



Journées Nationales d'infectiologie

du mercredi 11 juin 2025 au vendredi 13 juin 2025

Journée Nationale de Formation
des Paramédicaux en Infectiologie

Jeudi 12 juin 2025

20^e JOURNÉE
DES RÉFÉRENTS EN
ANTIBIOTHÉRAPIE (JRA)
11 JUIN 2025 - TOURS

Quel rôle et place pour les non-infectiologues
dans les équipes multidisciplinaires en
antibiothérapie : interactions pharmaciens
cliniciens et pharmacologues

S. Goutelle & C. Ourghanlian

Cas 1

- ❖ F 32, 84 kg
- ❖ Créat = 45 μ M, DFGe = 140 ml/min (stable)
- ❖ Choc d'allure septique post-chirurgie digestive => transfert réa
- ❖ Traitement probabiliste
 - Pipé/tazo 4g/6h sur 6h = 16 g en IV continue
 - Caspofungine 70 mg/24h
 - Amikacine au bloc

Cas 1

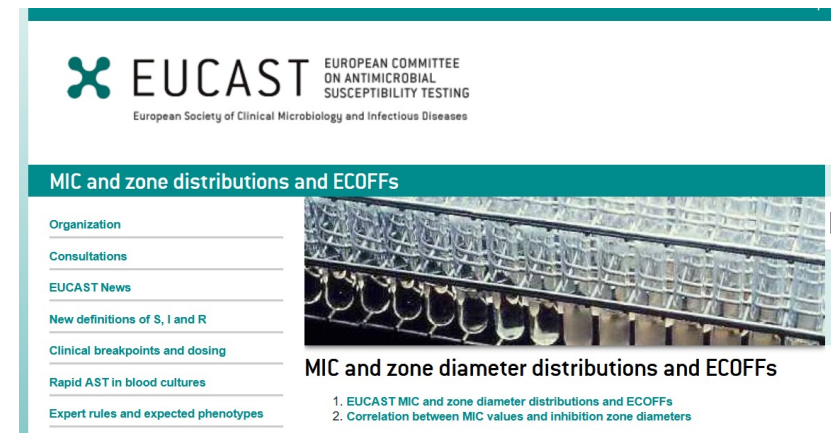
- ❖ Dégradation respiratoire => intubation
- ❖ Ponction de liquide pleural + péritonéal
- ❖ Culture positive *Proteus mirabilis*

Cas 1

- ❖ Q1. A propos de la PK/PD de amikacine et pipéracilline/tazobactam dans ce contexte
- ❖ A. Pour l'amikacine, il faut réaliser un dosage au pic (C_{max}), 30 min après la fin de la perfusion et en résiduel (C_{min}) 24h après
- ❖ B. En probabiliste, la cible de C_{max} pour l'amikacine est de 32 à 40 mg/L pour couvrir les entérobactéries
- ❖ C. Le dosage de la pipéracilline n'est pas recommandé dans ce contexte
- ❖ D. La patiente est à risque de sous-exposition en pipéracilline/tazobactam
- ❖ E. La perfusion continue de pipéracilline/tazobactam maximise le paramètre $T > CMI$

Cas 1

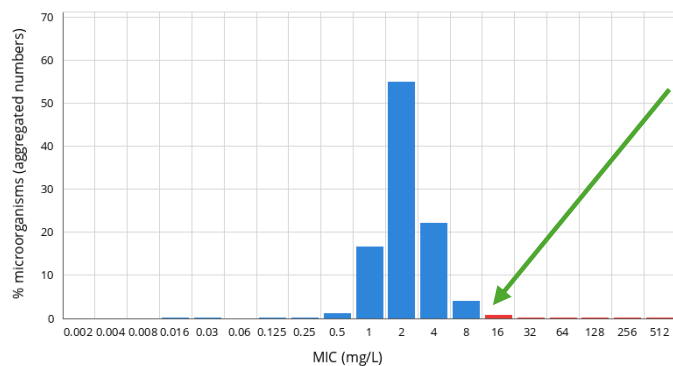
- ❖ Cible de concentration des aminosides
 - $C_{max} / C_{MI} = 8 \text{ à } 10$
 - $C_{min} < 2.5 \text{ mg/L}$ (amik) ; $C_{min} < 0.5 \text{ mg/L}$ (genta, tobra)
- ❖ En probabiliste : considérer la CMI maximale des bactéries à couvrir (ECOFF)
- ❖ Pour la plupart des entérobactéries
 - ECOFF = 8 mg/L
 - Cible $C_{max} = 64 - 80 \text{ mg/L}$



Cas 1

Amikacin / *Escherichia coli*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

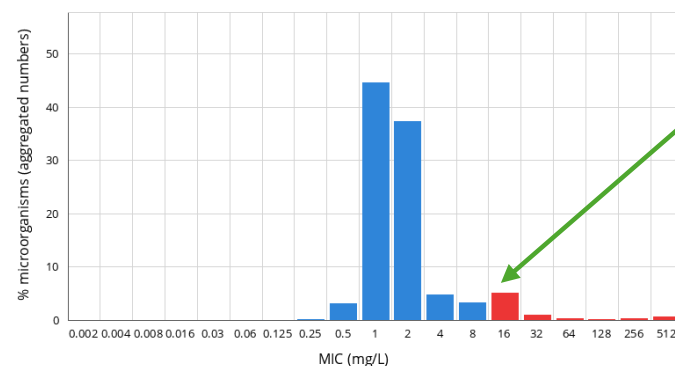
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



ECOFF
= 8
mg/L

Amikacin / *Klebsiella pneumoniae*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

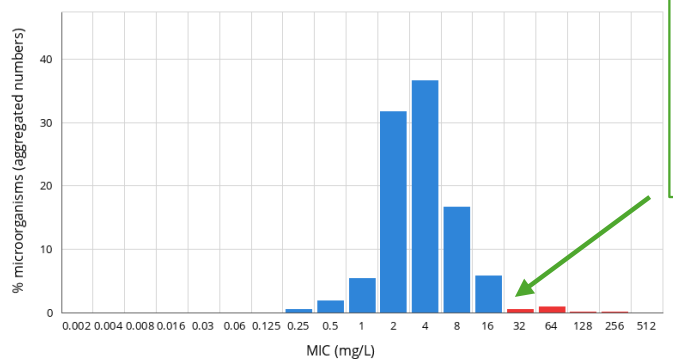
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



ECOFF
= 8
mg/L

Amikacin / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

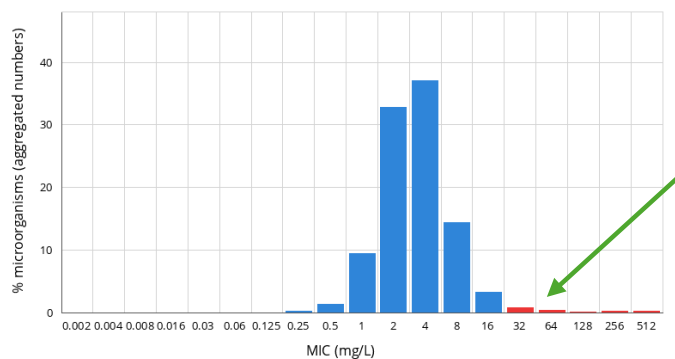
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



ECOFF
= 16
mg/L

Amikacin / *Proteus mirabilis*
International MIC distribution - Reference database 2023-09-30
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



ECOFF
= 16
mg/L

Cas 1

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[#]



