



# Utilisation d'un nomogramme *a priori* pour administrer l'amoxicilline chez des patients suspectés d'endocardite infectieuse et probabilité d'obtention de concentration cible d'amoxicilline (étude NOMOBA-AMX)

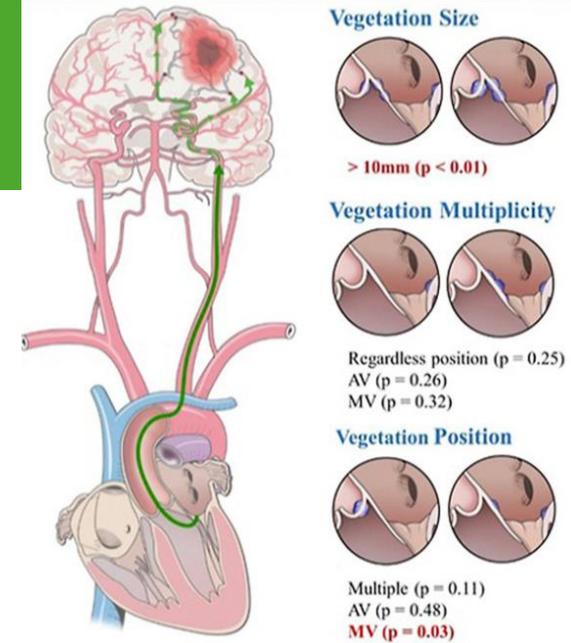
Paul Le Turnier, M. Wargny, M. Grégoire, C. Delaunay, A. Leroy, P. Petitgas, S. Jamard, A. Lebot, D. Boutoille, R. Bellouard pour les investigateurs NOMOBA

# Liens d'intérêt

- ❖ Absence de liens d'intérêt en rapport avec la présentation

# Introduction

- ❖ En phase initiale d'endocardite infectieuse (EI)
  - infection difficile à traiter par excellence
  - Fort inoculum, végétations => bactéricidie



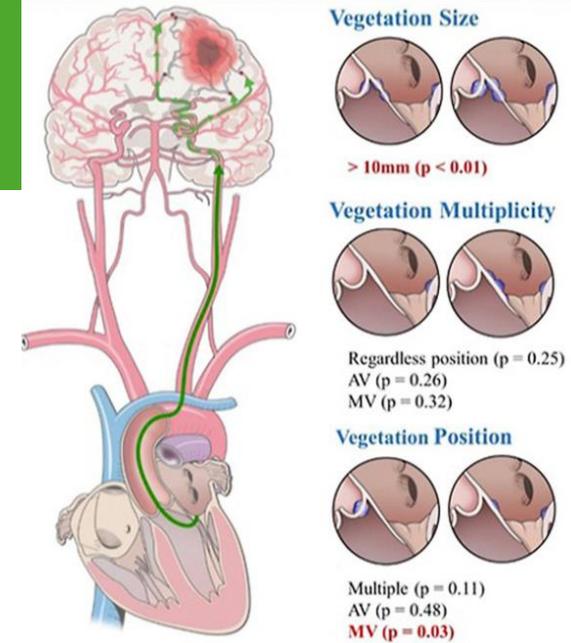
# Introduction

## ❖ En phase initiale d'endocardite infectieuse (EI)

- infection difficile à traiter par excellence
- Fort inoculum, végétations => bactéricidie

## ❖ Recommandations :

- fortes doses d'antibiotiques IV
- Amoxicilline (AMX) 12g/24h adultes



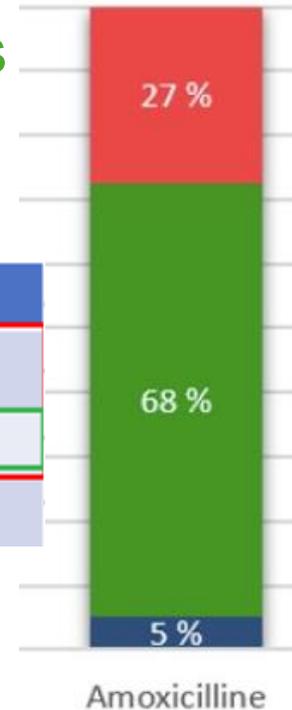
Song, Seung Jun et al., The Annals of Thoracic Surgery, 2022  
ESC Guidelines 2023

