

# Introduction/rappels aux notions PK/PD en antibiothérapie

Pr F. STANKE-LABESQUE

Laboratoire de pharmacologie-Pharmacogénétique-Toxicologie  
CHU Grenoble  
INSERM 1300

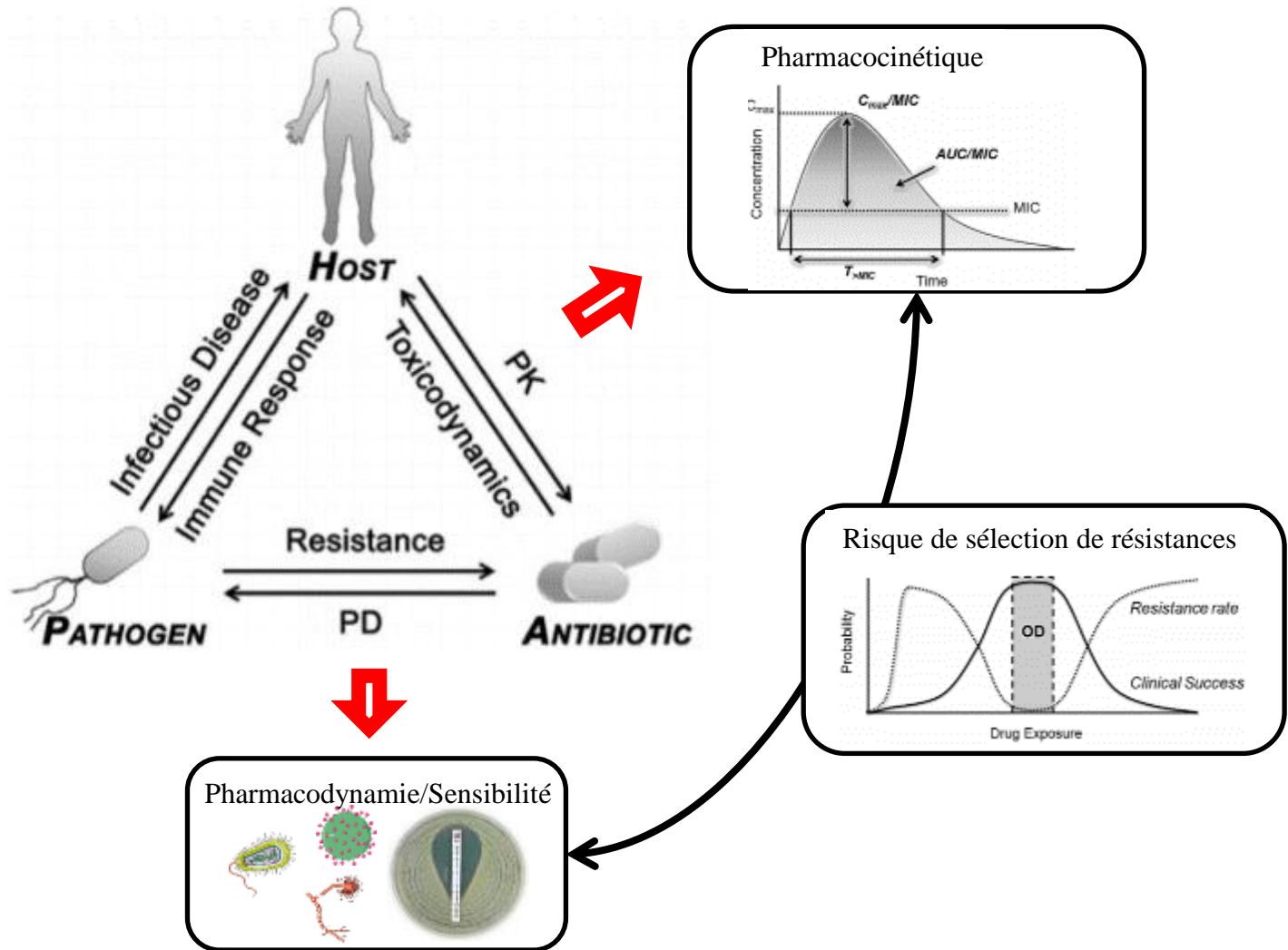


Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses  
Université Grenoble Alpes  
1<sup>ère</sup> session – Janvier 2026

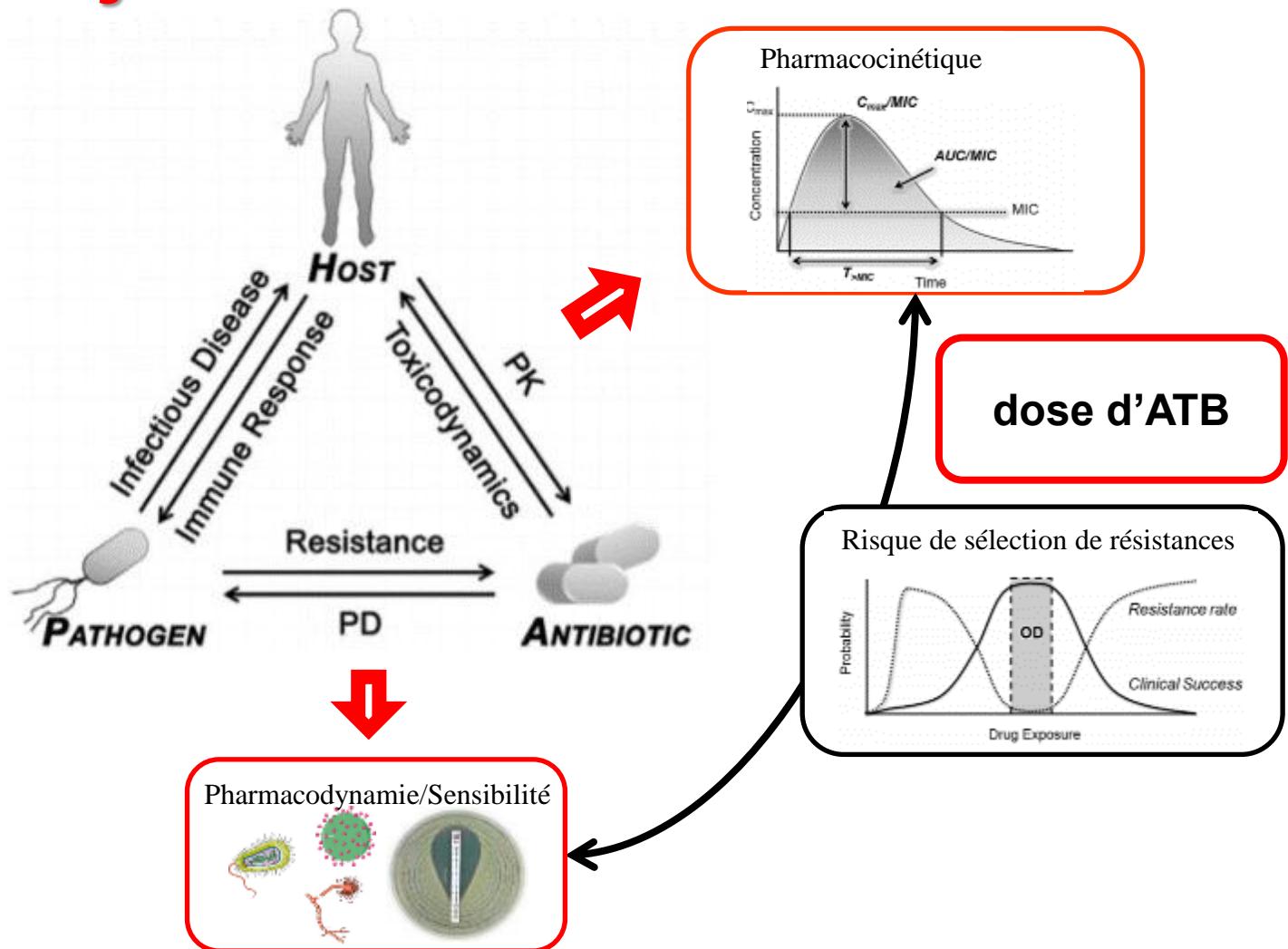


Photo : J.-Marc Blache/Mission

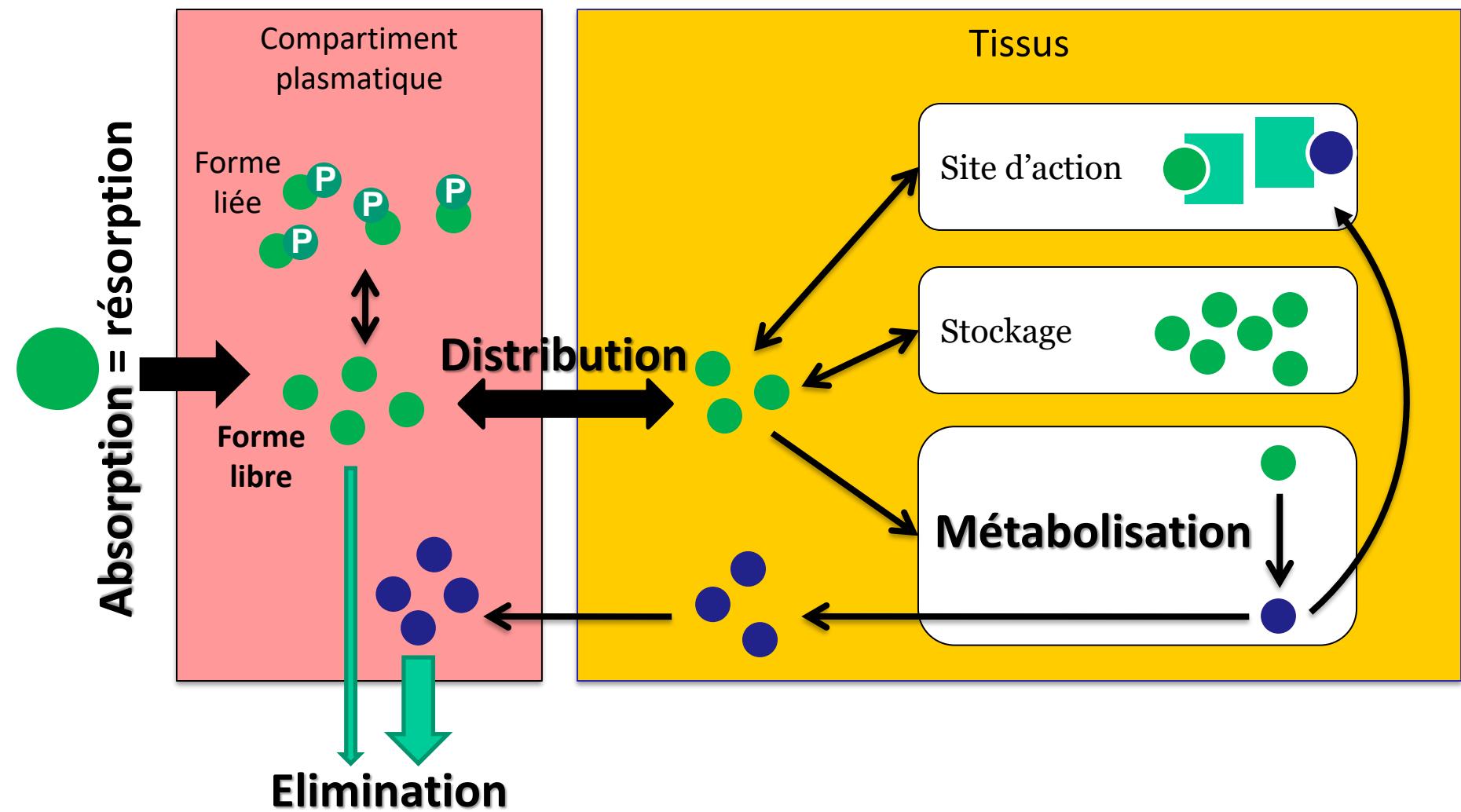
# Problématique PK/PD des antibiotiques



# Variabilités PK à connaître pour ajuster la dose d'ATB



# Rappels pharmacocinétiques



# Principaux paramètres pharmacocinétiques

## *Etapes*

## *Pharmacocinétiques*

## *Paramètres*

## *Pharmacocinétiques*

---

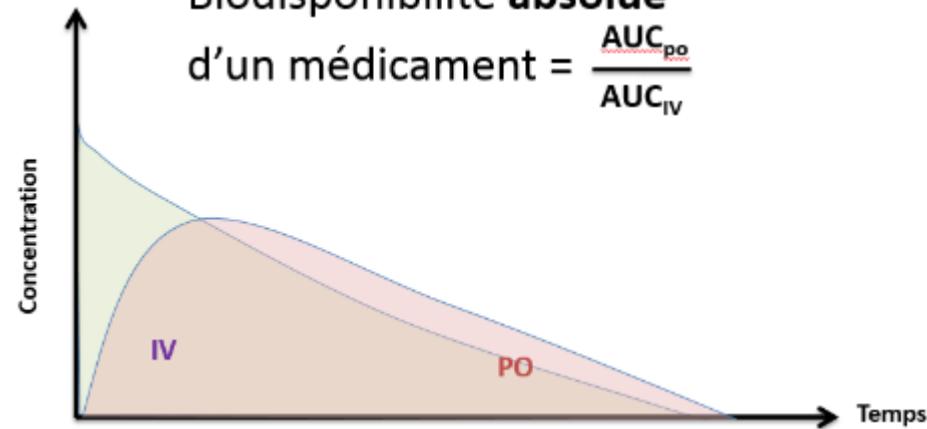
• Résorption	→	• Biodisponibilité
• Distribution	→	• Volume de distribution
• Métabolisation	→	• Clairance
• Elimination	→	• Clairance et demi-vie d'élimination

---

# Quelques rappels

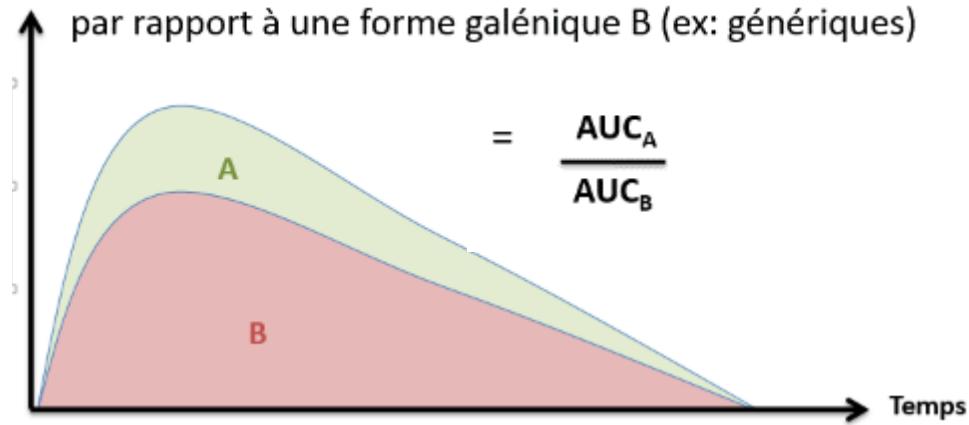
- **Biodisponibilité** : fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale

Biodisponibilité **absolue**  
d'un médicament =  $\frac{AUC_{po}}{AUC_{IV}}$



Biodisponibilité **relative** d'une forme galénique A  
par rapport à une forme galénique B (ex: génériques)

$$= \frac{AUC_A}{AUC_B}$$



Biodisponibilité : notion importante à connaître lors d'un switch de forme galénique

# Quelques rappels

- $V_d$  = volume **théorique** dans lequel semble se répartir la totalité de la dose de médicament pour que sa concentration plasmatique soit en équilibre avec celle des tissus

$$V_d = \frac{\text{Quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{Concentration plasmatique}}$$

*Si  $V_d$  augmente, les concentrations plasmatiques diminuent*

# Quelques rappels

- **Clairance** : volume de plasma épuré du médicament par unité de temps



*Donne une indication des capacités métaboliques et d'excrétion d'un médicament*

- Après administration du PA par voie IV

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{AUC IV}}$$

- Après administration du PA par voie orale

$$Cl = \frac{\text{dose} \times F}{\text{AUC orale}}$$

# Quelques rappels

- **Demi-vie d'élimination** : temps nécessaire pour que la concentration plasmatique de principe actif soit divisée par 2

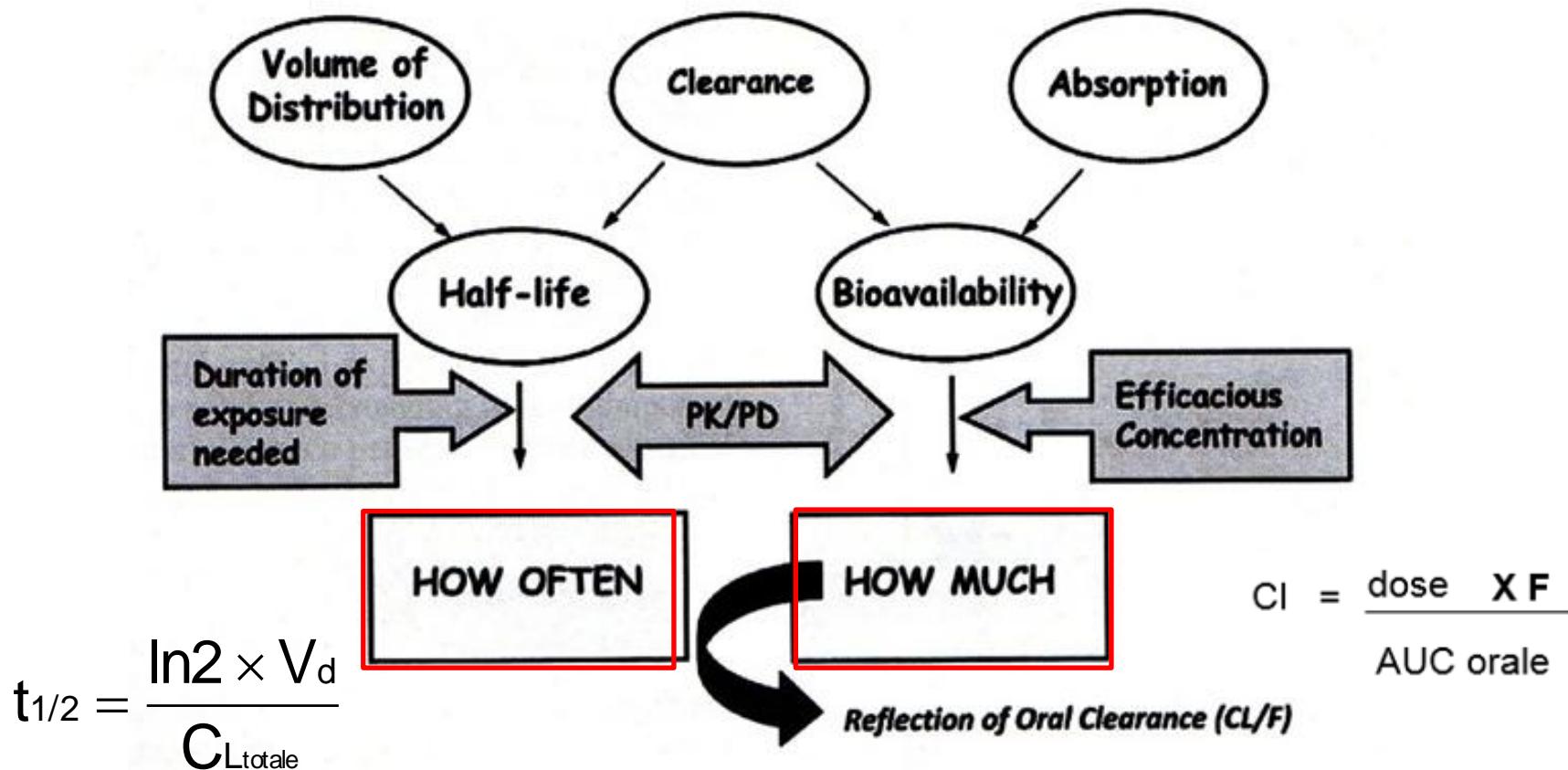
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{C_{L\text{totale}}}$$



