



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



Université Claude Bernard



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 céfèpime
- Reste fébrile sous céfèpime 2g/8h en perfusion de 3h
- 88 kg, 182 cm, créat = 60, CLcr = 150 ml/min
- Prélèvement pour dosage céfèpime après 24h (3 doses)
- Dosage résiduel céfèpime = **7.9 mg/L à 6h post-dose**

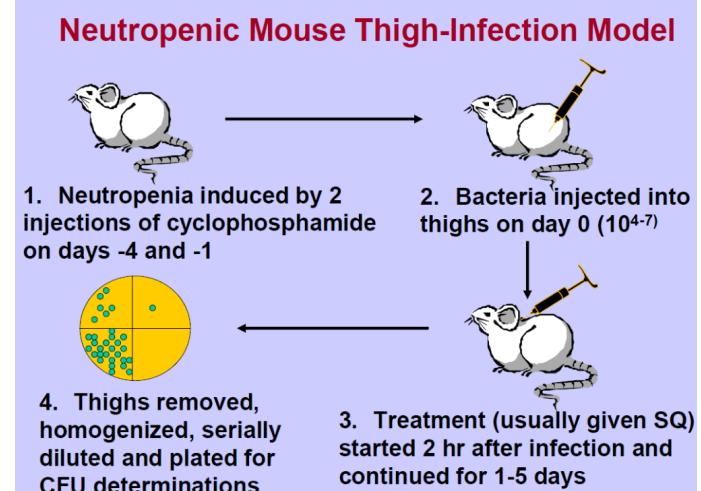
Suis-je en sous-dosage ? Suis-je toxique ?