# Introduction

❖ Mais... 1/3 des concentrations d'AMX sont inadéquates

- Surdosages fréquents
- Peu d'adaptation en cas d'insuffisance rénale

Variable	Sous dosage n=8	Normodosage n=107	Surdosage n=44
Clearance rénale eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	107.3 ± 33.8*	77.9 ± 24.3*	41.3 ± 25.8*
Posologie journalière (g/j)	12.25 ± 1.98	12.02 ± 2.92	11.95 ± 2.80
Concentration plasmatique totale (mg/L)	15.2 [9.8; 18.1]	43.9 [34.2; 59.9]	108 [91.6; 162.5]

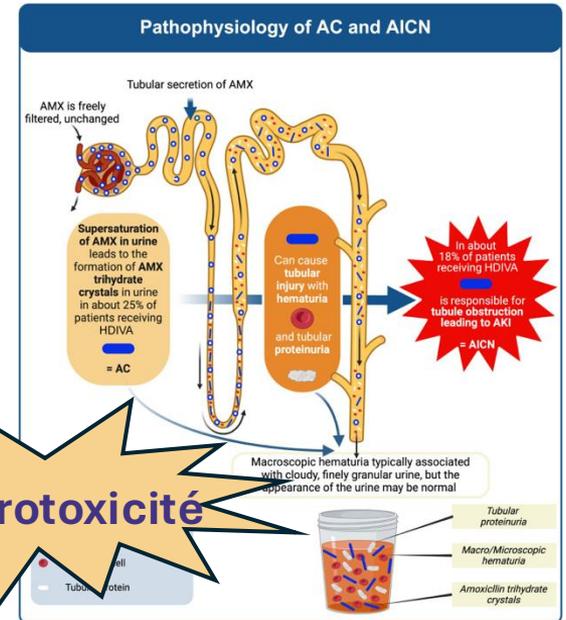


■ Sous-dosage ■ Normodosage ■ Surdosage

# Introduction

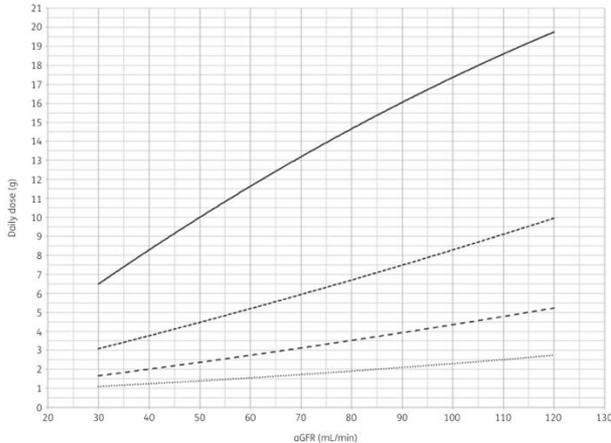
## ❖ Mais... 1/3 des concentrations d'AMX sont inadéquates

- Peu d'adaptation en cas d'insuffisance rénale
- Surdosages fréquents
- **Risque de toxicité dose dépendante**



**néphrotoxicité**

# Introduction – le nomogramme



**Figure 5.** Nomogram of the daily dose (g) of continuous-infusion amoxicillin to be administered to attain steady-state plasma concentration targets of 80 mg/L (solid line) in 10% of the studied population, 20 mg/L (dotted line) in 90% of the studied population, 10 mg/L (dashed line) in 90% of the studied population and 5 mg/L (small dotted line) in 90% of the studied population, accounting for renal function estimated by the CKD-EPI formula and expressed as an absolute value (aGFR). Equations were defined as  $y = -0.0004x^2 + 0.3073x + 0.6325$  for the 80 mg/L target,  $y = 0.0001x^2 + 0.0613x + 1.157$  for the 20 mg/L target,  $y = 0.00006x^2 + 0.0306x + 0.6908$  for the 10 mg/L target and  $y = 0.00005x^2 + 0.0107x + 0.7321$  for the 5 mg/L target, with x as the aGFR and y as the amoxicillin daily dose.