*Donne une indication sur le délai nécessaire pour :*  
*-atteindre l'état d'équilibre des concentrations (5 T1/2)*  
*- totalement éliminer le médicament (7 T1/2)*

# Pourquoi connaitre ces paramètres pharmacocinétiques ?

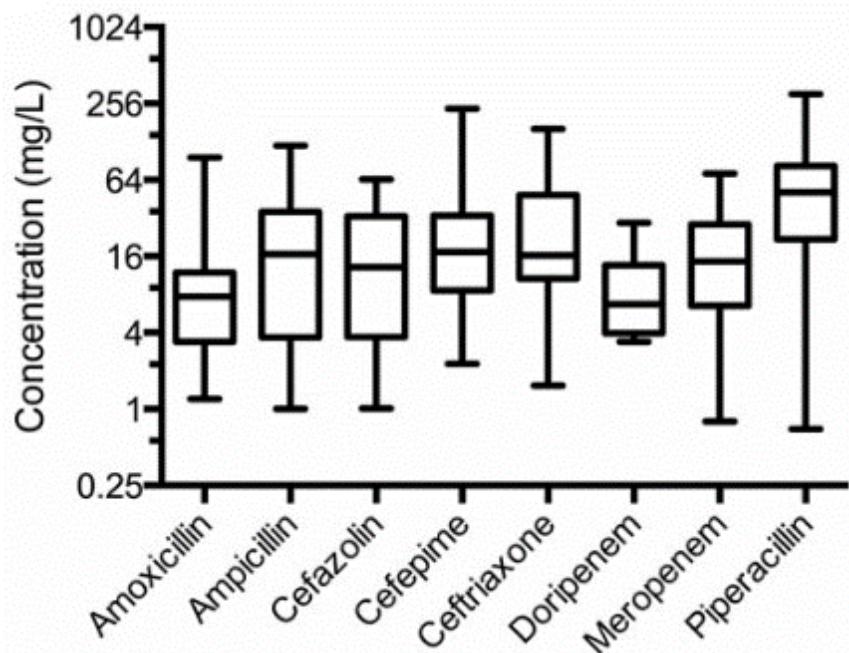
*Pour adapter le schéma posologique des médicaments*



# Pourquoi connaitre ces paramètres pharmacocinétiques ?

*Pour comprendre la variabilité des concentrations plasmatiques*

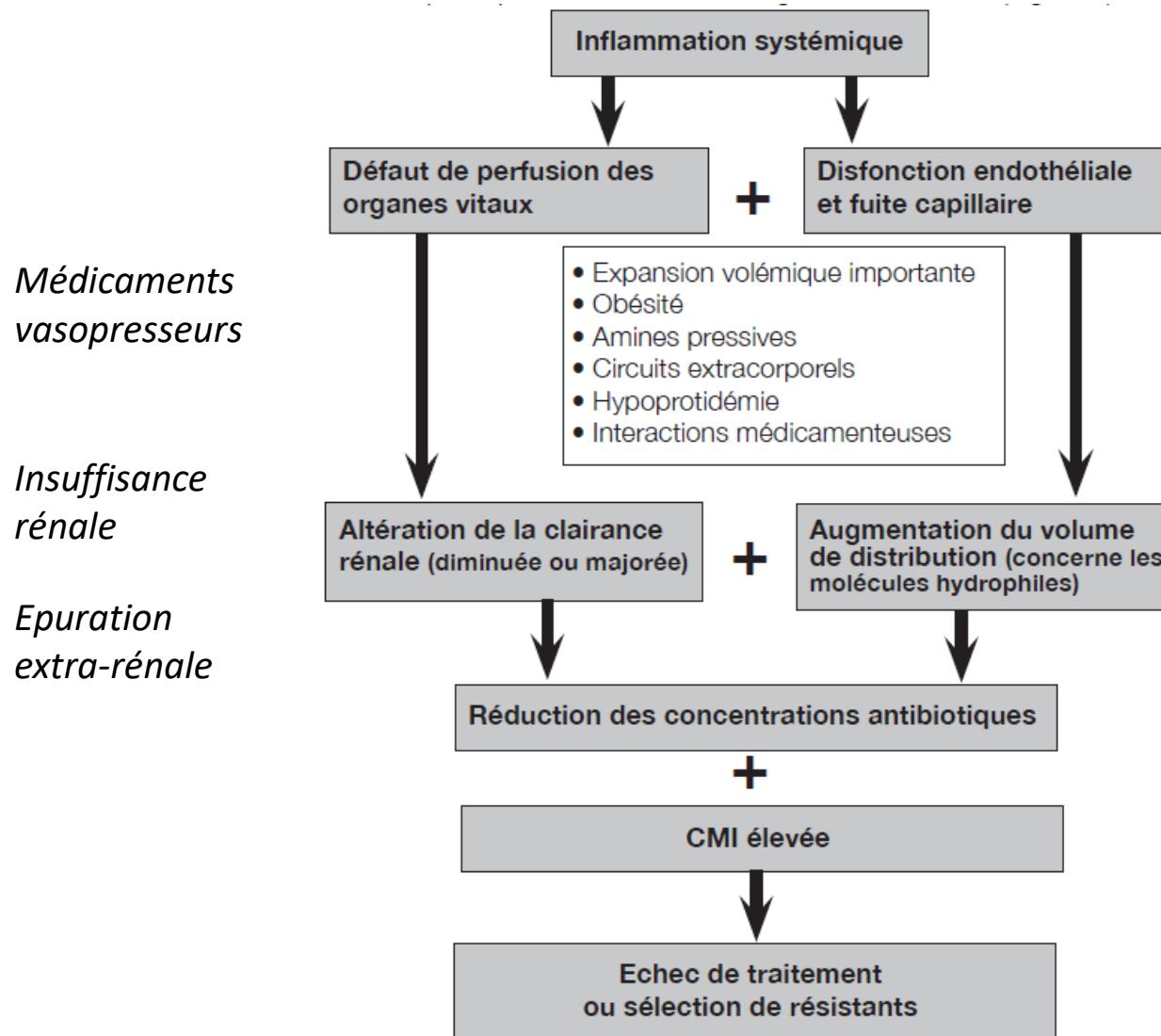
*Variabilité inter-individuelle*



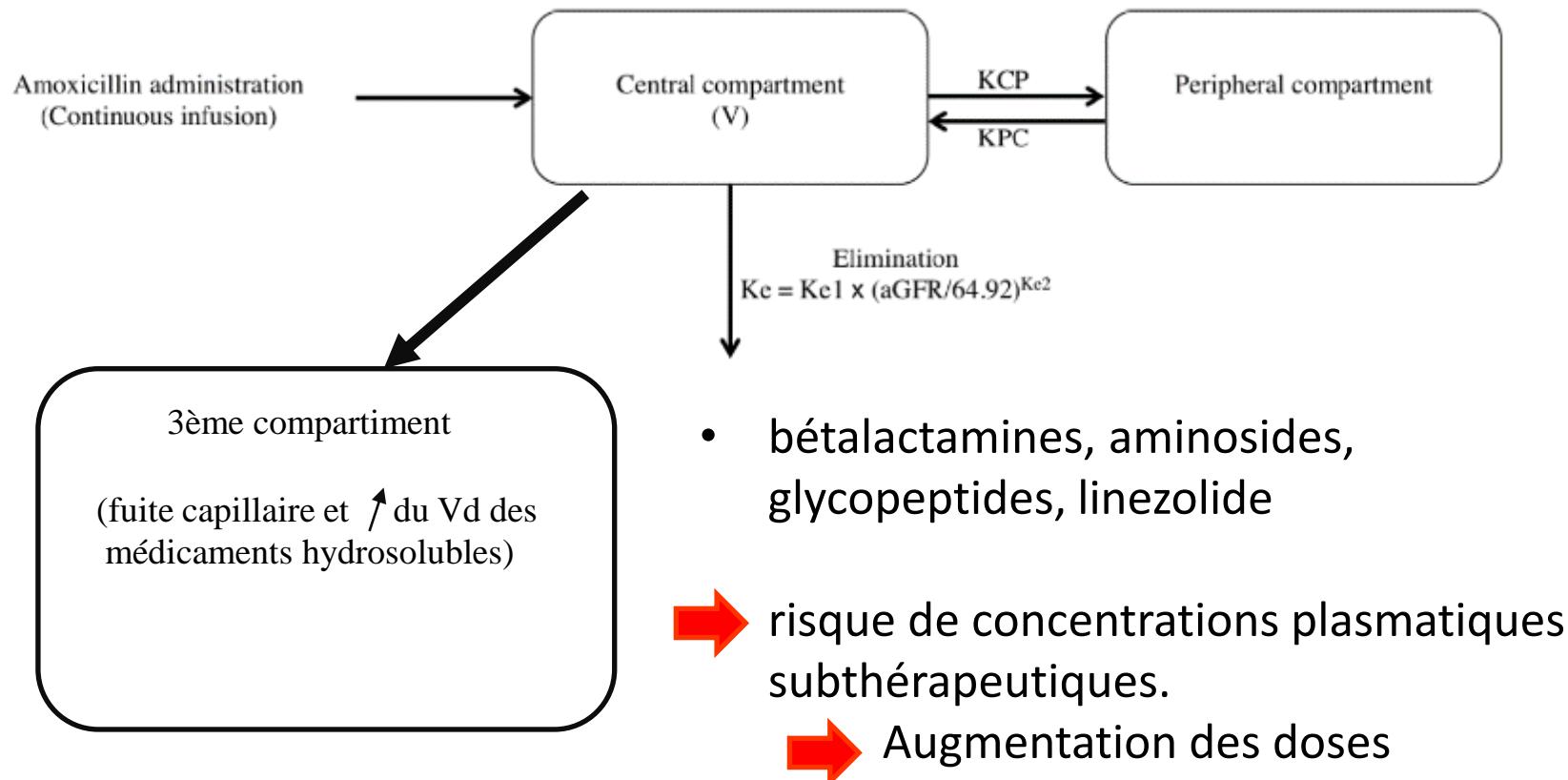
*Variabilité intra-individuelle*

Exemple piperacilline  
CV 6.4 % to 129 %

# Sources de variabilité pharmacocinétique chez le patient de réanimation infecté



# Syndrome de réponse inflammatoire systémique et variabilité pharmacocinétique (patient de réanimation)



# Variabilité pharmacocinétique difficile à prédire chez le patient de réanimation

## *En résumé*

Vd augmenté	Cl diminuée	Cl augmentée	Variation du Vd et/ou de la Cl
Hypoalbuminémie (augmentation Fu)	Hypoperfusion rénale	Cl rénale augmentée	Circuit extracorporel (ECMO, EER)
Fuite capillaire	IRA		
Remplissage vasculaire 3 <sup>ème</sup> secteur	Dysfonction rénale/hépatique		

Fu : fraction libre, IRA : insuffisance rénale aigue, ECMO : oxygénation par membrane extra corporel, EER : épuration extra rénale

# Variations pharmacocinétiques chez le sujet obèse

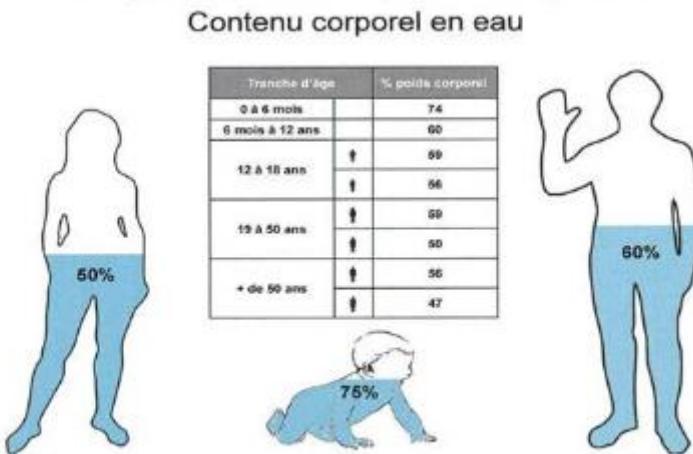
- Augmentation des volumes de distribution
- Augmentation des protéines plasmatiques dont orosomucoïde
- Variation de la clairance rénale ?
  - Augmentation taille des néphrons
  - Augmentation débit de perfusion rénal (Hyperclairance)
  - Certaines études montrent une baisse du DFG (co-morbidités)

# Sources de variabilités PK chez le sujet obèse

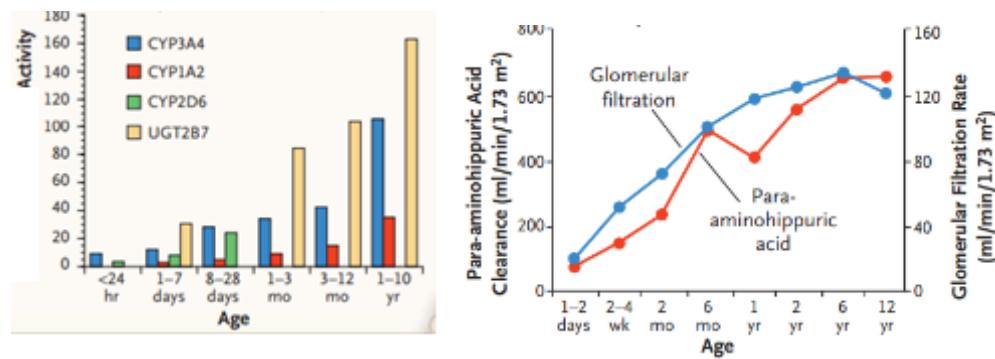
Propriétés physicochimiques	Exemple	Paramètre PK/PD	Différences PK			Outil de calcul de poids suggéré				
			Paramètre PK	Non-obèse	Obèse					
<b>Lipophile</b>	Fluoroquinolones	AUC/CMI Ou Cmax/CMI	Vd	Grand ( $> 0,7 \text{ l}.\text{kg}^{-1}$ )	Encore augmenté	LBW				
	Glycylcyclines	AUC/CMI		Principalement hépatique	Augmentée ou diminué selon la fonction hépatique.					
	Oxazolidinones	Cmax/CMI	Cl							
	Macrolides	AUC/CMI								
<b>Hydrophile</b>	Bêta-lactamines	T $>$ CMI	Vd	Petit ( $< 0,7 \text{ l}.\text{kg}^{-1}$ )	Augmenté	LBW/ABW				
	Aminosides	Cmax/CMI								
	Glycopeptides	AUC/CMI	Cl	Principalement rénale, variable selon la fonction rénale	Augmentée ou diminué selon la fonction rénale.					
	Polymyxines	AUC/CMI								
	Lipopeptides	AUC/CMI Ou Cmax/CMI								

# Sources de variabilités PK en pédiatrie

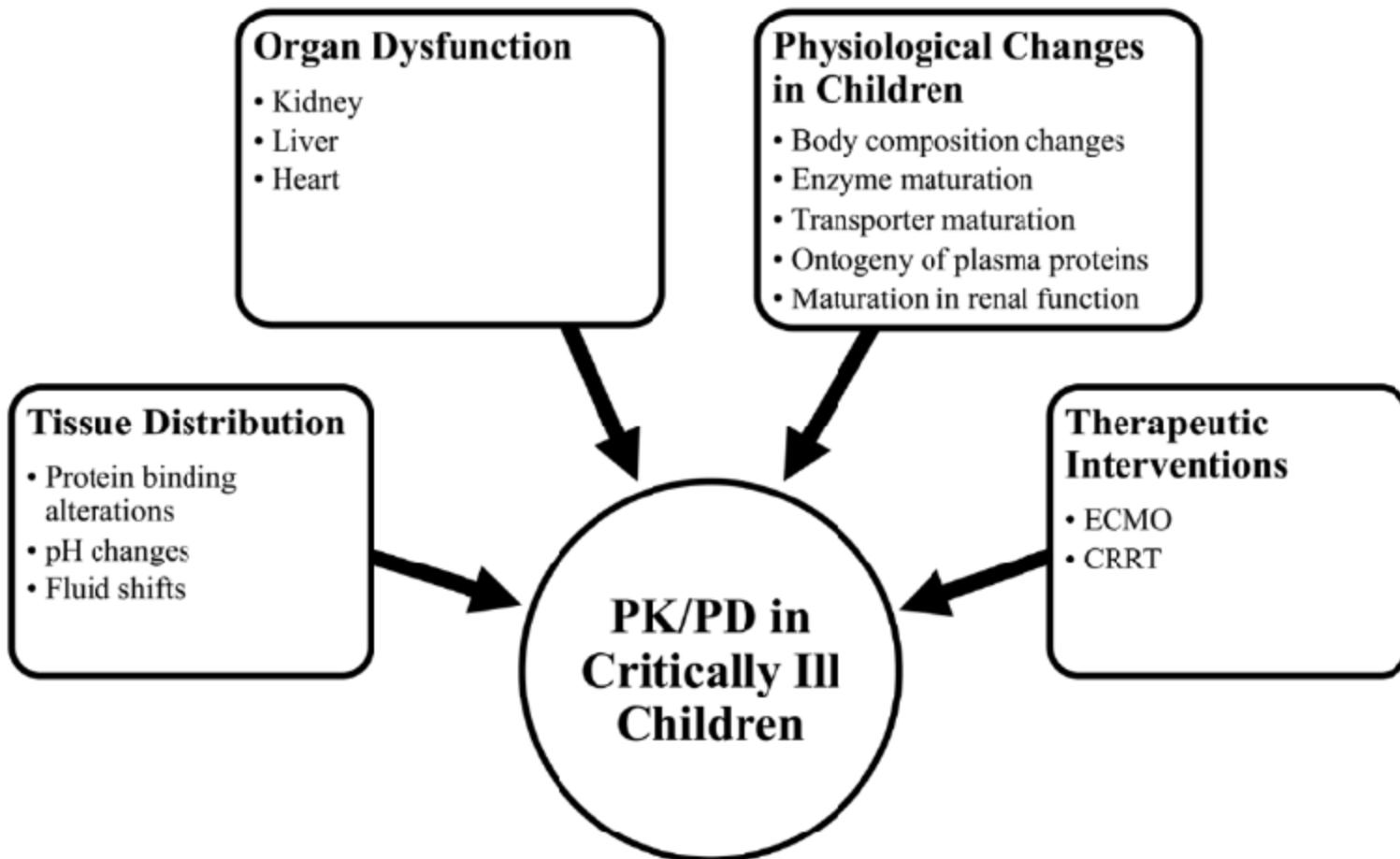
## Modification de la distribution des médicaments