PK/PD des antibiotiques : les bases

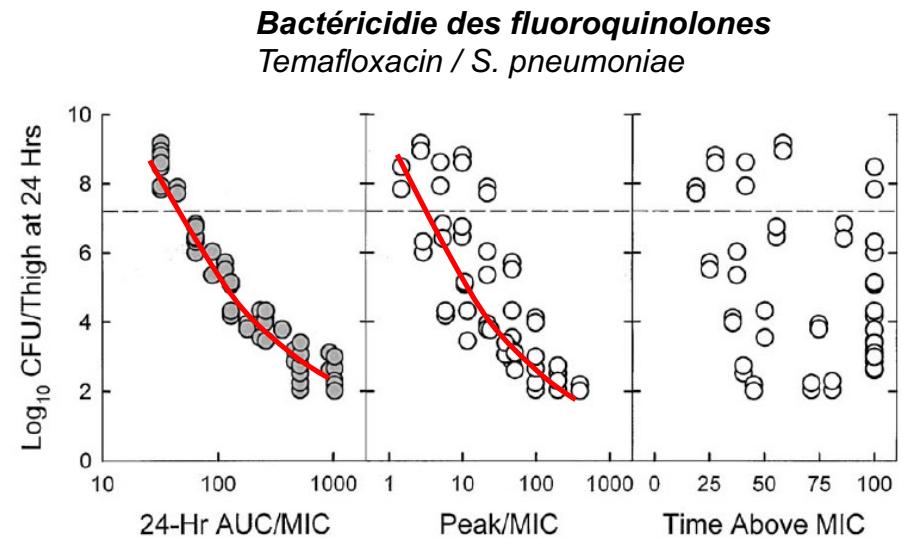


PK/PD des antibiotiques : l'efficacité dépend de la concentration

- 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

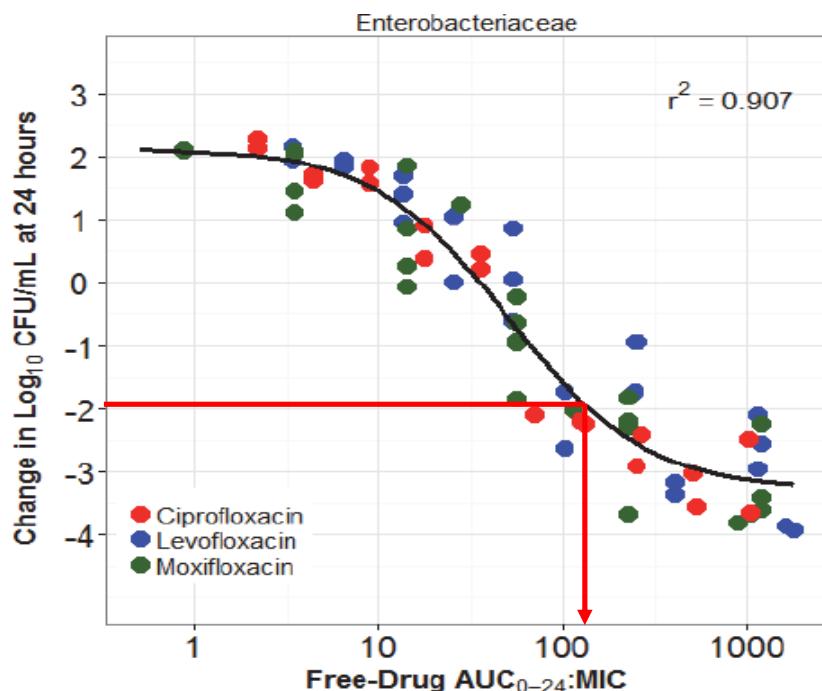


Craig. Infect Dis Clin N Am 2003

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

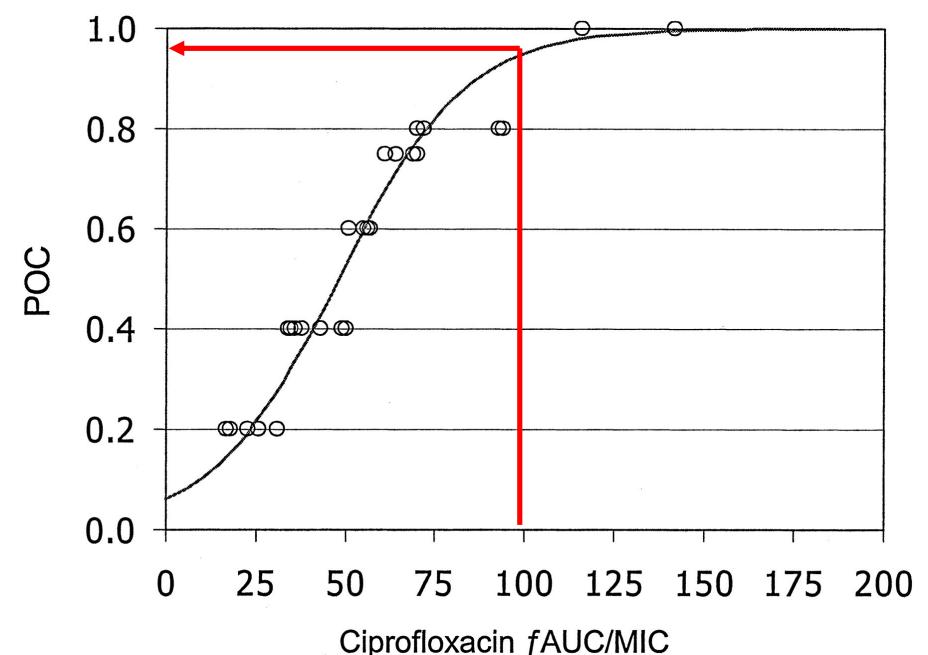
Effet chez l'animal

Effet concentration-dépendant



Effet chez l'homme

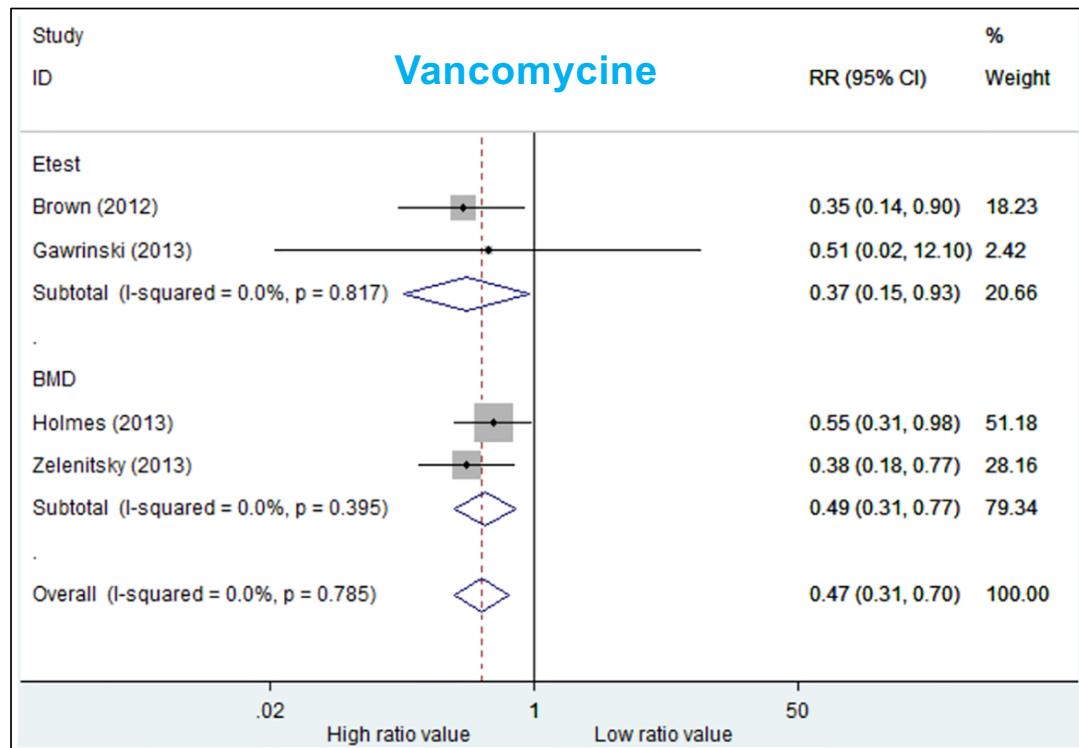
Probabilité de guérison vs AUC/CMI



CLSI rationale document MR02, 2019

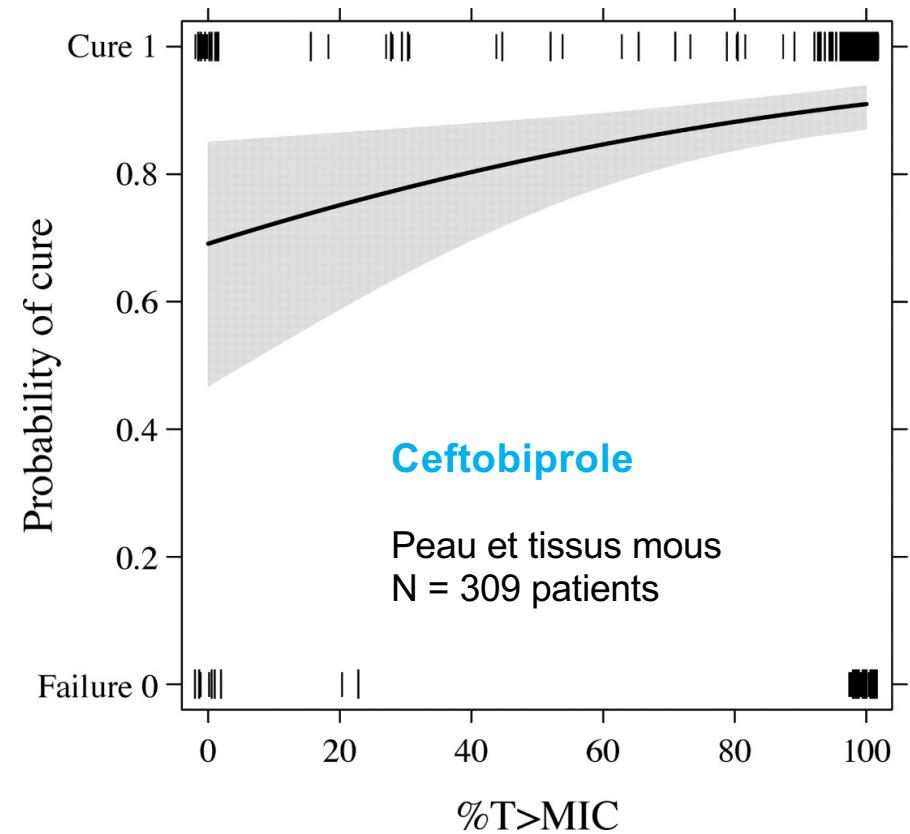
Zelenitsky, AAC 2005

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



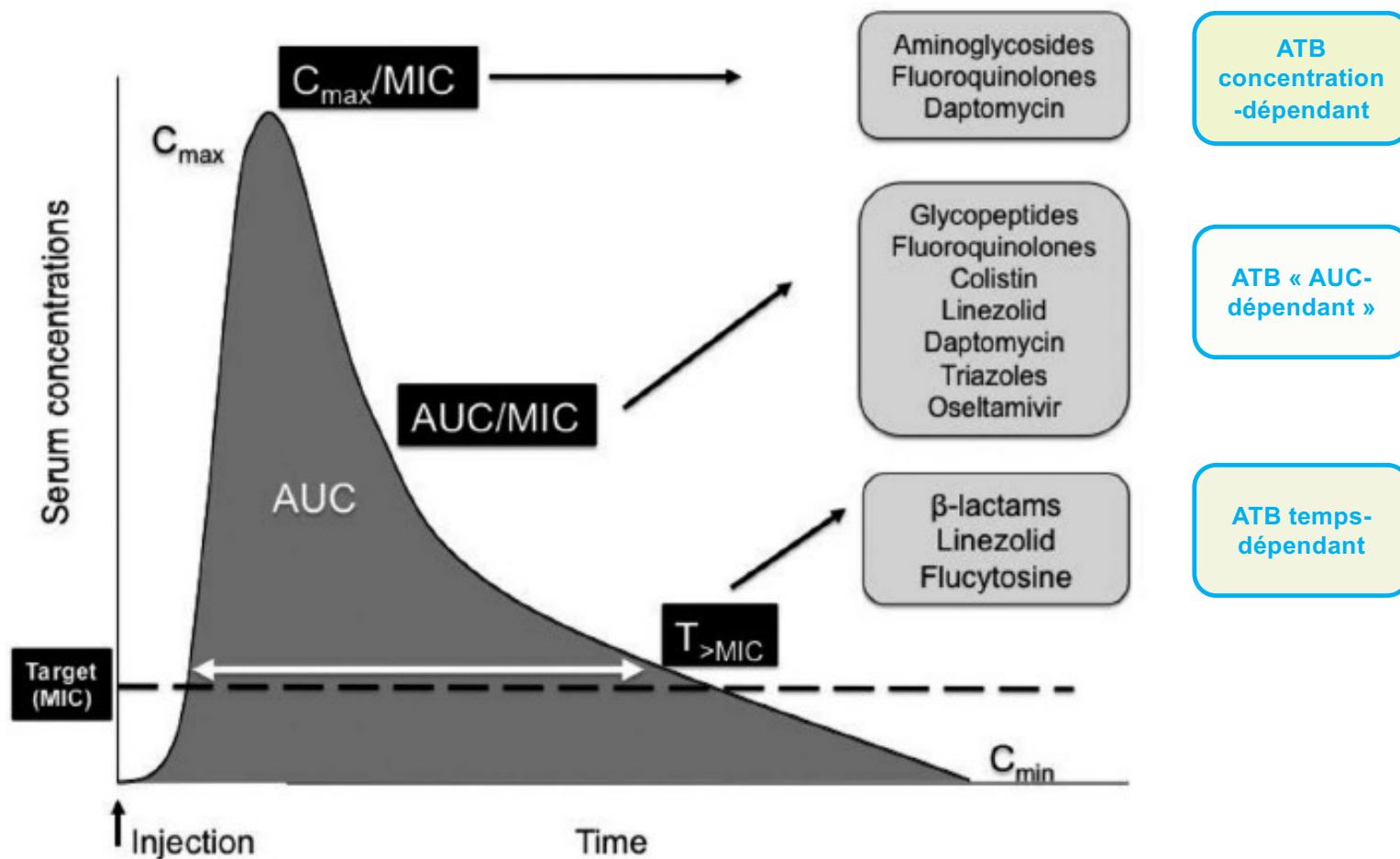
Risk ratios of all-cause mortality rates: high versus low
 AUC_{0-24}/MIC ratio

