

21^e

Journée des Référents en Antibiothérapie
(des établissements de santé)

18 juin 2026 – PARIS

Au-delà des barrières

Thiziri TALA-IGHIL

Unité Transversale de Traitement des Infections , APHP, Hôpital Henri Mondor



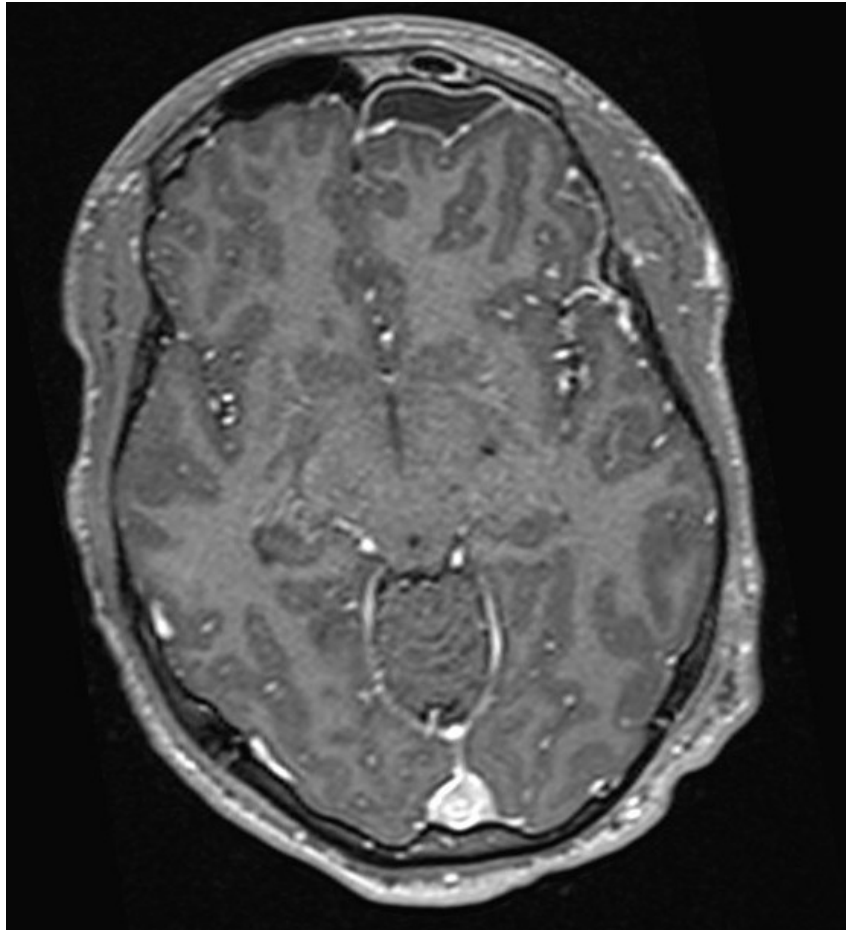
Mr A., 18 ans

- Pas d'antécédent notable
- En terminale, vit avec sa famille à Chelles (77)
- Consulte au SAU de Jossigny le 13 décembre 2025 pour céphalées fébriles évoluant depuis 4 jours
 - GCS 15, fébrile 39°C, syndrome méningé sans signe de localisation
 - Leucopénie globale 2,7 G/L CRP 250 mg/L
 - PL 6 éléments, protéinorachie 0,6 g/L, glycorachie normale

