20 mg, day 8	4.1	4.7	5.9	23
LPZ, 30 mg, day 8	4.4	4.9	5.4	24
RPZ, 20 mg, day 1	3.3	4.2	5.3	23
RPZ, 20 mg, day 8	4.8	5.0	6.0	23

IM of CYP2C19 (*1/*2 or *1/*3), PM of CYP2C19 (*2/*2, *2/*3, *3/*3), and RM of CYP2C19 (*1/*1).
Abbreviations: LPZ, lansoprazole; OPZ, omeprazole; RPZ, rabeprazole.

Dans le cadre d'un traitement par IPP, le pH gastrique varie de 2,1 à 6 en fonction de l'état génotypique de la CYP2C19 de chaque patient

Table 4
Eradication rates of *H pylori* infection by PPI-based regimens as a function of CYP2C19 genotypic status

Regimen	RM (%)	IM (%)	PM (%)	References
OPZ, 20 mg qd, + AMPC, 500 mg qid, for 2 wk	29	60	100	41
OPZ, 20 mg bid, + AMPC, 500 mg tid, for 1 wk	40	42	100	64
RPZ, 10 mg bid, + AMPC, 500 mg tid, for 2 wk	61	92	94	58
OPZ, 20 mg bid; or LPZ, 30 mg bid, + AMPC, 500 mg tid, + CAM, 200 mg tid, for 1 wk	73	92	98	45
OPZ, 20 mg bid, + AMPC, 1000 mg bid, + CAM, 500 mg bid, for 1 wk	60	84	100	65

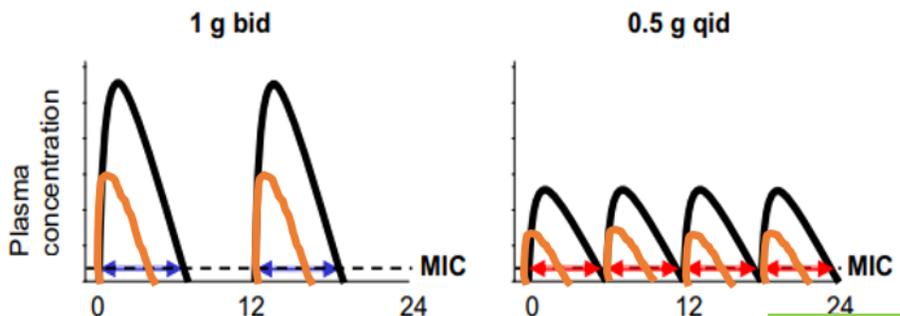
Abbreviations: AMPC, amoxicillin; CAM, clarithromycin; LPZ, lansoprazole; OPZ, omeprazole; RPZ, rabeprazole.

Pour un même schéma thérapeutique, le taux de réussite du traitement varie de 29 % à 100 % selon le statut génotypique de l'CYP2C19 du patient

Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection

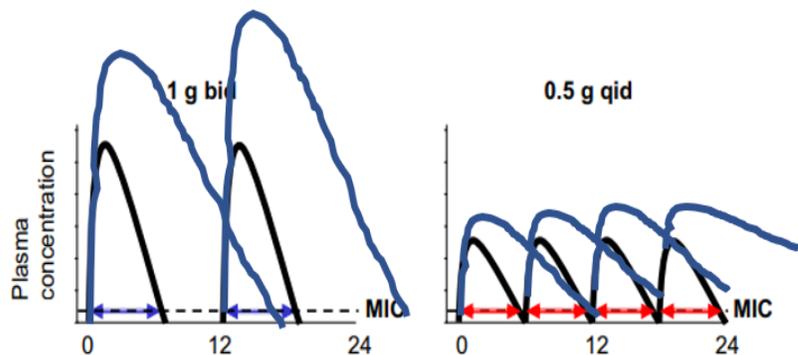
Takahisa Furuta¹, David Y Graham

Weight: 120 kg



➤ Sous-dosage
➤ Échec thérapeutique

Weight: 40 kg, FDG: 20



➤ Surdosage
➤ Toxicité neurologique, rénale

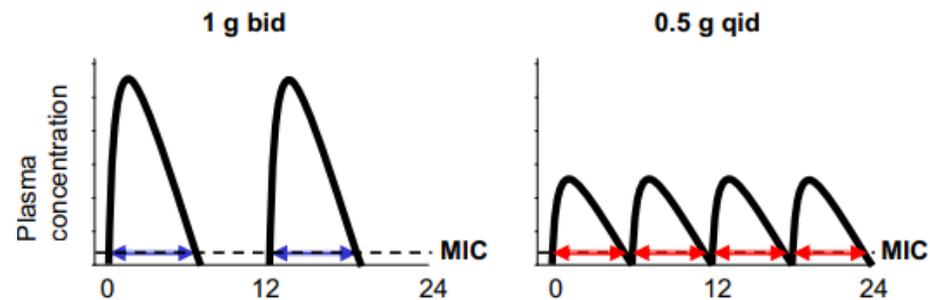


Fig. 5. The relationship between time above MIC and dosing scheme of amoxicillin. The time above MIC in the 0.5-g 4-times-daily dosing is longer than that in the 1-g twice-daily dosing.

Nécessité d'adapter le schéma posologique au poids et à la fonction rénale du patient pour atteindre les objectifs de PKPD

***Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial**

Peter Malfertheiner, Franco Bazzoli, Jean-Charles Delchier, Krzysztof Celiński, Monique Giguère, Marc Rivière, Francis Mégraud, for the Pylera Study Group

Méthode:

RCT open label

Quadruple therapy (pylera 3cp x4/D) 10 days :
omeprazole + bismuth + metronidazole + tetracycline

Vs amox 1gx2 /d +clarithromycin 500mgx2/d +
omeprazole 7 days

Results:ITT 440 patients

QT 80% (174/218) vs amox clary 55%(123/222)

Conclusion: supériority of Pyléra vs amox clari

Les biais sont nombreux :

1/ Le traitement propabiliste par Amox clari a été administré dans des pays présentant plus de 30% de résistance et donc un taux d'échec attendu de plus de 30%

2/La durée est de 10 vs 7 jours

3/ Le QT est « optimisé » car il est pratiqué 4 fois par jour, contrairement à la bithérapie d'amox clari

Alors, que diriez-vous d'une monothérapie à l'amoxicilline « optimisée » ?

The prospective multiple-centre randomized controlled clinical study of high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy for *H. pylori* infection in Sichuan areas

Cheng Shen^a, Changping Li^a, Muhan Lv^a, Xiaosong Dai^b, Caiping Gao^b, Liangping Li^b, Qin Zhang^c,

esomeprazole 20 mg x 4/j + amoxicilline 750 mg x 4 /j 14 j

Vs

bismuth QT

Eradication rate of *H. pylori*.

Analysis method	Dual therapy group	Quadruple therapy group	<i>p</i> Value
ITT	88.31% (438/496) (85.6–93.2%)	85.26% (405/475) (84.1–91.7%)	.158
mITT	88.66% (438/494) (86.3–93.8%)	85.44% (405/474) (84.5–91.9%)	.186
PP	91.63% (438/478) (87.4–95.1%)	90.60% (405/447) (86.6–94.2%)	.116

- Non-infériorité
- Moins d'effets secondaires

High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis

ZHU Ther Adv Gastroenterol 2020,

Yang-Jie Zhu*, Yi Zhang*, Ting-Yi Wang, Jing-Tao Zhao, Zhe Zhao, Jian-Ru Zhu and Chun-Hui Lan 

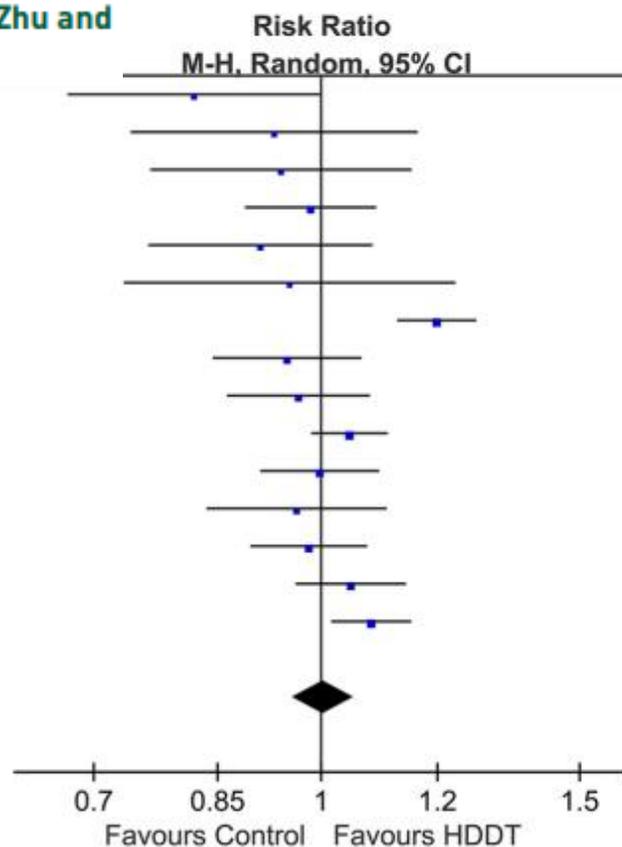
Schwartz 1998	42	60	47	55	3.9%	0.82 [0.67, 1.00]
Miehlke 2003	31	41	35	43	3.3%	0.93 [0.74, 1.16]
Miehlke 2006	50	72	54	73	3.7%	0.94 [0.76, 1.15]
Shirai 2007	60	66	61	66	7.6%	0.98 [0.89, 1.09]
Kim 2012	70	104	77	104	4.6%	0.91 [0.76, 1.08]
Kazunari 2013	38	70	77	135	2.6%	0.95 [0.73, 1.23]
Yang 2015	193	206	322	412	9.8%	1.20 [1.13, 1.28]
Hu 2017	139	174	75	89	6.9%	0.95 [0.84, 1.07]
Sapmaz 2017	83	98	86	98	7.2%	0.97 [0.86, 1.08]
Hu 2017 Abstract	161	170	154	170	9.9%	1.05 [0.98, 1.11]
Leow 2018 Abstract	63	68	65	70	8.1%	1.00 [0.91, 1.10]
Gao 2018	58	70	62	72	5.8%	0.96 [0.84, 1.11]
Yang 2019	102	116	104	116	8.2%	0.98 [0.90, 1.07]
Tai 2019	110	120	105	120	8.5%	1.05 [0.96, 1.14]
Song 2019 Abstract	331	380	306	380	9.8%	1.08 [1.02, 1.15]

Total (95% CI) 1815 2003 100.0% 1.00 [0.96, 1.05]

Total events 1531 1630

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 41.38, df = 14 (P = 0.0002); I² = 66%

Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.87)



- 15 essais avec 3818 patients
- Le taux d'éradication du HDDT = autres dispositifs

Figure 2. Forest plot of efficacy of HDDT versus control regimens. CI, confidence interval; HDDT, high dose dual therapy; M-H, medium to high.