Men et al, PlosOne 2016



Kimko et al. AAC 2009

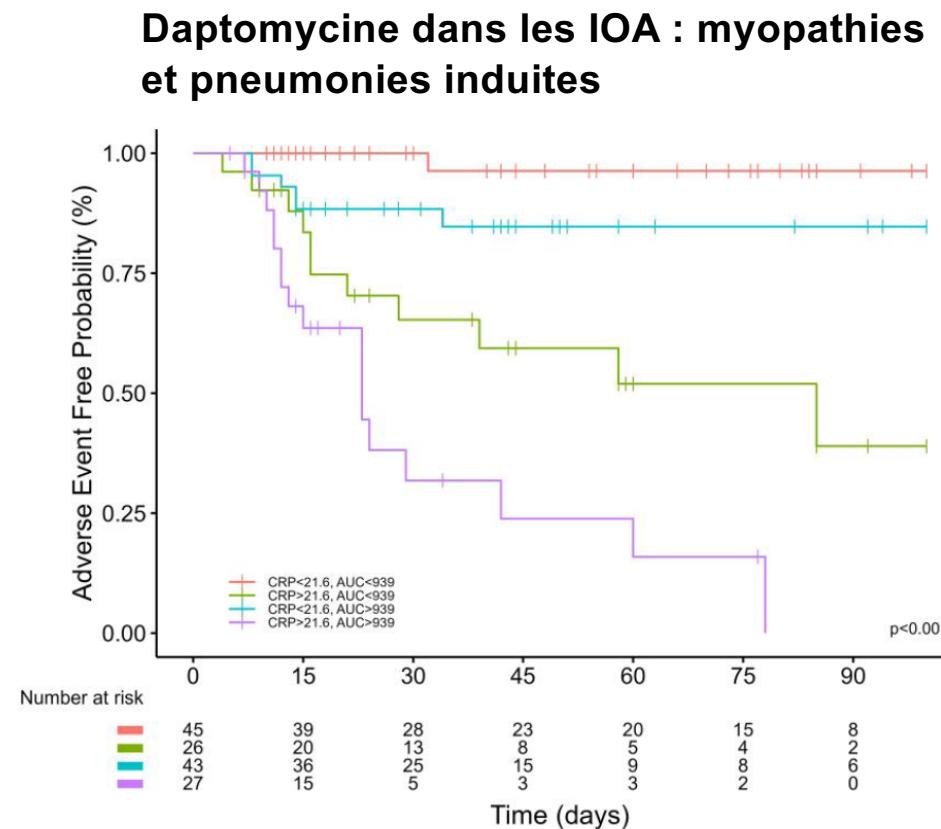
PK/PD des antibiotiques : effet concentration- ou temps-dépendant



Jager et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2016

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

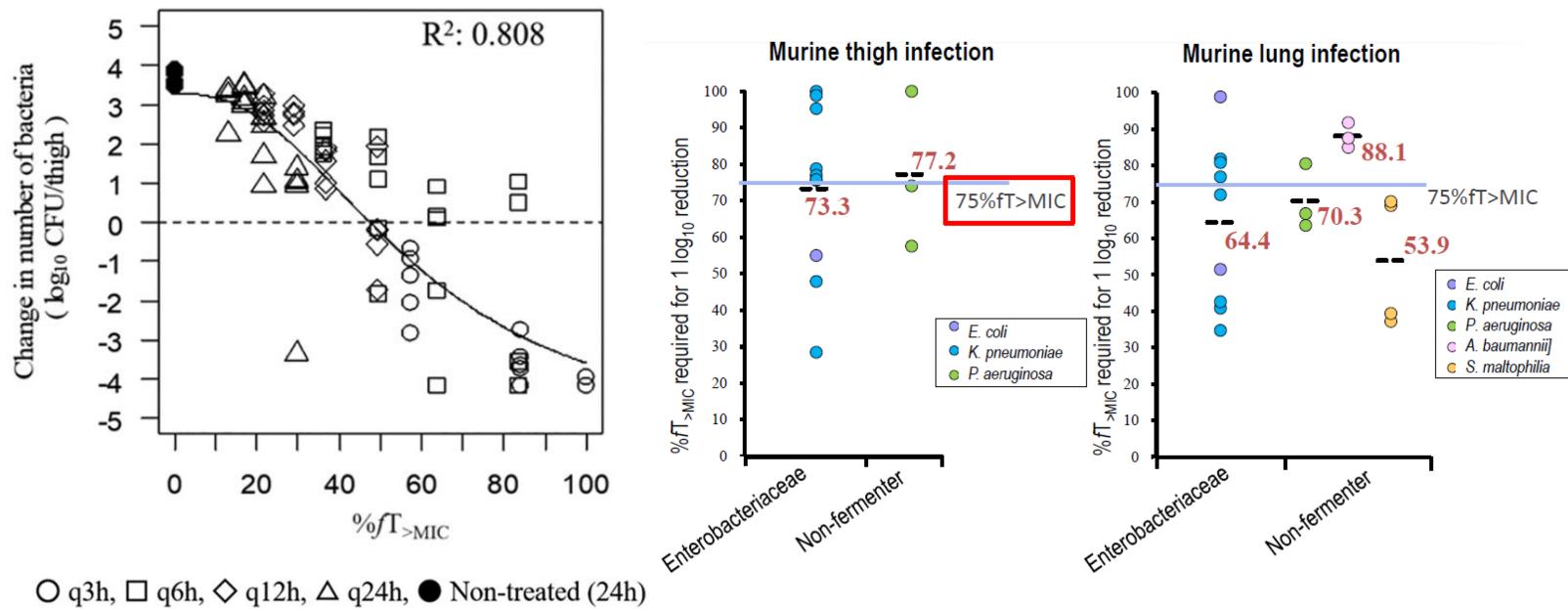
Antibiotique	Toxicité	Grandeur PK corrélé à la toxicité
Aminosides	Néphrotoxicité	Cmin, AUC
Vancomycine	Néphrotoxicité	Cmin, AUC
Bêta-lactamines	Neurotoxicité (céfémipe, pipé)	Cmin Css (perf. continue)
Daptomycine	Toxicité musculaire (↑ CPK)	Cmin, AUC
Linézolide	Thrombopénie	Cmin, AUC



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

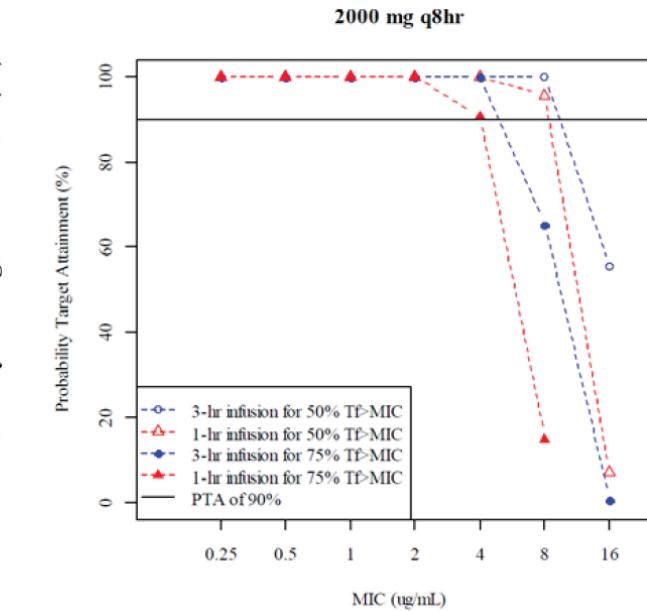
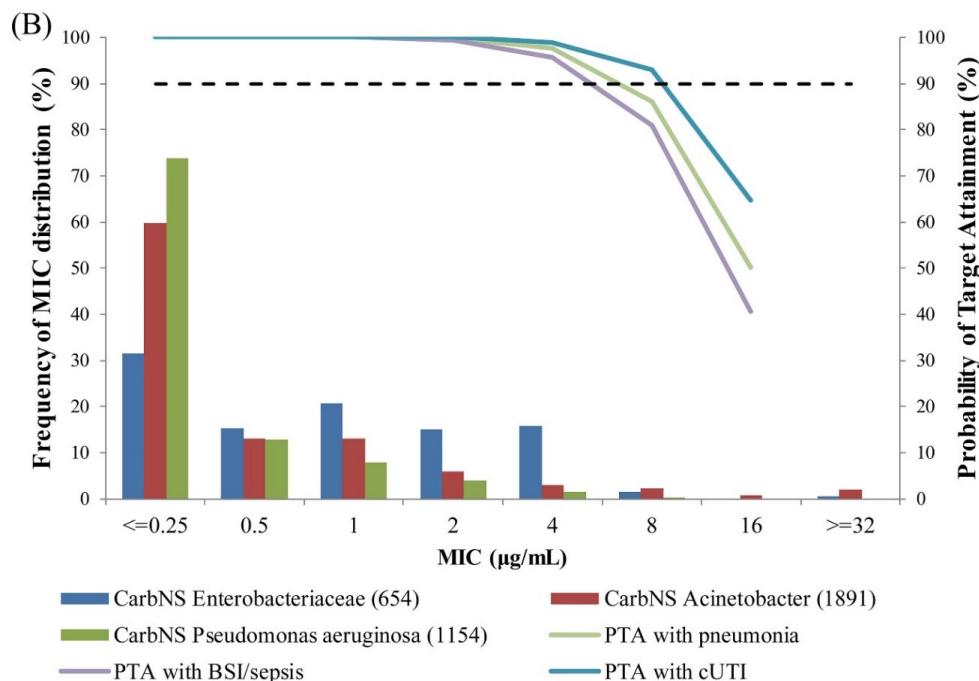


