



## Cours Approfondi de Chimiothérapie Infectieuse et Vaccinologie

17-19 novembre 2025



# PK/PD pour les nuls : suis-je en sous-dosage ? suis-je toxique ?

---

Sylvain Goutelle

Pharmacie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon

Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie et UMR CNRS 5558

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



Université Claude Bernard



Lyon 1



# DÉCLARATION DE RELATIONS PROFESSIONNELLES

---

Goutelle Sylvain

- ☒ Symposiums/board : MSD, Pfizer, Correvio, Menarini, Shionogi
- ☒ Pas de rémunération personnelle
- ☒ Membre du CA-SFM

## Cas clinique illustratif

- Homme, 45 ans, polytraumatisé suite AVP
- En réanimation, PAVM précoce à *P. aeruginosa* sauvage, ttt par ceftazidime
- *P. aeruginosa* devient ceftazidime-R => switch céfépime
- Reste fébrile sous céfépime 2g/8h en perfusion de 3h
- 88 kg, 182 cm, créat = 60, CLcr = 150 ml/min
- Prélèvement pour dosage céfépime après 24h (3 doses)
- Dosage résiduel céfépime = **7.9 mg/L à 6h post-dose**

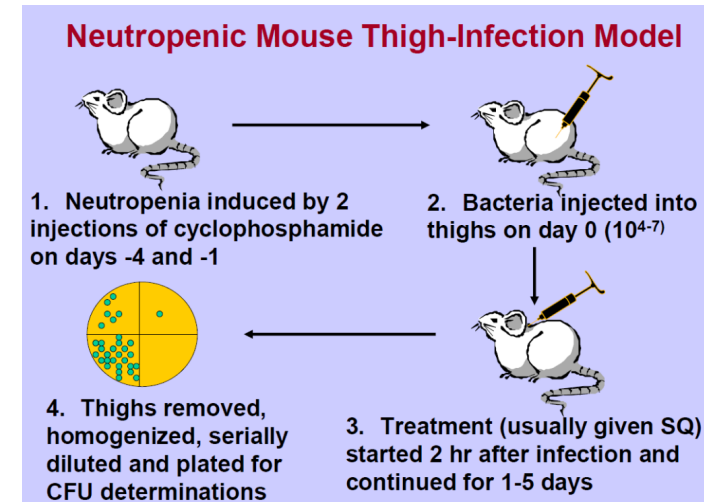
**Suis-je en sous-dosage ? Suis-je toxique ?**

# PK/PD des antibiotiques : les bases



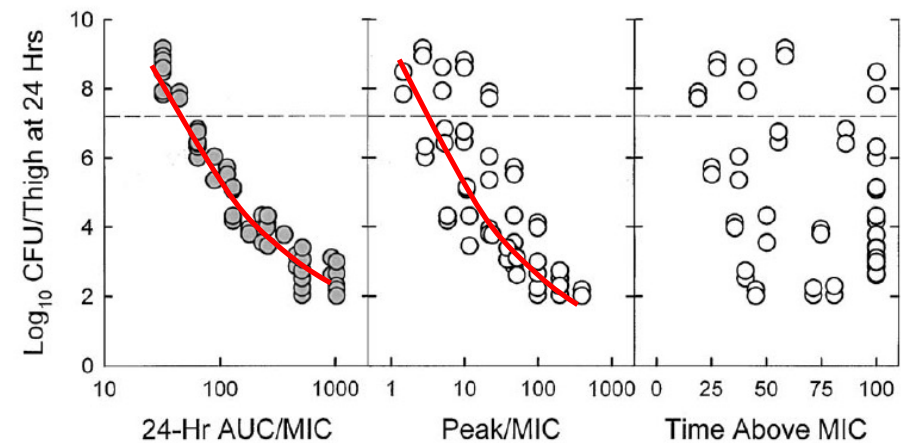
## PK/PD des antibiotiques : l'efficacité dépend de la concentration

- L'effet antibactérien des antibiotiques dépend
  - de la **concentration d'antibiotique au niveau du site d'action**
  - de la **sensibilité du germe**: résistance naturelle et notion de CMI
- La relation concentration (PK)-effet (PD) peut être étudiée en préclinique: modèles *in vitro* et animaux
- Effet **concentration-dépendant, temps dépendant ou mixte (AUC)**
- La PK/PD expérimentale est **prédictive de la réponse in vivo** et permet de définir **une cible de concentration**