Helicobacter pylori chez l'adulte

Validée par le Collège le 15 juillet 2021

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de traiter efficacement les patients tout en diminuant les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques.

Le choix de l'antibiotique, la dose, la posologie, la modalité d'administration et **la durée** sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

- Démonstration de la présence de l'infection à *Helicobacter pylori* avant tout traitement d'éradication.
- Étude de la sensibilité de la souche d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques (gastroscopie + biopsie + examen bactériologique).

Souche d'*Helicobacter pylori* sensible à la clarithromycine :

- Trithérapie pendant **10 jours** :
 - IPP¹ : une dose matin et soir + amoxicilline : 50 mg/kg/j en 3 à 4 prises² + clarithromycine : 500 mg matin et soir

Souche d'*Helicobacter pylori* résistante à la clarithromycine :

Souche sensible à la lévofloxacine	Souche résistante à la lévofloxacine
Trithérapie pendant 10 jours <ul style="list-style-type: none">- IPP¹ : une dose matin et soir- amoxicilline : 50 mg/kg/j en 3 ou 4 prises par jour²- lévofloxacine : 500 mg 1 fois par jour	Quadrithérapie pendant 10 jours avec bismuth <ul style="list-style-type: none">- oméprazole : 20 mg matin et soir- Pylera® (sous-citrate de bismuth 140 mg + métro-nidazole 125 mg + tétracycline 125 mg) : 3 gélules 4 fois par jour

Simplified *Helicobacter pylori* therapy for patients with penicillin allergy: a randomised controlled trial of vonoprazan-tetracycline dual therapy

GAO GUT 2024

Objectif: bithérapie vonoprazan et tétracycline (VT) comme traitement de première intention de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients allergiques à la pénicilline.

Méthode: RCT infection à *H. pylori* et d'une allergie à la pénicilline, randomisés ouvert 1:1 bithérapie par VT (vonoprazan 20 mg deux fois par jour + tétracycline 500 mg trois fois par jour) soit une quadruple thérapie au bismuth (BQT ; lansoprazole 30 mg deux fois par jour + bismuth colloïdal 150 mg trois fois par jour + tétracycline 500 mg trois fois par jour + métronidazole 400 mg trois fois par jour) pendant 14 Jours.

Le critère de jugement principal: non-infériorité des taux d'éradication dans le groupe double VT par rapport au groupe BQT.

Les critères de jugement secondaires : effets indésirables.

Résultats : 300 patients ont été randomisés. Les taux d'éradication dans le groupe VT et le groupe BQT : 92,0 % (138/150, IC à 95 % 86,1 % à 95,6 %) et 89,3 % (134/150, IC à 95 % 83,0 % à 93,6 %) dans l'analyse en intention de traiter (différence 2,7 % ; IC à 95 % -4,6 % à 10,0 % ; non-infériorité $p = 0,000$) ; 94,5 % (138/146, IC à 95 % : 89,1 % à 97,4 %) et 93,1 % (134/144, IC à 95 % : 87,3 % à 96,4 %) dans l'analyse par protocole (différence 2,6 % ; IC à 95 % : -2,9 % à 8,3 % ; non-infériorité $p = 0,000$). Les effets indésirables liés au traitement étaient significativement plus faibles dans le groupe TV (14,0 % vs 48,0 %, $p = 0,000$), avec moins d'interruptions de traitement dues aux effets indésirables (2,0 % vs 8,7 %, $p = 0,010$).

Conclusion: La bithérapie VT a démontré son efficacité et sa sécurité en tant que traitement de première intention de l'infection à *H. pylori* dans la population allergique à la pénicilline, avec une efficacité comparable et une incidence plus faible de TEAE par rapport au BQT traditionnel.

Perspectives

- Traitement « personnalisé » systématique
- HDDT ou la fin du traitement personnalisé

Choix des modalités de l'antibiothérapie

Pour une antibiothérapie de qualité, il faut répondre aux 10 questions :

1. Faut - il prescrire une antibiothérapie ? (**bon diagnostic**)
 2. Faut - il faire un prélèvement bactériologique préalable ? Si oui a-t-il été fait ?
 3. Quel antibiotique choisir ? (**site infectieux, bactérie, terrain**)
 4. Faut - il utiliser un seul antibiotique ou une association?
 5. Mon choix a t-il le plus faible impact écologique possible?
 6. Le recours à la chirurgie, à un drainage est - il nécessaire ?
 7. Quelle posologie prescrire ?
 8. Quelle voie d'administration choisir ?
 9. Quel rythme d'administration choisir ?
 10. Quelle durée de traitement ?
- } **respect du PK/PD**

Réévaluer l'antibiothérapie à 48-72h, puis tous les jours

Justification de la voie d'administration

	IV	PO
Observance du traitement	++ sauf patient dément	+/-
Disponibilité des antibiotiques large spectres	+++	--
Disponibilité des antibiotiques à forte pénétration tissulaire	+++	+++
Impact sur le microbiote /antibiorésistance	?	?
Prise orale impossible	++	--
Prise IV impossible	--	++
Optimisation PKPD	+++	+/-
Coûts des molécules	--	+++
Charge en soins	--	+++
Iatrogénie	Inf de KT	Troubles digestifs
Efficacité thérapeutique	+++	+++ ?

Histoire des recommandations

 **Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)**

Table 13 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to oral streptococci and group D streptococci^a

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Strains fully susceptible to penicillin (MIC <0.125 mg/L)			
Standard treatment			
Penicillin G ^b or Amoxicillin ^d or Ceftriaxone ^e	12–18 million U/day i.v. in 6 doses 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose <i>Paediatric doses:^f</i> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses. Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose.	4 ^c 4 ^c 4 ^c	I B I B I B

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci						
Standard treatment: 4-week duration						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose <i>Paediatric doses:^g</i> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 4 4	I I I	B B B	6,8, 135– 139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE



European Heart Journal (2015) 36, 3075–3123
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

ESC GUIDELINES

 **2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis**

Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Diapositives à partir des
recommandations pour la pratique clinique
HAS Mars 2014

Traitement médical (3) Antibiothérapie documentée

	Traitement initial	Relais oral exclusif
Staphylocoques multisensibles		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou Cloxacilline IV, 1,5 g/4H OU Céfazoline IV, 1g/6H	Ofloxacine, 200m g X 2/j ET Rifampicine, 900 mg, une fois/j
Poids >_70 kg	Oxacilline ou Cloxacilline IV, 2 g/4H OU Céfazoline IV, 2g/8H	Ofloxacine, 200m g X 3/j ET Rifampicine, 600 mg x 2/j
Entérobactéries sensibles		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime IV, 2g/8H OU Ceftriaxone IV, 2g/24H	Ofloxacine, 200m g X 2/j OU Ciprofloxacine, 500 mg X 2/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime IV, 9 à 12 g/j en 3 à 6 fois OU Ceftriaxone IV, 1,5 à 2 g/12H	Ofloxacine, 200m g X 3/j OU Ciprofloxacine, 750 mg X 2/j
Streptocoques (mais pas entérocoques)		
Poids ≤ 70 kg	Amoxicilline IV, 1,5 g/4H OU Ceftriaxone IV, 2g/24H	Clindamycine 600 mg X 3/j OU Amoxicilline 2 g X 3/j
Poids >_70 kg	Amoxicilline IV, 2 g/4H OU Ceftriaxone IV, 1,5 à 2 g/12H	Clindamycine 600 mg X 4/j OU Amoxicilline 3 g X 3/j



Prise en charge infectiologique des infections de dispositif électronique cardiaque implantable (DECI)

Synthèse et prise de position commune
de la SPILF et de la SFC à propos du Consensus
2017 de la Heart Rythm Society (HRS)

2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. Chapitre 8, p 519-527
doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001

Antibiothérapie documentée sur antibiogramme



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaines)	Commentaires
Bactériémie sans endocardite, après ablation complète du matériel			
<i>Streptococcus spp</i>			
Amoxicilline	100 mg/kg/j en 4 perfusion par jour	2	si poids > 100kg: Clindamycine 600 mgx4/j
<i>Streptococcus spp et allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique</i>			
Ceftriaxone ou Cefotaxime	2g/j IV 100 mg/kg/j	2	
<i>Streptococcus spp et allergie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines</i>			
Vancomycine	40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00	2	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
<i>Enterococcus spp.</i>			
Amoxicilline	200 mg/kg/j en 6 injections ou en perfusion continue	2	
<i>Enterococcus spp. Résistant à l'amoxicilline ou allergique</i>			
Vancomycine	40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL	2	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)

Surviving sepsis campaign

2021

Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimizing dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties.

Best practice statement.

2019

R2.2. We suggest targeting a free plasma beta-lactam concentration between four and eight times the MIC of the causative bacteria for 100% of the dosing interval ($fT \geq 4-8 \times MIC = 100\%$) to maximize bacteriological and clinical response in critical care patients.