PK/PD du céfiderocol chez l'animal

Nakamura, AAC 2019; EUCAST rationale 2021

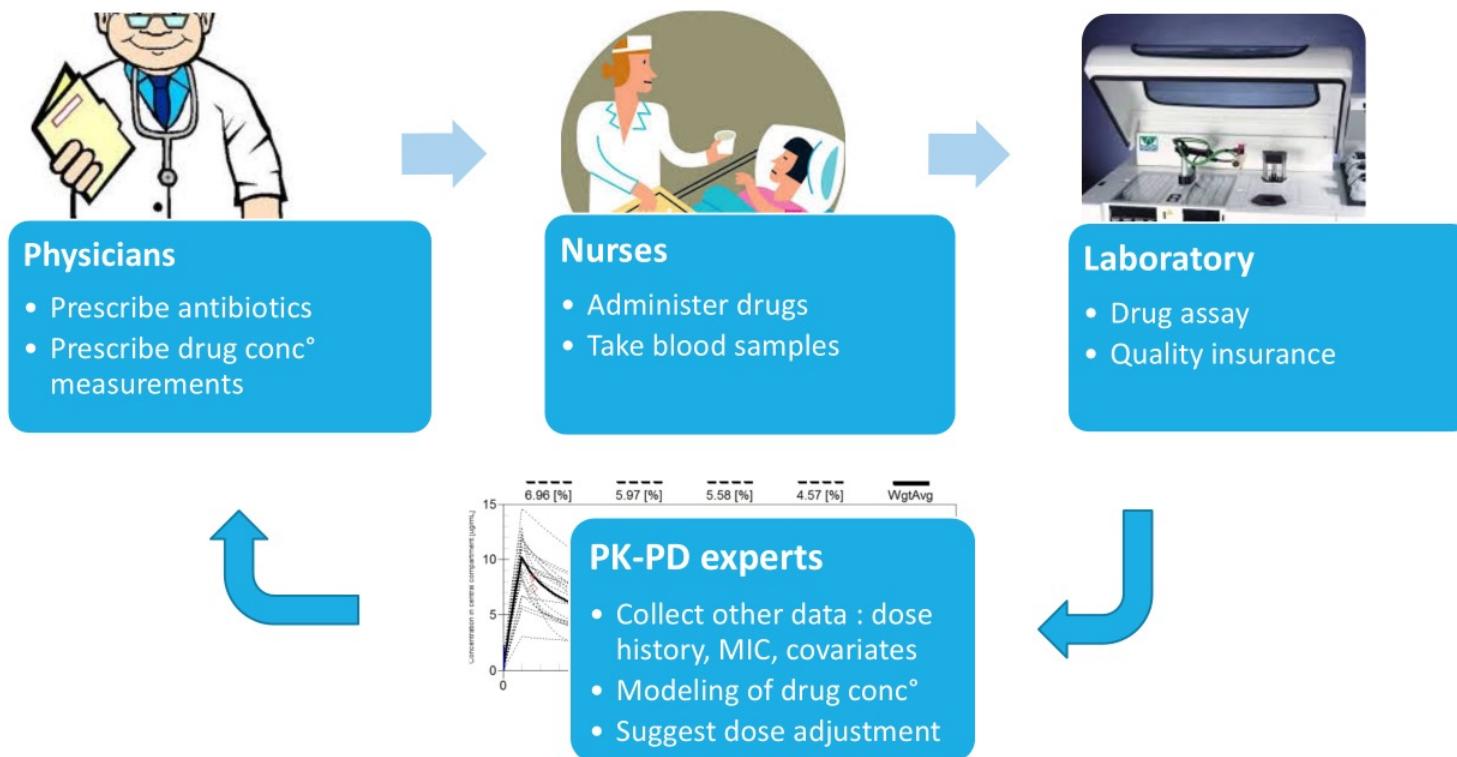
La PK/PD dans le développement des nouveaux ATB

- 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



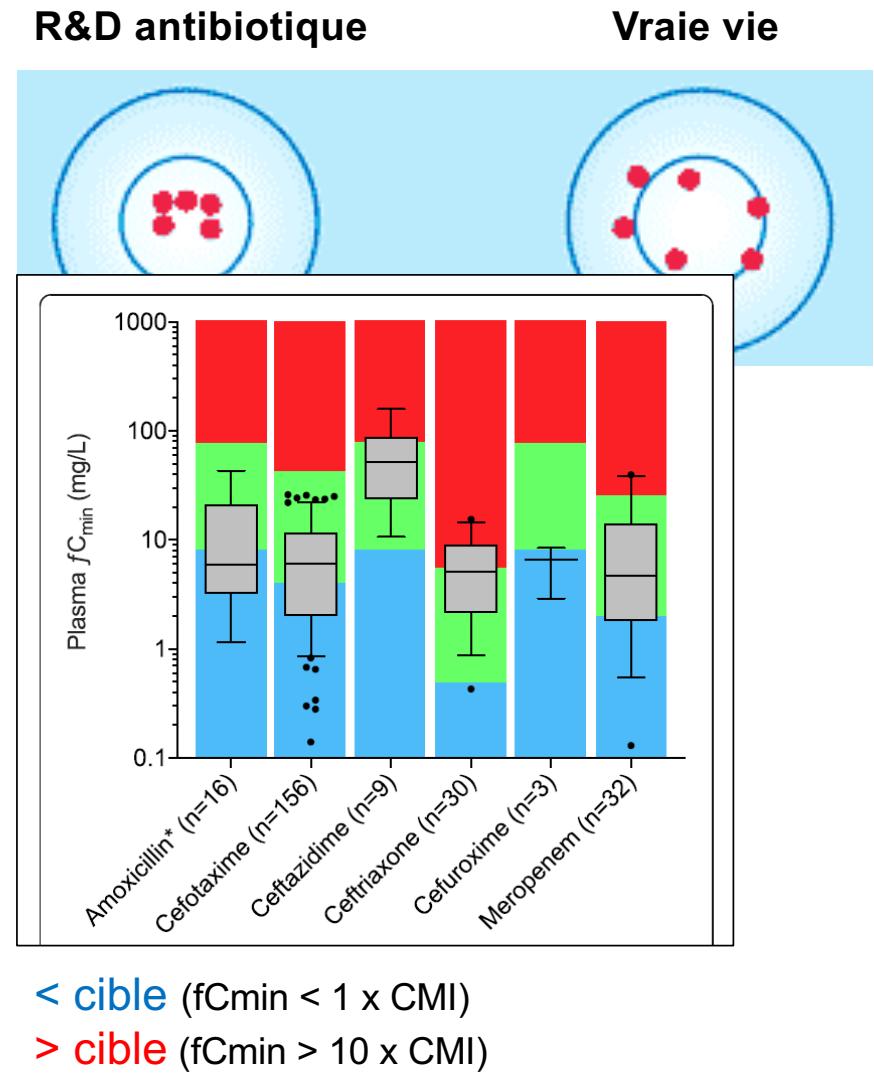
Kawaguchi et al. AAC 2021
FDA Multi-Disciplinary Review and Evaluation

Dosages des antibiotiques : pourquoi, comment ?