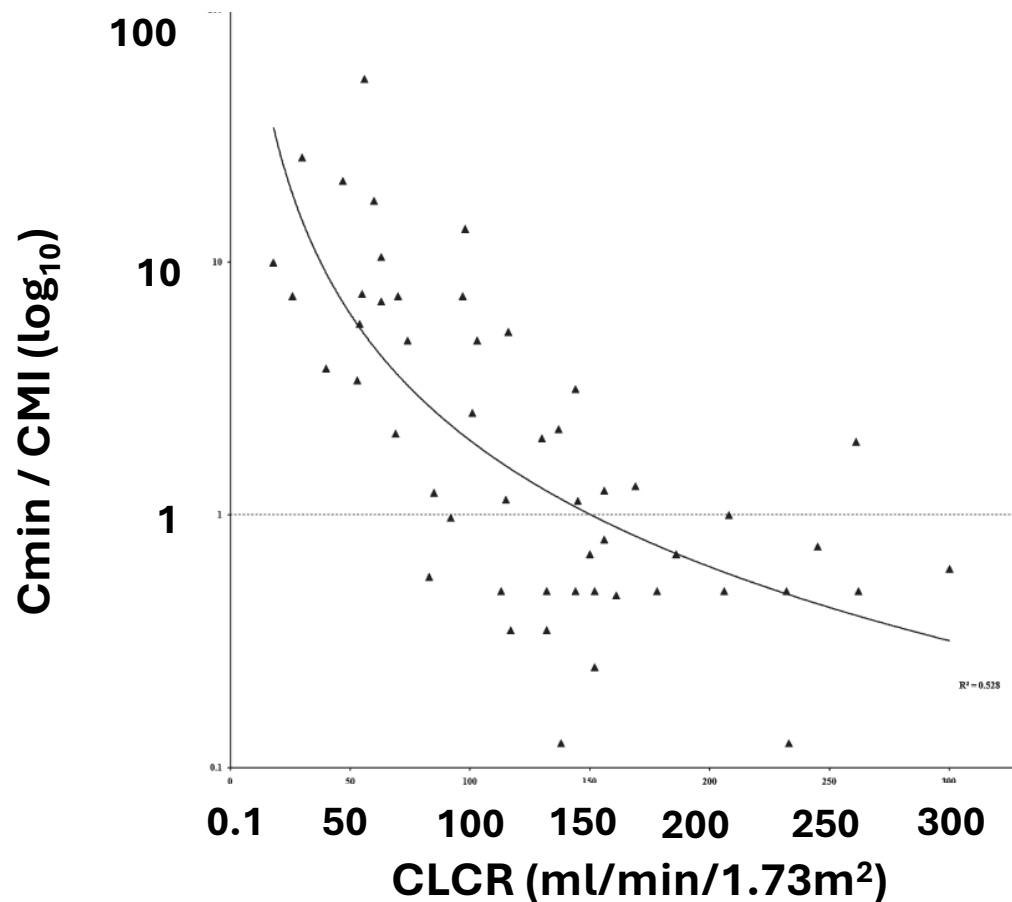
Mohd H. Abdul-Aziz¹, Jan-Willem C. Alffenaar^{2,3,4}, Matteo Bassetti⁵, Hendrik Bracht⁶, George Dimopoulos⁷, Deborah Marriott⁸, Michael N. Neely^{9,10}, Jose-Artur Paiva^{11,12}, Federico Pea¹³, Fredrik Sjovall¹⁴, Jean F. Timsit^{15,16}, Andrew A. Udy^{17,18}, Sebastian G. Wicha¹⁹, Markus Zeitlinger²⁰, Jan J. De Waele²¹, Jason A. Roberts^{1,22,23,24*} on

Take-home message:

The Panel Members recommend routine TDM to be performed for aminoglycosides, beta-lactam antibiotics, linezolid, teicoplanin, vancomycin and voriconazole in critically ill patients.

Cas 1

L'hyperclairance rénale est un facteur de risque de sous-dosage en bêta-lactamine



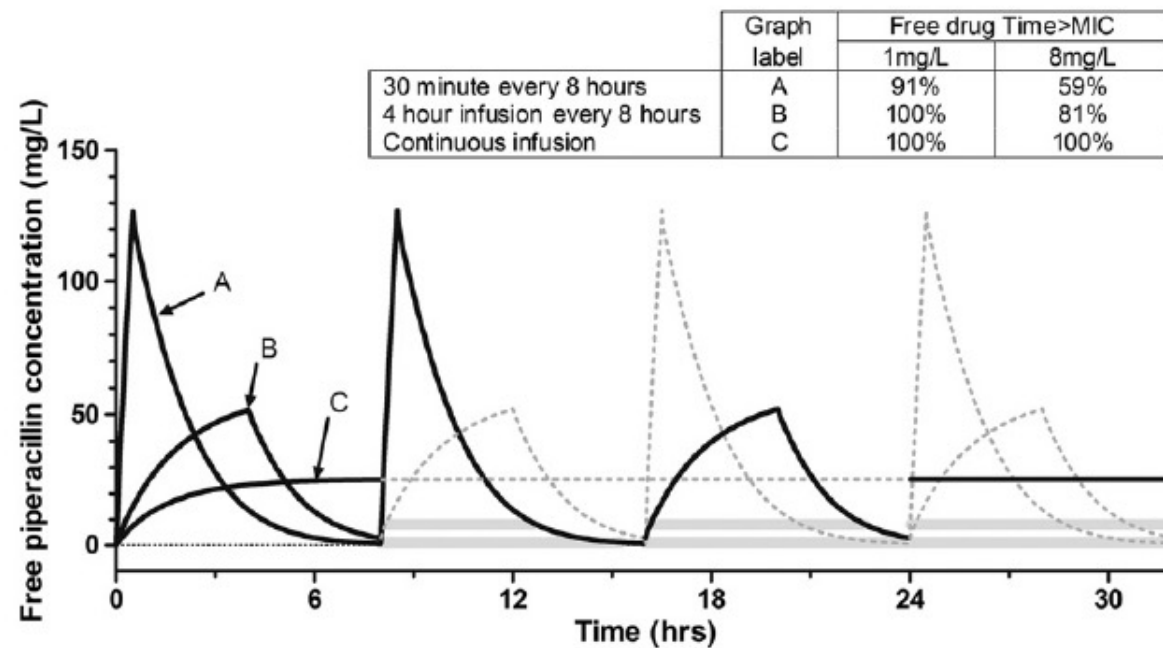
Hyperclairance rénale
et concentrations en
bêta-lactamines

Cmin < CMI chez 82%
des patients avec
 $CL_{CR} > 130$

Udy et al. Chest 2012

Cas 1

Bêta-lactamines : intérêt des perfusions prolongées



- Les perfusions prolongées ou continues permettent d'augmenter T>CMI
- Schémas posologiques à privilégier si infection sévère, réanimation ou CMI élevée

Felton et al. Diag Microbiol Infect Dis 2014

Cas 1

- ❖ Question 2 : à propos du dosage des bêta-lactamines dans ce contexte
- ❖ A. Il faut attendre le 5^{ème} jour pour faire le 1^{er} dosage de pipéracilline
- ❖ B. Il faut prélever un taux résiduel (Cmin) en cas d'IV discontinue
- ❖ C. En IV continue, on peut prélever n'importe quand durant la perfusion
- ❖ D. La cible de concentration est Cmin ou $C_{ss} \geq 1 \text{ à } 4 \times \text{CMI}$
- ❖ E. Il est utile de doser le tazobactam en complément si possible

Cas 1

❖ A quel moment faut-il doser ?

- Bonne fonction rénale, demi-vie courte => possible **dès 12-24h** après début
- Intérêt de **doser précocement** pour corriger rapidement sous- ou surexposition
- IV continue => prélèvement n'importe quand dans la journée

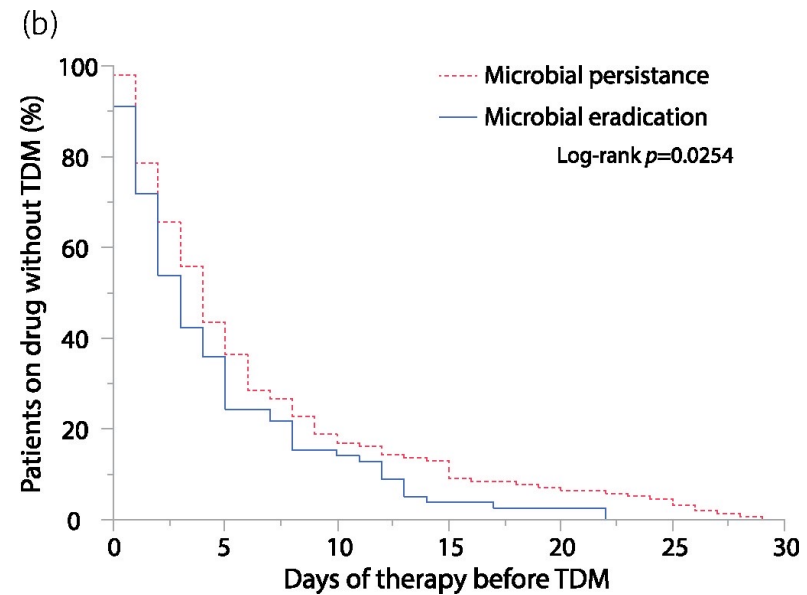
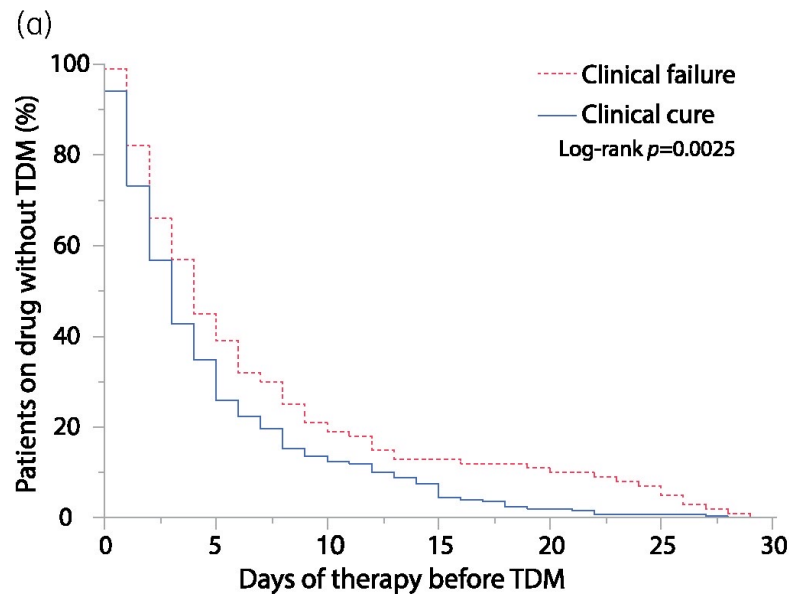
Cas 1

❖ Quelle cible de concentration ?