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels
de la SPILF
Le 3 juillet 2019

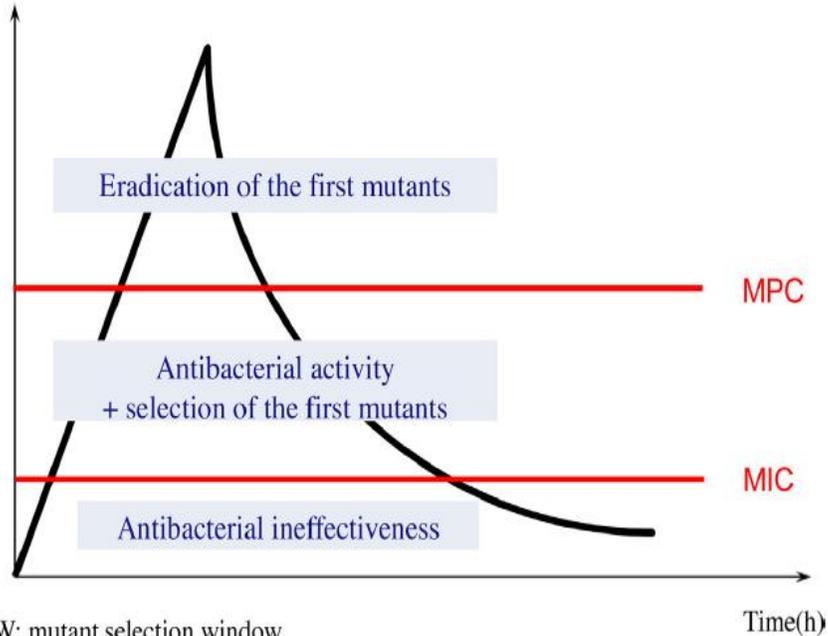
β-lactamines alternatives aux carbapénèmes (2)



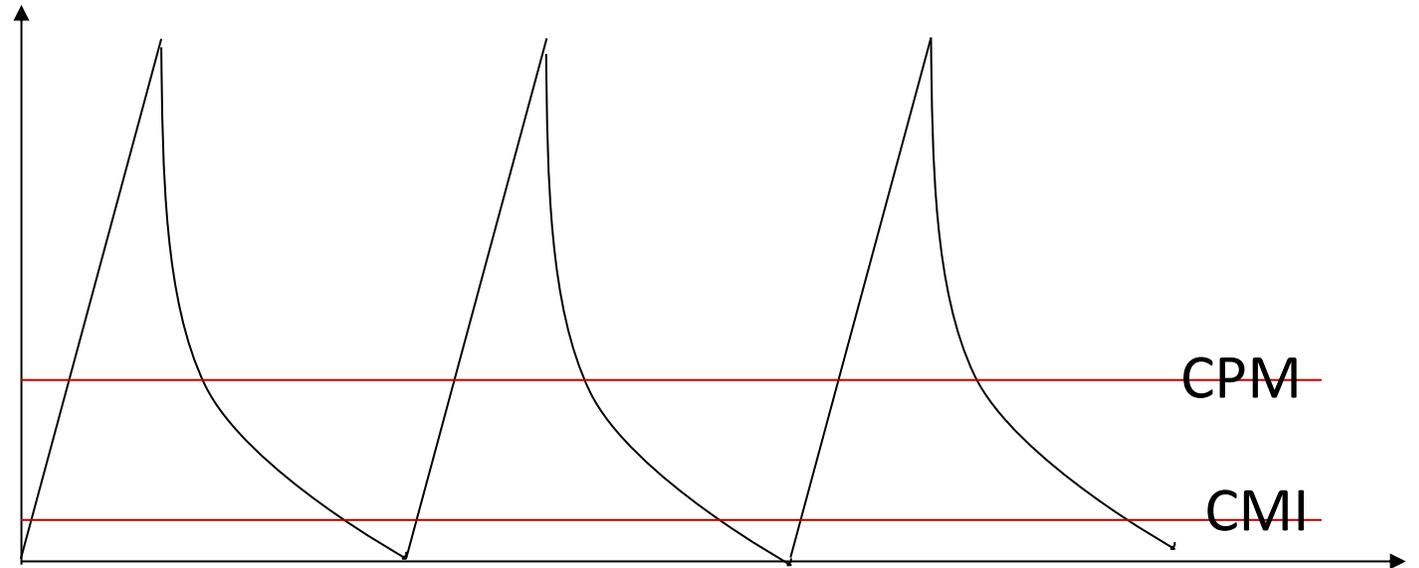
β-lactamine	Indications	Posologie, modalités*
Céfépime	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Posologie 4 à 6 g/j (si fonction rénale normale) sous surveillance neurologique
Pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue après une première dose de 4 g sur 30 minutes Posologie élevée (16 g/j si fonction rénale normale et poids > 60 kg)
Témocilline	Infections urinaires Autres infections : avis spécialisé	Posologie 4 à 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
Céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge de 2 g
Amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples à <i>E. coli</i> BLSE sans signe de gravité (concentration critique systémique)	Traitement initial en perfusion : 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour Relais oral : 1 gramme d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

* Les modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (hôpital et ambulatoire) sont proposées en annexe 4 de l'argumentaire scientifique.

Optimisation PK/PD et CMI élevées



MSW: mutant selection window
MIC: minimal inhibitory concentration
MPC: mutant prevention concentration

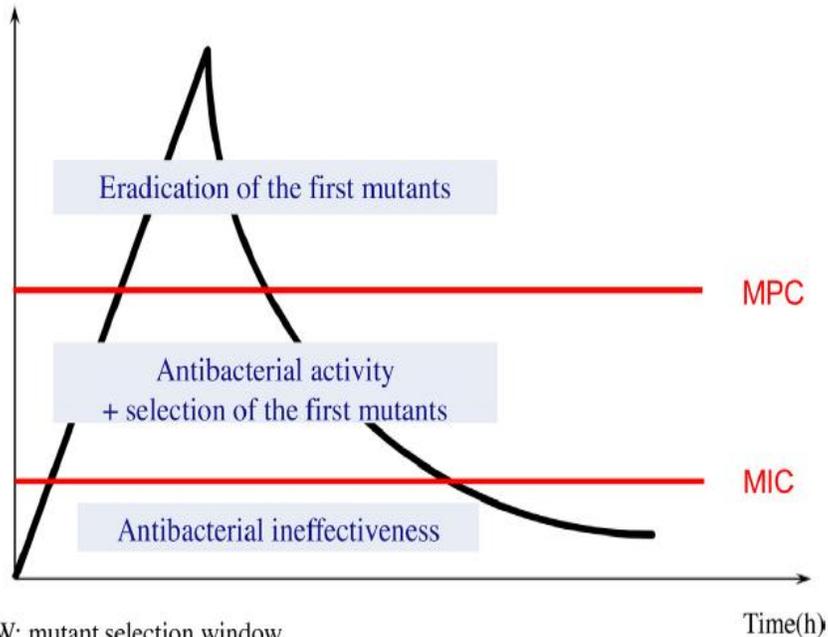


IUM à Coli sauvage
Temocilline 2g x 3 par
jour IVL

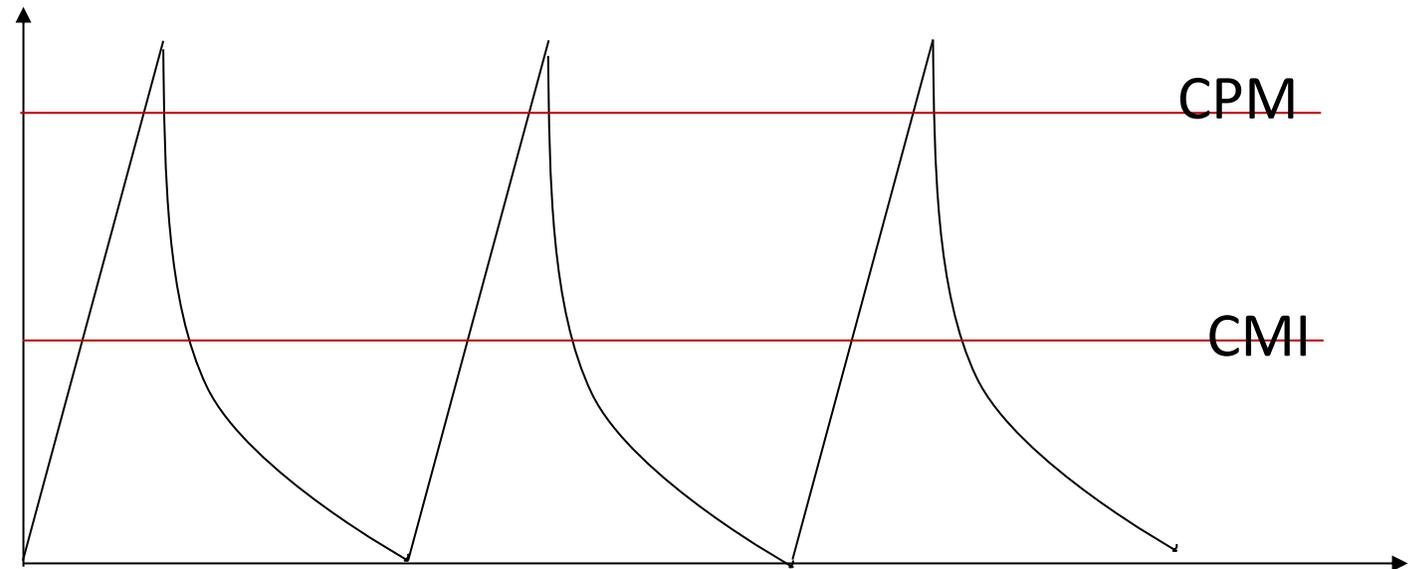
Laterre JAC 2015

Pénicillines	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	
<p>Les <i>Enterobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une souche productrice de BLSE, il y a lieu de déterminer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection urinaire.</p> <p>Les souches catégorisées « résistantes » à la ticarcilline doivent être catégorisées « résistantes » à la pipéracilline.</p> <p>Pour <i>Proteus mirabilis</i>, les souches catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline (ou à l'ampicilline) doivent être catégorisées « résistantes » à la ticarcilline et à la pipéracilline.</p>								
Ampicilline	8 ¹	8 ¹		10	14 ^{A,B}	14 ^{A,B}		<p>1/A. La catégorisation de l'amoxicilline peut être déduite de celle de l'ampicilline. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline.</p> <p>2. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.</p> <p>3. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.</p> <p>4. La méthode de référence pour déterminer la CMI du mécillinam est la dilution en milieu gélosé.</p> <p>B. Une double zone d'inhibition peut être observée avec certains lots de MH : ignorer cette zone de croissance interne et mesurer le diamètre de la zone d'inhibition au niveau de la bordure externe (voir photos en fin de chapitre).</p> <p>C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition.</p>
Amoxicilline	8 ¹	8 ¹		20	19 ^{A,B}	19 ^{A,B}		
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ²	8 ²		20-10	19 ^B	19 ^B	19-20	
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 ²	32 ²		20-10	16 ^B	16 ^B		
Ticarcilline (dépistage)	8	8		75	23	23		
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ²	16 ²		75-10	23	20		
Pipéracilline	8	8		30	20	20		
Pipéracilline-tazobactam	8 ³	8 ³	16	30-6	20	20	19	
Témocilline (infections urinaires sans signes de gravité)	8	16		30	20 ^C	17 ^C		
Témocilline (autres infections), <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>) et <i>P. mirabilis</i>	0,001	16		30	50 ^C	17 ^C		
Mécillinam per os (cystites), <i>E. coli</i>, <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8 ⁴	8 ⁴		10	15 ^C	15 ^C		