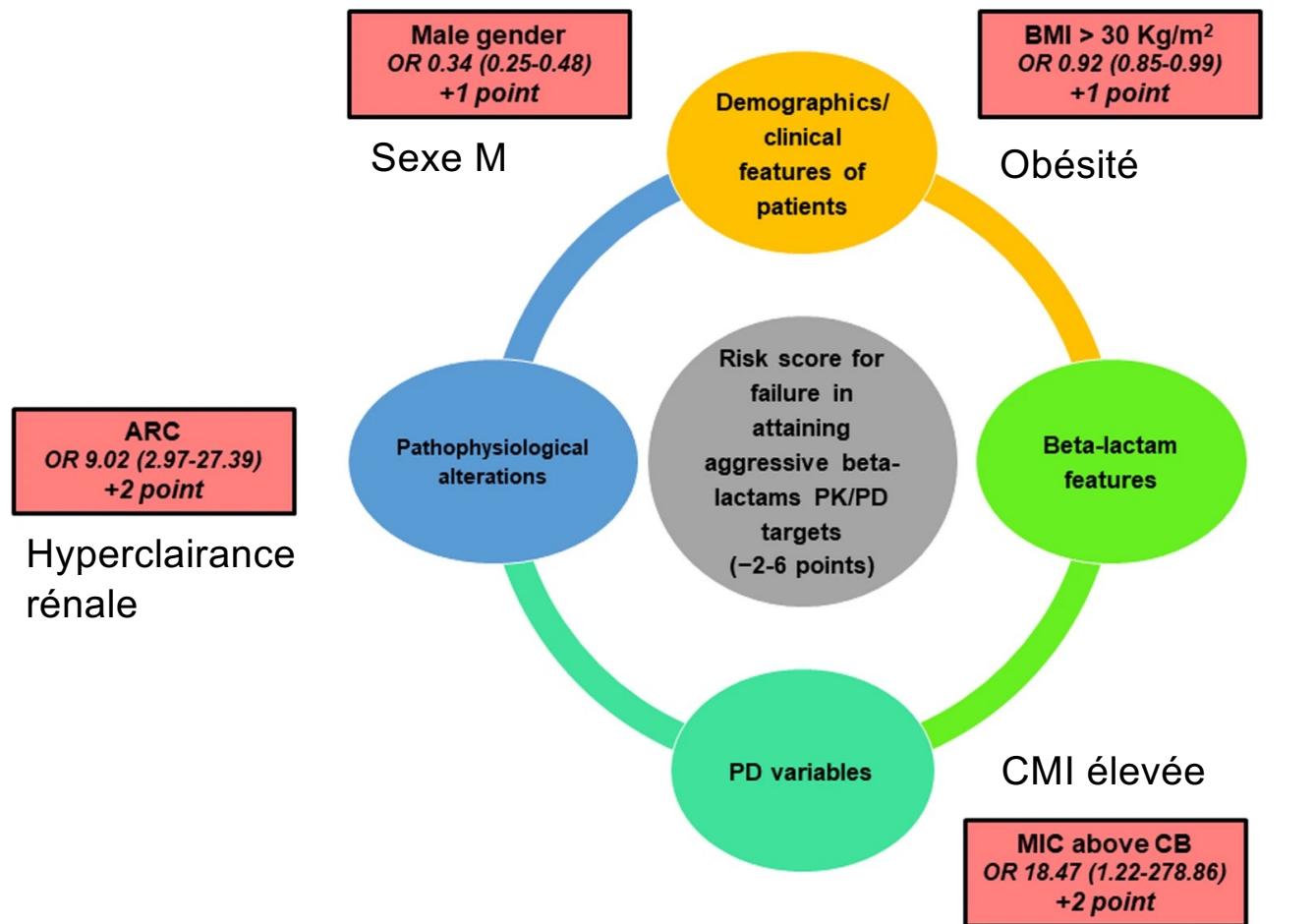


Pourquoi doser les antibiotiques ?

- 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



Facteurs de risque de sous-dosage / surdosage



Bêta-lactamines en réanimation

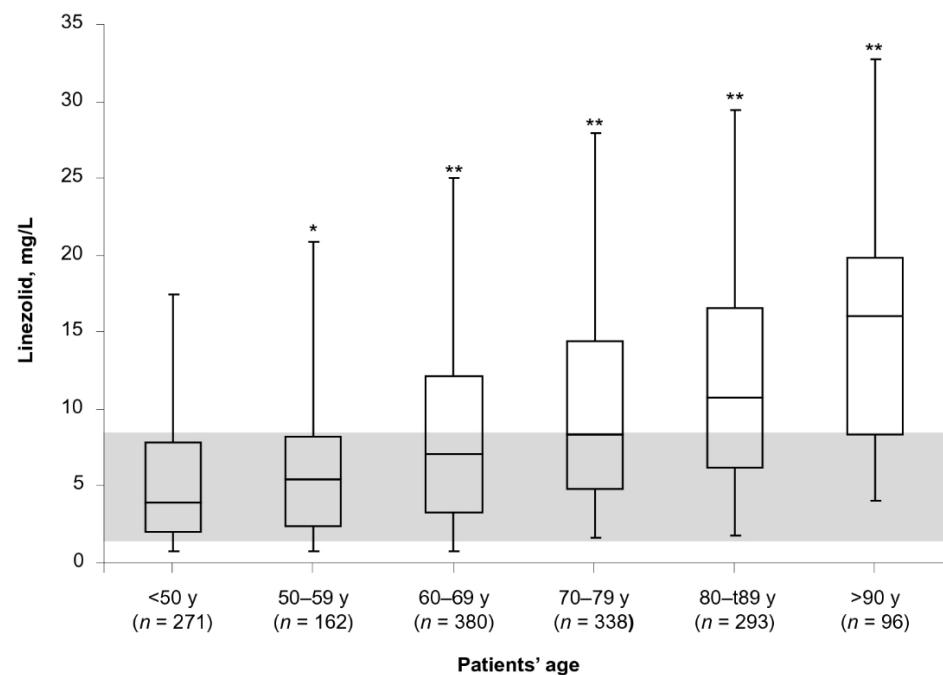
Facteurs associés à l'atteinte de la cible PK/PD

Facteurs associés à la non-atteinte de la cible

Prolonged infusion
OR 7.54 (4.49-12.68)
-2 point

Pourquoi doser les antibiotiques ?

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



Tinelli, EJCP 2017; Garreau, CID 2023

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[#]

Mohd H. Abdul-Aziz¹, Jan-Willem C. Alffenaar^{2,3,4}, Matteo Bassetti⁵, Hendrik Bracht⁶, George Dimopoulos⁷, Deborah Marriott⁸, Michael N. Neely^{9,10}, Jose-Artur Paiva^{11,12}, Federico Pea¹³, Fredrik Sjövall¹⁴, Jean F. Timsit^{15,16}, Andrew A. Udy^{17,18}, Sebastian G. Wicha¹⁹, Markus Zeitlinger²⁰, Jan J. De Waele²¹



FREE

Michael J Rybak , 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



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 , Yoshiko Takahashi², Takashi Niwa³, Toshihiko Mayumi⁴, Yukihiro Hamada⁵, Toshiaki Kizu⁶, Kazuaki Matsumoto⁶, Satoshi Fujii⁷ and Yoshio Takesue⁸

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 Guilhaumou¹, Sihem Benaboud², Youssef Bennis³, Claire Dahyot-Fizelier⁴, Eric Dailly⁵, Peggy Gandia⁶, Sylvain Goutelle⁷, Sandrine Lefevre⁸, Nicolas Mongardon⁹, Claire Roger¹⁰, Julien Scala-Bertola¹¹, Florian Lemaitre¹² and Marc Garnier^{13*}



Comment interpréter le résultat du dosage ?