- 100% fT > 1 à 4 x CMI
- Tenir compte de la liaison aux protéines (surtout si molécule très liée)
- Individualiser la cible selon le germe et la CMI
- Pas de CMI, pas de cible établie cliniquement pour les inhibiteurs de bêta-lactamase

Cas 1

❖ Intérêt du dosage précoce en réanimation



- Etude rétrospective monocentrique, 206 patients ICU
- 6 bêta-lactamines
- La précocité du TDM est associé à la réponse

Cas 1

- ❖ Concentration de pipéracilline au plateau à J3 : 20.3 mg/L
- ❖ Le laboratoire indique une cible de concentration de 80 à 160 mg/L dans les infections non-documentées
- ❖ Question 3 : quelle est votre interprétation et attitude ?

Cas 1

- ❖ Concentration de pipéracilline au plateau à J3 : 20.3 mg/L
- ❖ Le laboratoire indique une cible de concentration de 80 à 160 mg/L dans les infections non-documentées
- ❖ **Question 3 : quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - ❖ A. Il y a sous-exposition plasmatique
 - ❖ B. En l'absence de CMI mesurée, la concentration doit être comparée à la CMI maximale du pathogène (ECOFF)
 - ❖ C. Si possible, la concentration doit être comparée à la CMI individuelle mesurée du germe

Cas 1

- ❖ Concentration de pipéracilline au plateau à J3 : 20.3 mg/L
- ❖ Le laboratoire indique une cible de concentration de 80 à 160 mg/L dans les infections non-documentées
- ❖ **Question 3 : quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - ❖ A. Il y a sous-exposition plasmatique
 - ❖ B. En l'absence de CMI mesurée, la concentration doit être comparée à la CMI maximale du pathogène (ÉCOFF)
 - ❖ C. Si possible, la concentration doit être comparée à la CMI individuelle mesurée du germe

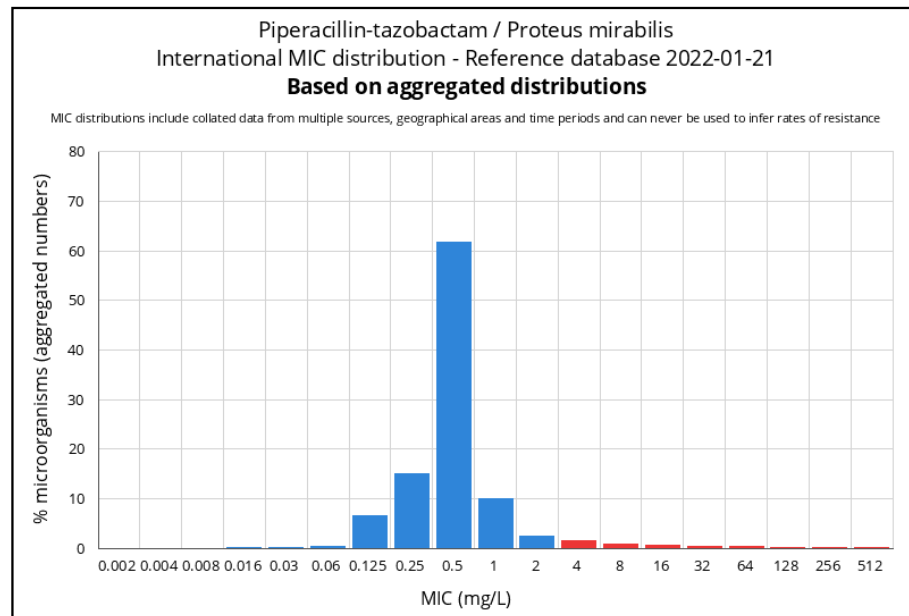
Cas 1

- ❖ Concentration de pipéracilline au plateau à J3 : 20.3 mg/L
- ❖ La CMI mesurée du germe est de 0,25 mg/L
- ❖ **Question 3bis : quelle est votre interprétation et attitude ?**
 - ❖ A. Il y a sous-exposition plasmatique
 - ❖ B. L'exposition plasmatique est correcte
 - ❖ C. La posologie peut être maintenue
 - ❖ D. La posologie doit être augmentée compte-tenu du siège pulmonaire de l'infection
 - ❖ E. Il faut refaire une dose de charge

Cas 1

❖ CMI pipéracilline et cible

- Entérobactéries S: CMI ≤ 8 : Cmin > 10 mg/L (40 mg/L)
- *Proteus mirabilis* : CMI ≤ 2 : Cmin $> 2,5$ mg/L (10 mg/L)



ATB

	<i>Proteus mirabilis</i>	
	CMI	E-test (mg/l)
Pénicilline G		
Ampicilline	S	
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	S	
Ticarilline	S	
Pipéracilline + Tazobactam	S	
Céfoxitine	S	
Céfotaxime	S	
Ceftazidime	S	
Ertapénème	S	
Imipénème	I	
Streptomycine 500 mg/l		
Tobramycine	S	
Gentamicine	S	
Gentamicine 500 mg/l		
Amikacine	S	
Quinupristine/Dalfopristine		
Chloramphénicol		
Ofloxacin	S	
Ciprofloxacine	S	
Lévofloxacine		
Acide Nalidixique	S	
Cotrimoxazole	S	
Nitrofurantoine		
Vancomycine		
Teicoplanine		
Linézolide		
Ceftazidime (Etest)	S	
	CMI : 0.250	
Pipéracilline + Tazobactam (UMIC)	S	
	CMI : 0.250	

Cas 1

DOSAGE DE MEDICAMENTS

Sérum (sans anticoagulant) - Echantillon N° : 022010223402 du 16/01/22 à 12:00

PIPERACILLINE (TAZOCILLINE)

Renseignements relatifs au traitement:

Administration IV discontinue
Posologie 4 x 4000 mg/j
Heure d'administration 16/01/2022 à 06:00

Dosage dans le sang

Heure de prélèvement (Résiduel) 12:00

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
Piperacilline (Résiduel) Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse	20.3	mg/L	La concentration résiduelle est inférieure aux concentrations résiduelles recommandées. Risque d'inefficacité thérapeutique. A confronter à la CMI du germe.	

Interprétation:

Antibiotique à activité bactéricide temps dépendante.

- Infection documentée: Cmin ou Ceq > ou = 5 fois la CMI des germes traités et Ceq < 160 mg/L.

- Infection non documentée: Ceq = 80 à 160 mg/L

(Cmin = concentration résiduelle plasmatique totale en cas d'administration discontinue; Ceq = concentration plasmatique totale à l'équilibre en cas d'administration continue).

Css à J3
= 20 mg/L
= 80 x CMI

Risque d'inefficacité ???

Attention à l'interprétation
rendue sur le CR de biologie...

Savoir individualiser la cible
de concentration selon la CMI

Cas 2

- ❖ F 77, 95 kg, 173 cm (IMC 32 kg/m²)
- ❖ Créat = 106 µM, DFG_{Ge} = 47 ml/min
- ❖ Infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant d'une PTG gauche charnière
- ❖ Sensible IMIPENEM (CMI à 1 mg/L), donc également sensible au MEROPENEM (CMI test en cours), et sensible à la CIPROFLOXACINE (CMI Vitek à 0.25 mg/L).

Cas 2 – 11/07/2024

❖ Phagothérapie au CRIOAc

❖ Antibiothérapie initiale

- MEROPENEM 2 grammes /12 heures (doses adaptées à la fonction rénale) la plupart du temps < 50 mL/min
- CIPROFLOXACINE 750 mg x1/j

❖ La patiente est prise en charge en HAD. Elle dispose d'un verticalisateur. Elle a une attelle du fait de l'appareil extenseur, arrive à se déplacer aux toilettes avec une aide au domicile.

Cas 2 – 11/07/2024

- ❖ Q1 : la posologie unitaire de ciprofloxacine est-elle bien de 750 mg par prise pour *P. aeruginosa* ?