Optimisation PK/PD et CMI élevées



MSW: mutant selection window
MIC: minimal inhibitory concentration
MPC: mutant prevention concentration

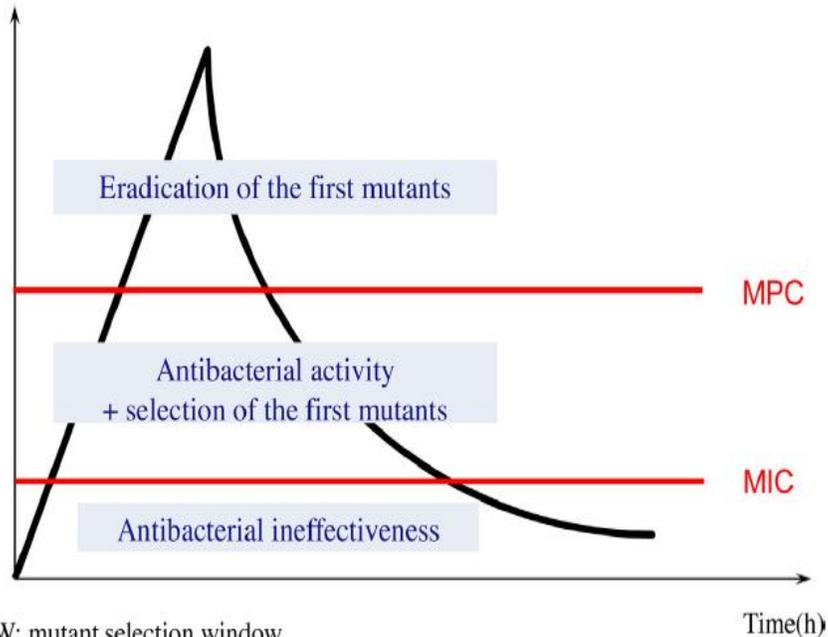


IUM à Coli BLSE

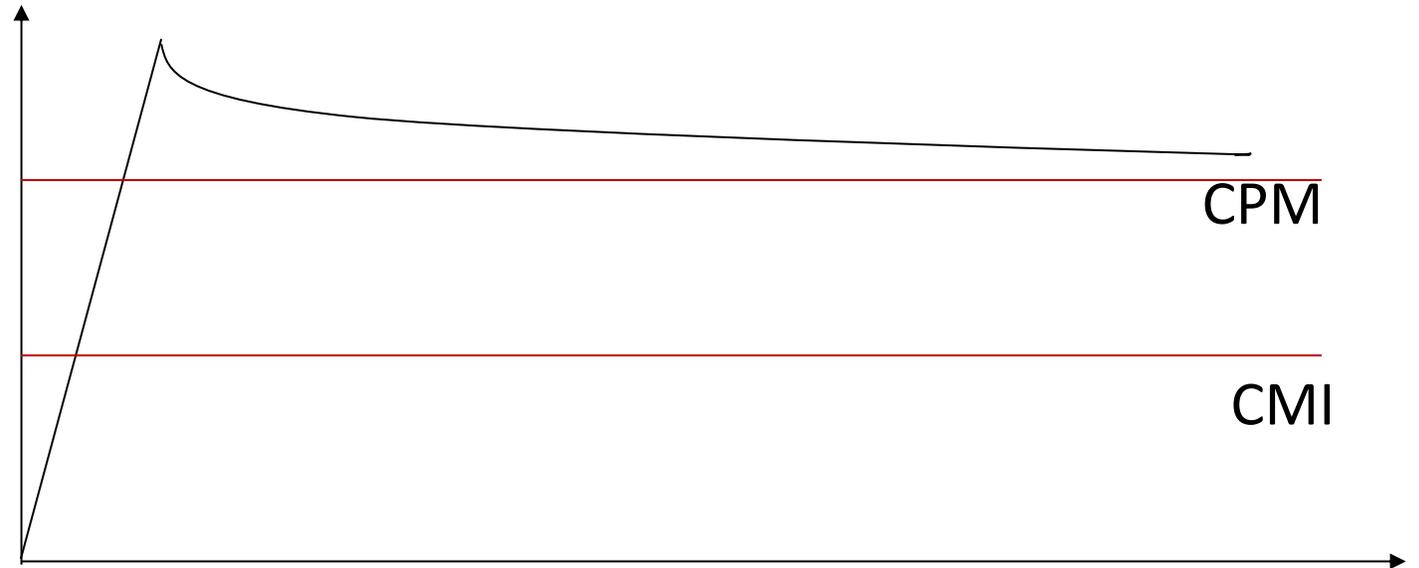
Temocilline 2g x 3 par jour IVL

- Risque d'échec thérapeutique
- Risque d'émergence de mutants

Optimisation PK/PD et CMI élevées



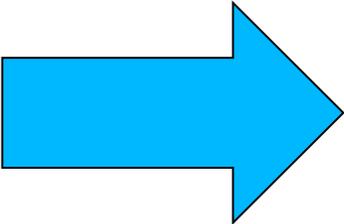
MSW: mutant selection window
MIC: minimal inhibitory concentration
MPC: mutant prevention concentration



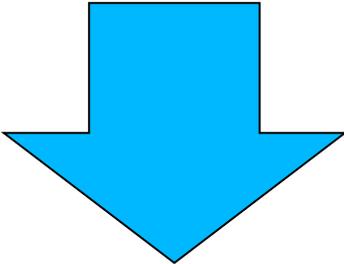
IUM à Coli BLSE

Temocilline 6 en perfusion continue
par diffuseur 6 g dans 240 ml/24H00
après dune dose de charge

Antibiotic administration and antibiotic stewardship



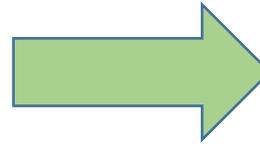
Epargner les molécules à fort impact écologique en optimisant l'utilisation d'antibiotiques à moindre impact écologique

- 
- Réduire le risque d'échec du traitement
 - Réduire l'émergence de résistances sous traitement
 - Réduire la pression de sélection sur la flore commensale

Antibiothérapie alternative aux carbapénèmes dans le traitement des infections à entérobactéries sécrétant de la bêtalactamase à spectre étendu (EBLSE) : étude de cohorte rétrospective.

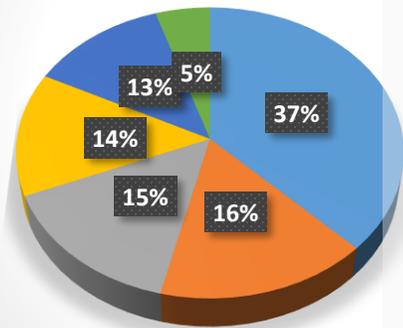
Leonor Zanardo¹, Matta Matta¹, Coralie Noel¹, Eléonore Mourre¹, Louis Gounelle¹, Bahar Guludzade¹, Maxence Rouyer¹, Ekaterina Chakvetadze¹, Astrid DepontFarcy¹, Sylvain Diamantis¹
1. Centre Hospitalier de Melun, GHSIF

1272 ESBL Samples > 223 acute infections



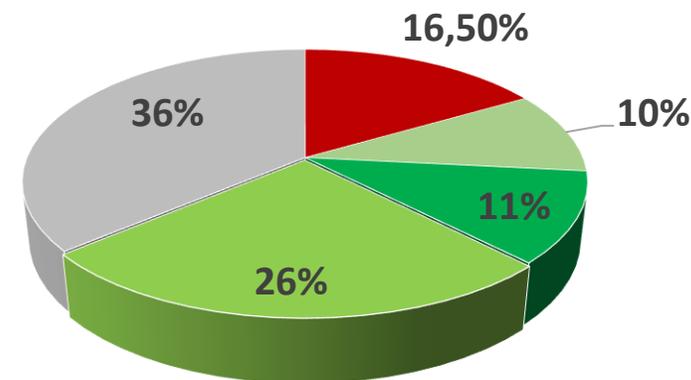
Carbapéném sparing antibiotics: 167 (75%)

Carbapénems sparing antibiotics



- céfoxitin
- cotrimoxazole
- pip-taz
- témocillin
- Coamoxiclav
- Fluoroquinolon

ESBL UTI treatment



- Carbapenem
- Tazocollin
- Temocillin
- Cefoxitine
- Other

La stratégie d'épargne des carbapénèmes est possible dans 75% des cas et réduit la pression de sélection sur la flore commensale

L'optimisation PK/PD en pratique clinique

Définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

Personnaliser les modalités
d'administration des ATB dans le but
d'atteindre ces objectifs **pour optimiser**
l'efficacité



Peu importe le mode d'administration : il faut que le dosage soit dans l'objectif

Comment calculer l'objectif de concentration au plateau ?

$$[C] = C_d \times CMI \times F$$

C= concentration sérique de l'antibiotique : mesuré par dosage sérique

C_d= coefficient de diffusion : défini selon chaque couple organe/antibiotique

CMI= Concentration minimale inhibitrice : définie par E test ou dilution

F= facteur : 4 à 5 selon la gravité

Amoxicilline

Quel objectif de concentration sérique d'amoxicilline pour traiter une ostéoarthrite du pied diabétique à streptocoque dont la CMI = 0,125 ?