18

Cible PK/PD

(f)AUC / MIC

(f)Cmax / MIC

(f)T > MIC

- **Vérifier l'horaire** du prélèvement / administration
- Considérer **la cible à atteindre** : Cmax/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 Cmax/Cmin si horaires non-respectés, calcul de posologie

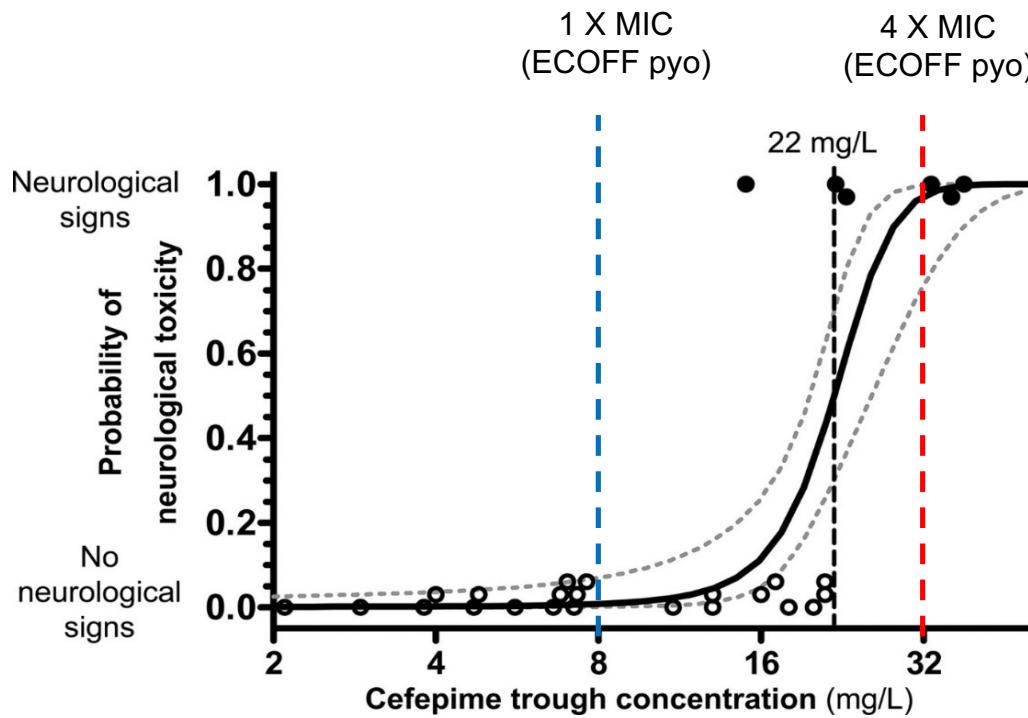
Cibles de concentration des principaux ATB

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

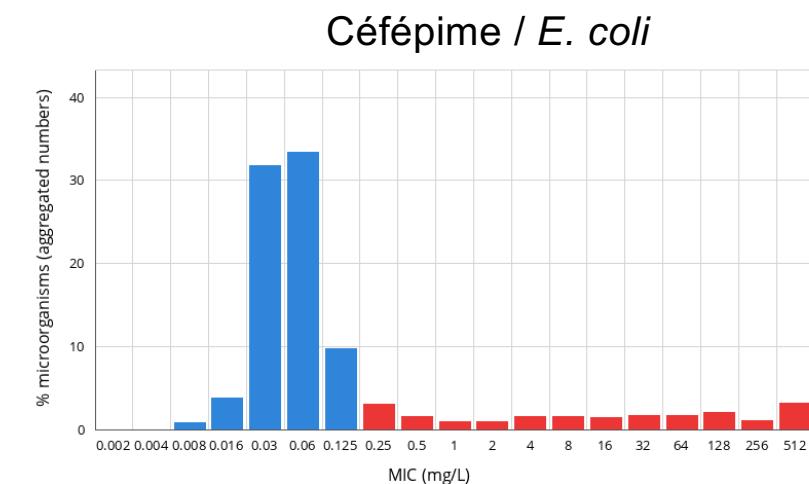
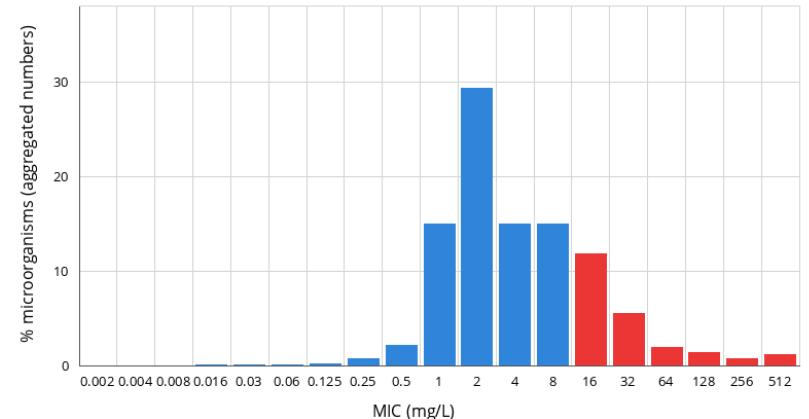
Abdul-Aziz, *Intensive Care* 2020 Roberts, *Lancet ID* 2014; Jager, *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016

Interpréter le résultat du dosage : importance de la CMI

20



Lamoth et al. AAC 2010



Retour au cas clinique

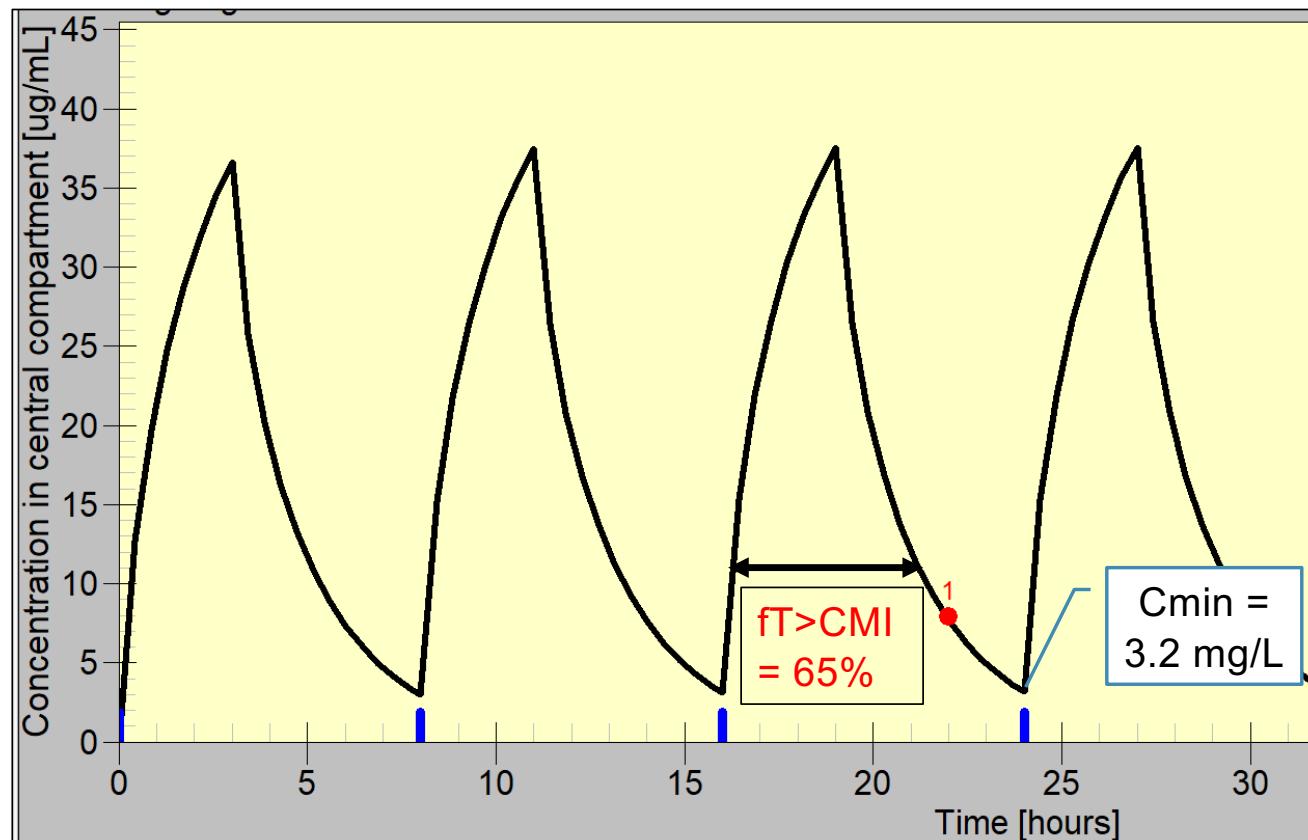
- Homme, 45 ans, polytraumatisé suite AVP
- En réanimation, PAVM précoce à *P. aeruginosa* sauvage, ttt par ceftazidime
- *P. aeruginosa* devient ceftazidime-R => switch céfèpime
- Reste fébrile sous céfèpime 2g/8h en perfusion de 3h
- 88 kg, 182 cm, créat = 60, CLcr = 150 ml/min
- Prélèvement pour dosage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