## Modification de l'élimination des médicaments

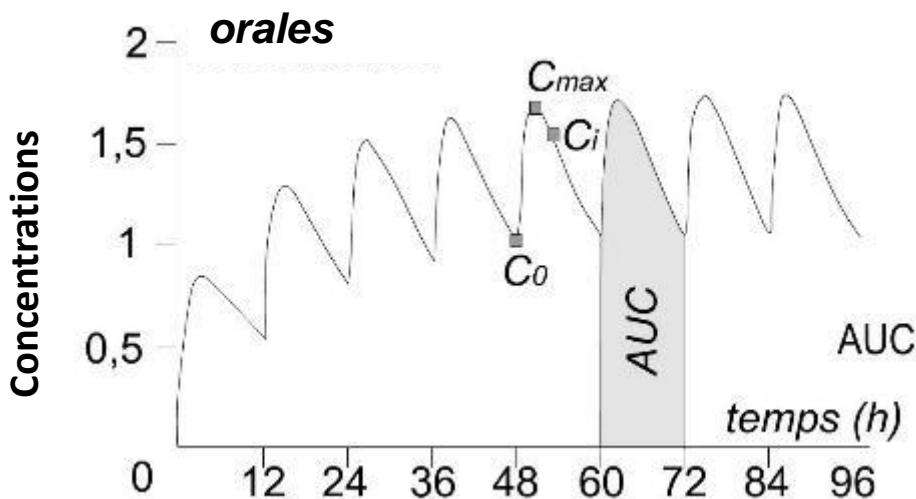


Kearns GL et al, NEJM 2003

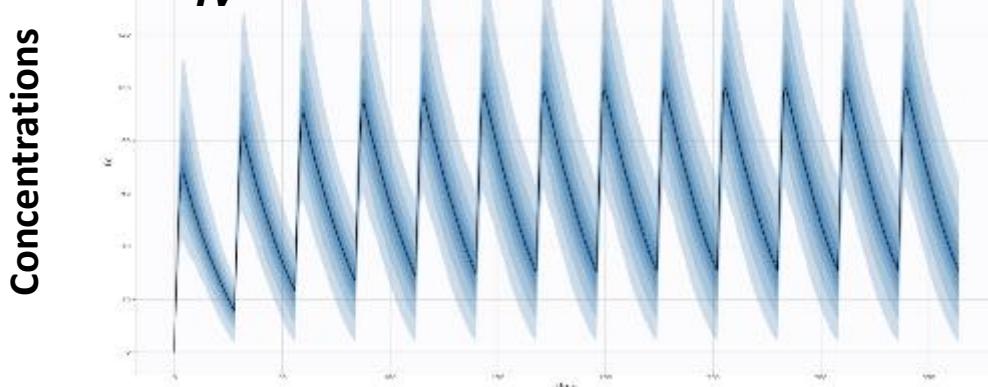
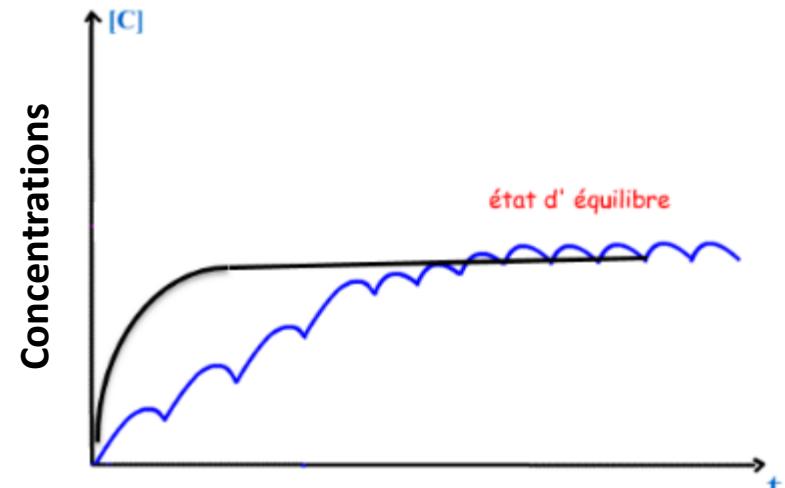


# Variabilités PK et voies d'administration des médicaments

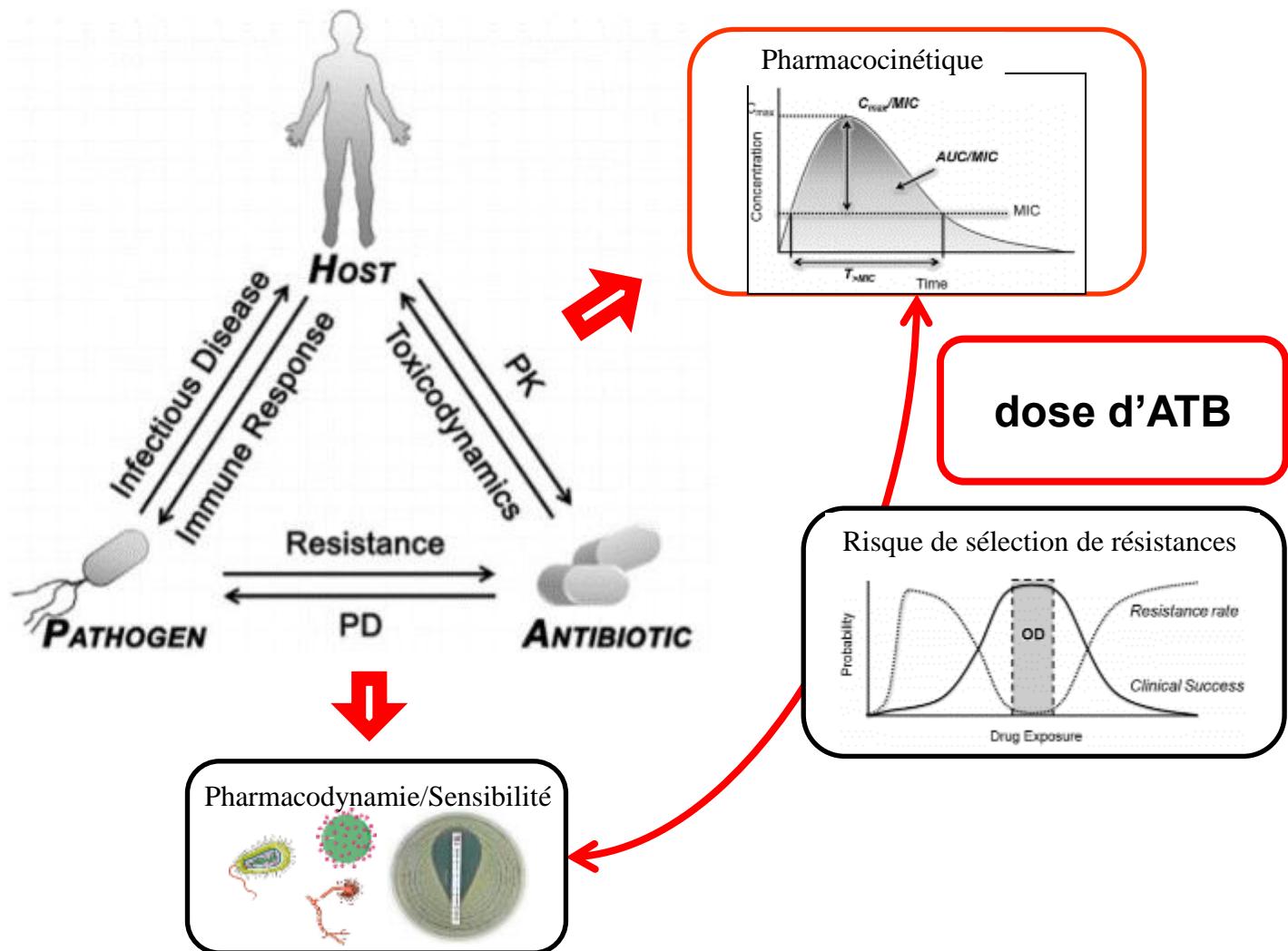
Administrations discontinues



Administrations continues



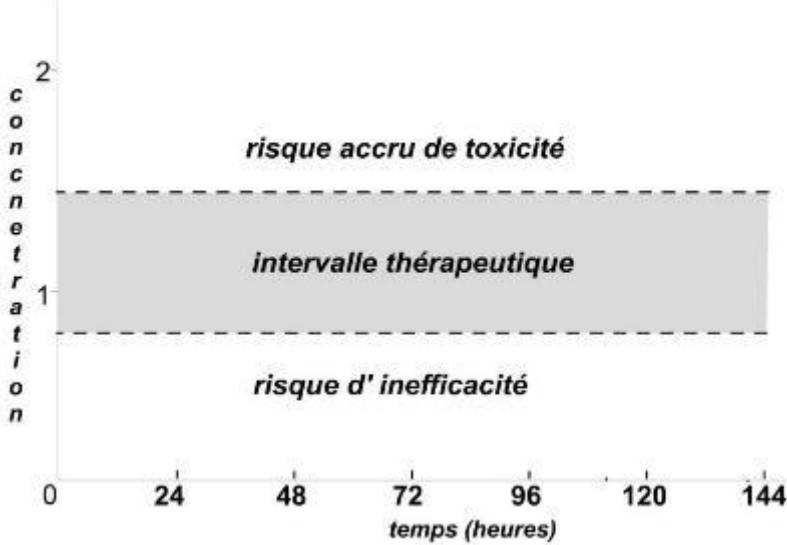
# Le suivi thérapeutique pharmacologie (STP) : un outil d'aide du choix de la dose



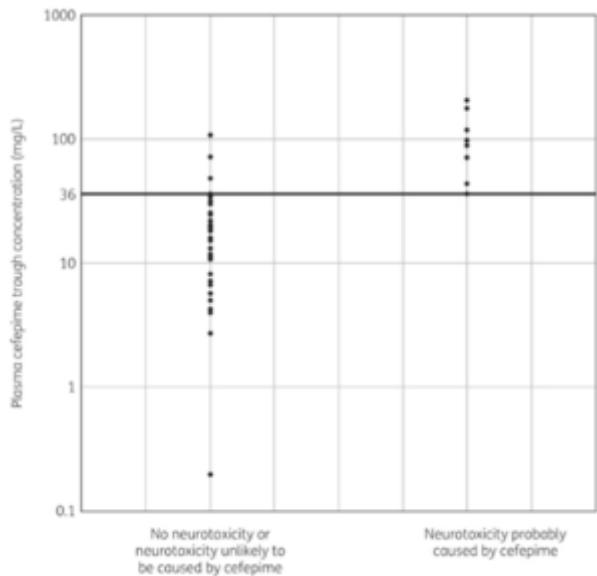
# STP définition

- “TDM is the measurement and interpretation of drug concentrations in biological fluids so as to determine the correct drug dosage for an individual patient ».

JH Beumer, *Clinical Pharmacol Ther* 2013; 93 :228.



Neurotoxicité concentration-dépendante  
(e.g. céfèpime)

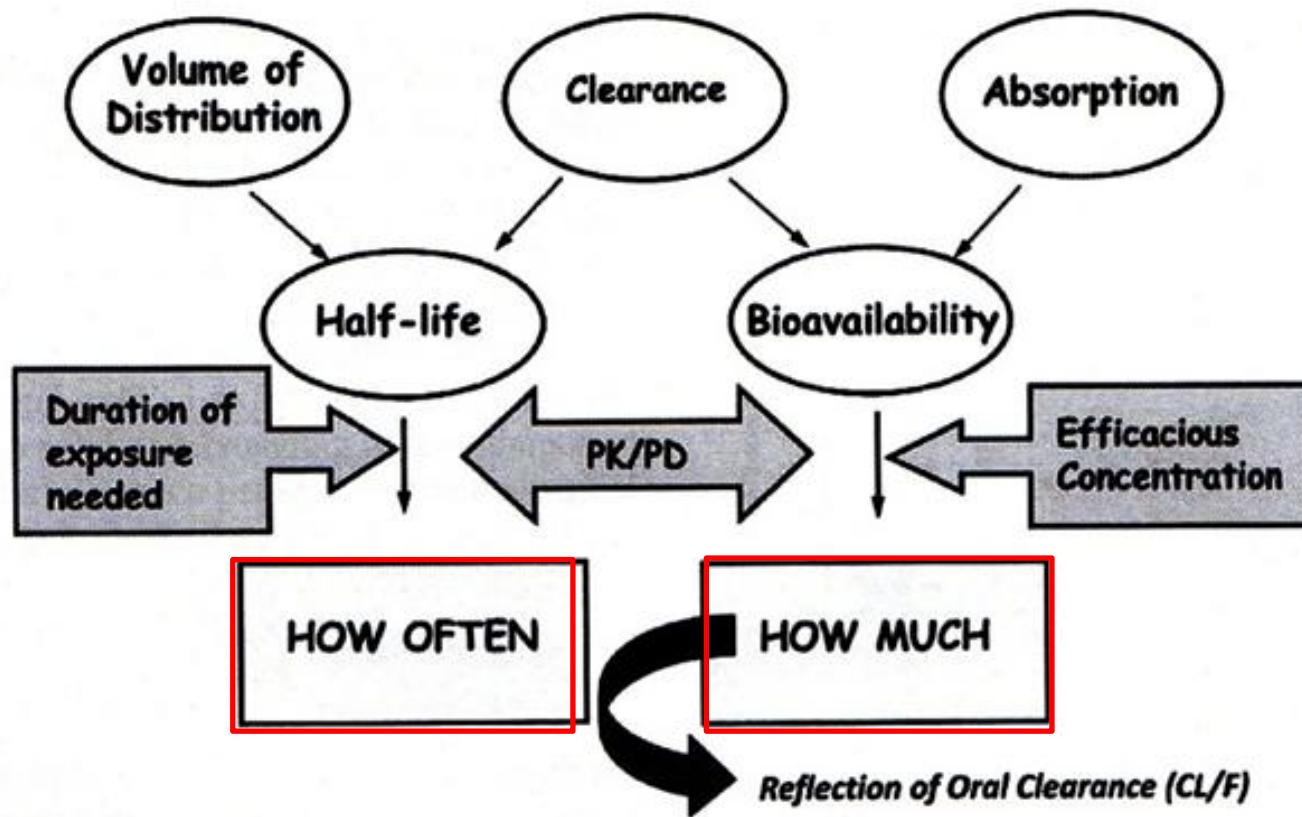


Lau et al, JAC, 2020

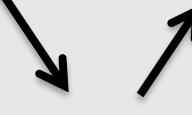
Sugomoto et al, *Neuropharmacology*, 2003

# Objectif du STP

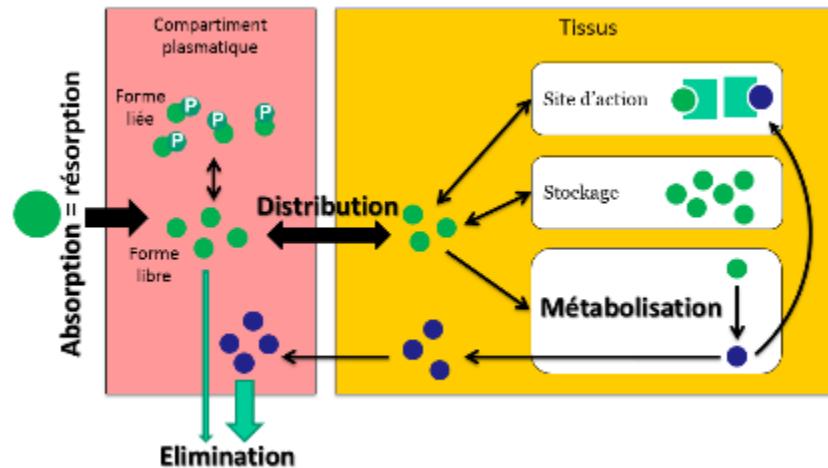
*Adapter le schéma posologique des médicaments*



# Populations devant bénéficier du STP

	Nouveau né	Patient de réanimation	Sujet âgé	Sujet obèse
Vd molécules lipophiles				
Vd molécules hydrophiles				
Clairance hépatique				
Clairance rénale				

# Que mesure-t-on dans le plasma lors du STP ?



Dans le plasma

$$[\text{totale}] = [\text{libre}] + [\text{liée}]$$

$$\text{Concentration totale} = \text{Concentration libre} + \frac{B_{\max} \times \text{Concentration libre}}{K_D + \text{Concentration libre}}$$

clairance

Liaison aux PP

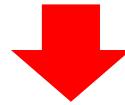
# Particularités PK/PD des antibiotiques

- Pénétration tissulaire variable
  - Gradient de concentration de l'ATB (périmétrie vers le centre)
  - Présence d'un biofilm bactérien
- Facteurs bactériens
  - Concentration en bactéries
  - Quiescence des colonies

# Paramètres PK/PD des ATB

- **CMI** : concentration minimale d'antibiotique nécessaire et suffisante pour empêcher la croissance bactérienne
- Déterminée *in vitro*
- Mises à jour régulièrement par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing,