- 1
- 2
- 5
- 10
- 20

Amoxicilline

Quel objectif de concentration sérique d'amoxicilline pour traiter une ostéoarthrite du pied diabétique+ AOMI native à streptocoque dont la CMI = 0,125 ?

- 1
- 2
- **5**
- 10
- 20

$$[C] = C_d \times CMI \times F$$

C_d = coefficient de diffusion : 10

CMI = Concentration minimal inhibitrice : 0,125

F = facteur : 4

$$10 \times 0,125 \times 4 = 5$$

Review

Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review


 Abrar K. Thabit^a, Dania F. Fatani, Maryam S. Bamakhrama, Ola A. Barnawi, Lana O. Basudan, Shahad F. Alhejaili

^aPharmacy Practice Department, Faculty of Pharmacy, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia

Table 1

 Antibiotic penetration into bone and joint tissues and MIC₉₀ of common bone and joint infections pathogens.

Antibiotic	Average cancellous bone concentration, µg/mL	Average cortical bone concentration, µg/mL	Average joint concentration, µg/mL	MIC ₉₀ (Jones et al., 2017; Pfaller et al., 2018) (Susceptibility Breakpoint (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018)), µg/mL							
					<i>S. aureus</i>	CoNS	Enterococci	BHS	VGS	Enterobacteriaceae	<i>P. aeruginosa</i>
Penicillin G	Undetectable		NA	NA (≤0.12)	NA (≤0.12)	≤0.06 (≤8)	NA (≤0.12)	1 (≤0.12)	NA	NA	NA
Amoxicillin/clavulanate	27.8/2.5	37.4/3.6	NA	NA	NA	2–8 (≤8) ^a	NA	NA	NA (≤8/4)	NA	NA (≤4/2)
Oxacillin	NA	4	3.4	>2 (≤2)	>2 (≤0.25)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cloxacillin	NA	3.8 ^b	0.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dicloxacillin	NA	3.8 ^b	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Flucloxacillin	89.5	Detectable	NA	0.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Piperacillin/tazobactam	40.5/detectable	35.5/detectable	69.9/7.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤16/4)	NA (≤16/4)	NA (≤32/4)
Cefazolin	75.4	Detectable	112.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤2)	NA	NA
Cephalexin	4.2 ^b		15.8	12.5	12.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cefadroxil	5.1		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	10.7		NA	NA	NA	0.12	NA	1 (≤1)	NA (≤1)	NA	NA
Ceftazidime	32.1 ^b		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤4)	NA (≤8)	NA
Cefepime	99.8	67.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤1)	NA (≤2)	NA (≤8)	NA
Imipenem	NA		13.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤1)	NA (≤2)	NA (≤4)
Meropenem	10.6 ^b		12.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤1)	NA (≤2)	NA (≤4)

Comment atteindre les objectifs de concentration ?



Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité

Abx BMI a été réalisée par ANTILOGARDC® avec le soutien scientifique et financier de la SPLU

Votre patient

Sexe
Homme

Poids (en KG)
[input type="text"]

Taille (en cm)
[input type="text"]

Votre prescription

Antibiotiques [input type="text"]

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

[input type="text"] [input type="text"]

Recommandation en fonction du BMI de votre patient(e)

<https://sitegpr.com/fr/il-SiteGPR>

Infectious diseases now 55 (2025) 105018



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Infectious Diseases Now

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/infectious-diseases-now



Guidelines

Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion



Quand on ne connaît pas la CMI

MIC cefepim EUCAST ECOFF

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF	Confidence interval
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	3	5	2	21	83	237	1718	3331	1705	1705	1339	618	217	157	82	132	18	11355	8	8 - 32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	61	9	0	0	0	0	0	0	0	2	83	ID	

Break point CASFM UECAST Pseudomonas

Céphalosporines et monobactames	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	
Céfépime	0,001	8		30	50	21		1/A. Le disque de céfidérocol peut être utilisé comme test de dépitae. mais uniquement pour la détection de souches sensibles :

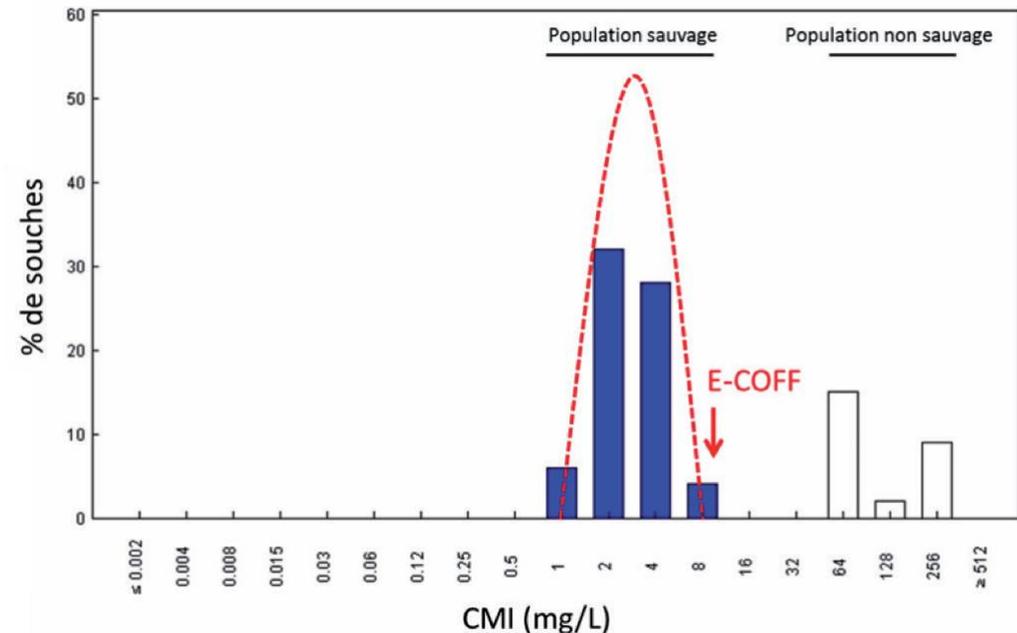
Il est recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien les résultats (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) des associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte posologie » à la ceftazidime.

Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines β-lactamases à spectre étendu (BLSE).

La Concentration Critique Epidémiologique ou ECOFF ou cut-off épidémiologique

L'ECOFF correspond pour un couple antibiotique/ espèce, à la concentration qui sépare la population sauvage de celle exprimant phénotypiquement un mécanisme de résistance (dite non sauvage) : elle est établie par l'EUCAST sur la base des répartitions des CMI d'un antibiotique vis-à-vis d'un grand nombre de souches sauvages d'une espèce donnée

est fixé visuellement par analyse de la distribution des CMI (valeur la plus élevée de la population sauvage) ou par approche statistique à l'aide du programme ECOFFinder (www.eucast.org) : elle correspond dans la plupart des cas à la valeur de CMI qui comprend 99 % des souches de la population sauvage. Il est essentiel à la détermination des concentrations critiques cliniques (avec les données PK/PD et cliniques).



73 390 souches testées

Pénicillines	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	
<p>Les <i>Enterobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une souche productrice de BLSE, il y a lieu de déterminer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection urinaire.</p> <p>Les souches catégorisées « résistantes » à la ticarcilline doivent être catégorisées « résistantes » à la pipéracilline.</p> <p>Pour <i>Proteus mirabilis</i>, les souches catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline (ou à l'ampicilline) doivent être catégorisées « résistantes » à la ticarcilline et à la pipéracilline.</p>								
Ampicilline	8 ¹	8 ¹		10	14 ^{A,B}	14 ^{A,B}		<p>1/A. La catégorisation de l'amoxicilline peut être déduite de celle de l'ampicilline. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline.</p> <p>2. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.</p> <p>3. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.</p> <p>4. La méthode de référence pour déterminer la CMI du mécillinam est la dilution en milieu gélosé.</p> <p>B. Une double zone d'inhibition peut être observée avec certains lots de MH : ignorer cette zone de croissance interne et mesurer le diamètre de la zone d'inhibition au niveau de la bordure externe (voir photos en fin de chapitre).</p> <p>C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition.</p>
Amoxicilline	8 ¹	8 ¹		20	19 ^{A,B}	19 ^{A,B}		
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ²	8 ²		20-10	19 ^B	19 ^B	19-20	
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 ²	32 ²		20-10	16 ^B	16 ^B		
Ticarcilline (dépistage)	8	8		75	23	23		
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ²	16 ²		75-10	23	20		
Pipéracilline	8	8		30	20	20		
Pipéracilline-tazobactam	8 ³	8 ³	16	30-6	20	20	19	
Témocilline (infections urinaires sans signes de gravité)	8	16		30	20 ^C	17 ^C		
Témocilline (autres infections), <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>) et <i>P. mirabilis</i>	0,001	16		30	50 ^C	17 ^C		
Mécillinam per os (cystites), <i>E. coli</i>, <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8 ⁴	8 ⁴		10	15 ^C	15 ^C		

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF	Confidence interval
Amikacin	0	0	0	2	1	0	1	28	329	4723	15660	6316	1134	191	56	36	4	5	45	21	28531	8	4 - 8
Amoxicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	9	94	735	1614	511	24	6	718	611	53	275	19	4650	8	8 - 16
Amoxicillin-clavulanic acid (fixed)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	419	2121	3316	1786	997	501	313	230	389	65	3	10137	(8)	2 - 64
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	6	21	152	5308	30179	28801	4002	749	16843	11012	1527	6687	196	53	105483	8	4 - 16
Ampicillin-sulbactam (fixed)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	20	12	1	0	2	3	3	7	0	0	1	50	ID	
Ampicillin-sulbactam (ratio)	0	0	0	0	0	0	6	11	71	393	2935	1949	744	1998	1605	1085	0	0	0	2	10797	ID	
Azithromycin	0	0	0	0	0	0	0	3	36	269	2762	6548	907	31	28	0	0	0	0	3	10584	(16)	4 - 16
Doxycycline	0	0	0	0	0	0	14	38	393	1923	1650	432	1008	1732	555	142	6	1	0	17	7894	4	4 - 8
Temocillin	0	0	0	0	0	0	2	1	18	136	490	1261	1057	395	113	52	29	79	31	31	3664	16	16 - 32



Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D., Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D., Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc., Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D., [et al.](#)

Méthodes :

- Essai multicentrique randomisé de non-infériorité,
- 400 patients EIG à strepto EF, SA, SCN stable à J10
- Critère de jugement principal : score composite de mortalité toutes causes confondues, de chirurgie cardiaque non planifiée, d'événements emboliques ou de rechute de bactériémie avec l'agent pathogène primaire, à partir du moment de la randomisation jusqu'à 6 mois après la fin du traitement antibiotique.