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

Retour au cas clinique

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

Retour au cas clinique



Modélisation PK

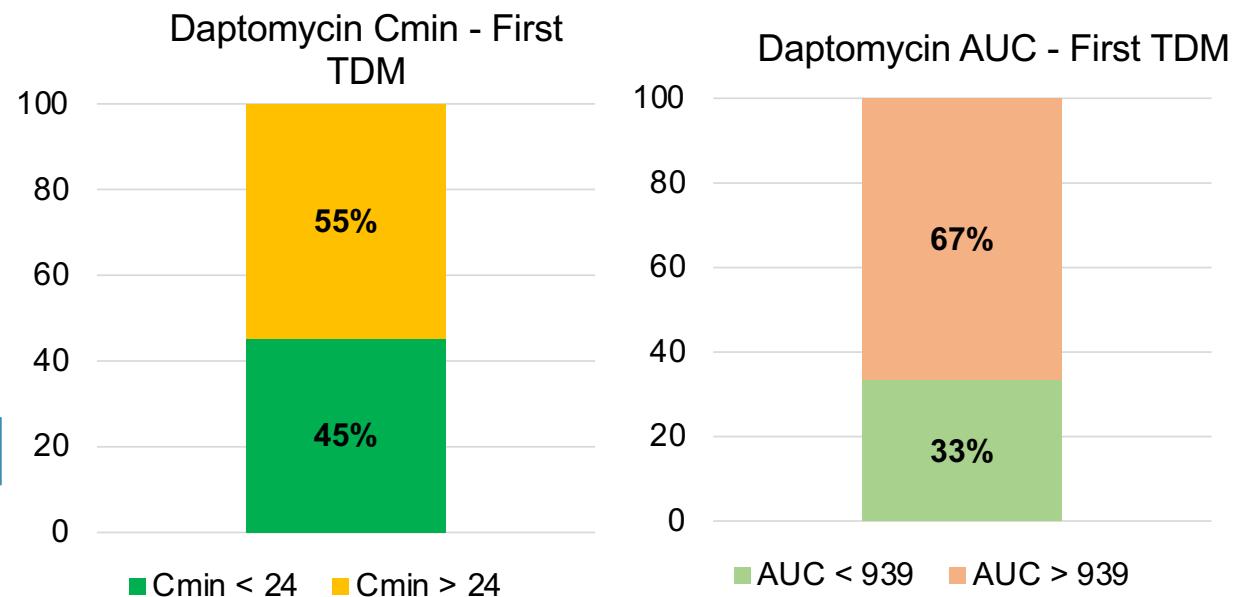
- $C_{min} = 3.2 < C_{MI}$
- $fT > C_{MI} = 5.25h = 65\%$

=> 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)

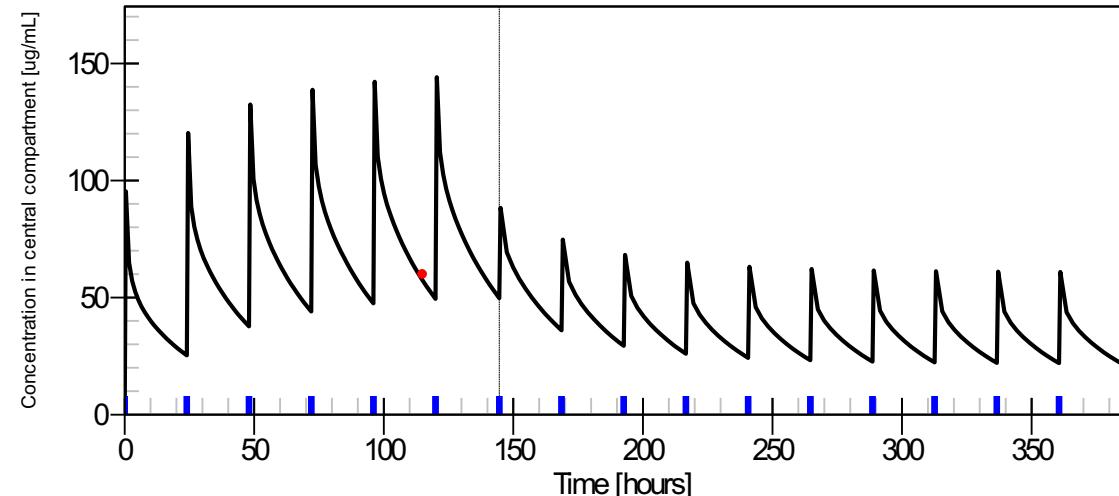
	Dose (mg)	Cmin (mg/L)	AUC (mg.h/L)
Médiane	700	27.7	1274
Min	350	3.8	333
Max	1350	95.5	3163
CV%	28%	59%	38%



Colas et al. RICAI 2024, JN 2025

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 ^{er} STP	
Posologie inchangée	28%
➡ Posologie	65% (-263 mg)
↗ Posologie	7% (+ 181 mg)