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

- modèle prédictif pour atteindre une cible définie
  - probabilité d'être dans la cible de 90%
- Utilisation en routine au CHU Nantes dès 2021
  - Vs GPR

## ❖ Diffusion à d'autres centres via support EXCEL (soins courants)

D	E	F	G	H	I	J
<b>Age (années)</b>	<b>Sexe (H/F)</b>	<b>Poids (kg)</b>	<b>Taille (m)</b>	<b>Creat (μmol/L)</b>	<b>Coefficient_DFG</b>	<b>Dose_AMX_g/24h</b>
					Non modifié	

# Introduction - l'étude NOMOBA-AMX

En parallèle

- ❖ Etude observationnelle/soins courants - CER-MIT 2022-0901
- ❖ Objectif
  - Evaluer si un nomogramme *a priori* optimise les concentrations plasmatiques d'amoxicilline chez des patients suspects d'EI
- ❖ Période d'étude du 23/08/2022 au 22/12/2024
- ❖ Etude avant/après
  - Aujourd'hui résultats préliminaires **descriptifs** « avec nomogramme »

# Méthodes

## ❖ Critères d'inclusion

- Âge > 18 ans
- Bactériémie à cocci Gram positif avec suspicion d'EI
- Administration continue d'AMX
- Utilisation du nomogramme (ligne EXCEL remplie)
- Dosage plasmatique d'AMX > 24h après nomogramme

## ❖ Critères de non-inclusion

- DFG CKD-EPI ajusté à la surface c. <30 ou >120 ml/min
- IMC <15 ou >35 kg/m<sup>2</sup>
- Grossesse, dialyse ou circulation extracorporelle
- Opposition du patient

# Méthodes

## ❖ Critère principal de jugement (PK) :

- $20 \text{ mg/L} < [\text{AMX}] \text{ totale} < 80 \text{ mg/l}$
- 1ère mesure plasmatique réalisée

## ❖ Critères secondaires de jugement (cliniques) :

- Tolérance
  - Arrêt prématuré de l'AMX, apparition d'effets indésirables
- Efficacité
  - durée de bactériémie, mortalité à 28 et 90 jours

# Résultats – flow chart

Réunion des bases transmises au  
03/06/2025 – 326 lignes non vides

Critères d'éligibilité non complétés (6) et doublons (2)

-7 (2,1%)

N = 319

-69 (21,6%)

Ne satisfait pas aux critères d'inclusion

- Pas de bactériémie CGP (21)
- Pas de documentation du traitement par Amoxicilline (3)
- Pas administré en perf continue (7)
- Pas de dosage plasmatique de l'ATB d'intérêt dans les temps (48)

N = 250

-19 (7,6%)

Satisfait  $\geq 1$  critère de non-inclusion

- Mesure de protection (3)
- Dialyse (1)
- CEC (1)
- DFG hors limite (7)
- IMC hors limite (12)

N = 231

# Résultats – baseline

❖ N=231 - 18 centres, moyenne 13 patients / centres (min 2 - max 34)

Population incluse	
Sexe masculin	72%
Age moyen, ans	76 ( $\pm$ 12)
Insuffisance rénale chron.	18%
Porteur de valve prothét.	53%
Diagnostic d'EI retenu*	66%

Microbiologie**	
<i>E. faecalis</i>	34%
Streptocoques oraux	23%
<i>S. gallolyticus</i>	10%
Autres streptocoques	29%
Autres	2%

\* Par les investigateurs

\*\*96% monomicrobien

# Résultats

## Caractéristiques au moment du calcul du nomogramme

### Patient

IMC	25 [23; 29]
DFG par CKD-EPI (AGFR), ml/min	71.3 [54; 89]

### Antibiothérapie par AMX

Posologie calculée par nomogramme, g/24h	9.8 [7.8; 11.8]
Posologie appliquée après nomogramme, g/24h	10 [8;12]
Initiation AMX d'emblée avec le nomogramme	68%
Si non : - posologie d'AMX pré nomo, g/24h	12 [8;12]
- durée d'AMX pré nomo, jours	2 [1;4]