Résultats :

- médiane de 19 jours de traitement IV (IQ 14 - 25) vs 17 jours (IQ 14 - 25) PO (p = 0,48).
- Critère de jugement composite principal: IV :24 patients (12,1 %) vs 18 (9,0 %) PO (P=0,40), qui répondait aux critères de non-infériorité.

Conclusions des auteurs:

Chez les patients atteints d'endocardite du côté gauche du cœur qui étaient dans un état stable, le passage à un traitement antibiotique oral n'était pas inférieur à la poursuite du traitement antibiotique intraveineux.

Oral regimens recommended in the POET trial

Penicillin and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 2) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci

- 1) Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 2) Dicloxacillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

« deux antibiotiques avec une bonne biodisponibilité sont prescrits (tous deux soigneusement sélectionnés sur la base de l'identification bactérienne et des tests de sensibilité aux antimicrobiens) et que l'absorption gastro-intestinale du patient est considérée comme normale »

Enterococcus faecalis:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Amoxicillin 1 g x 4 and moxifloxacin 0.4 g x 1
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x 1

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of <1 mg/L:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x1

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of ≥ 1 mg/L:

- 1) Linezolid 0,6 g x2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Moxifloxacin 0.4 g x 1 and rifampicin 0.6 g x 2

Poso amox faible, rifamp >10 mg/kg
Absence d'adaptation au poids, DFG

Antibiothérapie PO dans POET

Applied cut-off levels for therapeutic plasma concentrations

Antibiotic	Applied cut-off levels for therapeutic plasma concentration
Rifampicin	<3 mg/L
Moxifloxacin	<2 mg/L
Linezolid	<8 mg/L
Fusidic acid	< 4 mg/L
Amoxicillin, Streptococcus spp	≤ 2 mg/L in <50% of the dosing interval
Amoxicillin, E. faecalis	≤ 8 mg/L in <50% of the dosing interval
Dicloxacillin	≤ 2 mg/L in <50% of the dosing interval
Clindamycin	<0.5 mg/L

Cible de concentration pour définir le seuil infra thérapeutique

- Méthode de calcul non précisé
- L'objectif semble faible pour l'amox et dicloxa

Attainment of Target Antibiotic Levels by Oral Treatment of Left-Sided Infective Endocarditis: A POET Substudy

[Get access >](#)

Magnus Bock, Anna Marie Theut, Johan G C van Hasselt, Hengzhuang Wang, Kurt Fuursted, Niels Høiby, Christian Johann Lerche, Nikolaj Ihlemann, Sabine Gill, Ulrik Christiansen ... [Show more](#)

Clinical Infectious Diseases, Volume 77, Issue 2, 15 July 2023, Pages 242–251,

Méthode

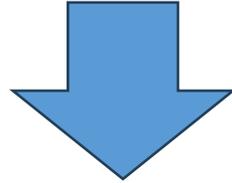
- Concentrations plasmatiques PO à J1 et J5
- Cibles PKPD :
 - $fT > CMI$ ($\geq 50\%$ pour amoxicilline et dicloxacilline),
 - $AUC_{24}/CMI \geq 100$ pour linézolide, ≥ 30 pour moxifloxacine, ≥ 950 pour rifampicine.

Objectifs PKPD remplis
Objectif peni faible

PTA (%) pour la concentration critique (J1/J5)			
	enterocoque	strepto	staph
amoxicilline	75/85	100/100	100/100
linezolide	27/54	67/84	27/54
moxifloxacine	34/49	34/49	82/83
rifampicine	ND	81/66	81/66
dicloxacilline	ND	ND	9/17

PTA (%) rapportée à la CMI des bactéries isolées (J1/J5)			
	enterocoques	strepto	staph
amoxicilline	97/100	100/100	ND
linezolide	88/90	100/92	90/100
moxifloxacine	81/79	75/81	100/100
rifampicine	ND	78/71	100/100
dicloxacilline	ND	ND	9/17

Outre le coût et les critères iatrogènes, l'efficacité de l'antibiothérapie dépend de la capacité à atteindre les objectifs de PKPD.



Pour les infections sévères documentées, quelle que soit la voie, il est nécessaire de calculer l'objectif de concentration et d'effectuer des dosages pour vérifier que la concentration sérique de l'antibiotique est dans les limites de la cible

Perfusion Sous cutanée OSCAT

- Hors AMM :uniquement si le rapport bénéfice/risque favorable
- Perfusion lente 30' : reconstitution et dilution dans 50 à 100 mL NaCl 0.9%.
- Données de la littérature solides pour :
 - Ceftriaxone (ROCEPHINE®)
 - Ertapénème (INVANZ®)
 - Teicoplanine (TARGOCID®)
- PKPD: Aplatissement du Pic et Augmentation du temps pour obtenir la Cmax:
 - En relais
 - Hors urgences

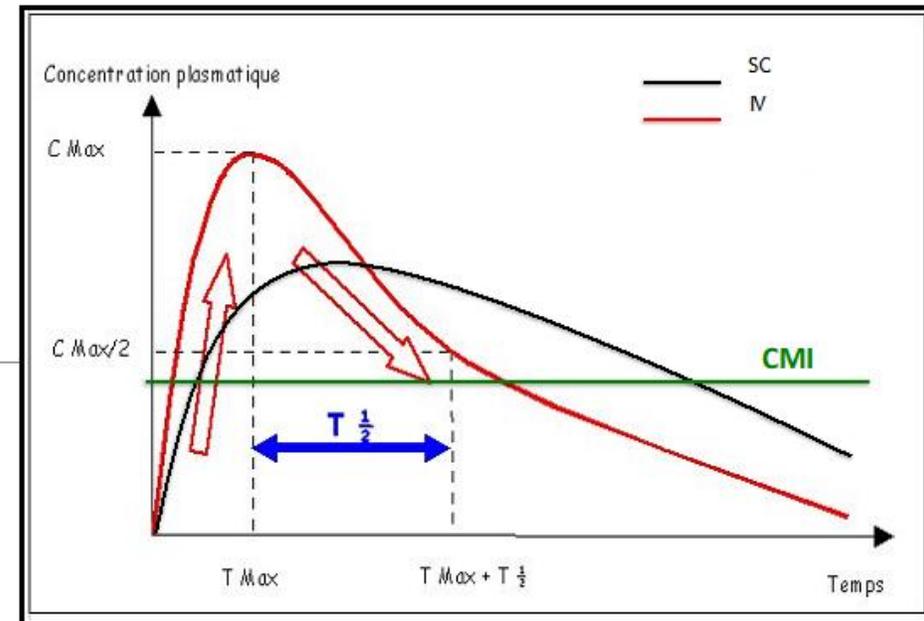
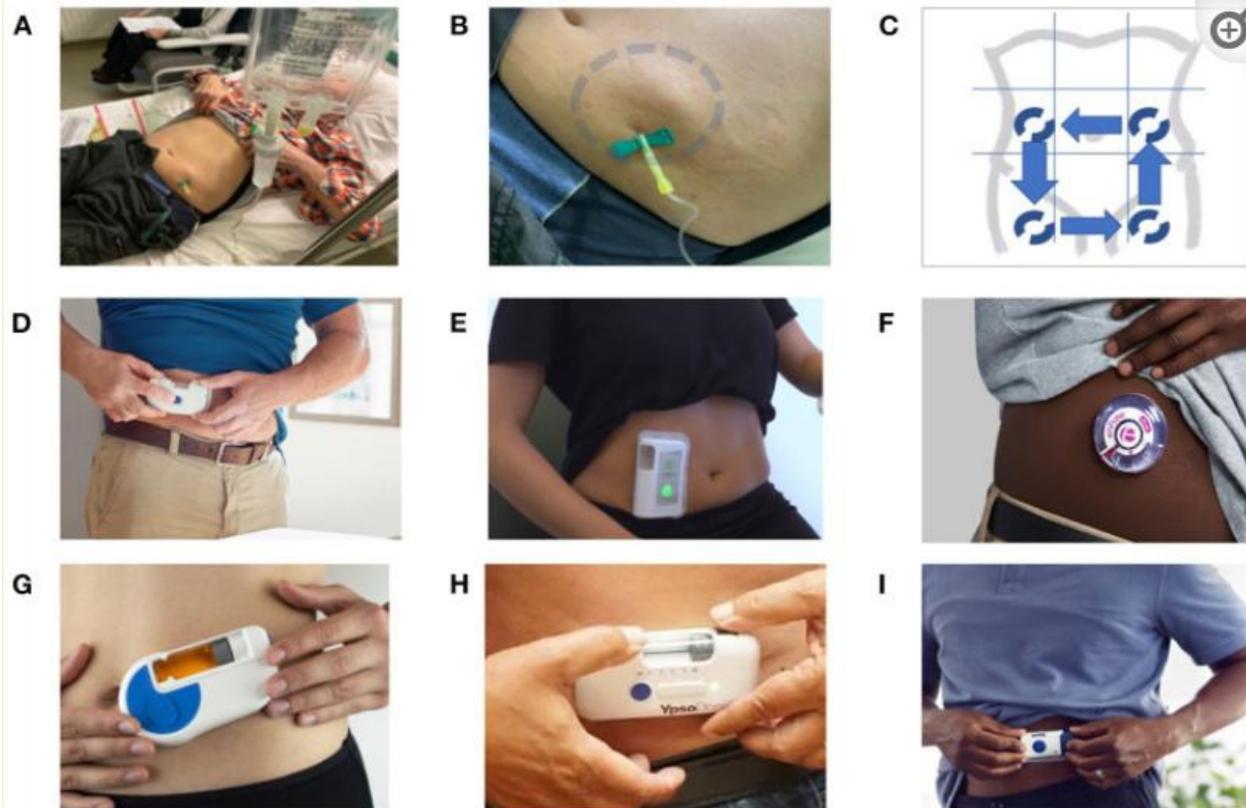