Cas 2 – 11/07/2024

- ❖ Q1 : la posologie unitaire de ciprofloxacine est-elle bien de 750 mg par prise pour *P. aeruginosa* ?
- OUI – *P. aeruginosa* = SFP pour la ciprofloxacine

Cas 2 – 11/07/2024

Q1. A propos de la posologie initiale de ciprofloxacine en général :

- A. Elle dépend de la fonction rénale
- B. Elle dépend de l'âge
- C. Elle dépend du pathogène et de sa catégorisation S/I/R sur l'antibiogramme
- D. Des posologies standards et fortes sont disponibles dans le CA-SFM
- E. 500 mg/12h est la posologie de référence pour les infections à *Pseudomonas*

Cas 2 – 11/07/2024

ANNEXE 7

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

Les tableaux ci-dessous indiquent les posologies standards et les fortes posologies d'antibiotiques minimales pour atteindre les cibles PK/PD d'efficacité. Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèses), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. [...]

Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique ...), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.



Cas 2 – 11/07/2024

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ciprofloxacin	0,5 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 12 h	0,75 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 8 h	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », l'utilisation en monothérapie des fluoroquinolones doit être prudente. <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. (y compris <i>diphtheriae</i> complex), <i>Bacillus</i> spp. et <i>Campylobacter</i> spp. : forte posologie uniquement.
Délafloracine	0,45 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,3 g par voie iv toutes les 12 h	Non applicable	
Lévofoxacin	0,5 g <i>per os</i> toutes les 24 h 0,5 g par voie iv toutes les 24 h	0,5 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,5 g par voie iv toutes les 12 h	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », l'utilisation en monothérapie des fluoroquinolones doit être prudente. <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Streptococcus</i> des groupes ABCG et <i>Bacillus</i> spp. : forte posologie uniquement.

Cas 2

Avis infectio en RCP :

- ❖ CIFLOX 750 mg, on propose d'augmenter à 1 cp 2x/j,
- ❖ Concernant le MEROPENEME on propose de monter la dose à 3 g à réaliser toutes les 12 h, si possible avec des diffuseurs permettant une perfusion de 4 h,
- ❖ Si cela n'est pas possible de réaliser des perfusions prolongées de MEROPENEME, alors on propose de le remplacer par CEFTAZIDIME/AVIBACTAM à la dose de 3 g sur 12 heures 2 fois/jour, soit 6 grammes/jour en continu.

Cas 2

La stabilité, c'est la capacité d'une solution à conserver dans le temps :

- Ses propriétés chimiques :

- Au moins 90% de la concentration initiale en principe actif
- Sans produits de dégradation toxiques

- Ses propriétés physiques :

- Pas de signes organoleptiques de dégradation (odeur, goût, couleur)
- Pas de modifications des propriétés mécaniques (viscosité, précipité)

- Ses propriétés microbiologiques

Cas 2

La stabilité, c'est la capacité d'une solution à conserver dans le temps :

- Ses propriétés chimiques :

- Au moins 90% de la concentration initiale en principe actif
- Sans produits de dégradation toxiques

- Ses propriétés physiques :

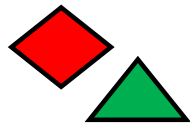
- Pas de signes organoleptiques de dégradation (odeur, goût, couleur)
- Pas de modifications des propriétés mécaniques (viscosité, précipité)

- Ses propriétés microbiologiques

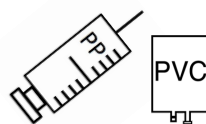
CONCENTRATION

[Concen-
-tration]

SOLVANT



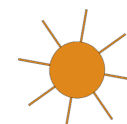
CONTENANT



TEMPERATURE

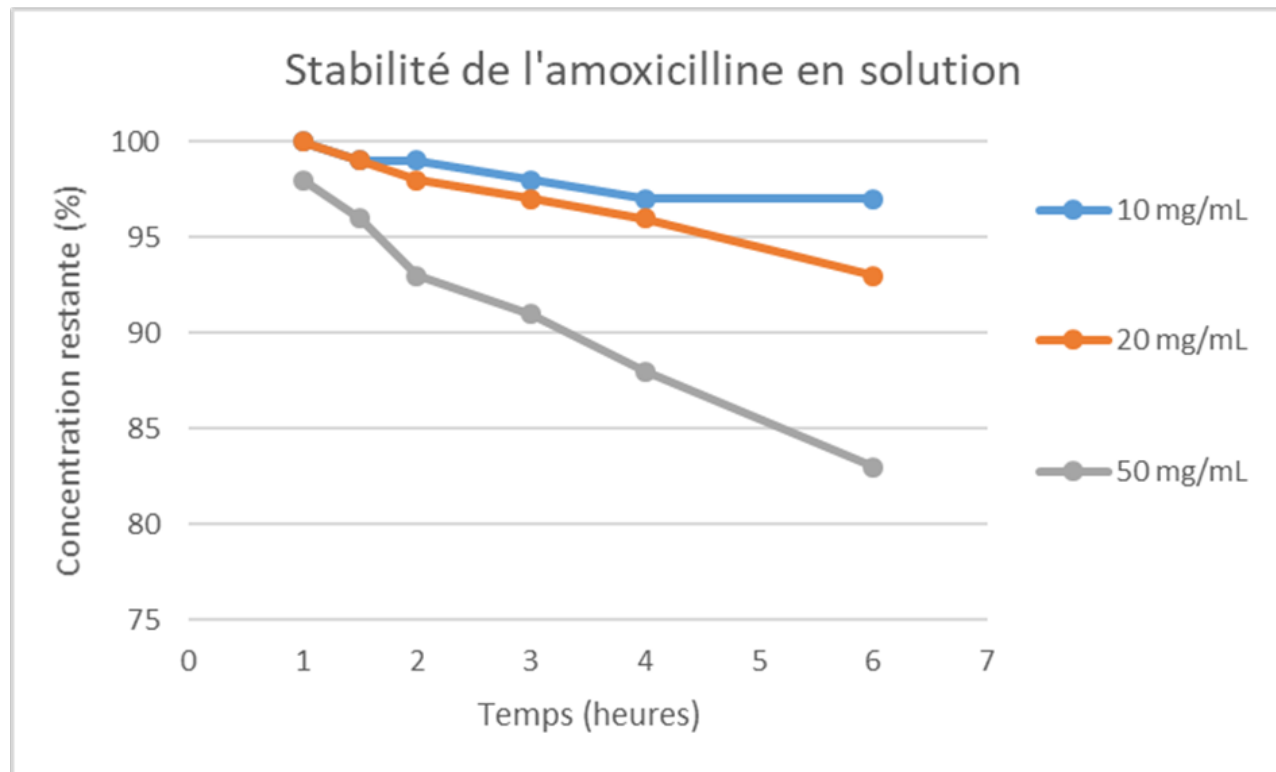


LUMIERE



Cas 2

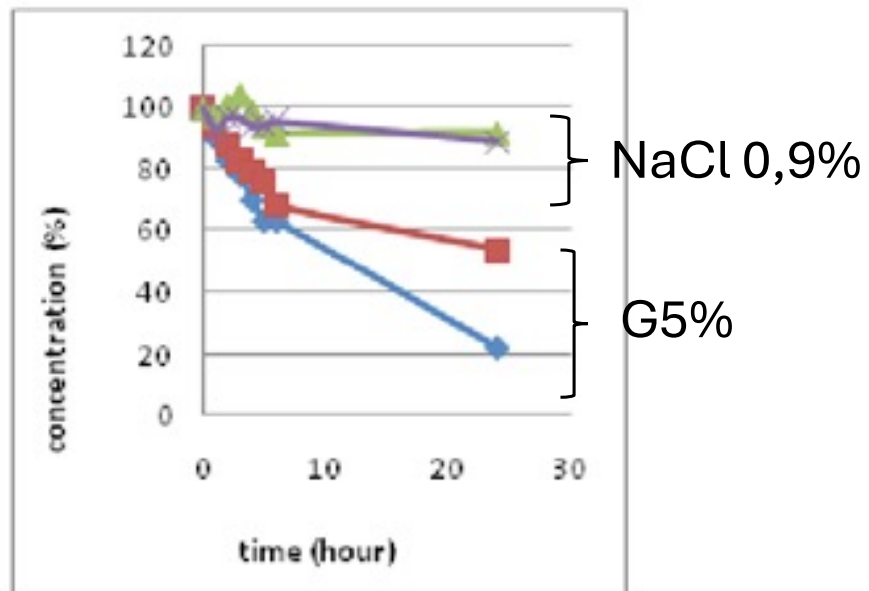
Impact **important** de la concentration sur la **solubilité** de l'antibiotique
+/- impact faible à modéré sur la **vitesse d'hydrolyse** (réaction ordre 1)



Cas 2

Impact **important** du solvant (pH différent, présence ou non d'ions chlorides, d'électrolytes) pour certains antibiotiques sur :

- La durée de stabilité,
- L'incompatibilité entre le solvant et la molécule (> précipité).