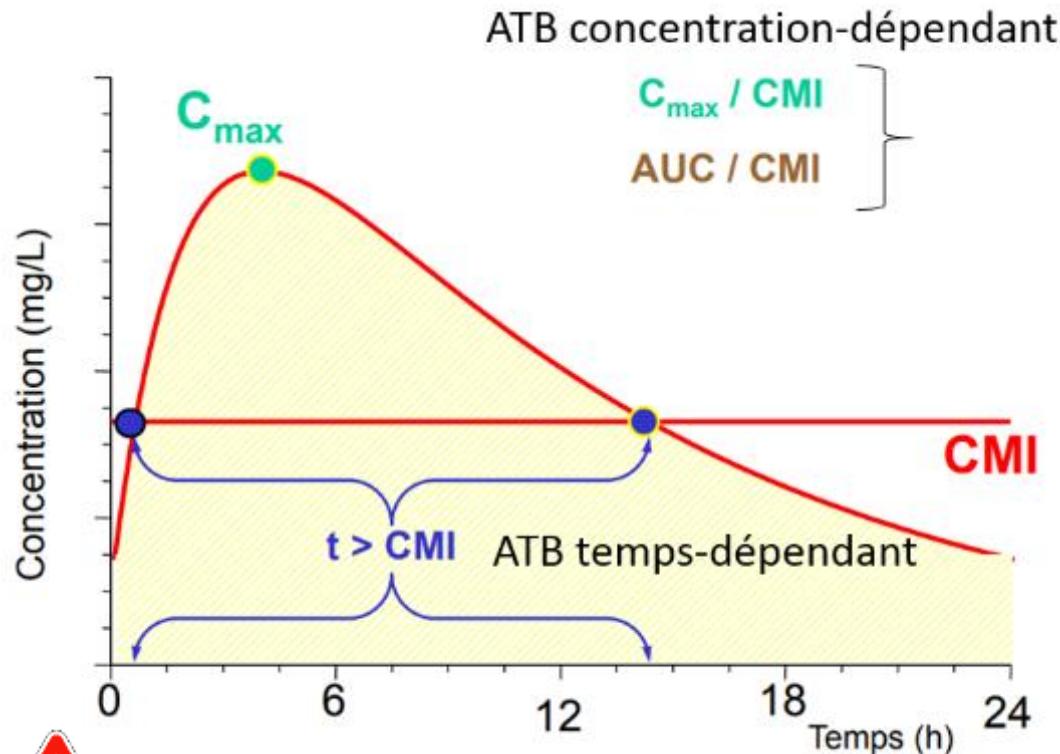
<http://www.eucast.org/>)



Sensibilité d'une espèce bactérienne à un antibiotique donné :  
Sensible à dose standard (S), sensible à forte posologie (I) ou résistante (R)

# Type de bactéricidie des ATB

*Bactéricidie concentration- ou temps dépendante*

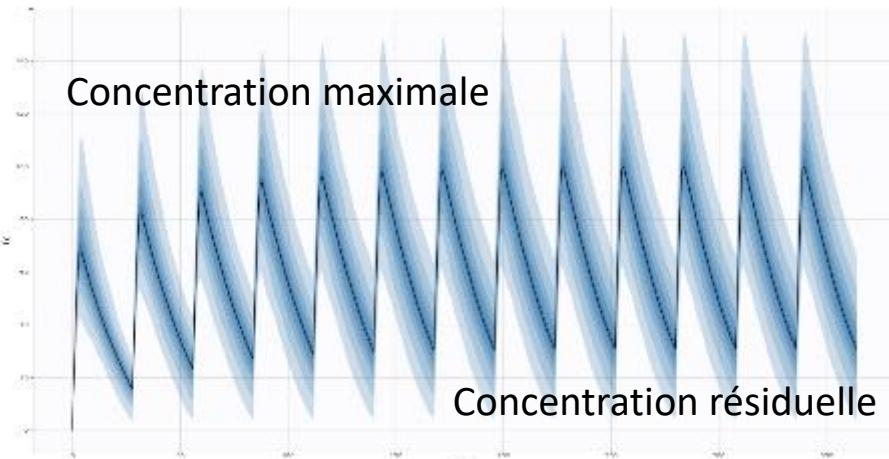


n'intègre pas l'effet post antibiotique  
[C] = concentration libre

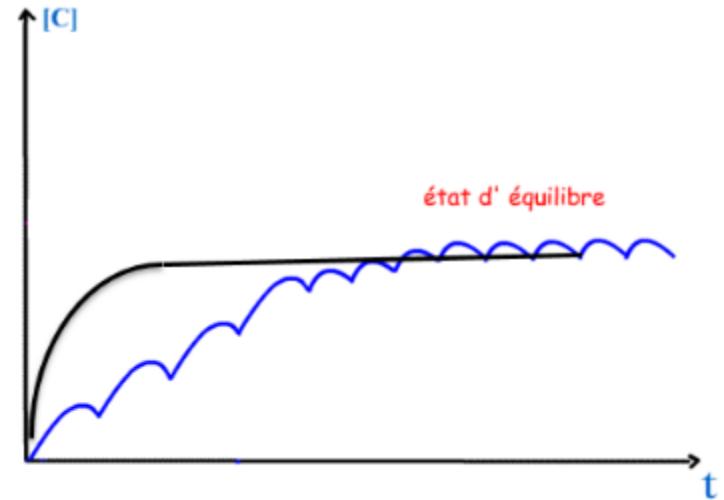
# STP : Quels paramètres d'exposition en médicament mesurer ?

*Le choix dépendra du type de bactéricidie de l'antibiotique*

Administrations discontinues



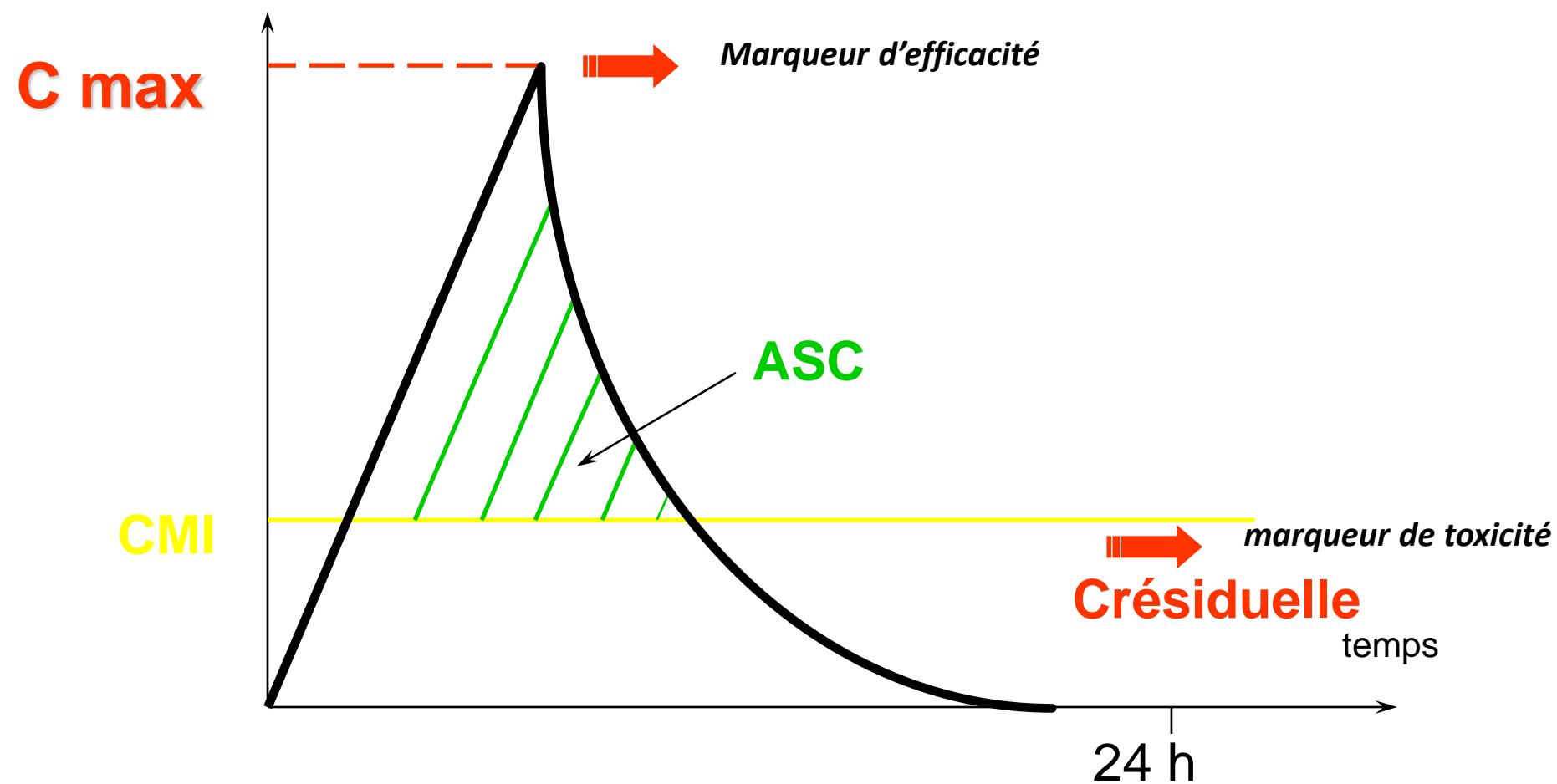
Administrations continues



# ATB à bactéricidie concentration-dépendante

*Exemple des aminosides*

concentrations



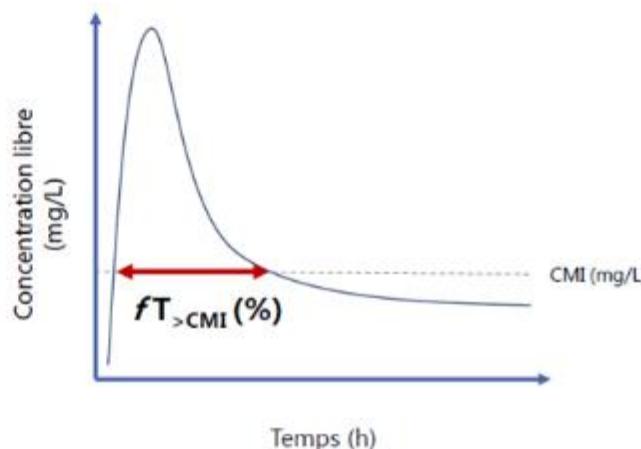
# ATB à bactéricidie temps-dépendante

*Exemple des bêta-lactamines*

Fraction de Temps  $[ATB] > x \text{CMI}$  = Pourcentage de temps pendant lequel **la concentration de la forme libre** d'ATB est supérieure à une ou plusieurs fois la CMI

100%  $FT > 4-8 \times \text{CMI}$

- Concentration minimale inhibitrice (CMI)
  - S : sensible
  - I : sensible à forte posologie
  - R : résistant
- 100 %  $FT_{>\text{CMI}}$
- 100 %  $FT_{>4 \times \text{CMI}}$  pour les infections sévères



# Détermination de concentrations plasmatiques (totales) minimales efficaces

- En fonction de la CMI
- En fonction du pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques

$$[\text{Totale}] = [\text{forme libre}] / \text{fraction libre}$$

Exemple de la piperacilline

- CMI pour P Aeruginosae = 16 mg/L (cf EUCAST)
- [ Forme libre]  $\geq 4-8 \times \text{CMI}$
- Liaison aux protéines plasmatiques = 20 % (fu =80 %)

→ intervalle thérapeutique  $> 4*16/0.8 = 80\text{mg/L}$   
 $<8*16/0.8 = 160 \text{ mg/L}$

# Détermination d'intervalles thérapeutiques

**Table 2** Target trough total (C<sub>min</sub>) or free (fC<sub>min</sub>) plasma concentration following intermittent administration and target total (C<sub>ss</sub>) or free (fC<sub>ss</sub>) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

Free fraction (%)	Recommended target concentrations <sup>#</sup>		MIC threshold <sup>E</sup> [130]	Ref.	
	Documented infection	Non-documented infection			
Amoxicillin	≈ 80%	fC <sub>min</sub> or fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> or C <sub>ss</sub> < 80 mg/L	C <sub>min</sub> 40–80 mg/L <sup>§</sup> C <sub>ss</sub> 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i> )	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fC <sub>min</sub> or fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> or C <sub>ss</sub> < 80 mg/L	C <sub>min</sub> 40–80 mg/L <sup>§</sup> C <sub>ss</sub> 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[132]
Cefepime	80%	fC <sub>min</sub> or fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> < 20 mg/L C <sub>ss</sub> < 35 mg/L	C <sub>min</sub> 5–20 mg/L C <sub>ss</sub> 5–35 mg/L	1 mg/L ( <i>Enterobacteriaceae</i> ) <sup>§§</sup>	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fC <sub>min</sub> or fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> or C <sub>ss</sub> < 60 mg/L	C <sub>min</sub> 25–60 mg/L C <sub>ss</sub> 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fC <sub>min</sub> or fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> or C <sub>ss</sub> < 80 mg/L	C <sub>min</sub> 35–80 mg/L <sup>§</sup> C <sub>ss</sub> 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fC <sub>min</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> < 100 mg/L	C <sub>min</sub> 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i> )	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fC <sub>min</sub> or fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> ou C <sub>ss</sub> < 50 mg/L	C <sub>min</sub> 20–50 mg/L <sup>§</sup> C <sub>ss</sub> 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fC <sub>min</sub> ou fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> < 10 mg/L	C <sub>min</sub> 5–10 mg/L	0.125 mg/L ( <i>H. influenzae</i> ) <sup>§§§</sup>	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fC <sub>min</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> < 5 mg/L	C <sub>min</sub> 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i> )	[135]
Meropenem	≈ 100%	fC <sub>min</sub> ou fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>min</sub> ou C <sub>ss</sub> < 16 mg/L	C <sub>min</sub> 8–16 mg/L <sup>§</sup> C <sub>ss</sub> 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fC <sub>min</sub> ou fC <sub>ss</sub> ≥ 4x MIC C <sub>ss</sub> < 160 mg/L	C <sub>ss</sub> 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[75]

# Recommandations des Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique et Société Française d'Anesthésie Réanimation

REVIEW

Open Access



Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)

Romain Guilhaumou<sup>1</sup>, Sihem Benaboud<sup>2</sup>, Youssef Bennis<sup>3</sup>, Claire Dahyot-Fizelier<sup>4</sup>, Eric Dailly<sup>5</sup>, Peggy Gandia<sup>6</sup>, Sylvain Goutelle<sup>7</sup>, Sandrine Lefevre<sup>8</sup>, Nicolas Mongardon<sup>9</sup>, Claire Roger<sup>10</sup>, Julien Scala-Bertola<sup>11</sup>, Florian Lemaitre<sup>12</sup> and Marc Garnier<sup>13\*</sup> 

# Importance des modalités d'administration des bétalactamines

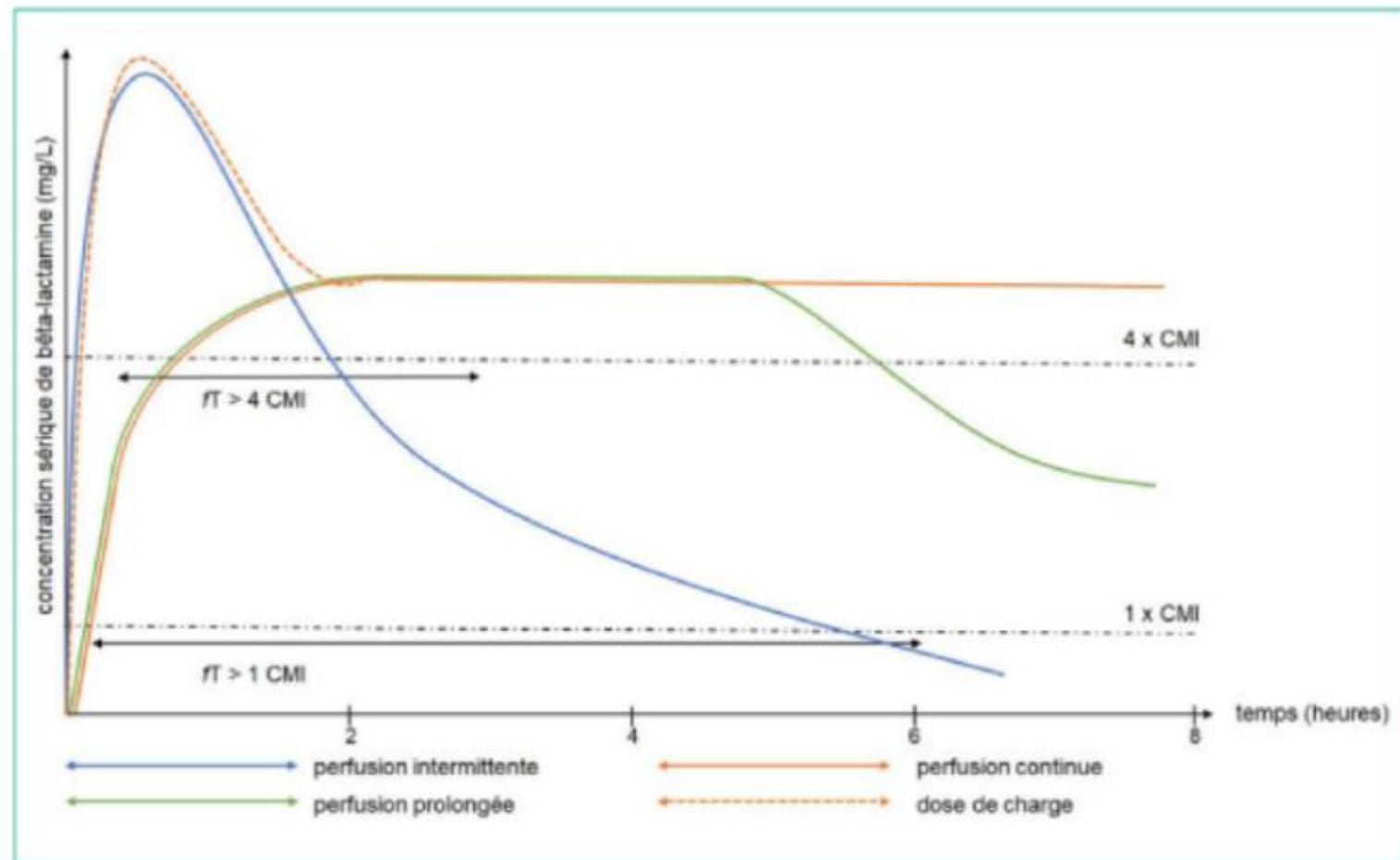
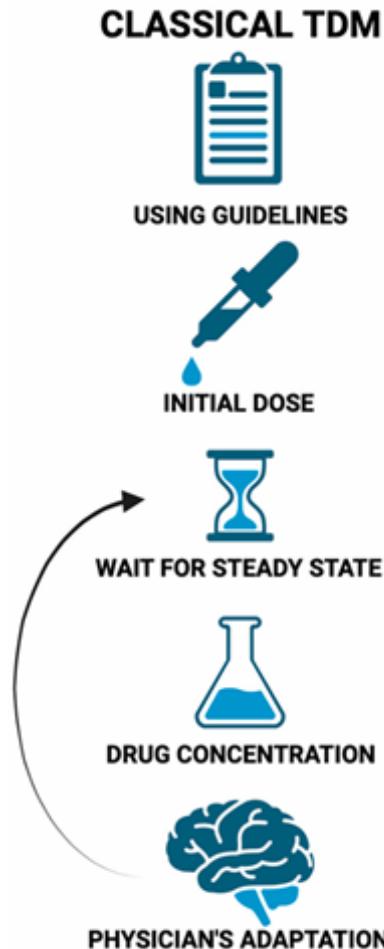
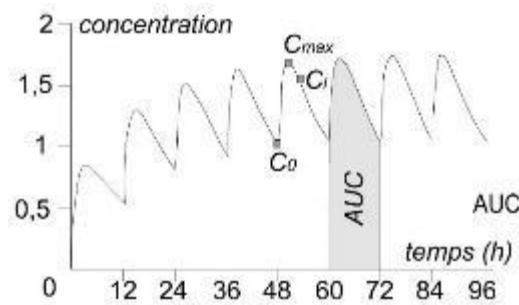
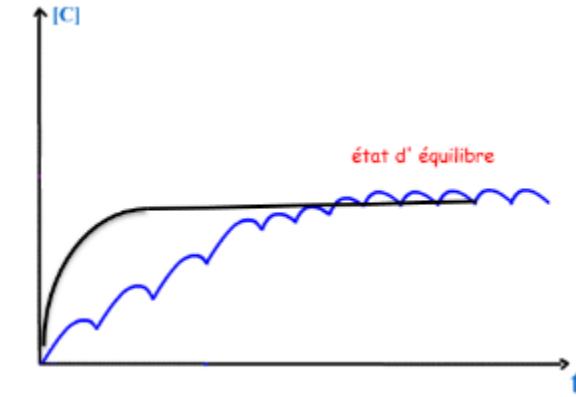


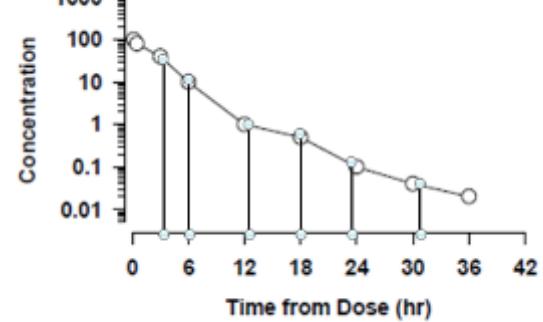
Figure 4 : pharmacocinétique des bêta-lactamines selon différents types d'administration, d'après Matusik et al (36).