Figure 1. Evolution de la concentration plasmatique d'un antibiotique en fonction du temps et de la voie d'administration. CMI, concentration minimale inhibitrice ; IV, intraveineuse ; SC, sous cutanée

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

[Tristan Ferry](#),^{1,2,3,4,*} [Thomas P. Lodise](#),⁵ [Jason C. Gallagher](#),⁶ [Emmanuel Forestier](#),⁷ [Sylvain Goutelle](#),^{8,9}
[Vincent H. Tam](#),¹⁰ [John F. Mohr, III](#),¹¹ and [Claire Roubaud-Baudron](#)^{12,13}

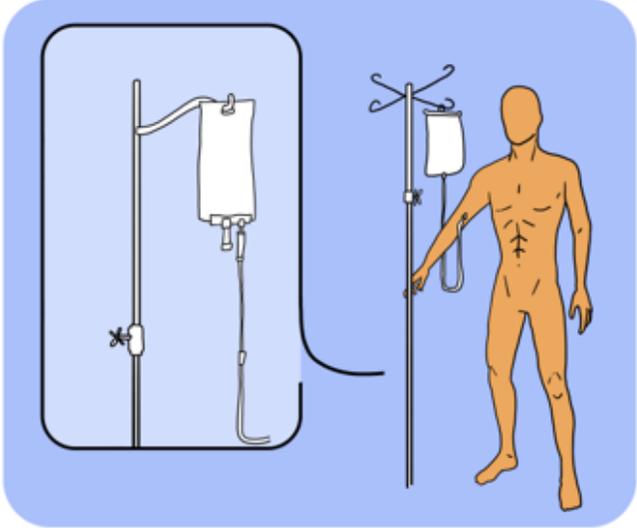
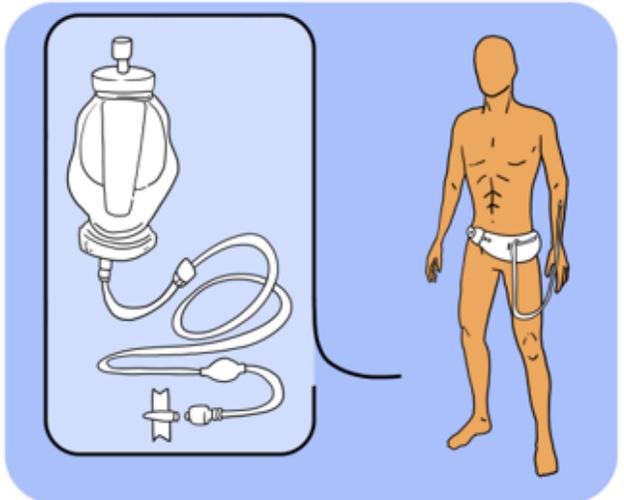
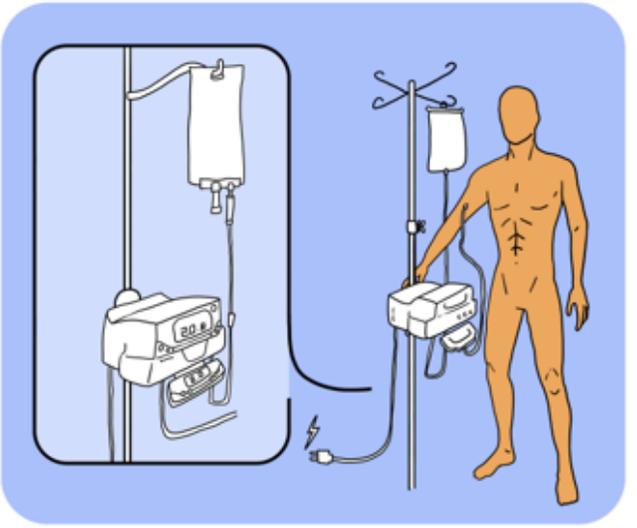


Auto infuseur SC:

- Autonomie du patient
- Optimisation PkPD
- Absence de complications des abords veineux

Dispositifs de perfusion

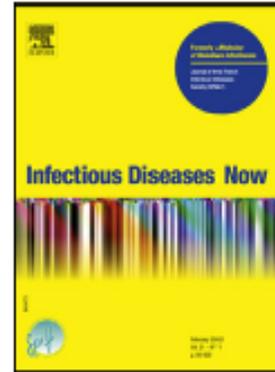
Dispositifs	Régularisation du débit	Avantages
Perfuseur par gravité	 A purple and white plastic perfuser with a drip chamber and a tube.	Bon marché Simple d'utilisation
Pousse seringue	 A syringe mounted on a mechanical pump device with a digital display.	Programmable Pression continue
Pompe volumétrique	 A white and red electronic volumetric pump with a digital display and control buttons.	Programmable Mode séquentiel Bolus possibles
Diffuseur Portable	 A clear plastic portable diffuser with a yellow cap and a tube.	Non programmable Débit continu Grands volumes (250 cc) Perfusions continues Autonomie

	Perfuseur par gravité	Pompe élastomérique	Systèmes actifs
<p>Principes de fonctionnement</p>	<p>Perfusion assurée par gravité à partir d'une poche pour perfusion placée en hauteur. Le débit est réglé à l'aide d'une molette de réglage de débit : système de compression de la tubulure comportant une chambre compte-goutte.</p>	<p>La solution de perfusion est instillée au sein d'un réservoir élastomérique qui se rétracte au fur et à mesure de la perfusion et propulse la solution. Le débit est déterminé par un régulateur ou microtubo calibré sur la tubulure.</p>	<p>Pompe volumétrique : utilisation d'une poche pour perfusion, mais débit régulé par un dispositif médical électrique réutilisable.</p> <p>Pousse seringue-électrique (PSE) : instillation de la solution de perfusion dans une seringue. Le débit est régulé par pression sur le piston par un dispositif médical électrique réutilisable.</p>
<p>Dispositifs nécessaires</p>			



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Guidelines

Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy

Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile

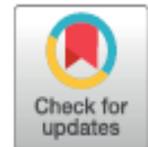
S. Diamantis^a, P. Longuet^b, P. Lesprit^c, R. Gauzit^{d,*}

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Sud Île-de-France, Melun, France

^b Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier Victor-Dupouy, Argenteuil, France

^c Unité transversale d'hygiène et d'infectiologie, service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France

^d Équipe mobile d'infectiologie, réanimation Ollier, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France



Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use.

Diamantis S, Dawudi Y, Cassard B, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R.

Infect Dis Now. 2021 Feb;51(1):39-49. doi: 10.1016/j.medmal.2020.10.019. Epub 2020 Oct 22.

PMID: 33576336

Erratum to "Diamantis S, **Longuet P**, Lesprit P, Gauzit R. Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy" Med Mal Infect. 2020 Jun 20:S0399- 077X(20)30153-0. doi: 10.1016/j.medmal.2020.06.004.

Diamantis S, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R.

Infect Dis Now. 2021 Feb;51(1):1-1. doi: 10.1016/j.medmal.2020.09.025. Epub 2020 Nov 22.

PMID: 33239257 No abstract available.

Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy.

Diamantis S, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R.

Infect Dis Now. 2021 Feb;51(1):14-38. doi: 10.1016/j.medmal.2020.06.004. Epub 2020 Jun 20.

PMID: 32574696 No abstract available.

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God.

Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, Haddad R, Vanjak D, **Diamantis S**;

Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF).

Med Mal Infect. 2016 Jul;46(5):242-68. doi: 10.1016/j.medmal.2016.01.010. Epub 2016 Apr 21.

PMID: 27112521

Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion.

Ourghanlian C, d'Huart E, Longuet P, Boisson M, Bruneel F, Cabelguenne D, Charmillon A, Dupuis A, Fillatre P, Foroni L, Germon L, Goutelle S, Lecapitaine AL, Magnan C, Roger C, Vigneron J, Wolff M, Gauzit R, **Diamantis S**; le groupe de relecture.

Infect Dis Now. 2025 Feb;55(1):105018. doi: 10.1016/j.idnow.2024.105018. Epub 2024 Dec 20.

PMID: 39710049 **Free article.** No abstract available.

Guidelines

Infectious Diseases Now 55 (2025) 105018

Table 3 (continued)

Molecule	Solvent	Maximum concentration	Infusion method	Prescribed daily dose	Device	Dilution and administration
piperacillin + tazobactam	NaCl 0.9%/G 5%	200 mg/mL	Continuous	16	Volumetric pump	16 g in 250 mL over 24 h x1/day
			Prolonged	12	Electric syringe pump	4 g in 48 mL over 3–4 h x3/day
			Prolonged	16	Electric syringe pump	4 g in 48 mL over 3–4 h x4/day
			Continuous	12	Electric syringe pump	6 g in 48 mL over 12 h x2/day
			Continuous	12	Volumetric pump	12 g in 100 mL over 24 h x1/day
			Continuous	16	Electric syringe pump	8 g in 48 mL over 12 h x2/day
temocillin	NaCl 0.9%/G 5%	125 mg/mL	Prolonged	12	Electric syringe pump	4 g in 48 mL over 3–4 h x3/day
			Prolonged	16	Electric syringe pump	4 g in 48 mL over 3–4 h x4/day
			Continuous	6	Electric syringe pump	6 g in 48 mL over 24 h x1/day

Table 4

Methods of administration for continuous infusion using elastomeric infusion pumps, for the main antibiotics.