Amoxicilline :

- ❖ Stabilité dans du G5% à 10 mg/mL = 2h
- ❖ Stabilité dans du G5% à 50 mg/mL = 1h

Cas 2

Risque d'**interactions contenant-contenu** : adsorption, absorption, relargage

Plus présents avec les contenants :

- En PVC (poches pour perfusion – rares aujourd'hui)
- **En élastomères** : polyisoprène ou silicone = **diffuseurs**



Les données de stabilité s'entendent **pour un contenant donné.**

Peut-on extrapoler les données publiées ?

> Possible entre contenant sans PVP ni élastomère.

> A proscrire pour des contenants en élastomère, y compris entre deux diffuseurs aux matériaux différents.

Cas 2



antibiotics



Article

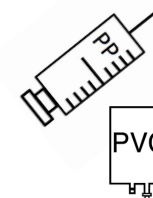
Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy

Guillaume Loeuille ¹, Elise D'Huart ^{1,2,*}, Jean Vigneron ^{1,2}, Yann-Eric Nisse ¹, Benoit Beiler ¹, Caroline Polo ¹, Gillian Ayari ¹, Matthieu Sacrez ¹, Béatrice Demoré ^{1,2,3} and Alexandre Charmillon ⁴

Sur 16 molécules testées en diffuseur PI :

- **6 molécules instables** dans les 6 premières heures,
- **5 molécules** avec une durée de stabilité **plus courte**.

CONTENANT



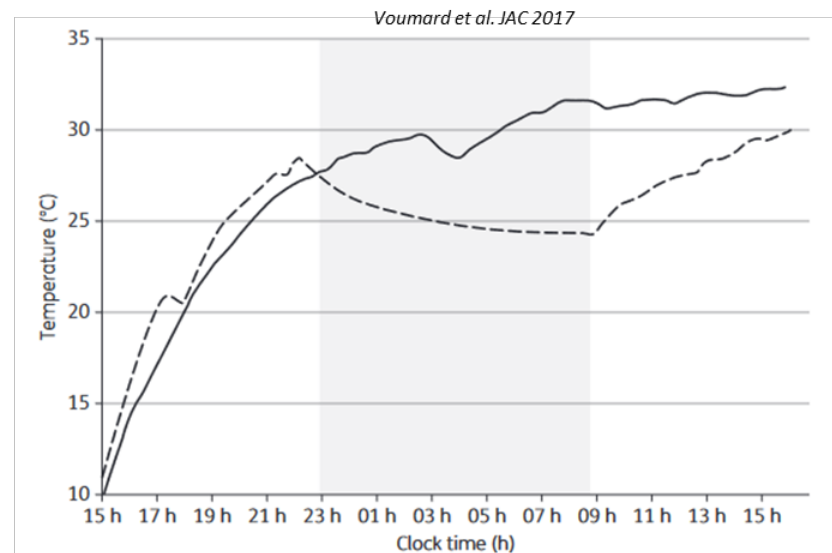
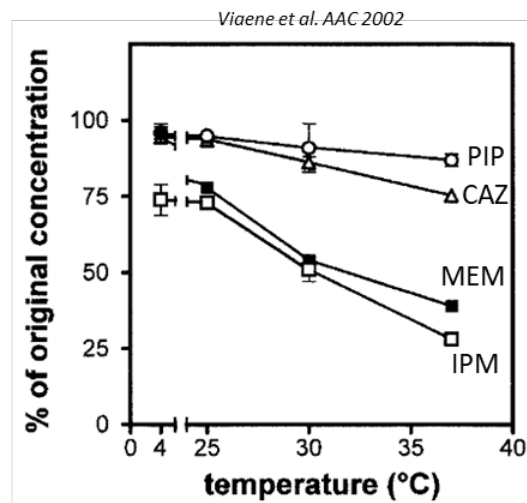
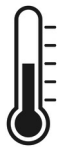
Cas 2

Impact **important** de la température sur la stabilité des antibiotiques, particulièrement des **bêta-lactamines** par catalyse de la réaction d'hydrolyse.

Deux gammes de températures sont à considérer dans les études :

- **18-25°C** : température ambiante – administration hospitalière classique
- **>30°C** : température d'un diffuseur proche du corps

TEMPERATURE



Cas 2

Infectious diseases now 55 (2025) 105018



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Infectious Diseases Now

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



Guidelines

Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion



Et demandez l'avis de votre pharmacien !

Cas 2

Table 2

Stability of antibiotics at a minimum of 30 °C in elastomeric silicone or polyisoprene containers.

Molecule	Material	Solvent	Concentration	Stability	Comment	Reference
imipenem	No data					
imipenem + relebactam	No data					
meropenem	No data					
meropenem + vaborbactam	No data					
ceftazidime + avibactam	P	NaCl 0.9 % G 5 %	25 mg/mL 25 mg/mL	12 h –	Expressed in mg of ceftazidime Unstable at 37 °C	

- ❖ Devant l'absence de données solides pour le méropénème, choix du ceftazidime/avibactam

Cas 2 – 18/07/2024

- ❖ L'évolution est lentement favorable avec une mauvaise tolérance de l'antibiothérapie au niveau digestif avec une discrète majoration de la détérioration de la fonction rénale,
- ❖ Patiente est très gênée avec la pompe électronique.
- ❖ Que peut-on proposer ?

Cas 2 – 18/07/2024

❖ On propose l'attitude suivante :

- Poursuite du CIFLOX : 1 comprimé de 500 mg 2 fois/jour,
- Prescription de ZOFREN 4 mg 1 à 3 comprimés/jour si nausées,
- Arrêt CEFTAZIDIME/AVIBACTAM que l'on remplace de nouveau par le MEROPENEME à la dose de 3 g en 1 h toute les 12 h
(les CMI sont plus favorables avec le MEROPENEME et la patiente est très gênée avec la pompe électronique).
- On prévoit un nouvel hôpital de jour dans 2 semaines avec dosages des antibiotiques

Cas 2 – 01/08/2024 HDJ

- ❖ Cliniquement ce jour, la patiente a un meilleur état général. Elle se plaint encore de quelques nausées. Elle s'améliore au niveau de son genou gauche, avec une nette amélioration de l'hématome et une nette diminution de l'écoulement sanguin
- ❖ Au total, on propose de poursuivre l'antibiothérapie à l'identique à savoir :
 - CIFLOX 500 mg 1 comprimé matin et soir,
 - MEROPENEM 3 grammes en une heure toutes les 12 heures, (dosages réalisés ce jour en hôpital de jour)

Cas 2 – 01/08/2024 HDJ

Question : comment doser ces antibiotiques ?

- ❖ A. Pour la ciprofloxacinine, il faut doser uniquement un taux résiduel
- ❖ B. Pour la ciprofloxacinine, si l'on souhaite doser au pic, il faut prélever 1h à 2h après la prise orale
- ❖ C. Il n'y a pas de cible de concentration définie pour les fluoroquinolones
- ❖ D. Pour le méropénème, il faut prélever un taux résiduel
- ❖ E. Pour le méropénème, les tubes peuvent être transportés à température ambiante au laboratoire, dans un délai < 24h

Cas 2 – 01/08/2024 HDJ

Cibles de concentration des fluoroquinolones

- ❖ Idéal = $AUC/CMI > 125$ (mais nécessite une modélisation)
- ❖ A défaut, $C_{max}/CMI > 10$

Conditions de collecte, traitement, conservation et transport

- Les Bêta-lactamines sont des molécules sensibles et instables - Les échantillons doivent être acheminés rapidement au laboratoire.
- A remettre à 4°C et dans les 2 heures au laboratoire.
- Si transfert d'un autre laboratoire, transport congelé à -20°C.

Traitement : Centrifuger, décanter et congeler à -20°C.

Cas 2 – 01/08/2024

❖ Dosages méropénème en HDJ

Date et heure du prélèvement	Concentration observée
2024/08/01 11:30	7.2
2024/08/01 13:05	103.5

❖ Dosage ciprofloxacine

Date et heure du prélèvement	Concentration observée
2024/07/18 09:40	2.43
2024/07/18 13:45	6.69
2024/08/01 10:40	1.50
2024/08/01 13:05	3.96

Cas 2 – 01/08/2024

❖ Dosages méropénème en HDJ

Date et heure du prélèvement	Concentration observée
2024/08/01 11:30	7.2

❖ Dosage

Quelle information est indispensable pour l'interprétation des dosages ?

2024/07/18 09:40	2.43
2024/07/18 13:45	6.69
2024/08/01 10:40	1.50
2024/08/01 13:05	3.96

Cas 2 – 01/08/2024

❖ Dosages méropénème en HDJ

Date et heure du prélèvement	Concentration observée
2024/08/01 11:30	7.2
2024/08/01 13:05	103.5

CMI méro = 0.38

CMI cipro = 0.094

Les concentrations
sont-elles correctes ?