Derendorf ASCPT 2018

### **Bactéricidie des fluoroquinolones** *Temafloxacin / S. pneumoniae*

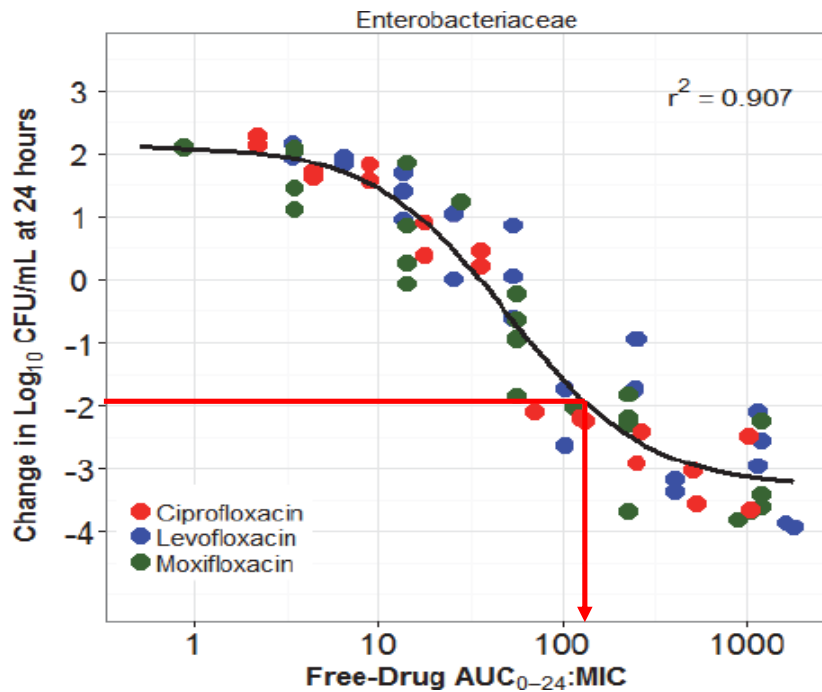


Craig. *Infect Dis Clin N Am* 2003

# PK/PD des antibiotiques : l'efficacité dépend de la concentration

## Effet chez l'animal

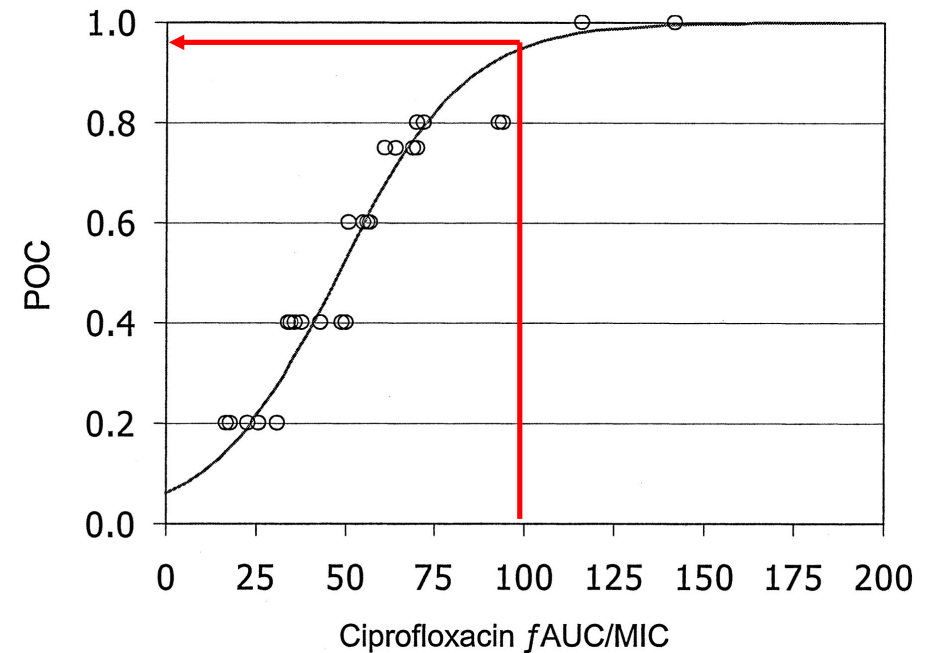
Effet concentration-dépendant



CLSI rationale document MR02, 2019

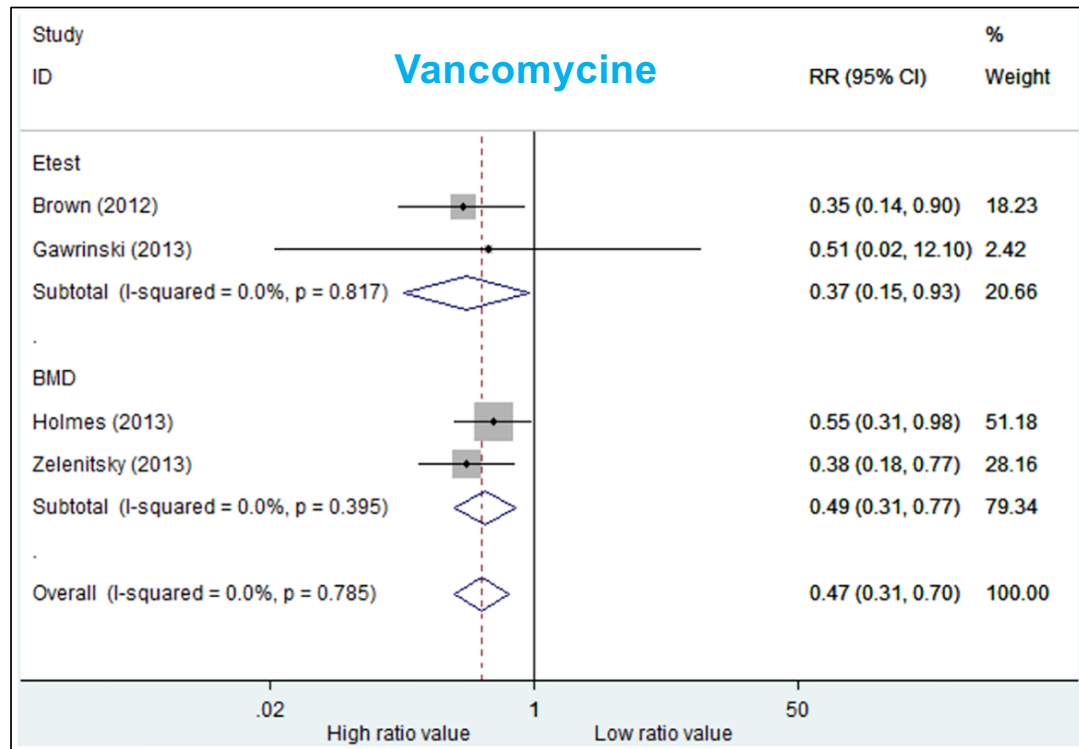
## Effet chez l'homme

Probabilité de guérison vs AUC/CMi



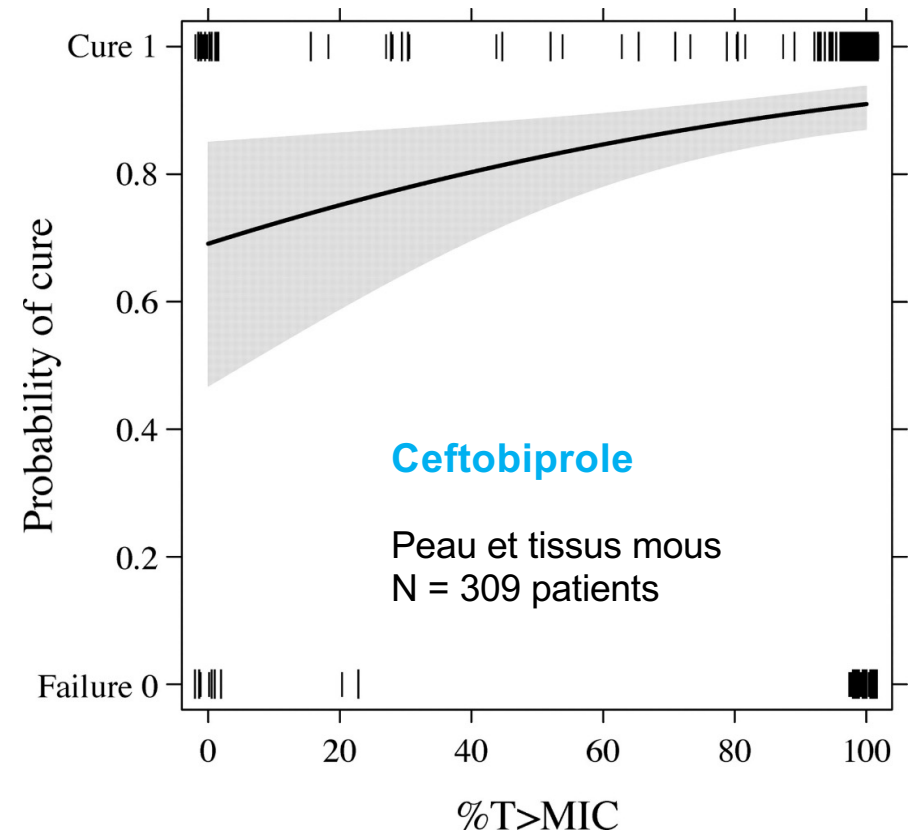
Zelenitsky, AAC 2005

# PK/PD des antibiotiques : l'efficacité dépend de la concentration



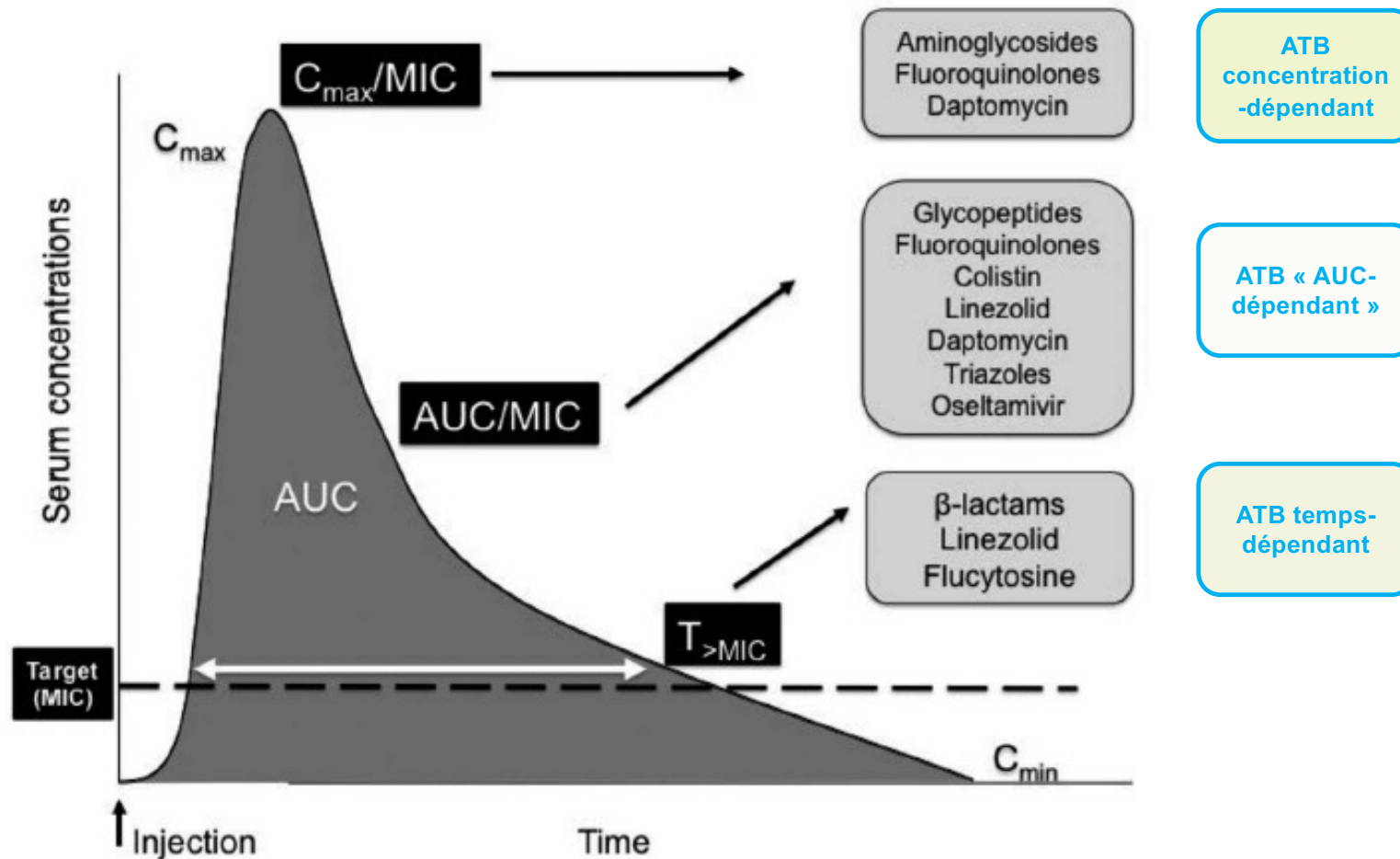
**Risk ratios of all-cause mortality rates: high versus low  $AUC_{0-24}/MIC$  ratio**