# Comment adapter la dose ?

## Adaptation *a posteriori*



$$Cl = \frac{\text{dose} \times (X F)}{AUC}$$



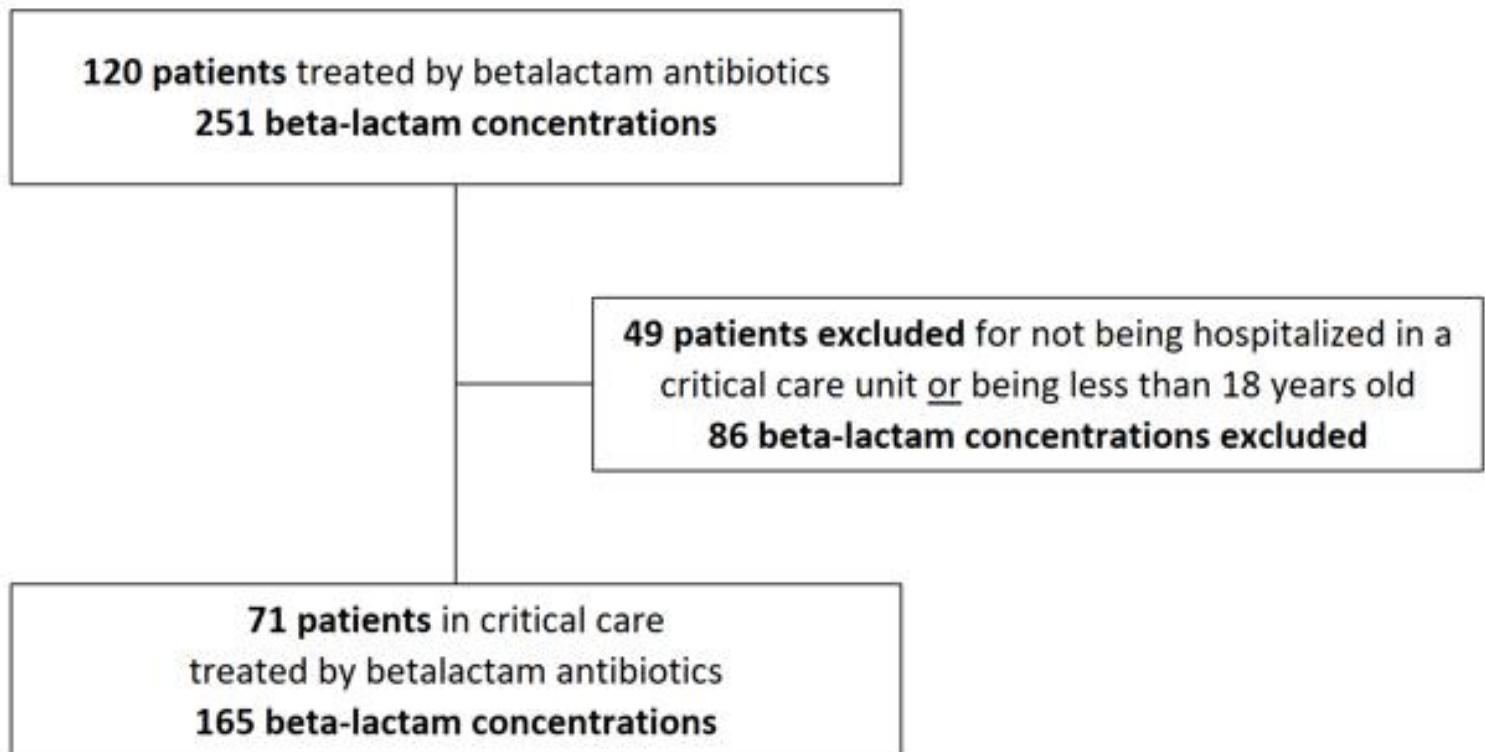
**Dose d'entretien =  $Cl \times Css$**

# Comment *adapter* la dose/ paramètres pharmacocinétiques ?

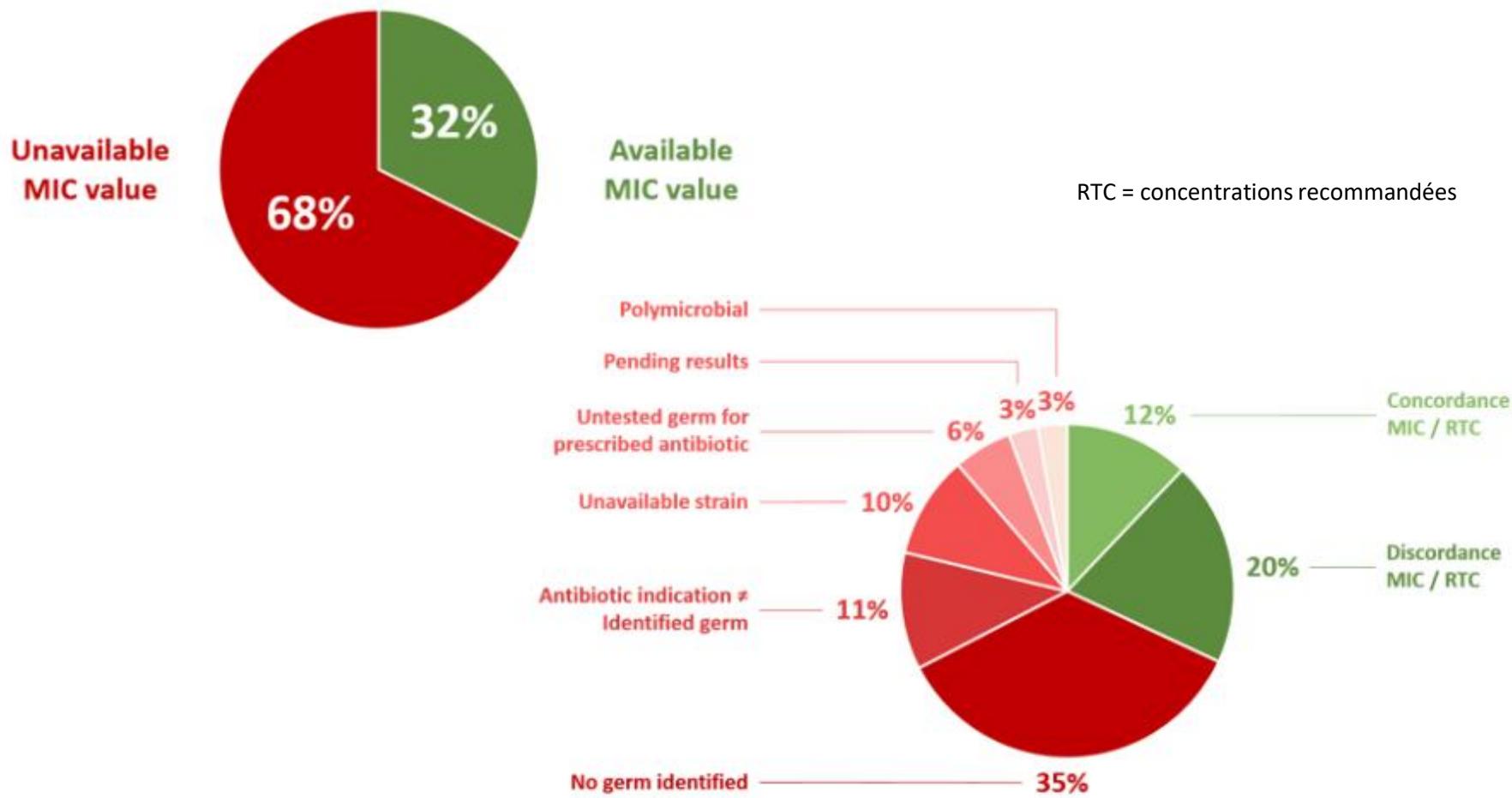
*Adaptation a posteriori*

- Par le suivi thérapeutique pharmacologique
  - réalisé sur une concentration résiduelle
  - réalisé à partir d'une aire sous la courbe (AUC)
  - réalisé à partir du ratio [ATB]/CMI

# Faisabilité de la détermination [ATB]/CMI



# Faisabilité de la détermination [ATB]/CMI en routine



# Intégration [ATB]/CMI en routine

STPharmaco

RP.

Dosage+CMI

Pipéraciline perf,

traitement ATB

R

Date init. Traitement

13/11/24

Posologie

8 000,0 mg/24h

Epurat, extra-rénale

80UI Oui

pipera perf PL

V 72,5 mg/L

V 117,8 du 10/10

Méthode CL-SM/SM

V

Val.Réf.Pipéraciline

commentaire pharmaco

V ML

Concentration inférieure aux concentratio

CMI Dosage Pharmaco

ATB Pour Dosage

= ML PIPEPERACILINE

Identificat° Gemme

CITFR Citrobacter complexe freundii

CMI DOSAGE PHARMACO

= 4,000 mg/l

CMI <4 mg/L pour asso pipéracilline-tazobactam

Cal Pipe ratio Cmi

=V 14,500

Val Ref Ratio Cmi

Acquittement CMI

=V ML

"/

V ML du 10/10

commentaire pharmaco

V ML

Même si la concentration en pipéracilline

ENVOIS

VAL TEC

9 005 + Collection

Même si la concentration en pipéracilline est inférieure à l'intervalle

Collection mai 2023

thérapeutique, celle-ci est tout à fait suffisante au regard de

Collect°2023 texte 1

= / /

la sensibilité du germe identifié (lorsque la pipéracilline est utilisée en association avec le tazobactam).

Collect°2021 texte 2

Si la réponse clinique est satisfaisante, le ratio

concentration libre/CMI du germe

élevé n'est pas en faveur d'une augmentation de la posologie.

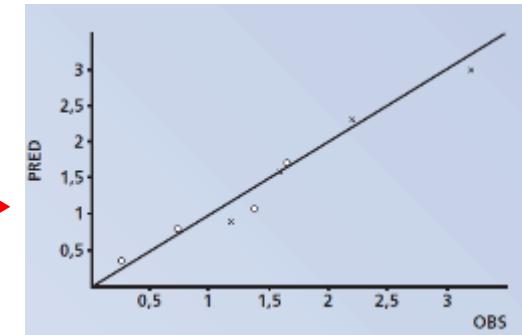
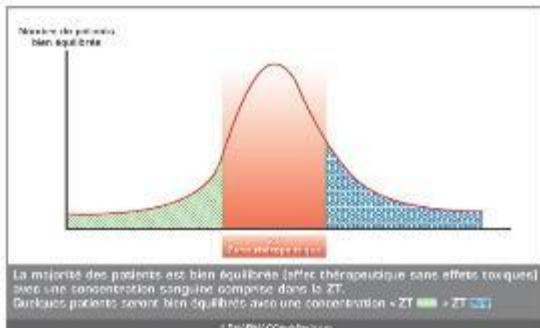
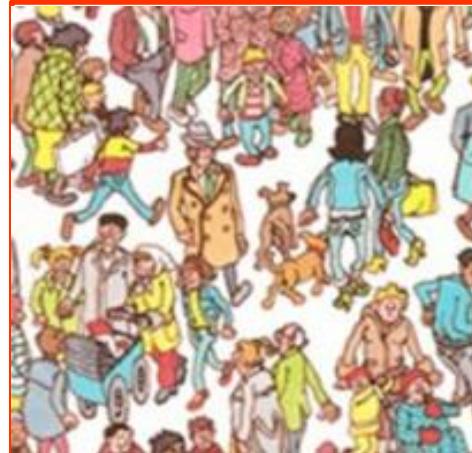
# Comment adapter la dose ?

*Développement et validation du modèle à partir de données obtenues de cohortes*



Poids  
Age  
Paramètres biologiques  
+ Concentrations mesurées

Modèle pharmacocinétique



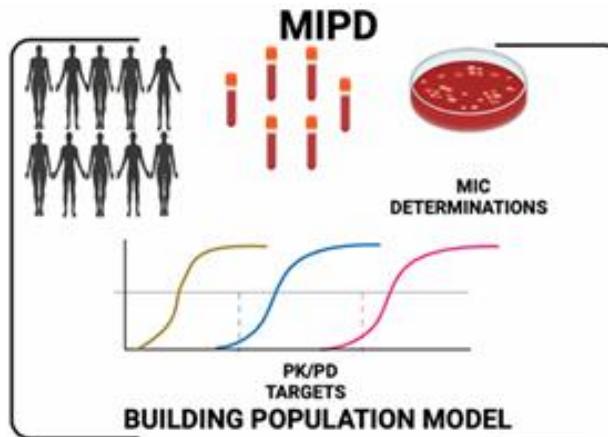
Paramètres PK ( $V_d$ ,  $Cl$ ) du médicament chez l'individu

Adaptation posologique personnalisée

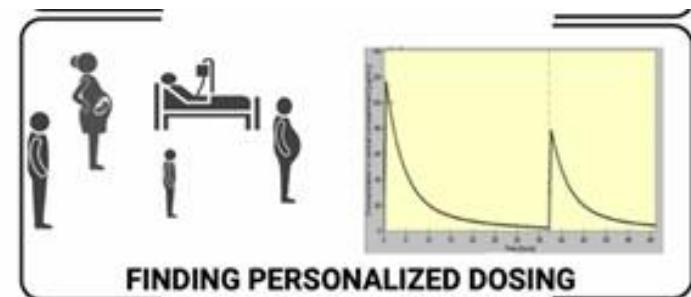
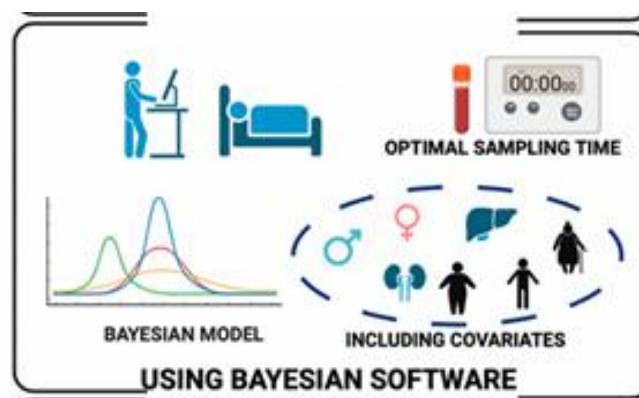
$$\text{Dose} = \text{Concentration cible} \times \text{Cl}$$



# Comment adapter la dose ?



Model informed precision dosing



# Le STP des beta-lactamines est-il bénéfique pour les patients de soins critiques ?



Institut de Biologie et Pathologie du CHU de Grenoble - 2010



Photo : J.-Marc Blache/Mission

# Evaluation rétrospective

*J Antimicrob Chemother* 2020; **75**: 3644–3651

doi:10.1093/jac/dkaa359 Advance Access publication 10 September 2020

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

## Early therapeutic monitoring of $\beta$ -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients

Mohammad H. Al-Shaer  <sup>1,2</sup>, Eric Rubido<sup>1</sup>, Kartikeya Cherabuddi  <sup>3</sup>, Veena Venugopalan<sup>1</sup>, Kenneth Klinker<sup>1</sup>† and Charles Peloquin<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacotherapy and Translational Research, College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, FL, USA;

<sup>2</sup>Infectious Disease Pharmacokinetics Lab, Emerging Pathogens Institute, University of Florida, Gainesville, FL, USA; <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA

\*Corresponding author. Present address: College of Pharmacy, and Emerging Pathogens Institute, University of Florida, 1600 SW Archer Rd, Rm P4-33, PO Box 100486, Gainesville, FL, USA. E-mail: peloquin@cop.ufl.edu

†Present address: Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.

O1 : to determine whether achieving early  $\beta$ -lactam 100% fT>MIC and fT>4%MIC in ICU patients is associated with positive clinical outcomes.