❖ Dosage ciprofloxacine

Date et heure du prélèvement	Concentration observée
2024/07/18 09:40	2.43
2024/07/18 13:45	6.69
2024/08/01 10:40	1.50
2024/08/01 13:05	3.96

Cas 2 – 01/08/2024

❖ Dosages méropénème en HDJ

Date et heure du prélèvement	Concentration observée
2024/08/01 11:30	7.2
2024/08/01 13:05	103.5

CMI méro = 0.38
 $\Rightarrow C_{\min} / CMI = 19$

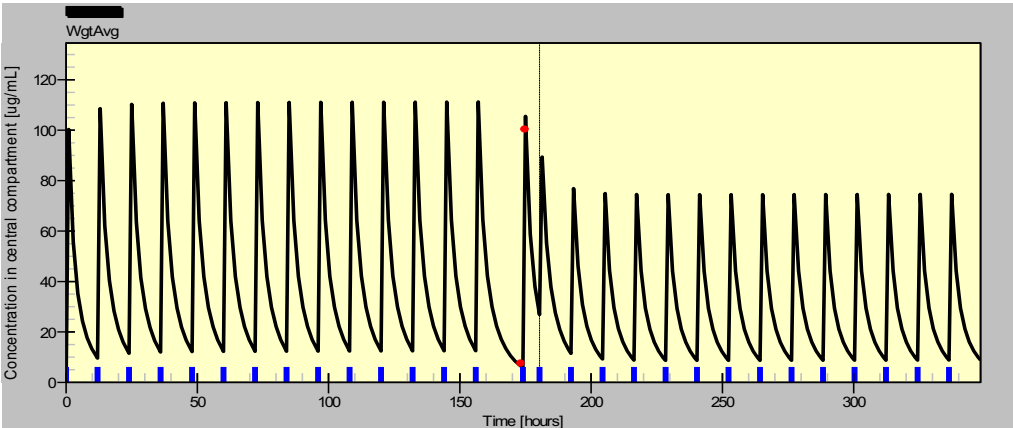
CMI cipro = 0.094
 $\Rightarrow C_{\max} / CMI = 71$

OK !

❖ Dosage ciprofloxacine

Date et heure du prélèvement	Concentration observée
2024/07/18 09:40	2.43
2024/07/18 13:45	6.69
2024/08/01 10:40	1.50
2024/08/01 13:05	3.96

Cas 2 – 01/08/2024



Simulation de posologie

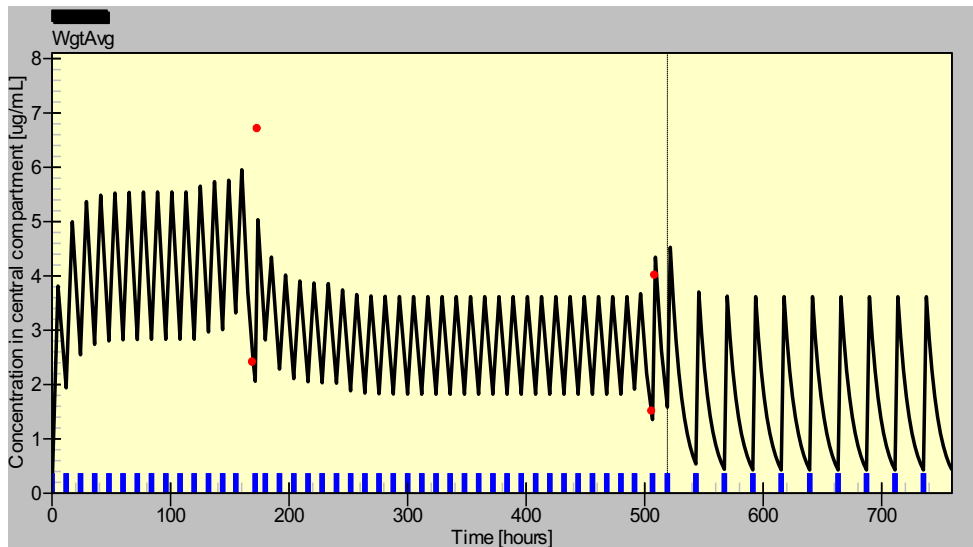
Dose recommandée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	Cmin prédite (mg/L)	Temps > 5x CMI
2000	12	1	8.7	100%

Proposition thérapeutique

Les concentrations résiduelle et au pic mesurée le 01/08/2024 à la posologie de 3g/12h indique une forte exposition. Le résiduel mesuré à 7.2 mg/L 17.5h post-dose était encore très supérieur à la CMI (x19), et le résiduel prédit à 12h post-dose encore davantage (12.3 mg/L = 32 x CMI).

Compte-tenu des nausées rapportées après les perfusions, une réduction de posologie peut être envisagée. Une posologie de **2g/12h en perfusion de 1h** est proposée et devrait conduire à des concentrations toujours au-dessus des cibles d'efficacité.

Cas 2 – 01/08/2024



Simulation de posologie

Dose recommandée (mg)	Intervalle posologique (h)	Cmin prédite (mg/L)	Cmax prédite (mg/L)	AUC
500	24	0.43	3.62	37.3
			$C_{max}/C_{MI} = 38.51$	$AUC/C_{MI} = 396$

Proposition thérapeutique

A la posologie actuelle de 500mg/12h la patiente est bien exposée et la cible thérapeutique est largement atteinte.

Nous vous proposons de continuer à cette posologie de 500mg/12h.

En cas de mauvaise tolérance il sera possible de diminuer à la posologie de 500mg/24h tout atteignant la cible thérapeutique ($AUC/C_{MI} = 396 > 125$ cible).

Cas 2 – 01/08/2024

- ❖ Intérêt des entretiens pharmaceutiques IOA pour ces patients
- ❖ Temps 1 : avant la sortie d'hospitalisation
 - Identification des contre-indications médicamenteuses (interactions, QT long, déficit G6PD...) → oriente le choix en RCP
 - Identification de facteurs de mauvaise observance
 - Education thérapeutique
 - Lien hôpital-ville
- ❖ Temps 2 : en télésoin pharmaceutique
 - Détection précoce de la iatrogénie
 - Adaptation de la prescription (schéma thérapeutique et/ou comédications)

Cas 3

- ❖ Instauration d'un traitement de 6 semaines à 3 mois par CEFIDEROCOL selon les possibilités
- ❖ Patiente en hospitalisation à domicile (passage IDE 2 fois par jour)

Cas 3

❖ A propos de ce traitement par céfidérol

- A. La posologie selon l'AMM est de 2 g / 8h
- B. La durée de perfusion selon l'AMM est de 3h
- C. Un schéma à 2 administrations par jour à domicile est envisageable à condition d'augmenter la dose à 3g / 12h en perfusion de 30 min
- D. Il est possible d'administrer 3 g /12h en continu en diffuseur
- E. Il est possible d'administrer 3 g /12h en continu avec une pompe volumétrique

Cas 3

Commentaire et recommandation

Contexte :

- Instauration de Céfidérocol chez une patiente en hospitalisation à domicile (passage IDE 2 fois par jour). Ce médicament est stable en perfusion pendant 6h.
- Quel schéma posologique si injection dans ces conditions ?

Les simulations réalisées montrent qu'un schéma avec des injections de 4g toutes les 12h en perfusion de 6h serait le plus adapté. Ceci conduit à une Cmin similaire à celle obtenue avec la posologie standard de 2g/8h en perfusion de 3h. Prévoir une dilution suffisante du céfidérocol (au moins 200 ml pour 4g).

Tant que la patiente est hospitalisée, un schéma posologique maximal à 2g/6h en perfusion de 3h est suggéré, pour maximiser l'efficacité, sachant que la fonction rénale est bien préservée.

Cas 4

- ❖ F 78, 61 kg, 171 cm
- ❖ Créat = 59 μ M, DFG_e = 107 ml/min
- ❖ ISO aigue précoce sur PTH D, DAIR + antibiothérapie probabiliste par DAPTOMYCINE + CEFEPIME
- ❖ Prélèvements positifs à *S. aureus* MR sensible à tous les relai *peros*

Cas 4

- ❖ Choix de la RCP : levofloxacinine + rifampicine 12 semaines
- ❖ *Oui mais...*
- ❖ Bilan médicamenteux du pharmacien :
 - Bisoprolol 5mg x1
 - Ramipril 2,5 mg x1
 - Rivaroxaban 15 mg x1
 - Amiodarone 200 mg x1
 - Citalopram 20 mg x1
 - Prednisone 10 mg x1
 - Fumafer 66 mg x1 le matin
 - N'arrive pas à avaler les gros comprimés

Cas 4

❖ Evaluation du risque torsadogène :

- Femme
- > 65 ans
- 3 torsadogènes (bisoprolol, amiodarone, citalopram)

❖ Evaluation du risque de tendinopathies :

- > 65 ans
- Corticoïdes

→ Trop de facteurs de risque pour retenir la fluoroquinolone

Cas 4

❖ Rifampicine + rivaroxaban, ça le fait ?