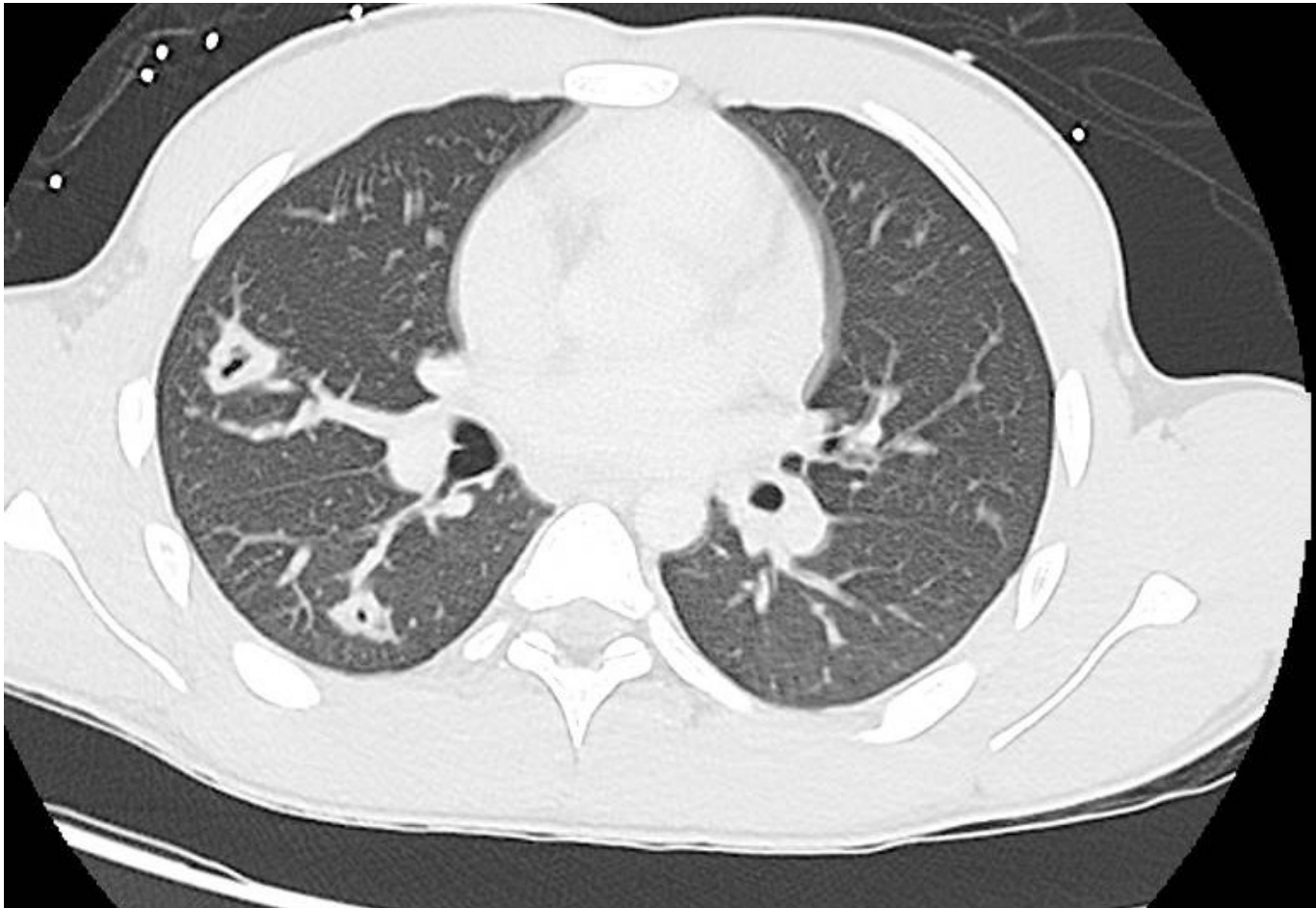
TDM cérébral



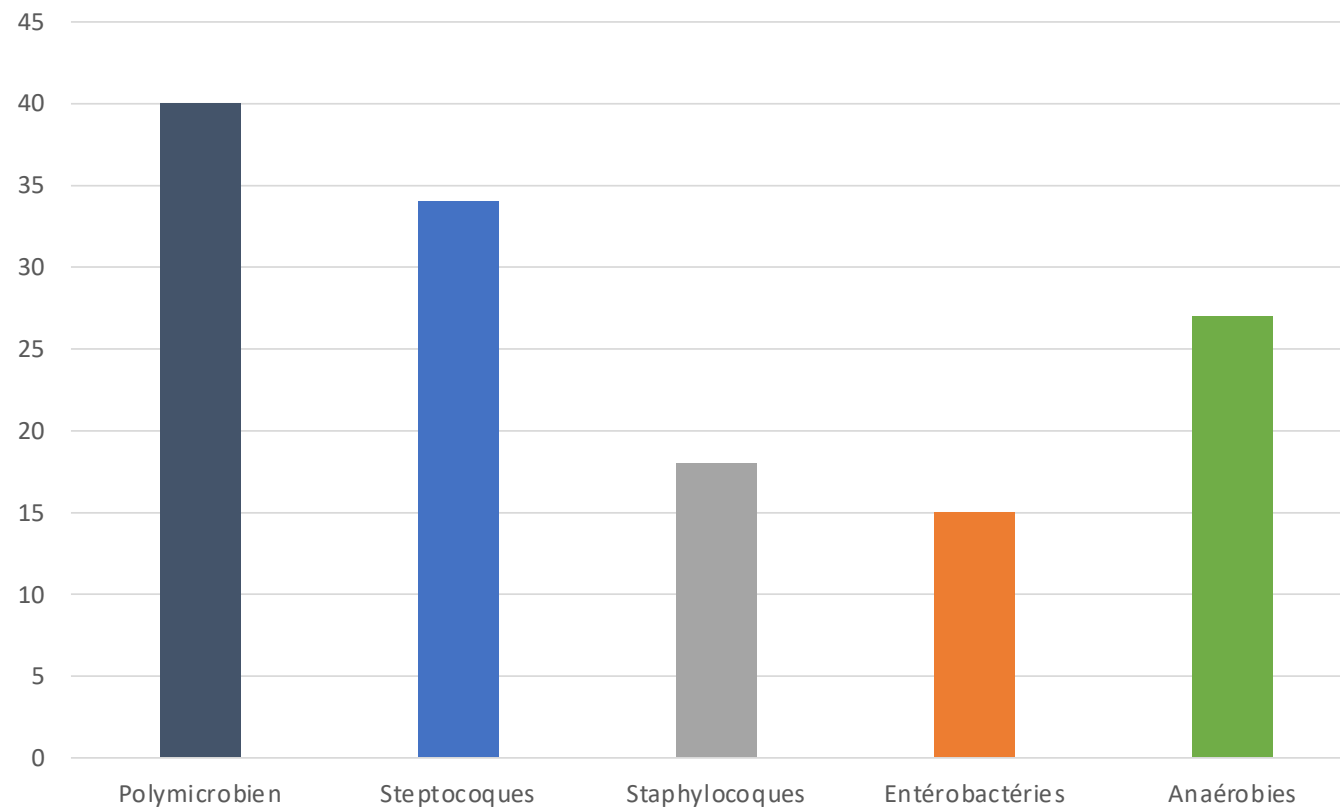
IRM cérébrale



Etage thoracique



Empyème de contiguïté d'une sinusite frontale, maxillaire et ethmoïdienne



Sonneville *et al.*, CMI, 2017

Transfert sur Henri Mondor

- Sérologie VIH négative
- Hémoculture PF 13/12 +/- *S. anginosus*
- Hémocultures négatives dès J1 d'antibiothérapie
- ETT J1 + J7 sans argument pour une endocardite
- Prise en charge chirurgicale le 20/12/2025
 - Mise à plat collection sous cutanée + empyème sous dural
 - Ethmoïdectomie antérieure
 - Culture bactériologique négative