Etude retrospective,  
monocentrique Gainsville, USA

471 patients admitted to the ICU, received BLs,  
and had 817 BL plasma samples

199 excluded from efficacy analysis:  
• Negative culture  
• No MIC reported

272 patients had positive cultures with actual MICs  
and 367 BL plasma samples

66 excluded from efficacy analysis:  
• Not useful PK samples to calculate  
 $fT_{>MIC}$

206 patients (295 samples) with calculated  $fT_{>MIC}$   
and  $fT_{>4xMIC}$  included in the efficacy analysis

**Clinical cure (n = 147):**  
• 100%  $fT_{>MIC}$  91%  
• 100%  $fT_{>4xMIC}$  73%  
• Median BL infusion time 30 minutes  
• Microbial eradication 77%  
• Mean ICU LOS 18 days  
• 30-day mortality 2%

**Clinical failure (n = 59):**  
• 100%  $fT_{>MIC}$  85%  
• 100%  $fT_{>4xMIC}$  69%  
• Median BL infusion time 30 minutes  
• Microbial eradication 12%  
• Mean ICU LOS 25 days  
• 30-day mortality 45%

	Parameter estimate or aOR (95% CI)	N
Clinical cure		
100% $fT_{>MIC}$ (yes)	<b>3.00 (1.11–8.12)</b>	203
SOFA	0.89 (0.82–0.97)	
days to measuring concentration	0.93 (0.87–0.98)	
$fC_{min}/MIC$	0.99 (0.98–1.00)	
dialysis (yes)	0.64 (0.29–1.43)	
$\beta$ -Lactam hours of infusion	1.04 (0.96–1.14)	
Microbial eradication		
100% $fT_{>MIC}$	<b>2.56 (1.01–6.51)</b>	202
SOFA	0.93 (0.87–1.01)	
days of therapy	0.98 (0.96–1.01)	
days to measuring concentration	0.97 (0.92–1.02)	
Emergence of new resistance		
100% $fT_{>4\times MIC}$ (yes)	<b>0.21 (0.07–0.62)</b>	203
polymicrobial infection (yes)	0.45 (0.14–1.49)	
receiving aminoglycoside (yes)	0.29 (0.06–1.41)	
ICU length of stay (days)		
100% $fT_{>MIC}$ (yes)	-0.29 (-0.61 to 0.02)	204
SOFA	0.03 (0.01–0.06)	
days to measuring concentration	0.03 (0.02–0.05)	
days of therapy	0.03 (0.02–0.04)	
receiving colistin (yes)	0.34 (-0.05 to 0.72)	

# Evaluation prospective

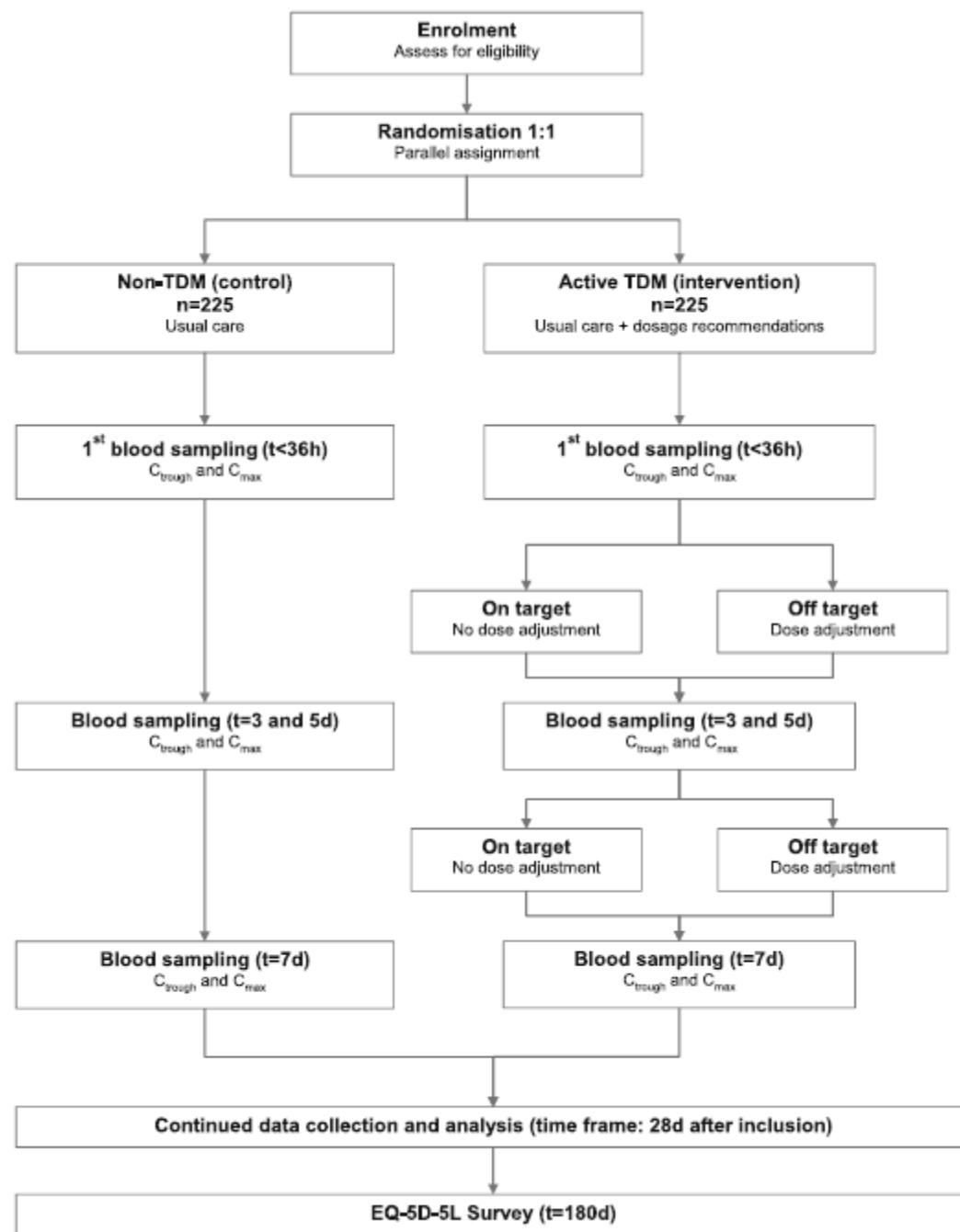
ORIGINAL



## Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

Tim M. J. Ewoldt<sup>1,2,3\*</sup> , Alan Abdulla<sup>2,3</sup>, Wim J. R. Rietdijk<sup>2</sup>, Anouk E. Muller<sup>3,4,5</sup>, Brenda C. M. de Winter<sup>2,3</sup>, Nicole G. M. Hunfeld<sup>1,2</sup>, Ilse M. Purmer<sup>6</sup>, Peter van Vliet<sup>7</sup>, Evert-Jan Wils<sup>1,8</sup>, Jasper Haringman<sup>9</sup>, Annelies Draisma<sup>10</sup>, Tom A. Rijpstra<sup>11</sup>, Attila Karakus<sup>12</sup>, Diederik Gommers<sup>1</sup>, Henrik Endeman<sup>1</sup> and Birgit C. P. Koch<sup>2,3</sup>

Main objective : to assess whether early MIPD using pharmacometric modelling of beta-lactam antibiotics decreases ICU **length of stay (LOS)** compared to standard dosing



**Fig. 1** Diagram of the trial design.  $C_{trough}$ , trough concentration of study antibiotic;  $C_{max}$ , maximum concentration of study antibiotic

# Design of the study

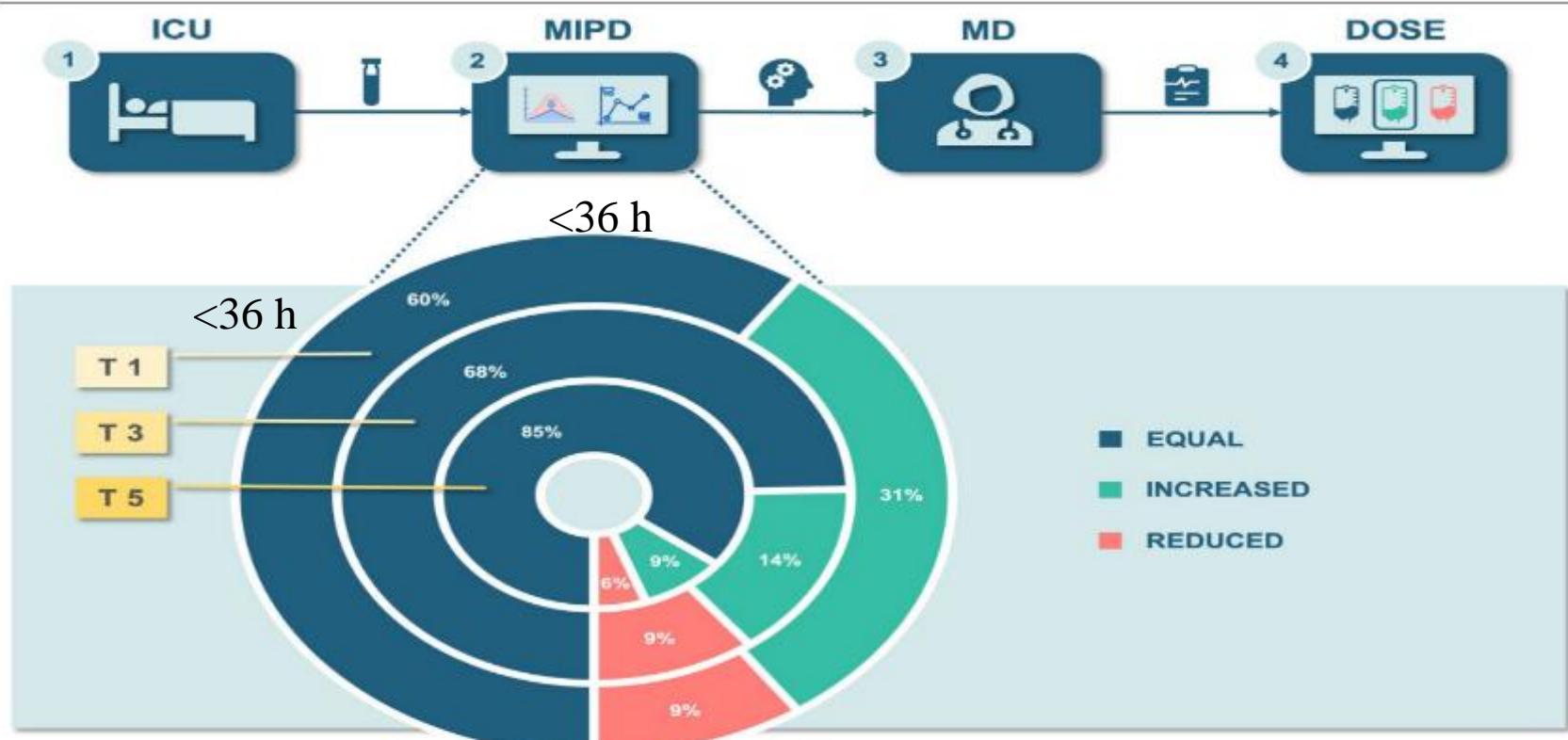
T1 au moins 36 h après la 1ère dose d'ATB (T0).

T1

T3 Dosing was re-evaluated on day 3 (T3) after initiation of the antibiotic  
T5 Dosing was and day 5 (T5) after initiation of the antibiotic



Within 12 h after blood sampling



**Fig. 2** Study flow and dose advice given. *ICU* intensive care unit; *MIP* model-informed precision dosing; *MD* medical doctor; T1, first moment of antibiotic sampling, 1 day after initiation of antibiotic; T3, second moment of sampling, 48 h after T1; T5, third moment of sampling, 48 h after T3. (1) Patients in the ICU were sampled in the morning, after a logistical route the sample was analysed in the laboratory and the analytical results were imported into the analysing software. (2) A Bayesian prediction was made using previously published population PK models. Dose adjustments were simulated, after which a final dose advice was chosen. (3) The bedside physician (MD) was informed of the dosing advice. (4) The dosing of the antibiotic was altered by the physician. In the bottom panel, the given dose advice are reported. Doses could be increased, decreased or kept equal

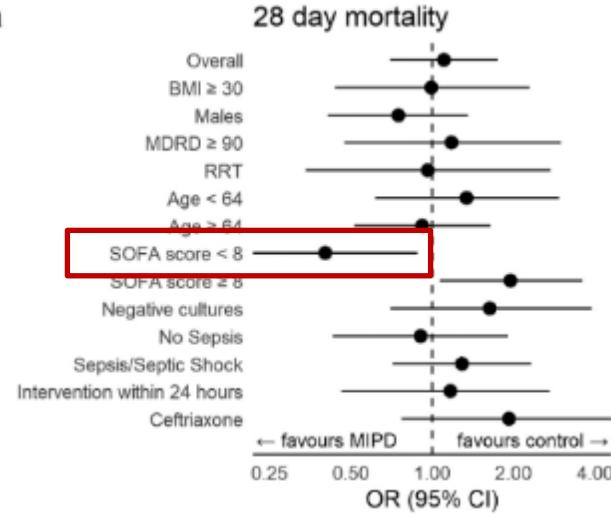
# Results

**Table 2 Study outcomes**

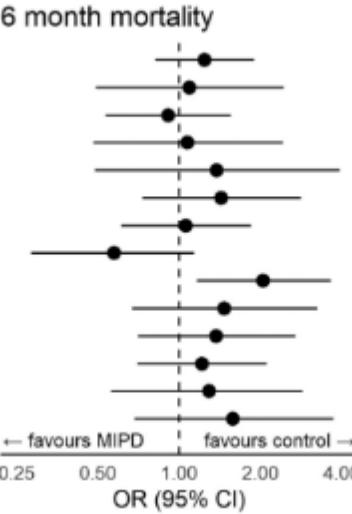
Outcome	MIPD	Standard therapy	Crude effect (95% CI)	Adjusted Effect (95% CI)	P-value	P-value adjusted
ICU LOS, median (IQR)	10 (5–20)	8 (3–19)	1.12 (0.92–1.36) <sup>b</sup>	1.16 (0.96–1.41) <sup>b</sup>	0.27	0.13
ICU LOS after T0, median (IQR)	7 (3–13)	6 (3–14)	1.09 (0.9–1.31) <sup>b</sup>	1.11 (0.92–1.34) <sup>b</sup>	0.4	0.27
ICU-free days alive, median (IQR) <sup>a</sup>	16 (0–23)	18 (0–25)			0.21 <sup>h</sup>	
ICU mortality, No. (%)	41 (21.7)	36 (18.1)	1.25 (0.76–2.07) <sup>c</sup>	1.21 (0.74–2.02) <sup>c</sup>	0.37	0.44
28-day mortality, no. (%)	50 (26.5)	49 (24.6)	1.1 (0.7–1.74) <sup>c</sup>	1.04 (0.65–1.66) <sup>c</sup>	0.68	0.87
Hospital mortality, no. (%)	53 (28)	51 (25.6)	1.13 (0.72–1.77) <sup>c</sup>	1.07 (0.68–1.7) <sup>c</sup>	0.59	0.76
6 month mortality, no. (%)	69 (36.5)	64 (32.2)	1.21 (0.8–1.85) <sup>c</sup>	1.14 (0.74–1.76) <sup>c</sup>	0.37	0.57
SOFA score at T5, median (IQR)	3 (0–6)	1.5 (0–7)			0.11 <sup>h</sup>	
Delta-SOFA score at T5, median (IQR)	4 (1–7)	4 (1–7)	– 0.03 (– 0.92 to 0.87) <sup>d</sup>	– 0.1 (– 0.99 to 0.79) <sup>d</sup>	0.95	0.82

# Quels sous groupes de patients pourraient avoir un bénéfice du TDM ?

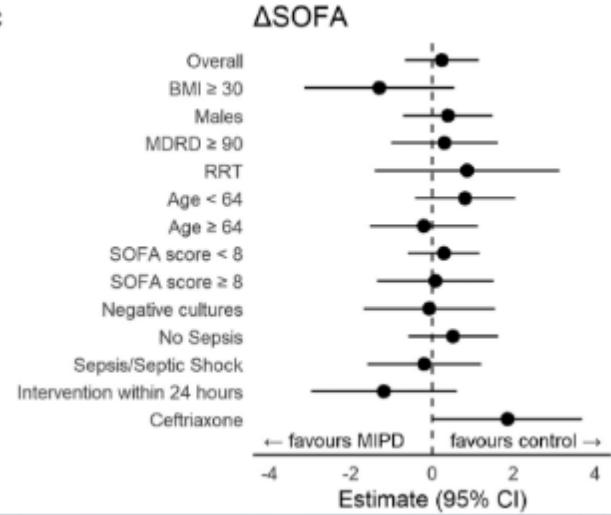
a



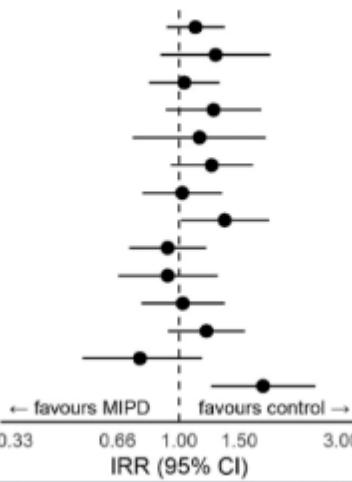
b 6 month mortality



c



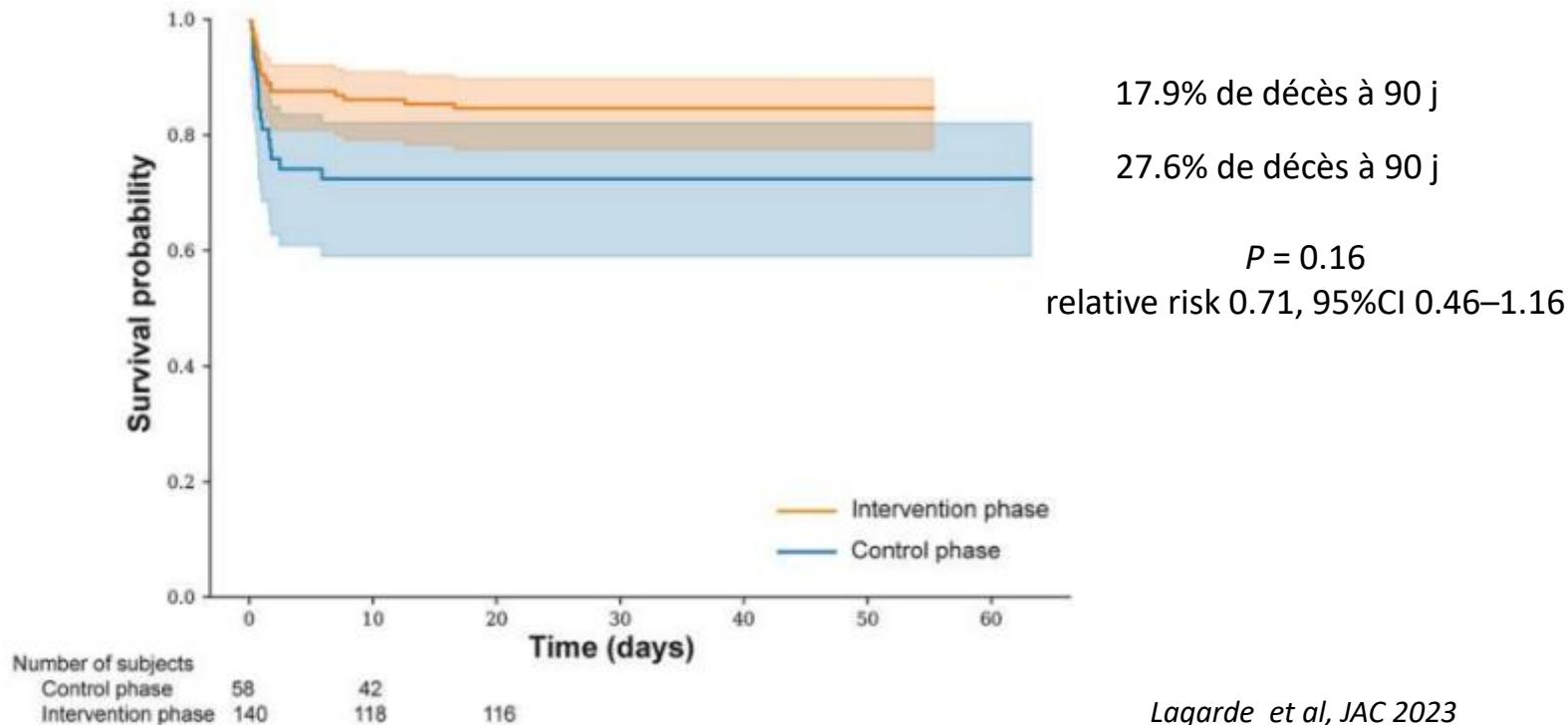
d ICU LOS



# Optimisation administration betalactamines et des aminosides en réanimation

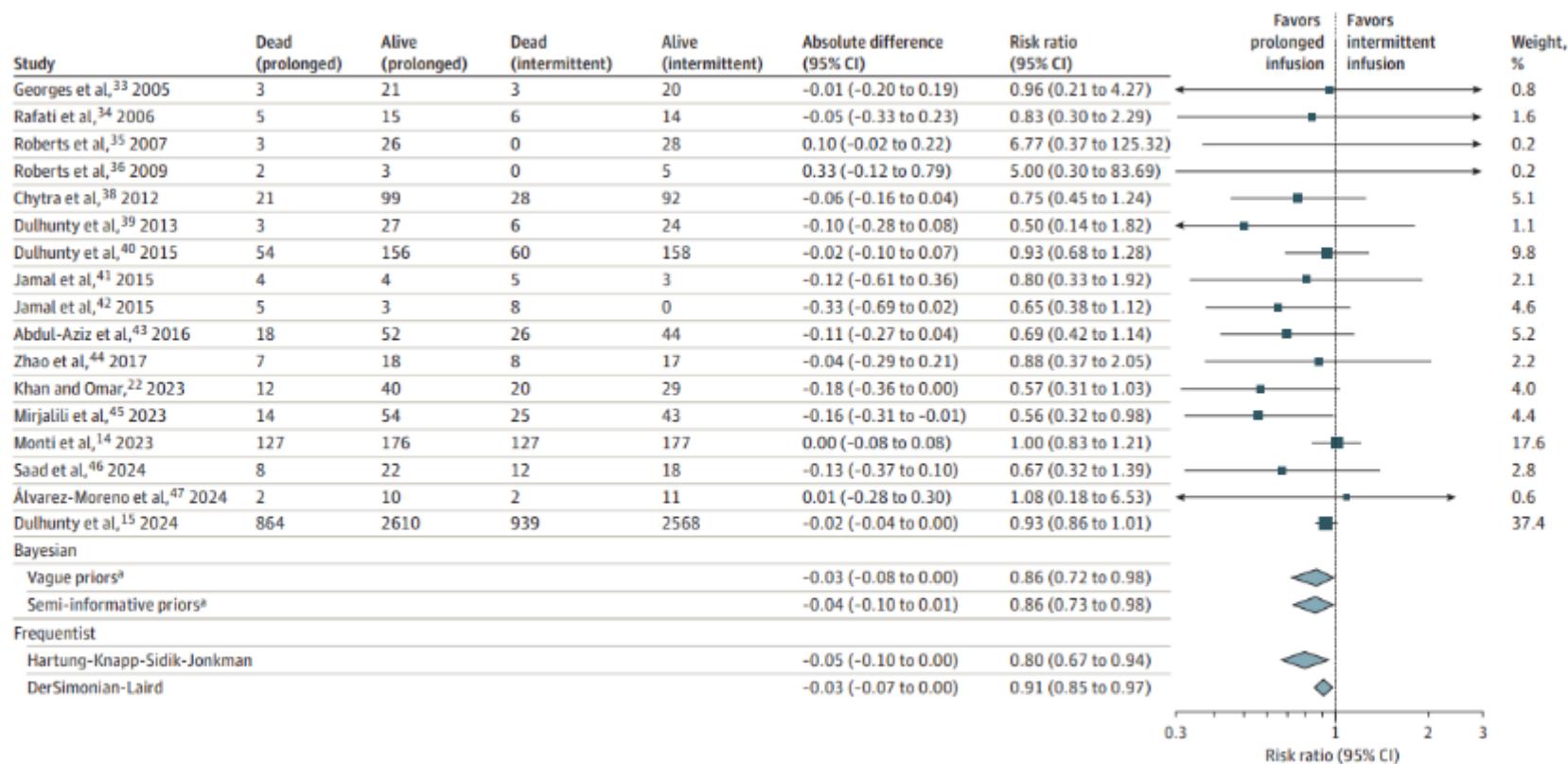
## *Influence d'un changement de pratiques*

- Administration des Beta-lactamines en perfusions continues **et** STP pour atteindre les objectifs PKPD (Objectifs PK/PD >4 pour betalactamines, Objectifs PK/PD >8 pour aminosides (Cmax))



# Administration prolongée vs administration intermittente diminue la mortalité

Figure 1. All-Cause 90-Day Mortality for the Comparison Between Prolonged Infusions of  $\beta$ -Lactam Antibiotics vs Intermittent Infusions



The black boxes represent point estimates, and the areas of the boxes are proportional to the weight of the studies. The weights displayed are based on bayesian analysis with vague priors. The whiskers represent CIs. Width of the diamonds represents the trials' pooled estimate CI, and the middle point represents the point estimates.

<sup>a</sup>Credible intervals are presented for bayesian analysis.

# Le STP de vancomycine est-il bénéfique pour les patients ?



Institut de Biologie et Pathologie du CHU de Grenoble - 2010

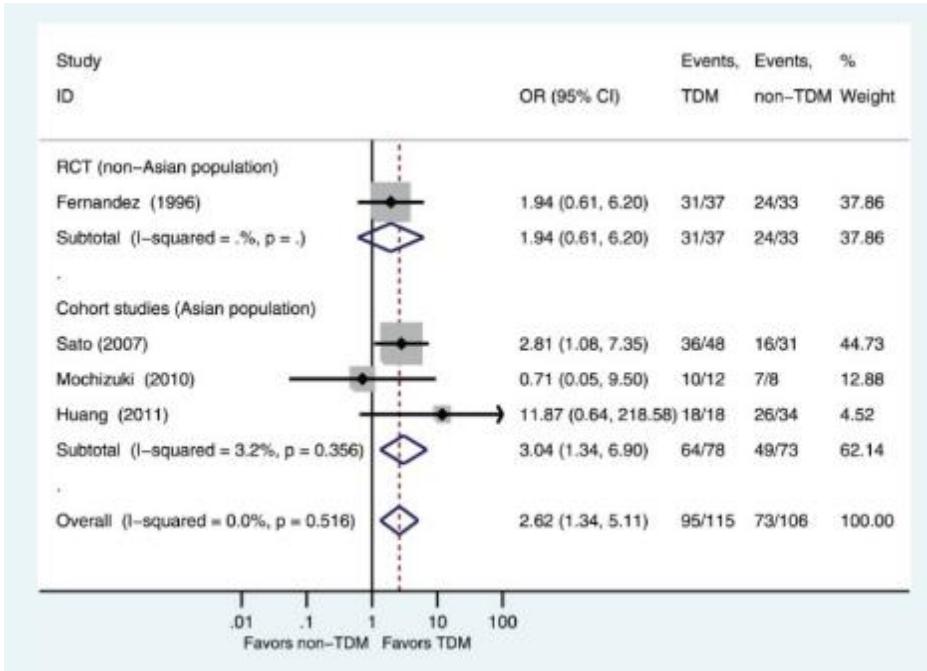


Photo : J.-Marc Blache/Mission

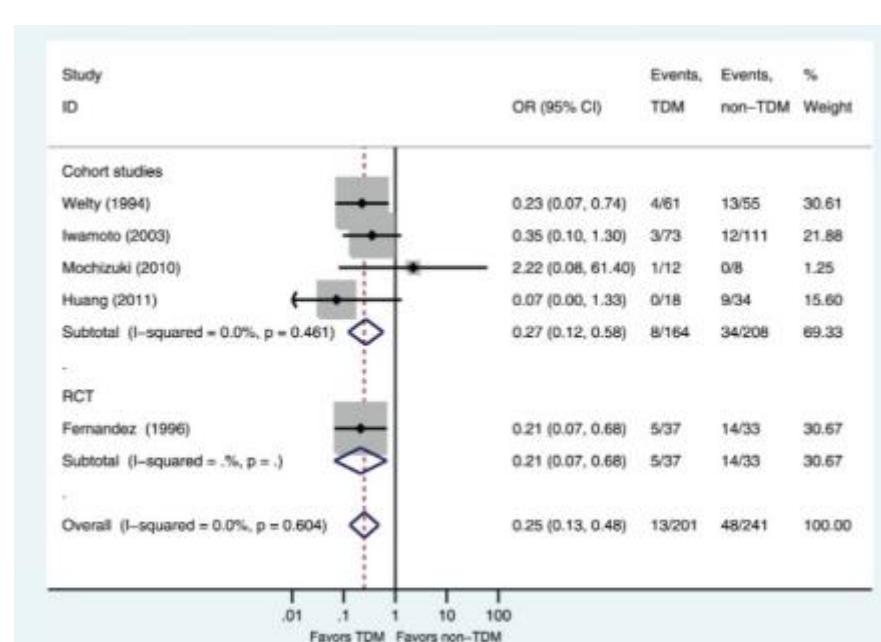
# Le STP de la vancomycine est-il bénéfique ?

## *Exemple de la vancomycine chez le patient de soins critiques*

### Meilleure réponse clinique



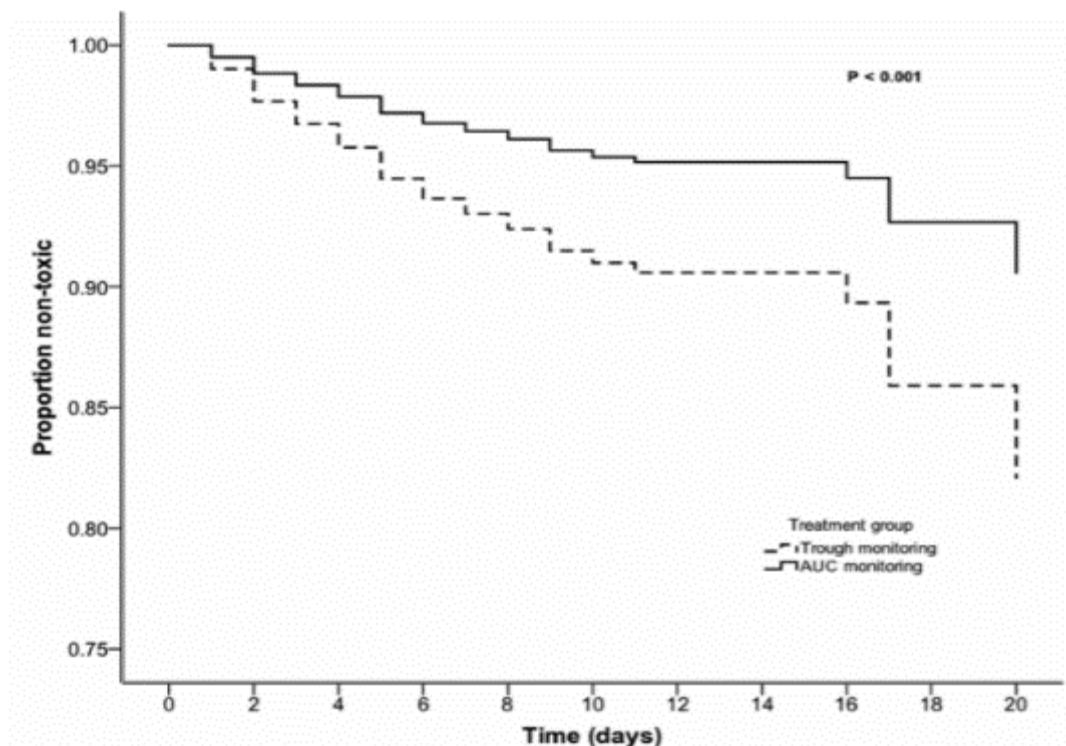
### Moins de néphrotoxicité



# Intérêt du STP + modélisation vancomycine chez l'adulte

## STP + modélisation pharmacocinétique de la vancomycine a posteriori

Moins de néphrotoxicité si STP + modélisation chez l'adulte



# Le STP de vancomycine est-il bénéfique pour les patients de réanimation néonatale ?



PHARMACOLOGY



**Implementation of a Vancomycin Dose-Optimization Protocol in Neonates: Impact on Vancomycin Exposure, Biological Parameters, and Clinical Outcomes**

Laura Gomez,<sup>a</sup> Diane Boegler,<sup>b</sup> Chloé Epiard,<sup>b</sup> Layli Alin,<sup>b</sup> Julie Arata-Bardet,<sup>c</sup> Yvan Caspar,<sup>d,e</sup> Thierry Debillon,<sup>b,f</sup> Françoise Stanke-Labesque,<sup>a,g</sup> Elodie Gautier-Veyret<sup>a,g</sup>

# Contexte

1<sup>er</sup> semestre 2019 :

- 15 septicémies nosocomiales en réanimation néonatale CHUGA
- Traitement antibiotique → vancomycine
- 100% de [vancomycine] initiales <15 mg/L



# Contexte :

Protocole d'adaptation de la dose de vancomycine utilisé :

	Age postconceptionnel (semaines)	Posologie
Dose de charge (mg/kg)	Tous	7
	<26	10
	27-28	12
	29-30	15
	31-32	18
Dose d'entretien (mg/kg/j)	33-34	20
	35-36	23
	37-38	26
	39-40	29
	41-42	31



Pawlotsky et al. *J Clin Pharmacol*, 1998

**MAIS :** Nombreux dosages infra thérapeutiques (de 47 à 93%) selon les études

# Contexte

- Mise en place d'un protocole d'optimisation posologique personnalisé de la vancomycine (*Zhao et al. Arch Dis Child 2013*)

$$V = 0.791 \times (\text{current weight}/1416)^{0.898}$$

$$CL = 0.0571 \times (\text{current weight}/1416)^{0.513} \times (\text{birth weight}/1010)^{0.599} \times (1 + 0.282 \times (\text{PNA}/17)) \times (1/(\text{serum créatinin}/42)^{0.525})$$

**Loading dose (mg)** = Target concentration  $\times$  V

**Maintenance dose (mg) per 24h**

= Target concentration  $\times$  CL  $\times$  24h

- Installation d'une macro excel dans le service de néonatalogie

Poids Actuel (g)	950
Poids de naissance (g)	730
Age postnatal (j)	10
Créatininémie ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	56
Concentration cible (mg/L)	20

Calcul  
automatique

Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg) par 24h
11,1	18,4

# Evaluation du changement de pratique

- Objectif principal : *impact sur l'exposition en vancomycine?*
  - Critère de jugement principal : % de [vancomycine] initiales entre 15 et 25 mg/L
- Objectifs secondaires : *impacts biologiques, pharmaceutiques et cliniques ?*

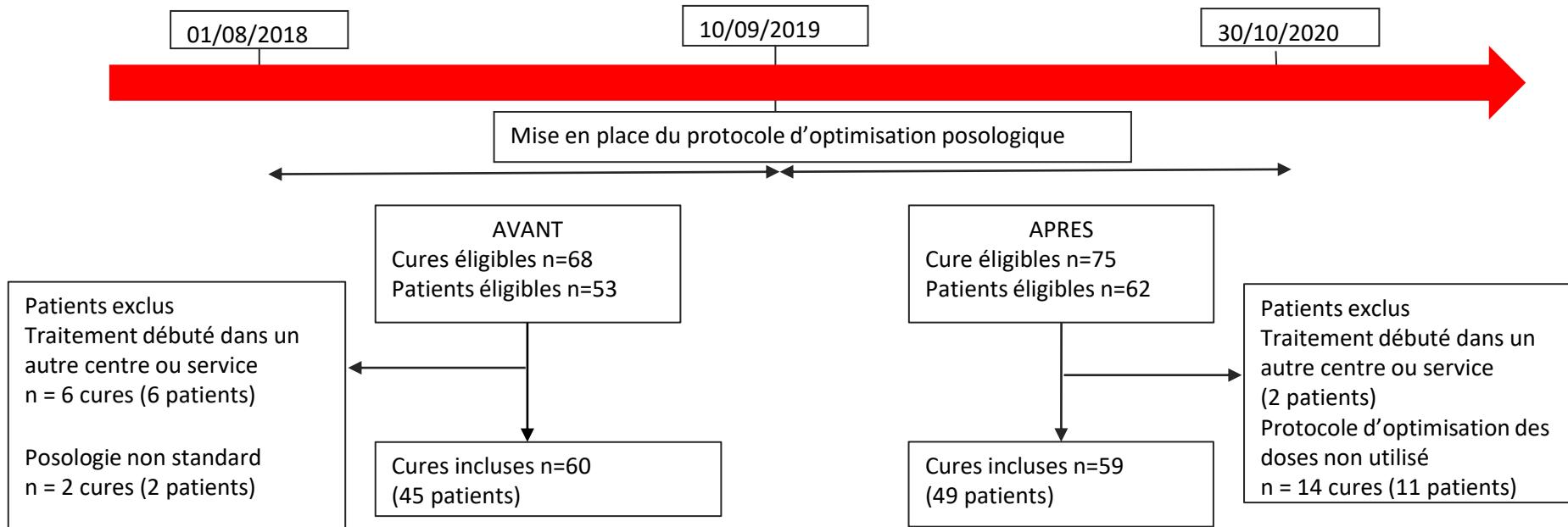
- Css au cours du STP entre 15 et 25mg/L
  - ratio Css/CMI  $\geq 8$
  - **Evolution syndrome inflammatoire**
  - **Durée bactériémie**
  - **Rechutes**
  - **Néphrotoxicité :**  
Créatinine  $\geq X2$  ou  $\geq$  de + de 52,8  $\mu\text{mol/L}$

- **Taux de retrait des cathéters**
  - **Antibiothérapie et autres traitements**  
Durée/ Changement  
Majoration support ventilatoire  
Durées drogues vasoactives/ nutrition parentérale/ insulinothérapie
  - **Conséquences sur morbidité/mortalité**  
Dysplasie bronchopulmonaire sévère  
Leucomalacie périventriculaire  
Durée d'hospitalisation  
Mortalité en lien avec l'infection

# Méthodologie

- Descriptive
- Rétrospective
- Monocentrique
- Comparative

Calcul d'effectif :  
Passage de 30 à 60 % de  
[vancomycine] initiale dans  
l'intervalle thérapeutique ( $\alpha$  5%,  
puissance 80%)  
N=60 /groupe