DDI

IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AGE

ADULT

SUBSTRATE

RIVAROXABAN

Fraction metabolized by each CYP

	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.35	0	0	0	0

INTERACTOR

RIFAMPICIN 450-600 MG/D

Induction or inhibition potency with respect to each CYP

	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	7.7	0	1.22	4.2	1.44

AUC RATIO

AUC^{EM*}/AUC^{EM}

0.27

❖ Décision de maintenir la rifampicine 600 mg x1 (prothèse laissée en place), mais modification du rivaroxaban par tinzaparine 175 UI/kg x1 SC

Cas 4

❖ Quel compagnon ?

- Bactrim : très gros comprimés
- Clindamycine : discutable sur un plan PK/PD (DALARI)
- Choix de retenir la doxycycline 200mg x1 le soir au début du repas

❖ Téléssoin S2 après la sortie :

- Intolérance digestive avec nausées importantes
- Adaptation de la prescription : passage de la doxycycline 100 mg matin et soir, avec décalage du fer au midi + métoclopramide si besoin
- Si pas suffisant : possible de spliter la rifampicine en 300 x2

Cas 5

- ❖ F 78, 83 kg, 171 cm
- ❖ Créat = 59 μ M, DFGe = 107 ml/min
- ❖ Superinfection à *Klebsiella pneumoniae* BLSE à 1 mois de l'arrêt des antibiotiques et 2 mois et demi de la réimplantation d'une PTG charnière du genou droit après changement en 2 temps
- ❖ Antibiothérapie post opératoire par MEROPENEM + DAPTOMYCINE
- ❖ Vit à domicile au 7ème étage avec ascenseur, autonome pour les AVQ
- ❖ IDE 3 x par semaine pour réalisation des pansements

Cas 5

Question : quelle antibiothérapie ?

Quelles modalités d'administration minimisant la charge de soin IDE à domicile ?

Ponction du 07/03/2024 :

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CMI (mg/l)
Amoxicilline	R
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	R
Ticarclilline	R
Pipéracilline + Tazobactam	R
Céfalotine	R
Céfotaxime	R
Ceftazidime	R
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	R
Gentamicine	R
Amikacine	S
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Acide Nalidixique	R
Cotrimoxazole	R
Pipéracilline + Tazobactam (CMI Sensititre)	R CMI : 16
Ceftazidime+Avibactam (CMI Sensititre)	S CMI : <= 0.25
Ceftolozane + Tazobactam (CMI Sensititre)	S CMI : 1
Céfépime (CMI Sensititre)	R CMI : 16
Aztréonam (CMI Sensititre)	R CMI : > 32
Imipénème (CMI Sensititre)	S CMI : <= 1
Imipénème + Relebactam (CMI Sensititre)	S CMI : 0.250
Méropénème (CMI Sensititre)	S CMI : <= 0.12
Méropénème+Vaborbactam (CMI Sensititre)	S CMI : <= 0.06
Tobramycine (CMI Sensititre)	R CMI : > 4
Amikacine (CMI Sensititre)	S CMI : 4
Tigécycline (CMI Sensititre)	S CMI : <= 0.50
Colistine (CMI Sensititre)	S CMI : <= 0.50
Fosfomycine (CMI Sensititre)	S CMI : <= 16

Cas 5

- ❖ Relais de l'antibiothérapie par ERTAPENEM, 1g 2 fois par jour par voie sous cutanée pendant 3 mois puis suspensif
- ❖ Pour le retour à domicile, prévoir prestataire pour les injections SC matin et soir

Question : intérêt des dosages dans cette situation ?
Comment les réaliser ?

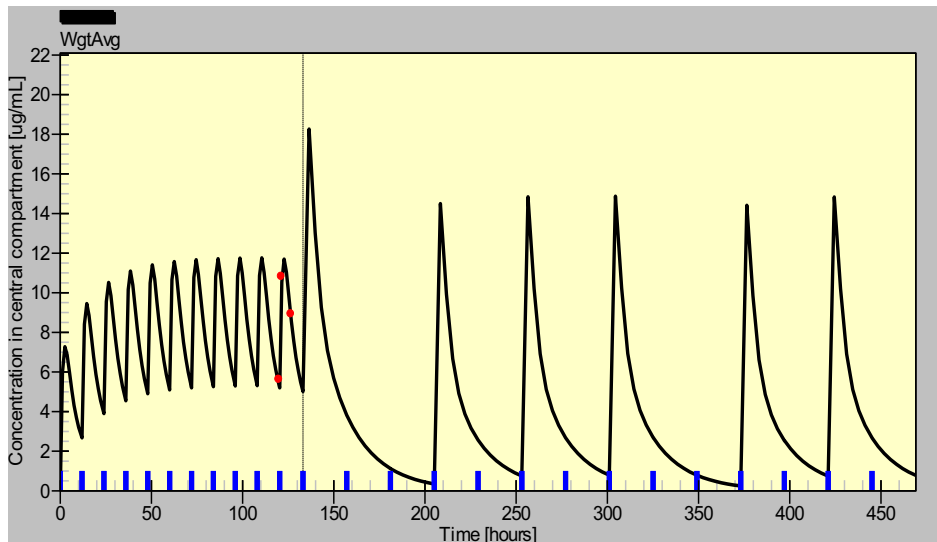
Cas 5

	Date du prélèvement (jj/MM/AA)	Heure	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)
Concentration 1	06/05/2024	09h10 (12h post-dose)	56	54.2
Concentration 2	06/05/2024	10h30	108.2	106
Concentration 3	06/05/2024	15h45	88.7	85.1

Que peut-on envisager pour améliorer le confort de la patiente ?

Cas 5

Administration 3x par semaine !



Dose d'ertapénème simulée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	Cmin prédite à l'équilibre (mg/L)	Temps > cible (0,64 mg/L)	Ratio Cmin/CM I
2000	Lu, Mer, Ven	SC	8 à 48h 2.5 à 72 h	100 % sur 48h 100 % sur 72h	85 à 48h 26 à 72h
1000	Lu, Mer, Ven	SC	4 à 48h 1.3 à 72h	100% sur 48h 82% sur 72h	42 à 48h 13 à 72h

Commentaire et recommandation

CMI = 0,094 mg/L

Les dosages du 06/05/24 ont été modélisés.

A la posologie actuelle de 1g/12h le patient est largement exposé à une concentration bactéricide. A la posologie de 2 g les lundis, mercredis et vendredis les cibles restent largement atteintes.

Il serait envisageable de diminuer la posologie à 1g x3/semaine tout en atteignant les cibles thérapeutiques sans surexposer le patient. Cette prédiction sera à confirmer avec un dosage lors du prochain HDJ

Cas 6

- ❖ H 78, 98 kg, 176 cm
- ❖ IRC : HD 3 fois par semaine
- ❖ Demande d'avis par la RCP régionale :
 - EI SERM sur bioprothèse, récusé chirurgie, doxy/clinda/FQ/SXT R
 - Choix d'un traitement suspensif par dalbavancine
 - Pas de CMI disponible (Hc+ uniquement en ville)
 - Quel schéma pouvez-vous nous proposer ? Quand doser ?

Qu'en pensez-vous ?