*Men et al, PlosOne 2016*



*Kimko et al. AAC 2009*

# PK/PD des antibiotiques : effet concentration- ou temps-dépendant

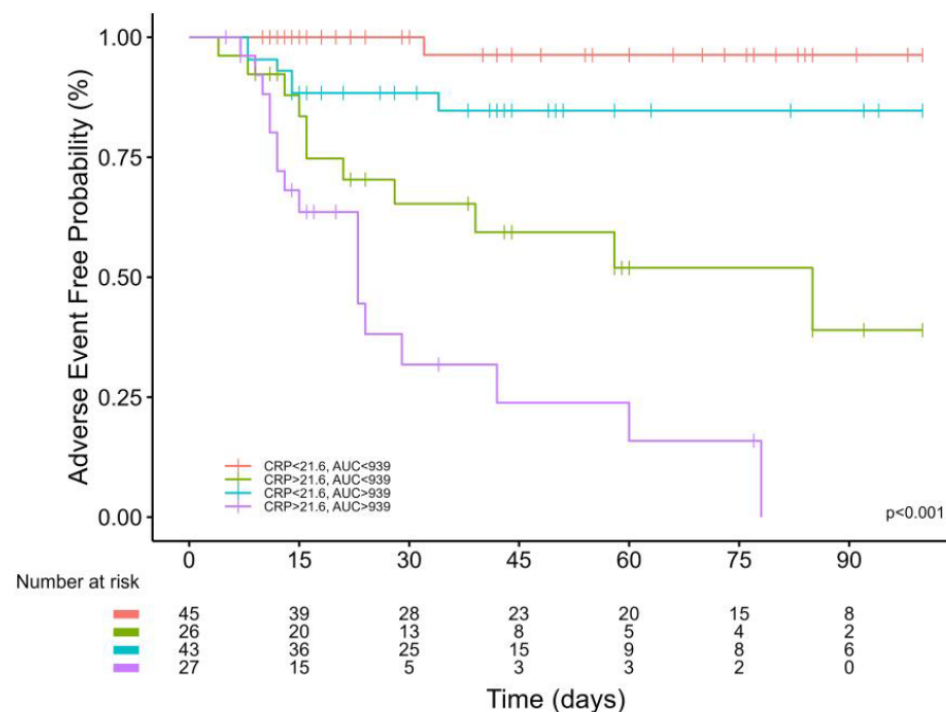




# PK/PD des antibiotiques : c'est aussi la toxicité !

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

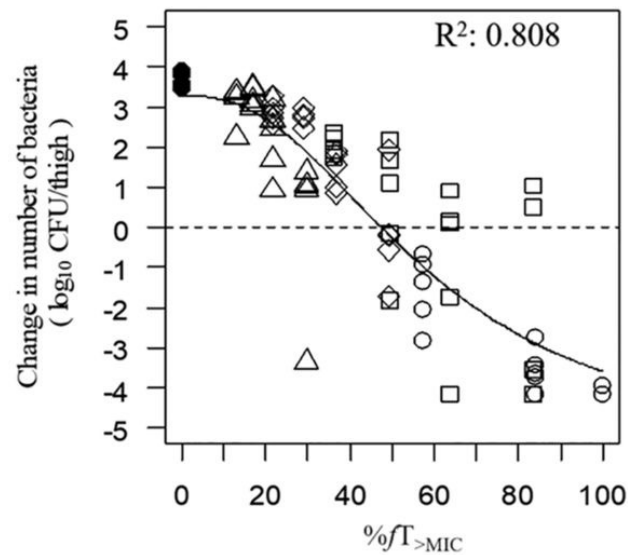
## Daptomycine dans les IOA : myopathies et pneumonies induites



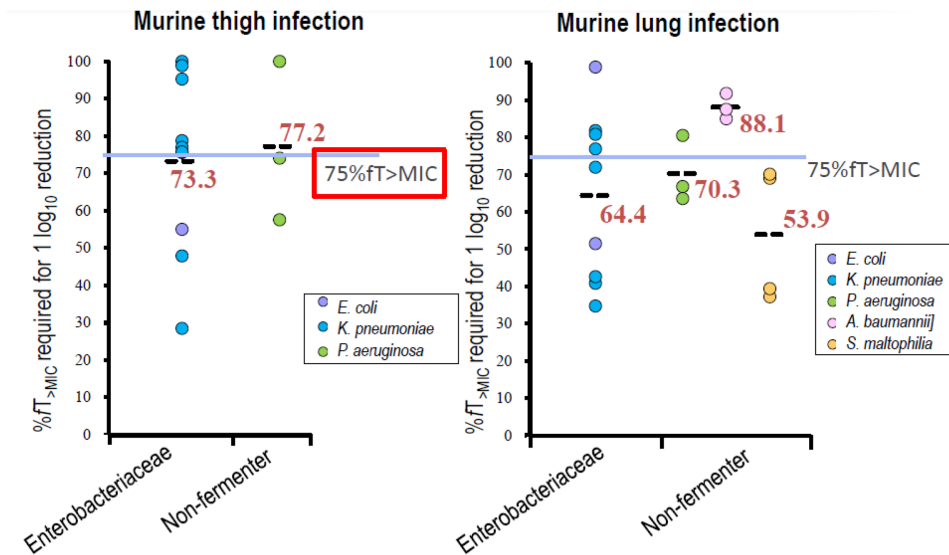
## PK/PD des antibiotiques : en résumé

- PK/PD prédictive **de l'efficacité pour de nombreux antibiotiques**
- Il existe une **cible PK/PD d'efficacité** pour la plupart des antibiotiques
  - Bêta-lactamine :  $fT > CMI = 50-100\%$
  - Fluoroquinolones :  $C_{max}/CMI > 10$
  - Vancomycine :  $AUC/CMI > 400$
- Il existe aussi une **cible PK/PD de toxicité** pour certains antibiotiques
- Limites des cibles d'efficacité
  - Concentration **sang vs tissu**
  - Contextes cliniques variés, **infections souvent hétérogènes**
  - Cible **non-établie pour chaque site** infectieux
- La posologie standard doit permettre **d'atteindre la cible jusqu'à la CMI maximale** du germe (scénario du pire)

# La PK/PD dans le développement des nouveaux ATB



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

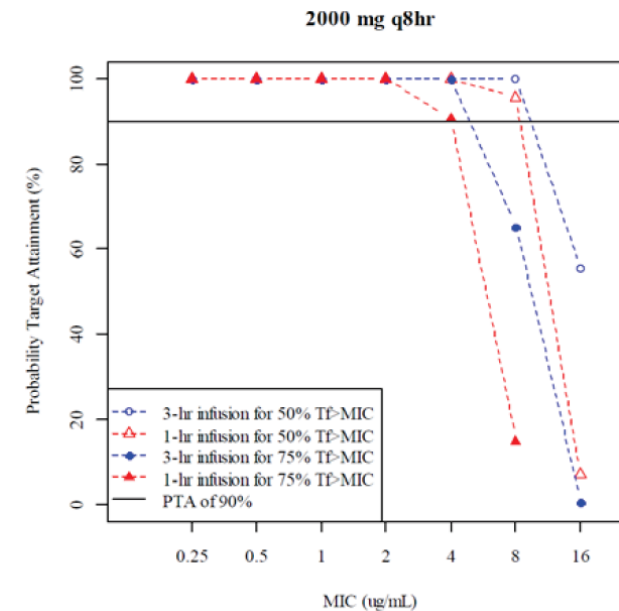
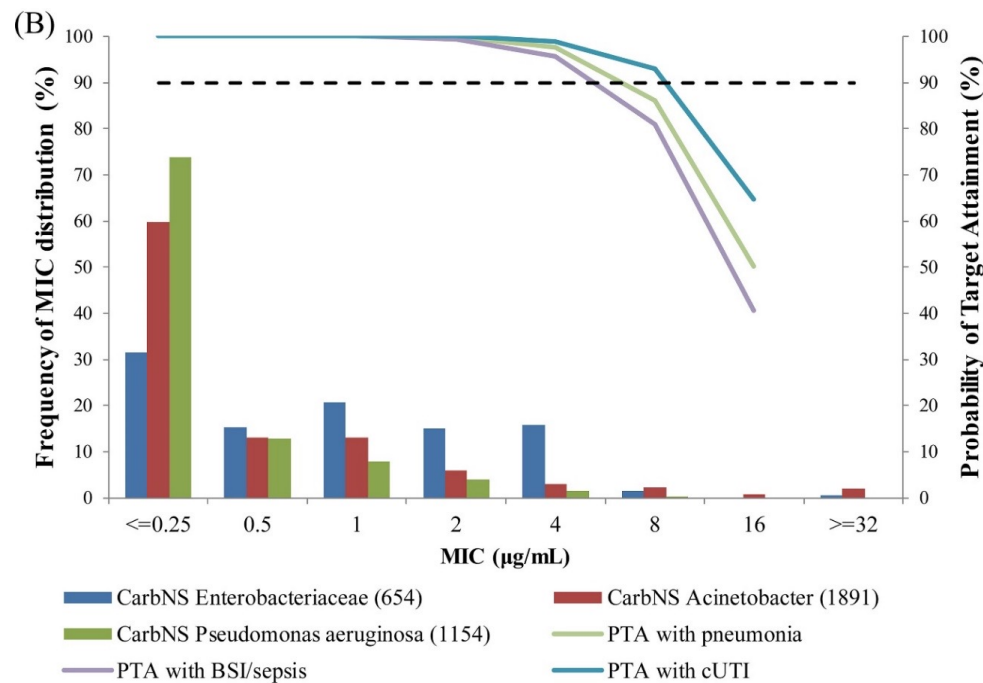


## PK/PD du céfidérocol chez l'animal

Nakamura, AAC 2019; EUCAST rationale 2021

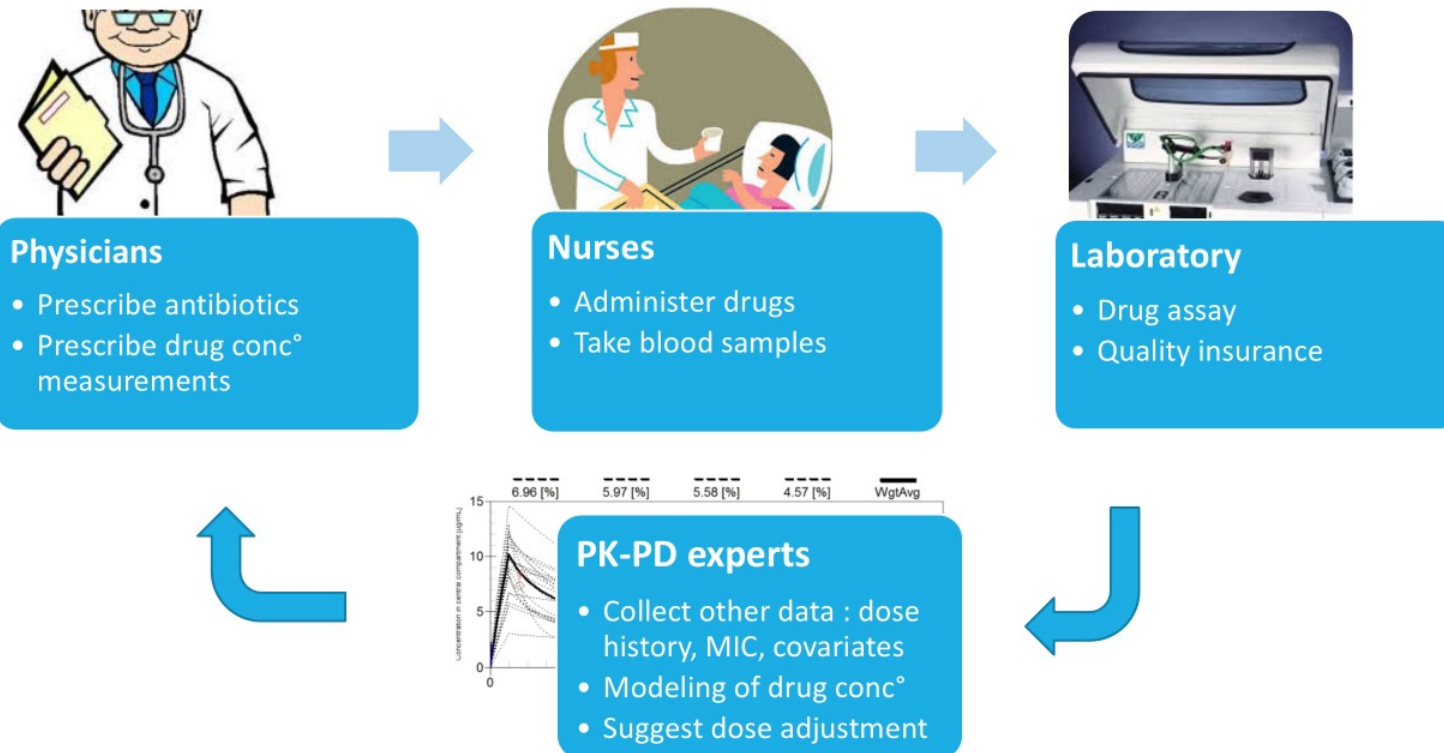
# La PK/PD dans le développement des nouveaux ATB

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



Kawaguchi et al. AAC 2021  
FDA Multi-Disciplinary Review and Evaluation

# Dosages des antibiotiques : pourquoi, comment ?

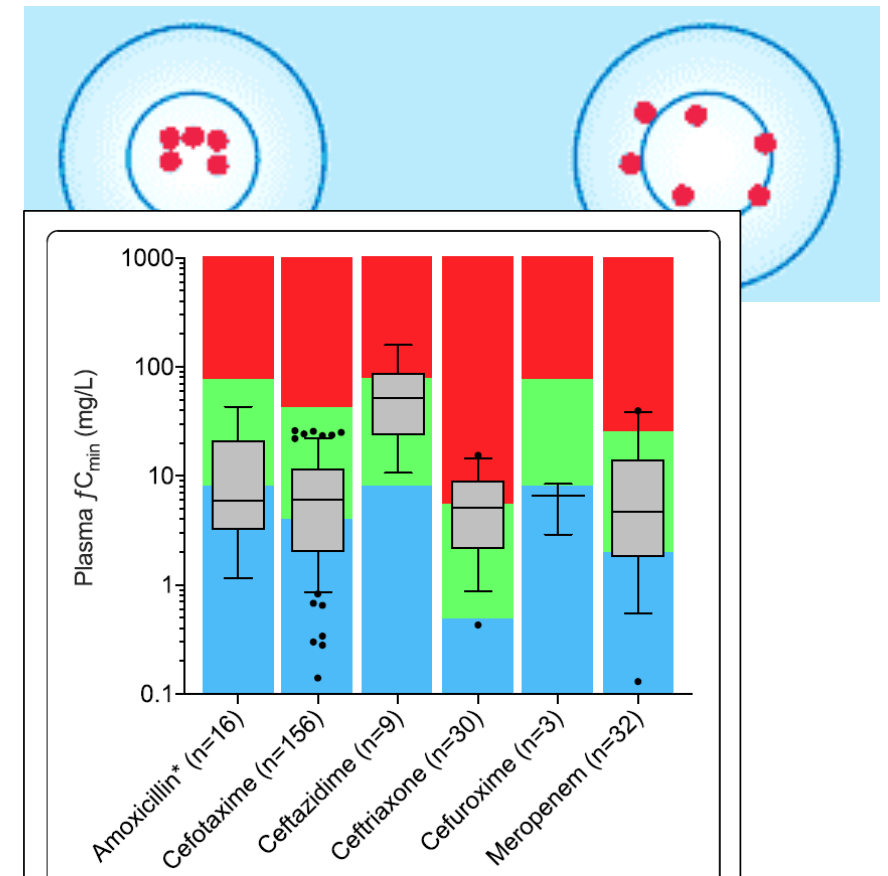


# Pourquoi doser les antibiotiques ?

- Patients sélectionnés dans les études PK cliniques
  - **Variabilité plus forte** en vie réelle
  - **Risque de sous-dosage** : réanimation, hyperclairance, patients obèses, patients brûlés
  - **Risque de surdosage** : patients âgés, insuffisance rénale, EER
- **Sites infectieux profonds** (diffusion incertaine)
  - IOA
  - Infections neuro-méningées
  - Endocardite infectieuse

R&D antibiotique

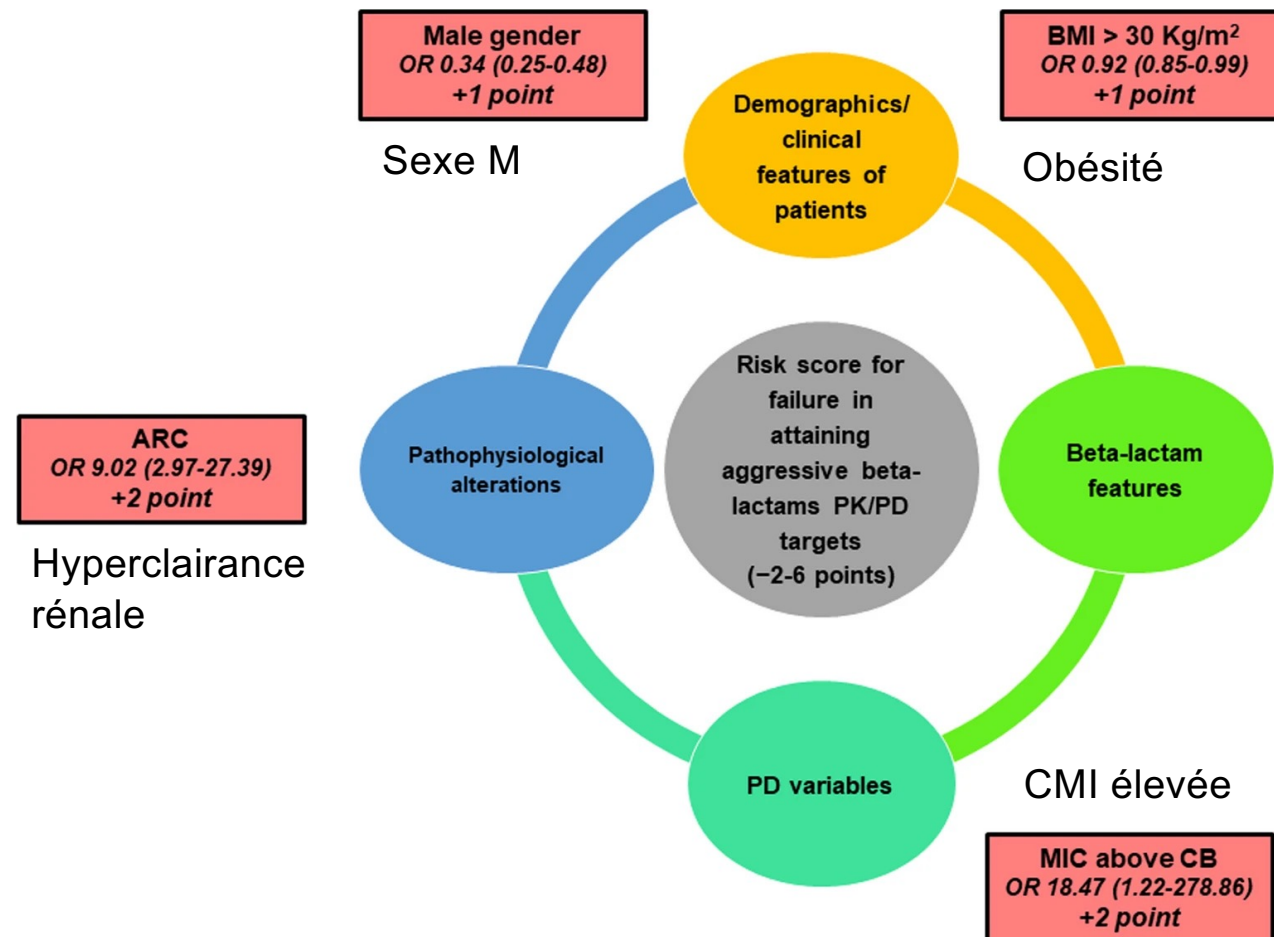
Vraie vie



< cible (fCmin < 1 x CMI)

> cible (fCmin > 10 x CMI)

# Facteurs de risque de sous-dosage / surdosage



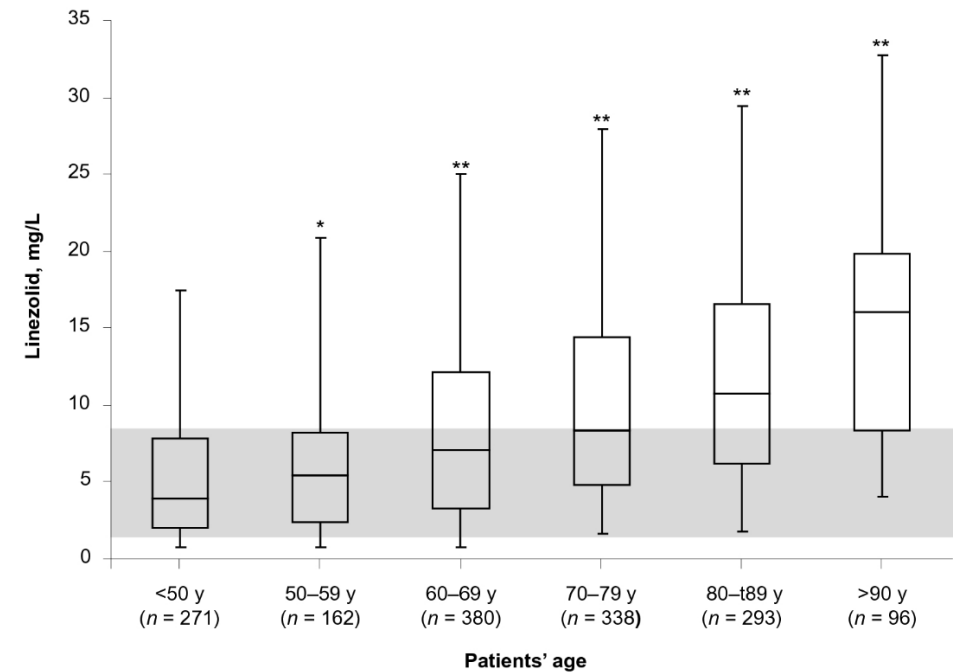
Bêta-lactamines en réanimation

Facteurs associés à l'atteinte de la cible PK/PD

Facteurs associés à la non-atteinte de la cible

# Pourquoi doser les antibiotiques ?

- **Risque toxique** peu/pas pris en compte dans les posologies standards
  - Marge parfois étroite
  - Céfépime, linézolide
- **Evolution de l'usage** des antibiotiques / usage hors-AMM
  - Posologie de daptomycine : 8-12 mg/kg => risque toxique accru
  - Dalbavancine en suppressif





# Comment doser les antibiotiques ?

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

## CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

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

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



J Antimicrob Chemother 2022; 77: 869–879  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkab499> Advance Access publication 12 January 2022

### Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring

Yuki Hanai<sup>1\*</sup>, Yoshiko Takahashi<sup>2</sup>, Takashi Niwa<sup>3</sup>, Toshihiko Mayumi<sup>4</sup>, Yukihiko Hamada<sup>5</sup>, Toshio Kaku<sup>6</sup>, Kazuaki Matsumoto<sup>6</sup>, Satoshi Fujii<sup>7</sup> and Yoshio Takesue<sup>8</sup>

Journal of Antimicrobial Chemotherapy



## JOURNAL ARTICLE GUIDELINES

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

FREE

Michael J Rybak<sup>✉</sup>, Jennifer Le, Thomas P Lodise, Donald P Levine, John S Bradley,

Guilhaumou et al. Critical Care (2019) 23:104  
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9>

Critical Care

## 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 Lefeuvre<sup>8</sup>, Nicolas Mongardon<sup>9</sup>, Claire Roger<sup>10</sup>, Julien Scala-Bertola<sup>11</sup>, Florian Lemaître<sup>12</sup> and Marc Garnier<sup>13\*</sup>



# Comment interpréter le résultat du dosage ?

18

## Cible PK/PD

(f)AUC / MIC

(f)C<sub>max</sub> / MIC

(f)T > MIC

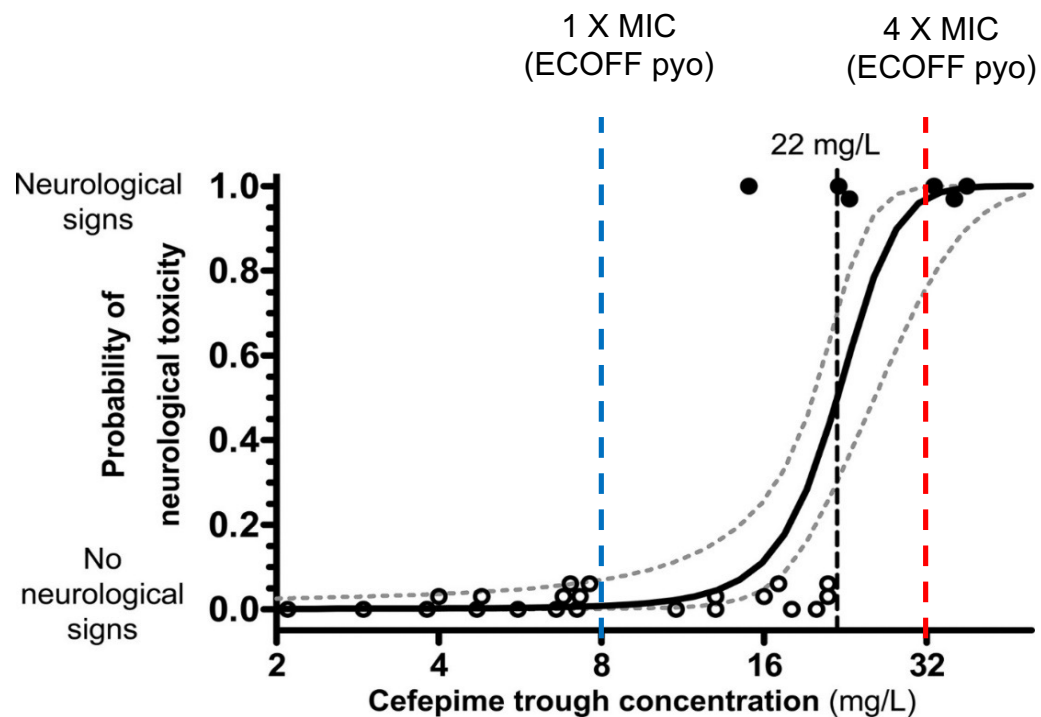
- **Vérifier l'horaire** du prélèvement / administration
- Considérer **la cible à atteindre** : C<sub>max</sub>/CMI, AUC/CMI, T>CMI
- Considérer **le site infectieux**
- Utiliser la **CMI disponible ou probable**
  - Considérer un **intervalle de confiance** autour de la CMI (+ 1-2 dilution(s))
  - **La CMI conditionne** la concentration à atteindre et **la marge thérapeutique**
- Les labos de pharmacologie rendent souvent une fourchette de concentration sans connaître la CMI : cibles souvent élevées
- **Apport de la modélisation (MIPD)** : estimation de l'AUC, de C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub> si horaires non-respectés, calcul de posologie

# Cibles de concentration des principaux ATB

Classe	Cible d'efficacité	Cible de sécurité
<b>Vancomycine</b>	AUC/CMI > 400	AUC < 700
<b>Teicoplanine</b>	Cmin > 10 mg/L	Cmin < 60 mg/L
<b>Aminosides</b>	Cmax/CMI > 8-10	Cmin < 0.5 (genta, tobra) ; Cmin < 2.5 (amik)
<b>Fluoroquinolones</b>	AUC/CMI = 125-250 Cmax/CMI > 10-12	Non-déterminée
<b>Linézolide</b>	AUC/CMI = 80-120 T>CMI > 85%	Cmin < 6-8 mg/L
<b>Daptomycine</b>	AUC/CMI > 666 (staphylocoque) AUC/CMI > 275 (entérocoque)	Cmin < 24 AUC < 939
<b>Dalbavancine</b>	AUC/CMI > 750 (modèle animal)	Non-déterminée
<b>Bêta-lactamines</b>	50-100% fT>CMI 100% fT > 1-4 x CMI (réanimation)	Pipéracilline: C <sub>ss</sub> < 150 mg/L ; Céfépime: Cmin < 20 mg/L; Méropénème: Cmin < 45 mg/L

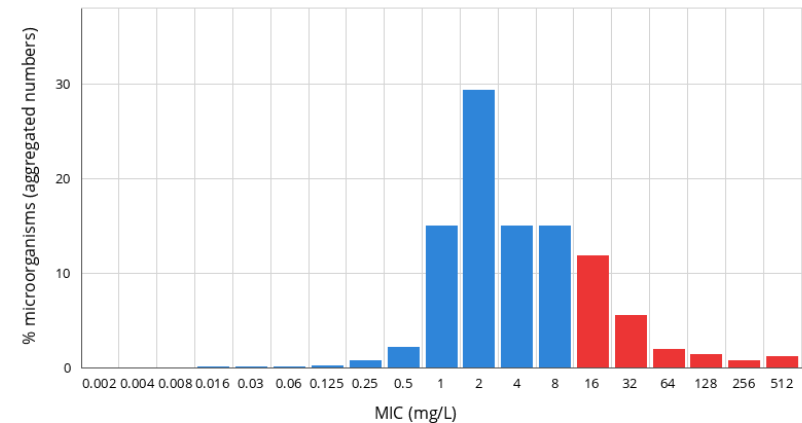
# Interpréter le résultat du dosage : importance de la CMI

20

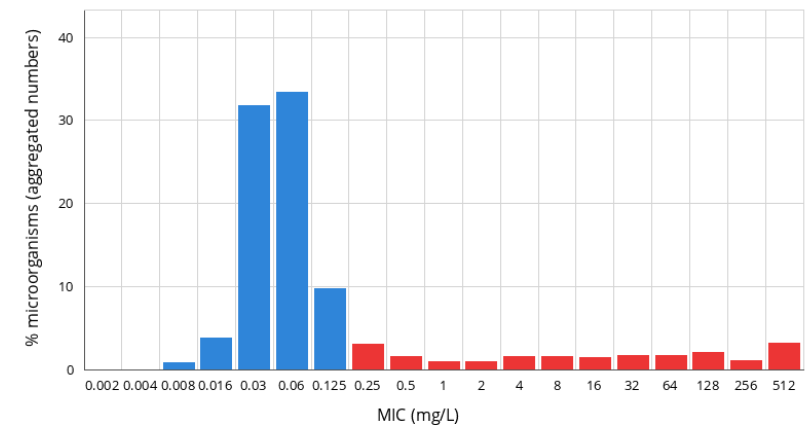


Lamoth et al. AAC 2010

Céfépime / *P. aeruginosa*



Céfépime / *E. coli*



## Retour au cas clinique

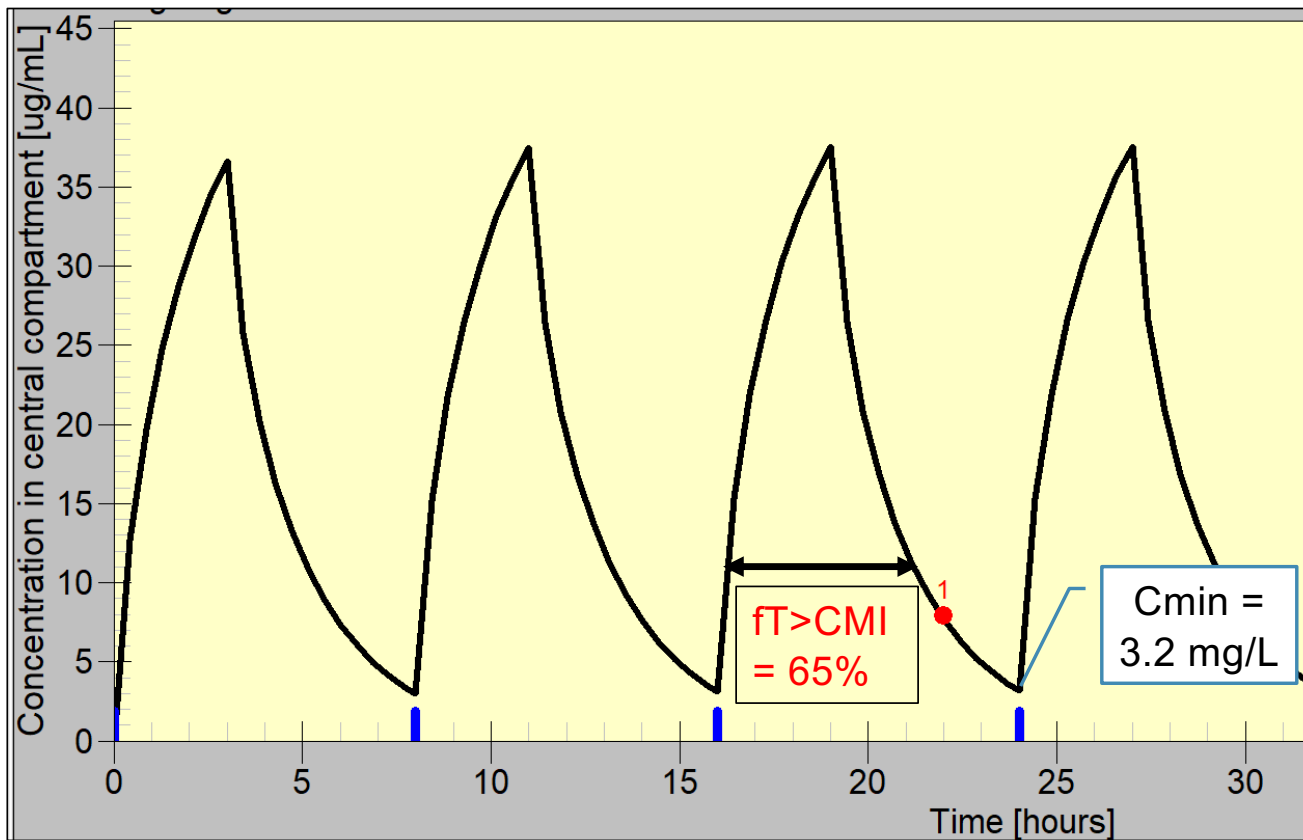
- Homme, 45 ans, polytraumatisé suite AVP
- En réanimation, PAVM précoce à *P. aeruginosa* sauvage, ttt par ceftazidime
- *P. aeruginosa* devient ceftazidime-R => switch céfépime
- Reste fébrile sous céfépime 2g/8h en perfusion de 3h
- 88 kg, 182 cm, créat = 60, CLcr = 150 ml/min
- Prélèvement pour dosage céfépime après 24h (3 doses)
- Dosage résiduel céfépime = **7.9 mg/L à 6h post-dose**

**Suis-je en sous-dosage ? Suis-je toxique ?**

## Retour au cas clinique

- Dosage résiduel céfépime = **7.9 mg/L à 6h post-dose**
- **Éléments nécessaires à l'interprétation**
  - **Heure de prélèvement ?**
    - 6h post-dose : trop tôt ! La vraie Cmin à 8h post-dose sera inférieure
  - **Cible PK/PD ?**
    - Cmin > 1-4 x CMI en fraction libre; Cmin < 20 mg/L (neurotoxicité)
  - **CMI ?**
    - CMI mesuré *P. aeruginosa* = 8 mg/L
  - **Autres ?**
    - Faible liaison aux protéines (20%), bonne diffusion pulmonaire
  - **Cible de concentration personnalisée ?**
    - Cmin = 10 à 20 mg/L : marge étroite !
- Conclusion : sous-exposition => quelle adaptation posologique ?

# Retour au cas clinique



## Modélisation PK

- $C_{min} = 3.2 < CMI$
- $fT > CMI = 5.25h = 65\%$

=> Augmentation  
posologie à 2 g / 6h

# Retour d'expérience :

## dosage de la daptomycine dans les IOA

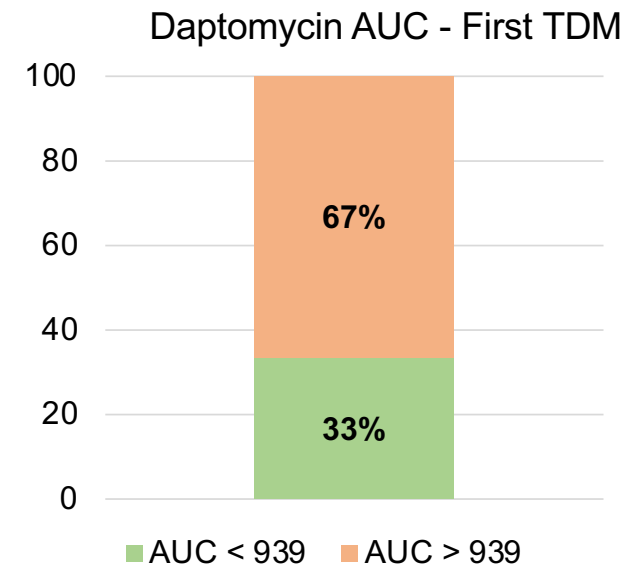
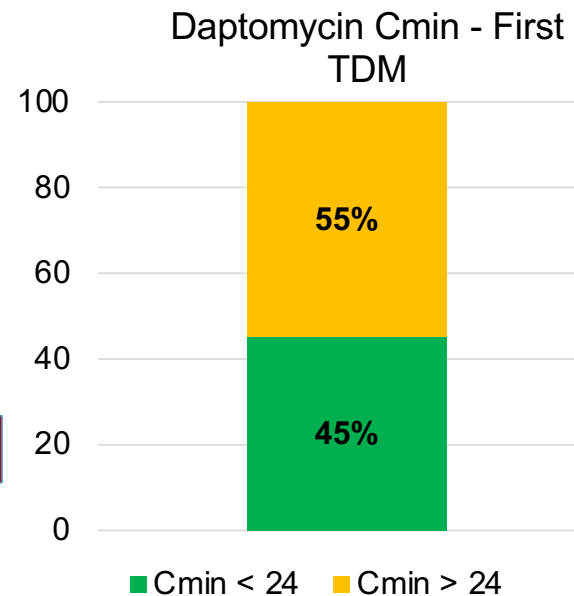
**Statistiques dosages daptomycine CRIOAc  
Lyon (2020 – 2024, N = 106 patients)**

	Dose (mg)	Cmin (mg/L)	AUC (mg.h/L)
Médiane	700	27.7	1274
Min	350	3.8	333
Max	1350	95.5	3163
CV%	28%	59%	38%

x4

x25

x9

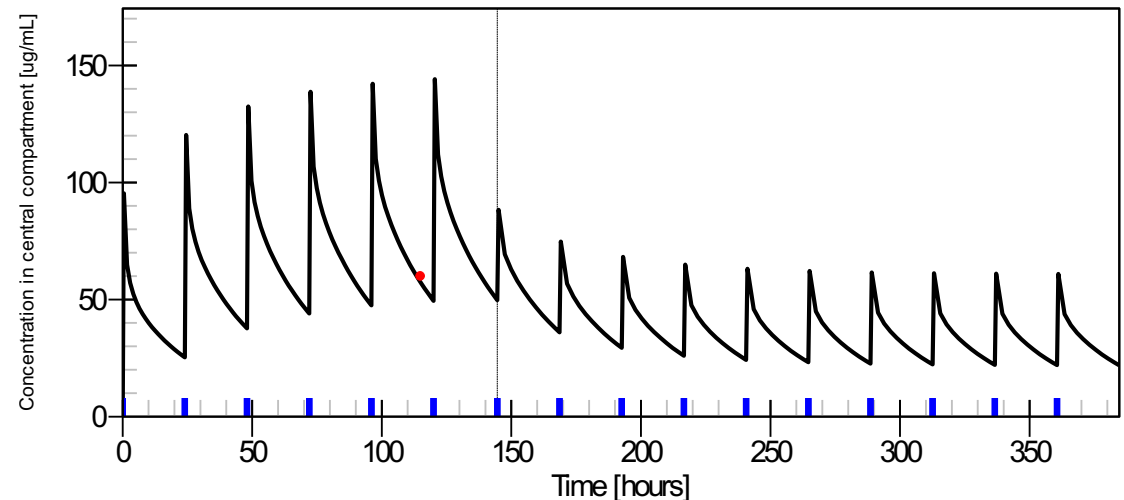




# Retour d'expérience :

## dosage de la daptomycine dans les IOA

Variable	Valeur*
Dose initiale (mg/kg/24h)	8,5 (7,8-9,5)
AUC/CMI > cible efficacité	100%
Adaptation posologique au 1 <sup>er</sup> STP Posologie inchangée ↘ Posologie ↗ Posologie	28% 65% (-263 mg) 7% (+ 181 mg)



- Homme, 78 ans, IOA
- 101 kg, 170 cm
- Créatinine = 146 µM, clairance = 42 mL/min

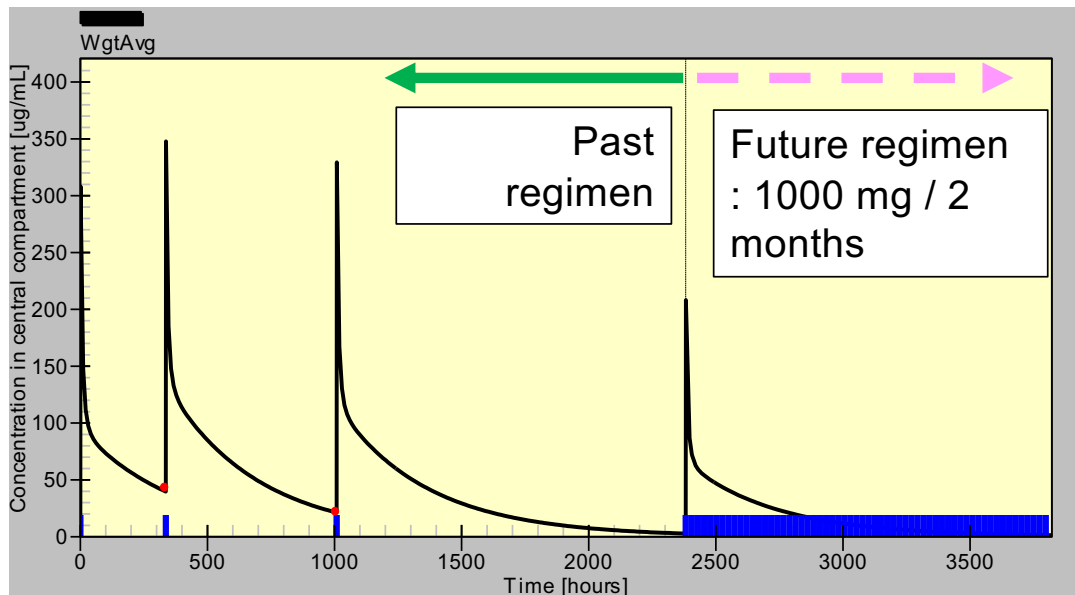
### Avant adaptation

Dose : 850 mg/j  
Cmin = 48 mg/L  
AUC = 1930 mg.h/L

### Après adaptation

Dose : 350 mg/j  
Cmin = 22 mg/L  
AUC = 800 mg.h/L

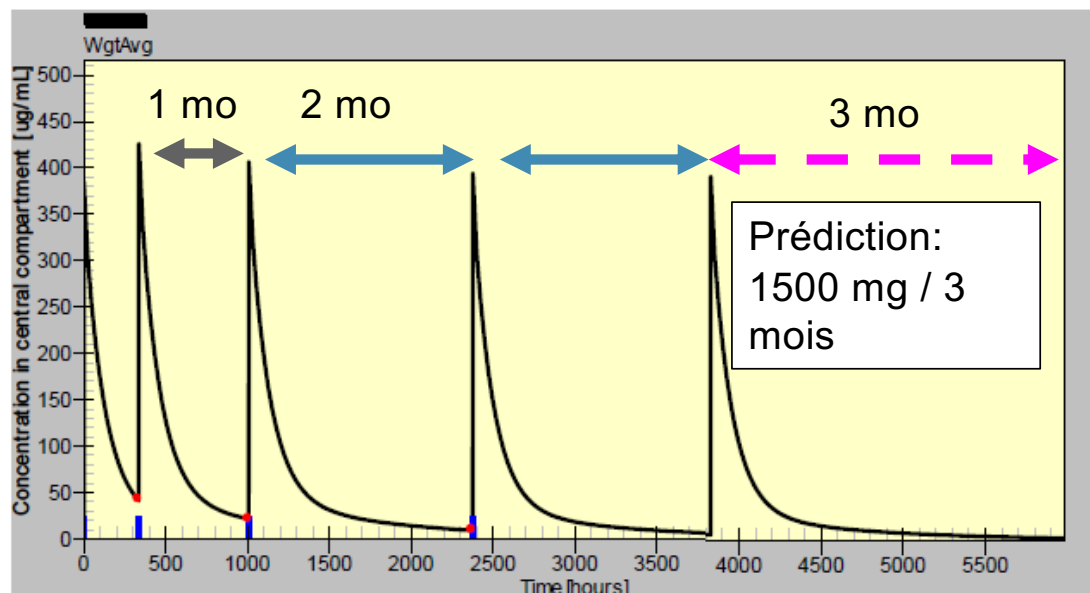
## Retour d'expérience : dosage et adaptation de la dalbavancine



- H 70 ans, 75 kg,  $CL_{CR} = 75$  ml/min
- Infection PTH à SARM (CMI = 0.03)
- Switch suppressif tédizolide => dalba suite intolérance
- Dose de charge : 1500 mg J1 & J8
- Quelle dose d'entretien ? Quel intervalle ?

	Date	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	AUC (mg.h/L pour 24h)
Conc. 1	24/02/2022	42.3	39.78	
Conc. 2	24/03/2022	21.1	21.27	780 (AUC/CMI = 25950)

# Retour d'expérience : dosage et adaptation de la dalbavancine



	Date	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	AUC (mg.h/L pour 24h)
Conc. 1	24/02/2022	42.30	41.27	
Conc. 2	24/03/2022	21.10	21.62	
Conc. 3	20/05/2022	9.40	9.16	1130 (AUC/CMI = 37679)

# Retour d'expérience : dosage et adaptation de la dalbavancine

- **Dalbavancine en suppressif dans les IOA : approche au CRIOAc de Lyon**
  - Dose initiale standard : 1500 mg J1 + J8 (ou J15)
  - Dosage dès J8 : résiduel +/- pic
  - Modélisation et adaptation PK/PD possible dès la 3<sup>ème</sup> dose
  - Espacement progressif ensuite selon dosage, CMI et modélisation
- **Télé-expertise disponible**

**Télé-expertise** : adaptation posologique  
de la **dalbavancine** via MonSisRa /  
Easily

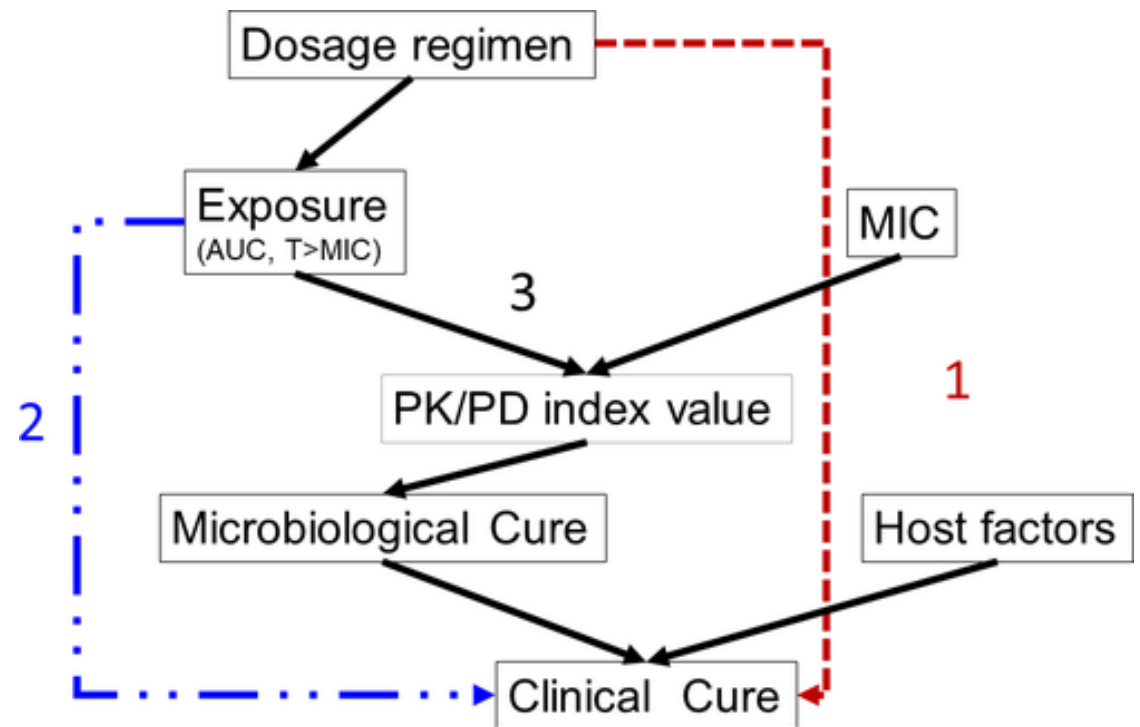
Utiliser **[CE LIEN](#)** ou le QR code



# PK/PD et dosages de ATB : point-clés

- **L'efficacité et la tolérance** dépendent de la concentration pour beaucoup d'ATB
- Les dosages sont utiles pour optimiser la **balance bénéfice/risque**
- A considérer **selon le contexte**
  - Infections sévères ou profondes, fortes posologies
  - Patients à risque de surdosage/sous-dosage
  - Marge thérapeutique étroite
  - Besoin d'une posologie personnalisée
  - Disponibilité locale du dosage et délai de rendu
- **Savoir prescrire** les dosages
- **Savoir interpréter** les résultats (timing, CMI, infection) et **adapter la posologie** selon la PK/PD
- **Travailler en équipe** (labo pharmaco + bactério, pharmacie)

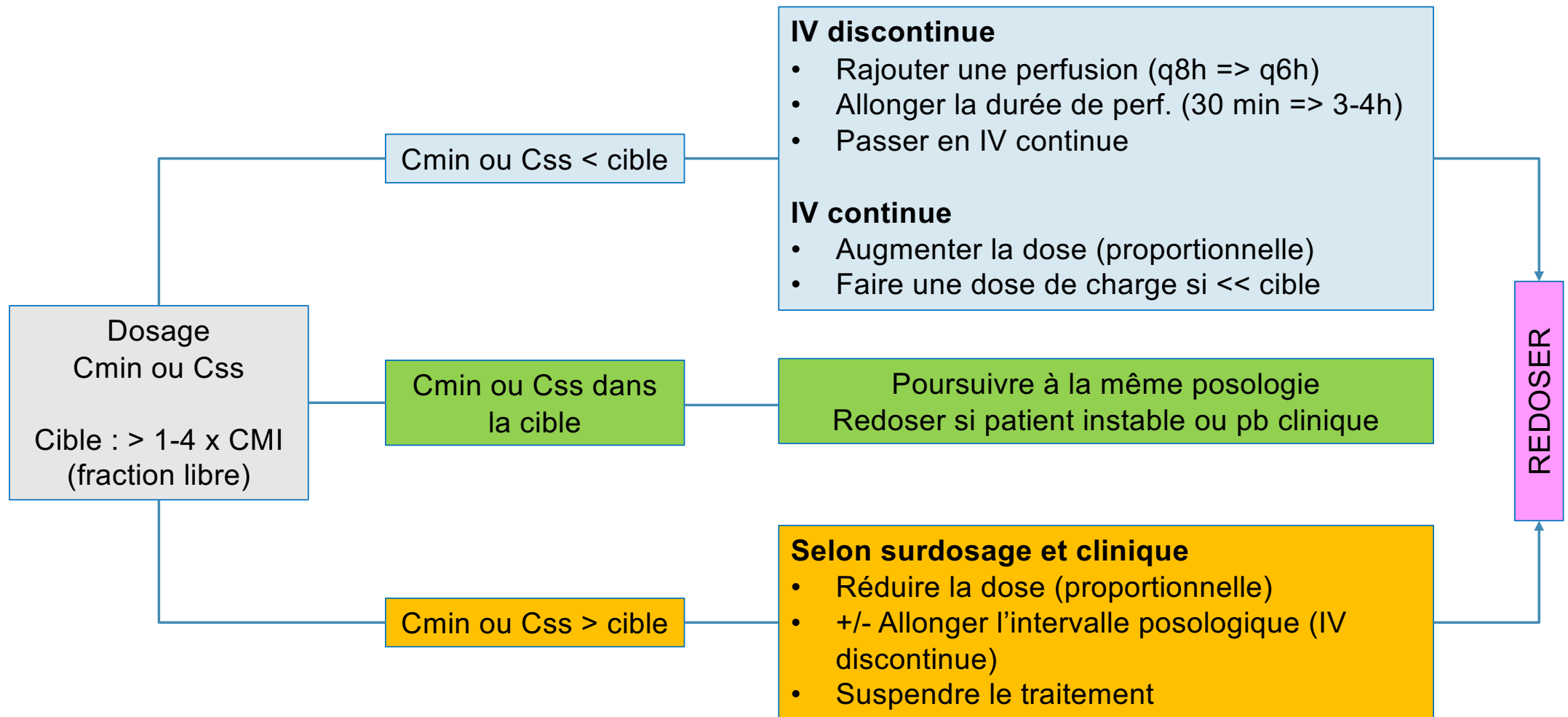
Merci de votre  
attention !



Toutain et al., 2020; <https://doi.org/10.1111/jvp.12917>

# ADAPTATION POSOLOGIQUE APRÈS DOSAGE

## CAS DES BÊTA-LACTAMINES



# Retour d'expérience : dosage de la daptomycine dans les IOA

Antimicrobial Chemotherapy | Research Article | 7 November 2025

## Risk factors of daptomycin overexposure: a case-control study

Authors: Clotilde Vellat, Romain Garreau, Aurélien Millet, Catherine Piron, Laurent Bourguignon, Sandrine Roux, Tristan Ferry, Sylvain Goutelle, on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

AUTHORS INFO &

Variable	OR	95% CI	P value
CL <sub>Creat</sub> (mL/min)	0.156	0.05–0.36	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	2.893	1.48–6.16	<0.001
Beta-blockers	3.042	0.94–10.45	0.066
Irbesartan	6.108	1.04–40.87	0.047
Dose/kg	1.568	0.94–2.74	0.09