# Résultats

## ❖ Sens de variation de posologie après nomogramme (N=74)



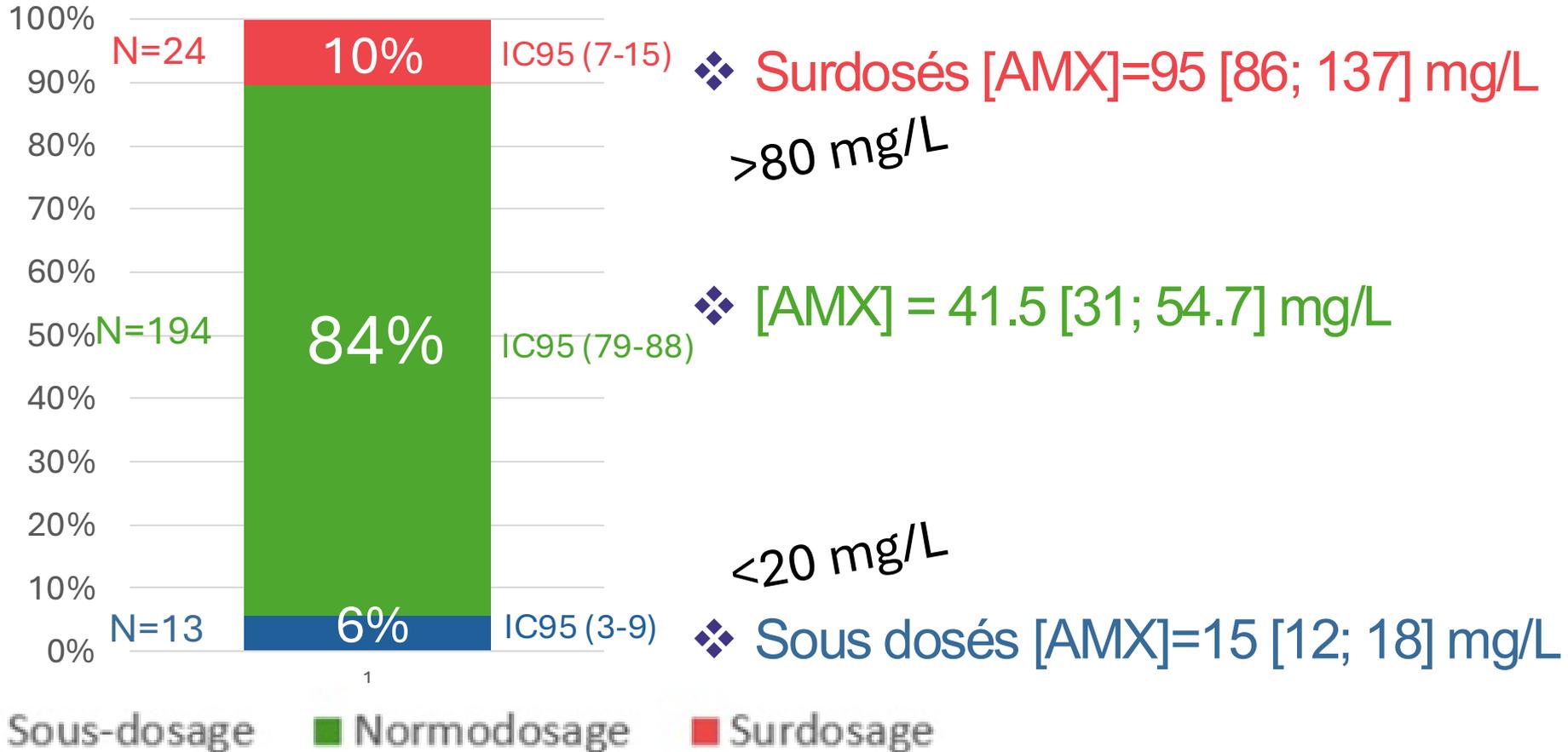
# Résultats

## Caractéristiques au moment du 1<sup>er</sup> dosage [AMX]

### Antibiothérapie par amoxicilline

<b>Délai depuis nomogramme, jours</b>	<b>2 [2;3]</b>
Posologie reçue, g/24h	10 [8; 12]
Administration par pompe (vs IVSE)	43%
<b>Patient</b>	
DFG par CKD-EPI (AGFR), ml/min	76 [57; 96]
Albuminémie, g/L	28 [25;32]
Admis en Soins intensifs	4%