Cas 6

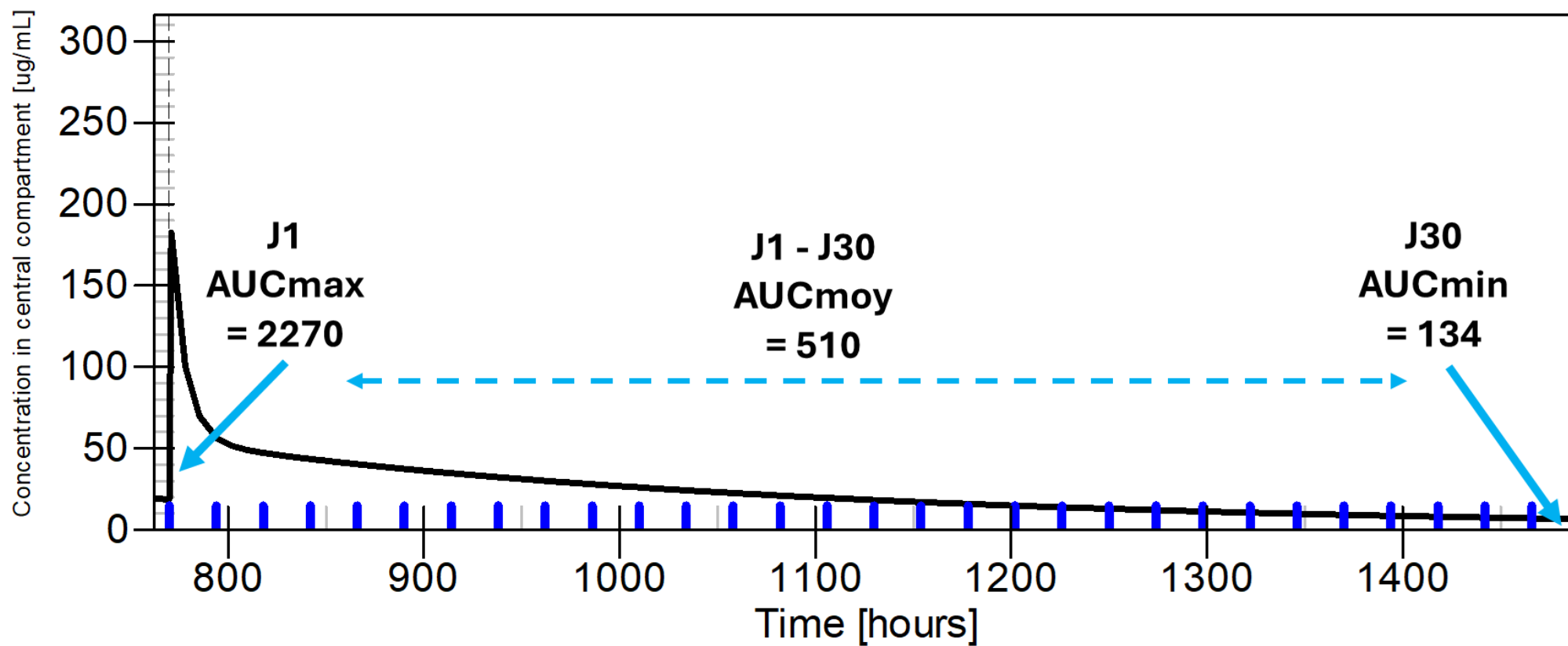
❖ Réponse :

- Si pas de CMI, obligé de prendre le BP (0,25 mg/L) : dommage car CMI réelle souvent très basse → essayer de récupérer souche ++
- Fonction rénale très altérée + dalba peu dialysable : DC 1000 mg J1-8
- Prévoir 2 prélèvements à J8 : résiduelle et pic t-30min

Cas 6

- ❖ Ok, mais que va-t-on faire de ces dosages ?
- ❖ Dosage + modélisation PK/PD (**model-informed precision dosing**)
 - CMI de la bactérie
 - Modèle PK de population implémenté dans BestDose™ (Buckwalter. JCP 2005)
 - Cibles de concentration
 - AUC/CMI moyenne > 1000 – 1500 (bactéricidie)
 - AUC minimale (dernier jour) > 500 (stase)
 - Cmin quantifiable (> 2 mg/L)

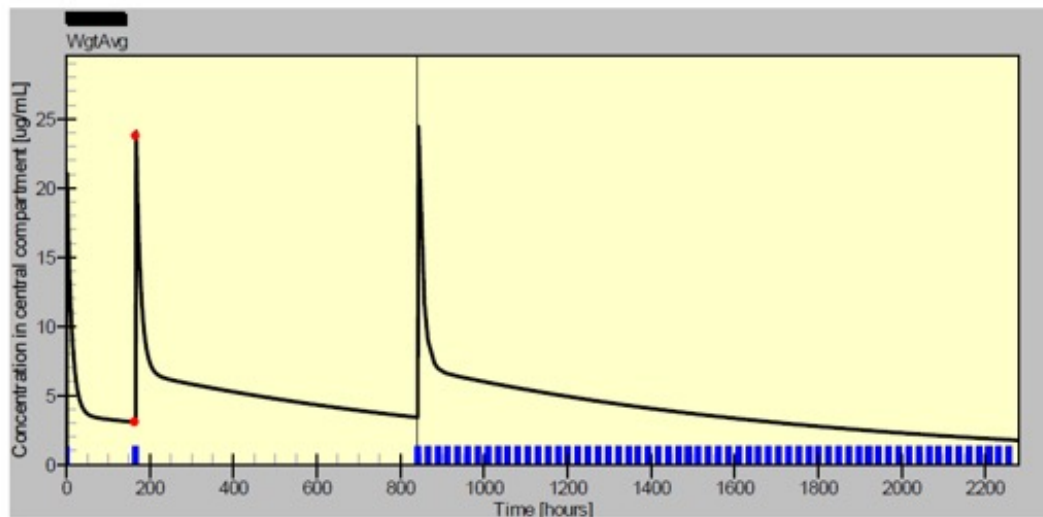
Cas 6



Cas 6

Modélisation pharmacocinétique

Attention à l'échelle, les vraies concentrations sont x10



Simulation de posologie

Dose recommandée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	Cmin prédite (mg/L)	AUC moyenne prédite (mg.h/L)	AUC minimale prédite (mg.h/L)
1000	2 mois	1.5	34 mg/L, 1 mois après la dose 2 17.5 mg/L, 2 mois après dose 3	AUC = 940 AUC/CMI = 3760	AUC = 425 AUC/CMI = 1700

Proposition thérapeutique

Analyse des dosages résiduel et pic autour de la 2^{ème} dose de 1000 mg. Les concentrations mesurées sont élevées après les 2 premières doses, et le ratio AUC/CMI estimé bien au-delà des valeurs bactéricides, même sous l'hypothèse d'une CMI maximale (CMI patient non-déterminée).

Pour la 3^{ème} dose, nous proposons d'administrer **1000 mg, 1 mois après la 2^{ème} dose**. Cette dose devrait conduire à des concentrations efficaces sur plus de 2 mois. Il est conseillé de prélever un taux résiduel avant cette 3^{ème} dose, qui permettra d'affiner la modélisation et le calcul de la posologie d'entretien en suppressif.

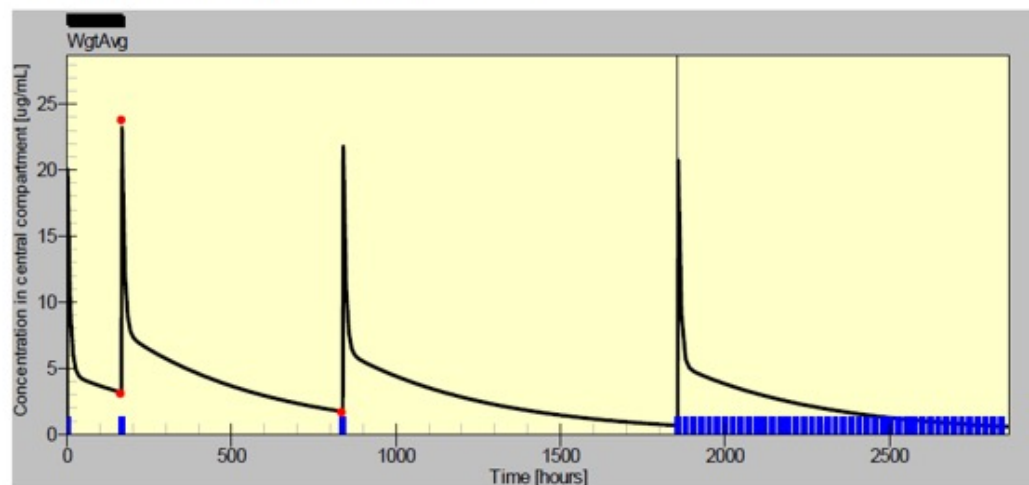
Cas 6

- ❖ Il a reçu sa 3ème injection de 1000mg de DALBAVANCINE à S5
- ❖ Le dosage de la résiduelle est à 15.9 mg/L
- ❖ Dans combien de temps pensez vous que nous devrions réinjecter, et à quelle posologie?

Cas 6

Modélisation pharmacocinétique

Attention à l'échelle, les vraies concentrations sont x10



Simulation de posologie

Dose recommandée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	Cmin prédite (mg/L)	AUC moyenne prédite (mg.h/L)	AUC minimale prédite (mg.h/L)
1000	1.5 mois	1.5	5.7	AUC = 538 AUC/CMI = 2152	AUC = 141 AUC/CMI = 564
1500	1.5 mois	1.5	8.2	AUC = 774 AUC/CMI = 3096	AUC = 201 AUC/CMI = 804

Proposition thérapeutique

Analyse du dosage résiduel avant la 3^{ème} dose de 1000 mg, mesuré à 15.9 mg/L.

L'exposition est toujours bonne, avec un ratio AUC/CMI bien au-dessus des cibles de bactéricidie, cependant on note une élimination assez rapide de la dalbavancine, plus rapide que prévu lors de la précédente modélisation.

A partir de la 4^{ème} dose, nous proposons de poursuivre avec un schéma à **1000 mg toutes les 6 semaines**. Pour le moment, un espacement des injections tous les 2 mois ne paraît pas envisageable (risque de sous-exposition)

Nous verrons par la suite s'il est possible d'espacer davantage en fonction des prochains dosages.