Molecule	Solvent	Maximum concentration	Prescribed daily dose (g)	Dilution and administration	Pump volume	Pump material*	Number of times a nurse needs to visit
amoxicillin	NaCl 0.9 %	12.5 mg/mL	8	4 g in 480 mL over 12 h x2/day	320–480 mL	S	2
			10	5 g in 480 mL over 12 h x2/day	400–600 mL	S	2
			12	6 g in 480 mL over 12 h x2/day	480–600 mL	S	2
aztreonam	NaCl 0.9 %/ G 5 %	50 mg/mL	6	6 g in 120 mL over 24 h x1/day	120–150 mL	P	1
			8	8 g in 150 mL over 24 h x1/day	146–150 mL	P	1
cefazolin	NaCl 0.9 %/ G 5 %	25 mg/mL	6	3 g in 240 mL over 12 h x2/day	240–480 mL	P	2
			8	4 g in 240 mL over 12 h x2/day	320–600 mL	P	2
cefepime	NaCl 0.9 %/ G 5 %	12.5 mg/mL	4	2 g in 240 mL over 12 h x2/day	160–240 mL	S	2
			6	3 g in 240 mL over 12 h x2/day	240–250 mL	S	2
cefotaxime	NaCl 0.9 %/ G 5 %	12.5 mg/mL	8	4 g in 480 mL over 12 h x2/day	320–480 mL	S	2
			10	5 g in 480 mL over 12 h x2/day	400–480 mL	S	2
			12	6 g in 480 mL over 12 h x2/day	480–500 mL	S	2
cefoxitin	NaCl 0.9 %/ G 5 %	12.5 mg/mL	8	4 g in 480 mL over 12 h x2/day	320–480 mL	S	2
ceftazidime	NaCl 0.9 %	25 mg/mL	4	2 g in 120 mL over 12 h x2/day	80–160 mL	S	2
			6	3 g in 240 mL over 12 h x2/day	120–240 mL	S	2

Guidelines

Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use

S. Diamantis^{a,*}, Y. Dawudi^a, B. Cassard^b, P. Longuet^c, P. Lesprit^d, R. Gauzit^e

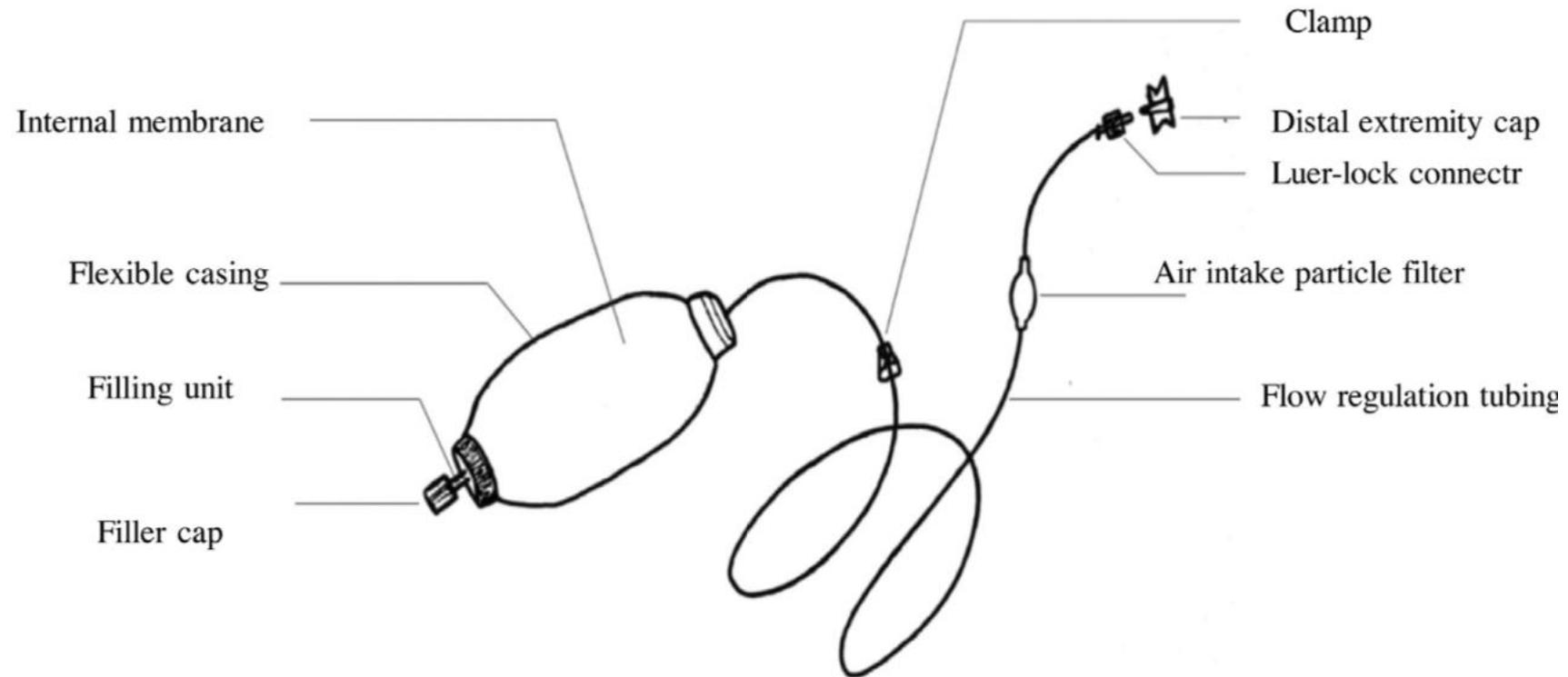


Fig. 3. Portable infusion device with elastomeric reservoir.

Diffuseurs portables



Diffuseurs Baxter portables

Viaene E. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). AAC 2002;46:2327–32.



Pompe élastomérique
de type Easypump II

Groupe de réflexion Splif en cours

Détermination des objectifs de concentration sériques

- Couple bactérie-CMI /ATB
- Situation clinique : bactériémie, IOAs, poumons, endocardite...

Recommandations ?
Calculateur ?

bactérie	site de l'infection	antibiotiques
staphylocoque	IOA	cloxacilline
		levofloxacine
		rifampicine
		clindamycine
		daptomycine
		vancomycine
		linézolide
streptocoque	endocardite	amoxicilline IV
		amoxicilline po
		gentamicine
		ceftriaxone
		vancomycine
		cotrimoxazole
enterobacterales	bactériémie	ceftriaxone
		céfépime
		lévofloxacine
		PTZ
		méropénème
		imipénème
pseudomonas aeruginosa	pneumopathie	ceftazidime
		PTZ
		ciprofloxacine

Groupe de réflexion Splif **en cours**

antibiotique	microbe	CMI	organe	gravité	Modèle PKPD	Modalités mesure C	Objectif C sérique efficacité	C Toxicité
daptomycine	<i>S. aureus</i>	1	PTH	non	exposition	Pic (+ 2h après début inj) Résiduelle	AUC/CMI \geq 666 C min > 3.5 mg/L	C min \geq 24.3 mg/L
levofloxacin	<i>S. aureus</i>	0.5	PTH	non	exposition	Pic (+ 2h après début admin) Résiduelle	AUC/CMI \geq 100 C max/CMI 10-12	C min > 5mg/L
cloxacilline	<i>S. aureus</i>	0.38 (0,125-0,5)	Osteo articulaire		Bactéricide temps dépendant	<ul style="list-style-type: none"> Concentration de la molécule libre plasmatique Plateau à l'état d'équilibre 	100% fT>4C MI	C plateau > 50mg/L

Messages-clés

Définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

Personnaliser les modalités d'administration des ATB dans le but d'atteindre ces objectifs pour

- **Maximiser l'efficacité**
- **Diminuer la toxicité avec $C < C_{\text{toxique}}$**
- **Diminuer l'émergence de la résistance avec $C > FCM$**
- **Optimiser l'usage d'ancien molécule pour l'épargne de molécule à fort impact écologique**

Référence

- [Recommandations \(infectiologie.com\)](#)
- **Diamantis, S.; Chakvetadze, C.; de Pontfarcy, A.; Matta, M. Optimizing Betalactam Clinical Response by Using a Continuous Infusion: A Comprehensive Review. *Antibiotics* 2023, 12, 1052. [https:// doi.org/10.3390/antibiotics12061052](https://doi.org/10.3390/antibiotics12061052)**
- **Roberts, J.A.; Lipman, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit. Care Med.* 2009, 37, 840–851.**
- **Roberts, J.A.; Abdul-Aziz, M.H.; Davis, J.S.; Dulhunty, J.M.; Cotta, M.O.; Myburgh, J.; Bellomo, R.; Lipman, J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, 194, 681–691.**
- **Rybak, M.J. Pharmacodynamics: Relation to antimicrobial resistance. *Am. J. Infect. Control.* 2006, 34, S38–S45; discussion S64–S73.**
- **Abdul-Aziz, M.H.; Lipman, J.; Akova, M.; Bassetti, M.; De Waele, J.J.; Dimopoulos, G.; Dulhunty, J.; Kaukonen, K.M.; Koulenti, D.; Martin, C.; et al. DALI Study Group. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016, 71, 196–207.**
- **Gatti, M.; Cojutti, P.G.; Pascale, R.; Tonetti, T.; Laici, C.; Dell’Olio, A.; Siniscalchi, A.; Giannella, M.; Viale, P.; Pea, F. Assessment of a PK/PD Target of Continuous Infusion Beta-Lactams Useful for Preventing Microbiological Failure and/or Resistance Development in Critically Ill Patients Affected by Documented Gram-Negative Infections. *Antibiotics* 2021, 10, 1311**
- **Tamma, P.D.; Beisken, S.; Bergman, Y.; Posch, A.E.; Avdic, E.; Sharara, S.L.; Cosgrove, S.E.; Simner, P.J. Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2021, 73, e4599–e4606**
- **Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, Di Tanna GL, Dulhunty JM, Elkady H, Eriksson L, Hasan MS, Khan AB, Lipman J, Liu X, Monti G, Myburgh J, Novy E, Omar S, Rajbhandari D, Roger C, Sjövall F, Zaghi I, Zangrillo A, Delaney A, Roberts JA. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 2024 Aug 27;332(8):638-648. doi: 10.1001/jama.2024.9803. PMID: 38864162; PMCID: PMC11170459.**

MERCI
Sylvain Diamantis
Sylvain.diamantis@ghsif.fr



UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE