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

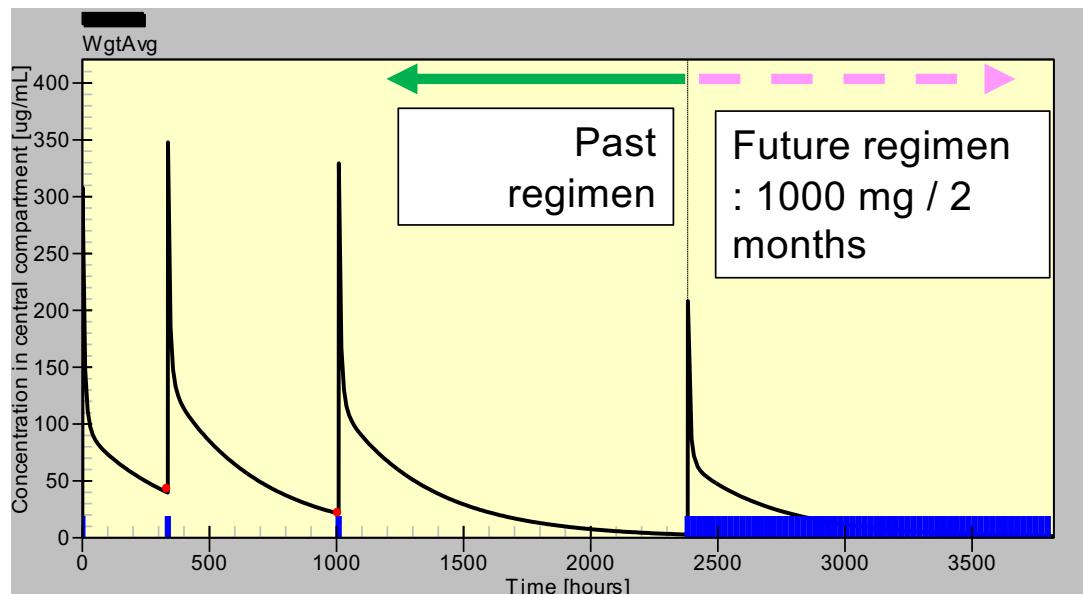
Avant adaptation

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**

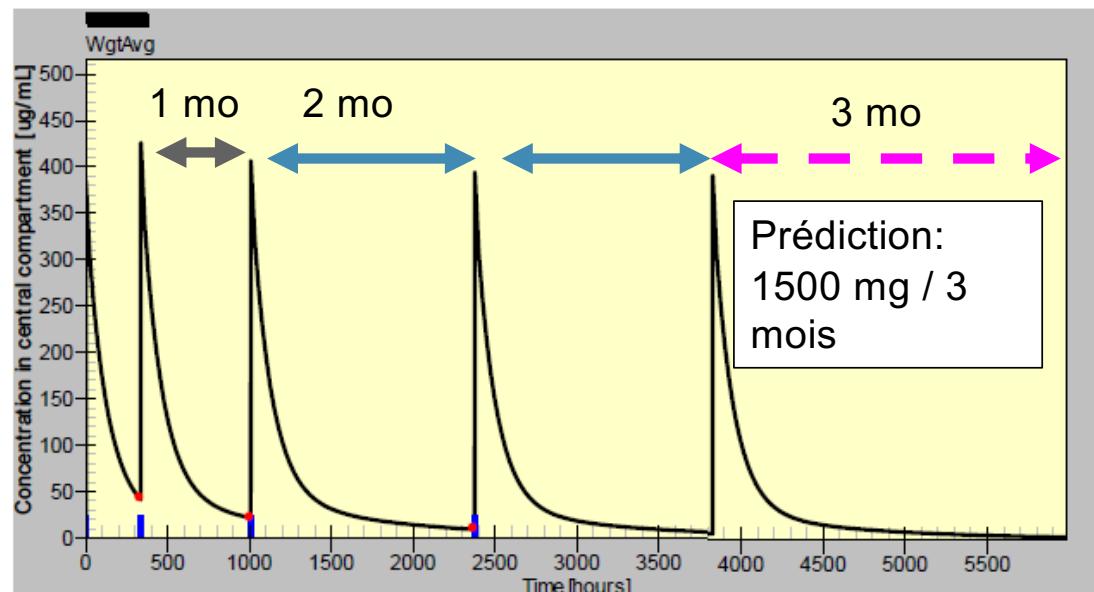
Retour d'expérience : dosage et adaptation de la dalbavancine



- H 70 ans, 75 kg, $CL_{CR} = 75 \text{ ml/min}$
- Infection PTH à SARM (CMI = 0.03)
- Switch suppressif té dizolide => 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^{ème} dose
 - Espacement progressif ensuite selon dosage, CMI et modélisation

- **Télé-expertise disponible**

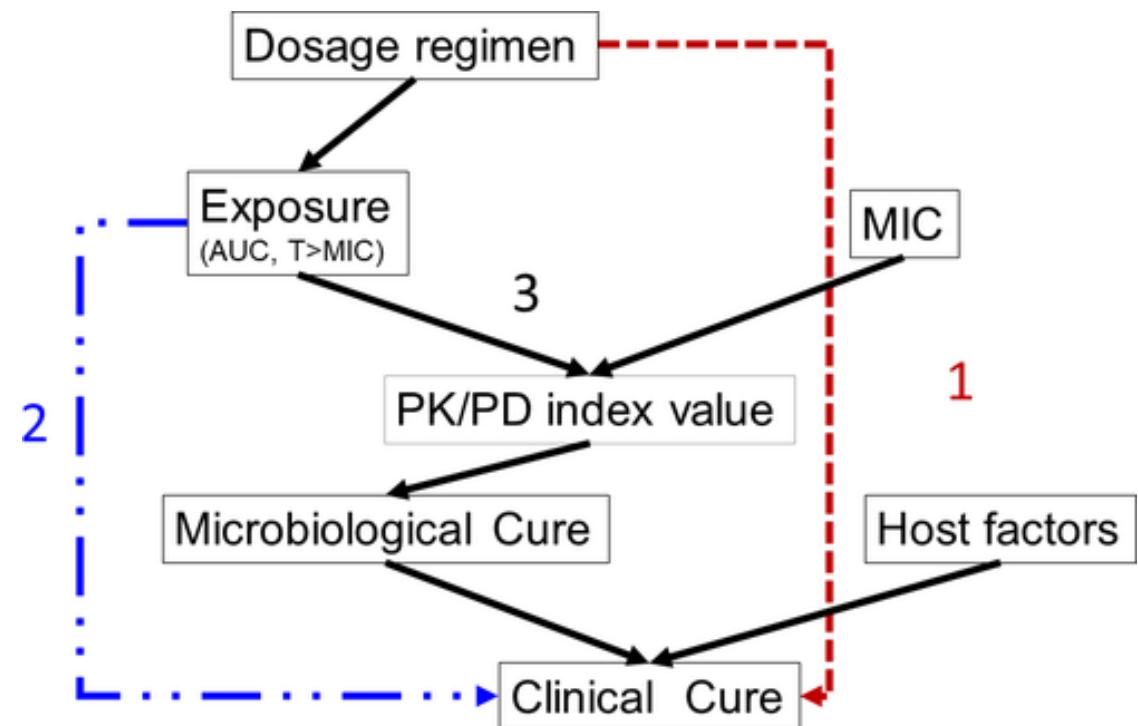
Télé-expertise : adaptation posologique
de la **dalbavancine** via MonSisRa /
Easily
Utiliser [**CE LIEN**](#) ou le QR code



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)

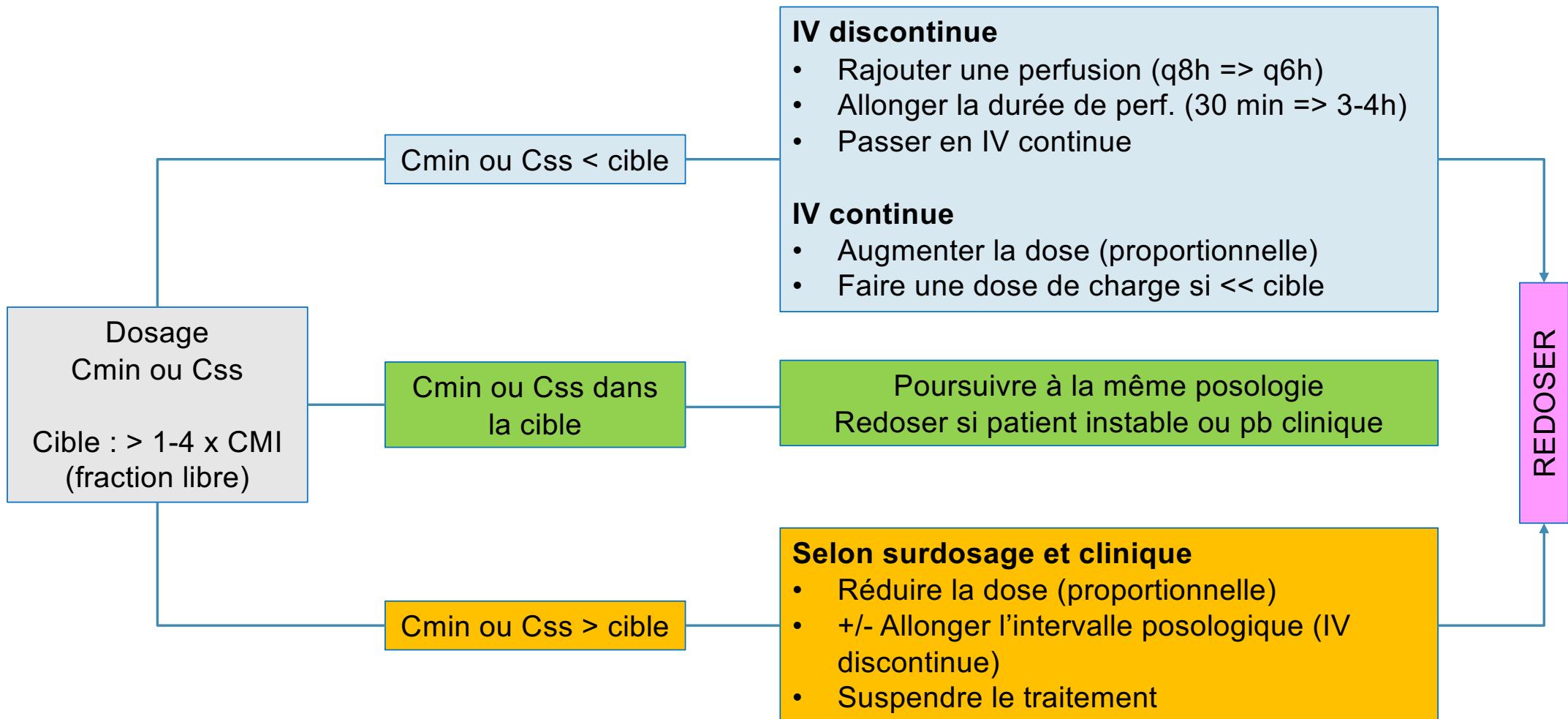
Merci de votre
attention !



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

3 | Antimicrobial Chemotherapy | Research Article | 7 November 2025

f X in 🎧 📧 📧

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 &](#)

[AFFILIATIONS](#)

Variable	OR	95% CI	P value
CL _{Creat} (mL/min)	0.156	0.05–0.36	<0.001
BMI (kg/m ²)	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