# Critère de jugement principal



# Résultats - Critères secondaires

Efficacité	
Durée de bactériémie, jours	1 [0;2]
Culture de valve positive	47% (14/30)
Mortalité J28	7%
Mortalité J90	14%
Durée d'hospitalisation, jours	19 [14; 31]

# Résultats - Critères secondaires

<b>Tolérance</b>	
<b>Arrêt pour Effet indésirable</b>	
- transitoire*	1%
<b>- définitif</b>	<b>6%</b>
Posologie lors de l'arrêt, g/24h	9 [7.5; 11],
Délai entre nomogramme et l'EI	7 [4;10]
Echelle de Naranjo	6 [5;9]**
Mise en dialyse (toutes causes)	12/231
<b>Survenue d'un EI neuro</b>	<b>4%</b>

\*Dont 1 définitif ensuite

\*\* soit « effet probablement lié à l'amox »

# Facteurs associés au surdosage (n=24)\*

## ❖ Cinétique du DFG entre le nomogramme et le dosage

	DFG moyen (ml/min)		P
	Normodosé	Surdosé	
Calcul nomogramme	68	61	0,08
Dosage [AMX]	73	49	<0,0001

## ❖ Autres facteurs : **NS**

- posologie (10 vs 9,2), âge , IMC, sexe, service réa

\* Analyses bivariées (T-Test ou régression logistique)

# Discussion

## ❖ 1<sup>ère</sup> étude évaluant l'utilisation d'un nomogramme dans l'EI

A titre indicatif Surdosages 10% vs 27% } Cohorte historique « brute  
El neuro 4% vs 8%

## ❖ Limites:

- Evaluation sur un seul dosage
- Pertinence des cibles utilisées [20-80] discutabile
  - analyse ratio [AMX]/CMI prévue
- Facteurs de confusion dans les événements cliniques

# Conclusions

- ❖ Applicabilité du nomogramme chez patients avec EI
- ❖ Optimisation PK satisfaisante avec peu de surdosages
- ❖ Pistes d'amélioration:
  - Populations cibles
  - Utilisation répétée des nomogrammes (selon DFG ++)
- ❖ Perspectives
  - Comparatif vs cohorte historique (revue avec *crit. inclusions*)
  - NOMOBA-cefazo (en cours)

# Remerciements aux investigateurs NOMOBA

## **Angers**

Danneels, P ; Dubee, V ;  
Lecerf, T ; Compagnon, P

## **Annecy**

Maillet, M; Mugnier, S

## **Bichat (AP-HP, Paris)**

Peiffer Smadja, N ; Maisonobe,  
L, Godard, C

## **Bordeaux**

Issa, N ; Bouchet, S

## **Brest**

Coste, A; Leven, C

## **Cayenne**

Higel, N ; Dahuron, L

## **Chateaubriant**

Gicquel, P

## **Garches**

Dinh, A ; Harrabi, H

## **Guadeloupe**

Markowicz, S ; Valette, M

## **La Roche-sur-Yon**

Berthome, H ; Pelerin, H ;

Guimard, T

## **La Réunion**

Andry, F ; Desmoulin, A; Leroy

AG

## **La Rochelle**

Roncato-Saberan, M

## **Le Mans**

Laine, JB

## **Limoges**

Cypierre, A; Labriffe, M

## **Lorient**

Lorleac'h, A; Alexandre Y

## **Nantes - NAMAP**

Bellouard, R; Deschanvres, C ;

Gregoire, M ; Saunier, J ;

Wargny, M; Delaunay C;

Boutoille D

## **Niort**

Sunder, S

## **Paris**

Derridj, Nawal

## **Poitiers**

Cazenave-Roblot, F ; Turmel,

JM ; Venisse, N

## **Quimper**

Talamin, JP ; Petitgas, P

## **Rennes**

Le Bot, A; Revest, M ; Luque

Paz, D ; Lemaitre, F

## **Saint-Brieuc**

Rabier, V ; Lamande, A ; Le

Gleut, A

## **Saint-Nazaire**

Lamberet, R ; Brochard, J

## **Saint-Malo**

Dupont, M

## **Tours**

Jamard, S ; Bonte, S ; Letilly, O;

Lemaignen, A

## **Vannes**

Gousseff, M