# Population d'étude

Facteur		Groupe avant (n = 60)	Groupe après (n = 59)	p
Sexe	Masculin	33 (55,0)	42 (71,2)	0.067
Age post-natal à l'initiation du TT (jours)		15.5 [7-30-3]	11 [5 - 19]	0.066
Terme de naissance (semaines d'aménorrhée)		29.4 [25.8-36.6]	28.3 [26.9-35.6]	0.79
Age gestationnel (semaines), Nbre (%)	≥ 37 ≥ 32 et < 37 ≥ 28 et < 32 ≥ 24 et < 28	14 (23.3) 10 (16.7) 10 (16.7) 26 (43.3)	12 (20.3) 8 (13.6) 16 (27.1) 23 (39.0)	0.59
Corticothérapie anténatale	Non indiquée Cure non faite ou incomplète Cure complète	19 (31.7) 11 (18.3) 30 (50.0)	15 (25.4) 8 (13.6) 36 (61.0)	0.48
Poids de naissance < 10 <sup>ème</sup> percentile	Oui	17 (28.3)	12 (20.3)	0.31
Poids de naissance (g)		928 [678-2320]	970 [785-2373]	0.53
Poids à l'initiation du traitement (g)		1590 [908-2853]	1300 [930-2725]	0.44
Créatinine plasmatique (μmol/L)		39 [25.8-59.8]	38 [27.5-54.0]	0.88

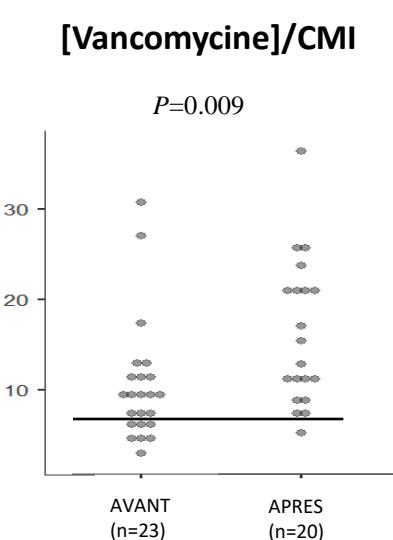
# Résultats

- Objectif principal

Concentration initiale vancomycine		Groupe avant (n = 60)	Groupe après (n = 59)	P
Répartition n(%)	Infra-thérapeutique	78 (67.2)	13 (12.6)	<0.001
	Thérapeutique	36 (31.0)	77 (74.8)	<0.001
	Supra-thérapeutique	2 (1.7)	13 (12.6)	0.025
Concentration (mg/L)		13.1 [11.3-16.2]	19.8 [16.8-22.1]	<0.001

# Résultats

- Objectifs secondaires



Facteur	Groupe avant	Groupe après	P
Durée de l'antibiothérapie par vancomycine (jours)	6 [3-10] (n=60)	5 [2-9] (n=58)	0.089
Changement d'antibiotique	9/31 (29)	1/22 (4.5)	0.025
Délai de négativation des hémocultures (h)	54.6 [48.9 – 107] (n=31)	37.5 [28.1- 53.6] (n=22)	<0.001

# Résultats

- Objectifs secondaires

Facteur	Groupe avant	Groupe après	P
Néphrotoxicité n, (%)	1/59 (1.7)	2/57 (3.5)	0.54
Durée d'hospitalisation (jours)	86.5 [46.3-107.0] (n=36)	86.5 [55.0-123.0] (n=46)	0.75
Décès directement lié à l'infection	1/9 (11.1)	1/3 (33.1)	0.37

# Discussion-Conclusion

- Mise en place d'un protocole **d'adaptation personnalisée a priori et a posteriori de la dose de vancomycine**
- ✓ Meilleure exposition à la vancomycine
- ✓ Sécurité d'utilisation → pas de majoration de néphrotoxicité
- ✓ Amélioration de l'évolution clinico-biologique
- Résultats à confirmer de façon prospective sur une plus grande cohorte



# Adaptation posologique des antibiotiques

***Vers une adaptation a priori de la dose des beta lactamines ?***

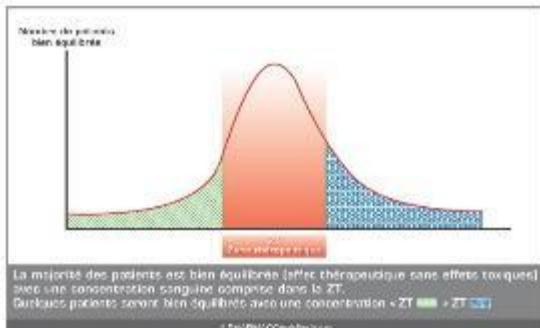
- Adaptation des doses de beta-lactamines après dosage surviennent au plus tôt 30 heures après initiation du traitement
- Importance d'obtenir des concentrations efficaces dès les premières heures  
⇒ Développement de nomogrammes pour adaptation *a priori* des doses de beta-lactamines

# STP et pharmacocinétique de population

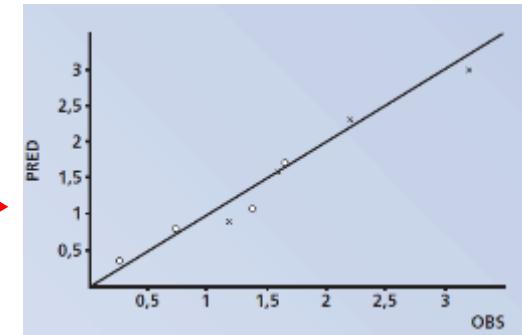
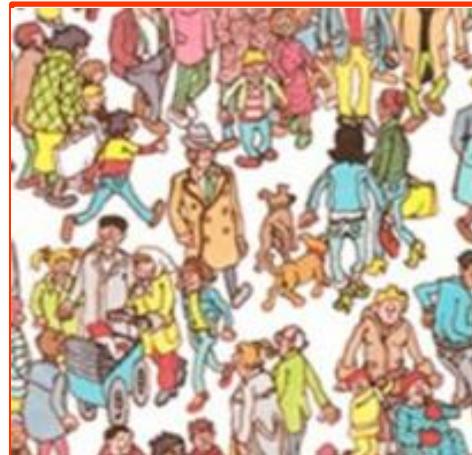
Développement et validation du modèle à partir de données obtenues sur des cohortes



Poids  
Age  
Paramètres  
biologiques  
+ Concentrations  
mesurées



Modèle  
pharmacocinétique



Paramètres PK ( $V_d$ ,  $Cl$ ) du médicament chez l'individu

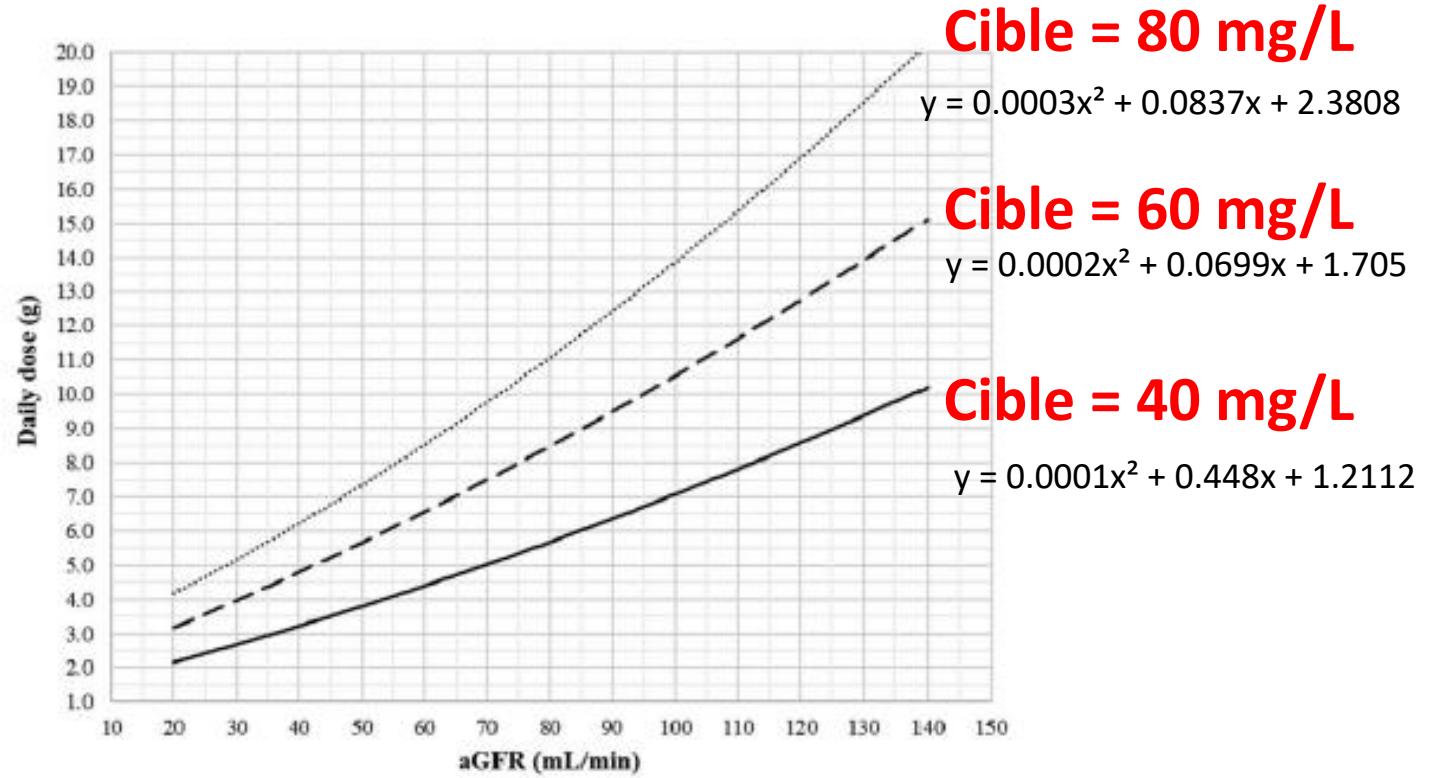
Adaptation posologique personnalisée

$$\text{Dose} = \text{Concentration cible} \times \text{Cl}$$



# Utilisation de nomogrammes

*Cas de la cefazoline dans l'endocardite infectieuse*



CFZ

## Dosing nomogram

Age (years)

69

Serum creatinine

85

Unit

$\mu\text{mol/L}$

mg/dL

Height (cm)

179

Weight (kg)

92

Sex

Male

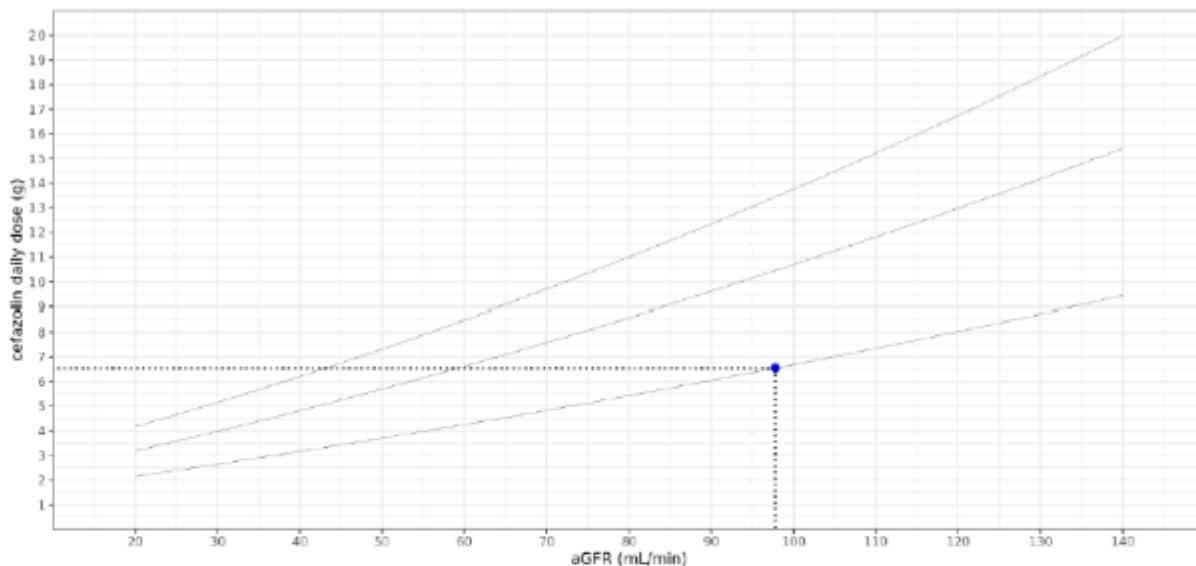
Female

Plasma concentration target (probability of target attainment)

40 mg/L (PTA 0.9)

v.0.1

Sat Nov 13 15:01:08 2021



BSA =  $2.11 \text{ m}^2$

eGFR =  $80.2 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$

aGFR =  $97.8 \text{ mL/min}$

Recommended cefazoline dose is 6.5 g/day (continuous infusion)

BSA: body surface area, Du Bois formula. (1)

eGFR: estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI formula. (2)

aGFR: absolute value of glomerular filtration rate, calculated as  $\text{eGFR} \times \text{BSA} / 1.73$

1. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Oct;5(5):303-11; discussion 312-313.

2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zheng Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.

# Adaptation des doses *a priori* de beta-lactamines

J Antimicrob Chemother 2020; **75**: 2941–2950  
doi:10.1093/jac/dkaa232 Advance Access publication 30 June 2020

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## Development and validation of a dosing nomogram for amoxicillin in infective endocarditis

Antoine Rambaud<sup>1\*</sup>, Benjamin Jean Gaborit<sup>2,3</sup>, Colin Deschanvres<sup>2</sup>, Paul Le Turnier<sup>2</sup>, Raphaël Lecomte<sup>2</sup>, Nathalie Aseray-Madani<sup>2</sup>, Anne-Gaëlle Leroy<sup>3,4</sup>, Guillaume Deslandes<sup>1</sup>, Éric Dailly<sup>1,5</sup>, Pascale Jollet<sup>1</sup>, David Bouteille<sup>2,3</sup>, Ronan Bellouard<sup>1,5</sup> and Matthieu Gregoire<sup>1,6</sup> on behalf of the Nantes Anti-Microbial Agents PK/PD (NAMAP) study group



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

PHARMACOLOGY



## Population Pharmacokinetic Study of Cefazolin Dosage Adaptation in Bacteremia and Infective Endocarditis Based on a Nomogram

Ronan Bellouard,<sup>1,10</sup> Colin Deschanvres,<sup>1,11</sup> Guillaume Deslandes,<sup>1</sup> Éric Dailly,<sup>1,11</sup> Nathalie Aseray,<sup>1,12</sup> Pascale Jollet,<sup>1,10</sup> David Bouteille,<sup>1,12</sup> Benjamin Gaborit,<sup>1,12</sup> Matthieu Grégoire<sup>1,6</sup>



PHARMACOLOGY



## High-Dose Ceftriaxone for Bacterial Meningitis and Optimization of Administration Scheme Based on Nomogram

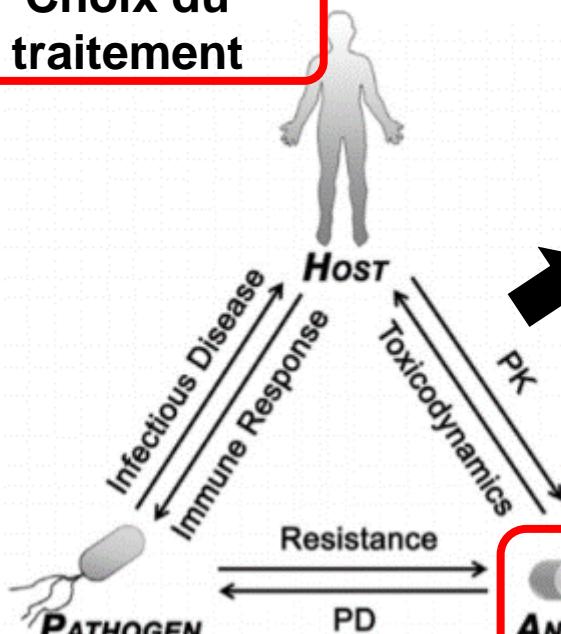
Matthieu Grégoire,<sup>1,11</sup> Eric Dailly,<sup>1,11</sup> Paul Le Turnier,<sup>1</sup> Denis Garot,<sup>1</sup> Thomas Guimard,<sup>1</sup> Louis Bernard,<sup>1</sup> Pierre Tattevin,<sup>11</sup> Yves-Marie Vandamme,<sup>1</sup> Jérôme Hoff,<sup>1</sup> Florian Lemaitre,<sup>1,12</sup> Marie-Clémence Verdier,<sup>1,13</sup> Guillaume Deslandes,<sup>1</sup> Ronan Bellouard,<sup>1</sup> Véronique Sébille,<sup>11</sup> Anne Chiffolleau,<sup>11</sup> David Bouteille,<sup>1,12</sup> Dominique Navas,<sup>1,12</sup> Nathalie Aseray<sup>1</sup>



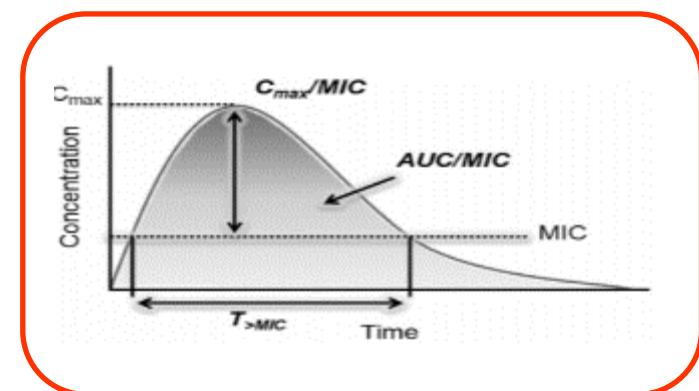
Intérêt clinique de ces nomogrammes à évaluer

# Take home messages

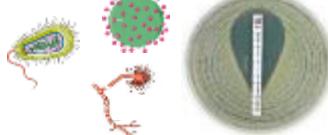
## Choix du traitement



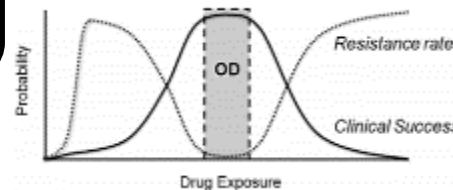
	Nouveau né	Patient de réanimation	Sujet âgé
Vd molécules lipophiles	↓		↑
Vd molécules hydrophiles	↑	↓↑	↓
Clairance hépatique	↓	↓↑	↔↓
Clairance rénale	↓	↓↑	↓



## Pharmacodynamie/Sensibilité



## Risque de sélection de résistances



# Translating PK-PD Principles Into Improved Methodology for Clinical Trials That Compare Intermittent With Prolonged Infusion of Beta-Lactam Antibiotics

Alwin M. Tilanus,<sup>1,©</sup> Ryan K. Shields,<sup>2,©</sup> Thomas P. Lodise,<sup>3,©</sup> and George L. Drusano<sup>4,©</sup>

<sup>1</sup>Vida Medical/Department of Infectious Diseases, Bogotá, Colombia; <sup>2</sup>University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; <sup>3</sup>Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA; and <sup>4</sup>University of Florida, Institute for Therapeutic Innovation, Orlando, Florida, USA