Evolution

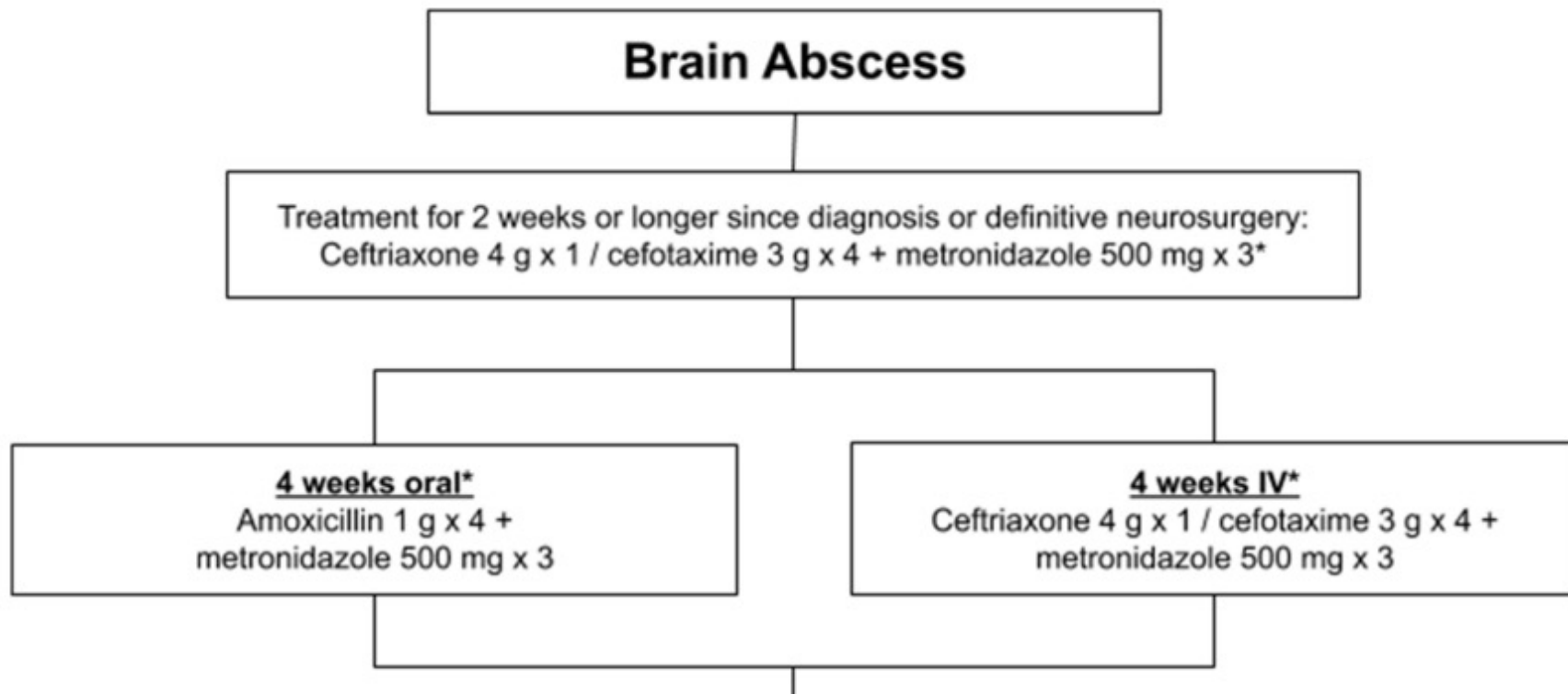
- A J14 d'antibiothérapie, patient apyrétique
- Pas de céphalées, en air ambiant
- Réévaluation TDM thoracique J14 : évolution favorable
- Pas d'HLPNN CRP 15 mg/L
- DFG = 115 ml/mn/1.73m² Poids 67kg

Relais oral dans les infections du SNC

Total population (n = 108 patients)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	ORa (95% CI)	P value
Male sex	1.1 (0.4–2.7)	0.913	1.6 (0.5–5.0)	0.430
Charlson scale ≥ 2	3 (1.1–9.5)	0.046	4.8 (1.4–19.4)	0.020
GCS ≤ 14	4 (1.6–10.5)	0.004	4.4 (1.6–14.0)	0.010
Number of abscesses ≥ 2	1 (0.4–2.3)	0.961	0.9 (0.3–2.9)	0.850
Total duration of antibiotics >8 weeks	0.7 (0.3–1.7)	0.438	1 (0.3–2.9)	0.940
Duration of IV antibiotics >3 weeks	1.2 (0.5–3.2)	0.649	0.4 (0.1–1.7)	0.210
Antibiotic oral switch	0.3 (0.1–0.7)	0.008	0.2 (0.0–0.6)	0.010
time before oral switch >2 weeks	0.5 (0.1–2.7)	0.444	—	—
Surgery	0.5 (0.2–1.4)	0.175	0.3 (0.1–1.2)	0.100
number of surgical procedures ≥ 2	2.8 (1–7.7)	0.047	—	—
time before surgery >3 days	2.2 (0.8–6.8)	0.142	—	—
ICU stay	1.3 (0.5–3.6)	0.609	2.3 (0.6–10.6)	0.240

	TOTAL (n = 101) (unless specified)	PO group (n = 24)	IV group (n = 77)	p value
Median time to revision surgery, days	12.5 (8–24)	10.0 (5–16)	12.5 (9–27)	0.30
3-month outcome				
Recurrence	5 (5)	1 (4)	4 (5)	0.84
Median time to recurrence, days	44 (43–49)	44	46 (39–56)	1
All-cause mortality	13 (13)	1 (4)	12 (16)	0.18
Attributable mortality	11 (11)	0	11 (14)	0.15
Median time between diagnosis and death, days	24 (17–50)	71	24 (14–35)	0.14
Neurologic sequelae	39 (39) (n = 99)	7 (29)	32 (43) (n = 75)	0.39
Primary endpoint criteria fulfilled (no death, no recurrence, no sequelae)	46 (46) (n = 99)	16 (67)	30 (40) (n = 75)	0.02

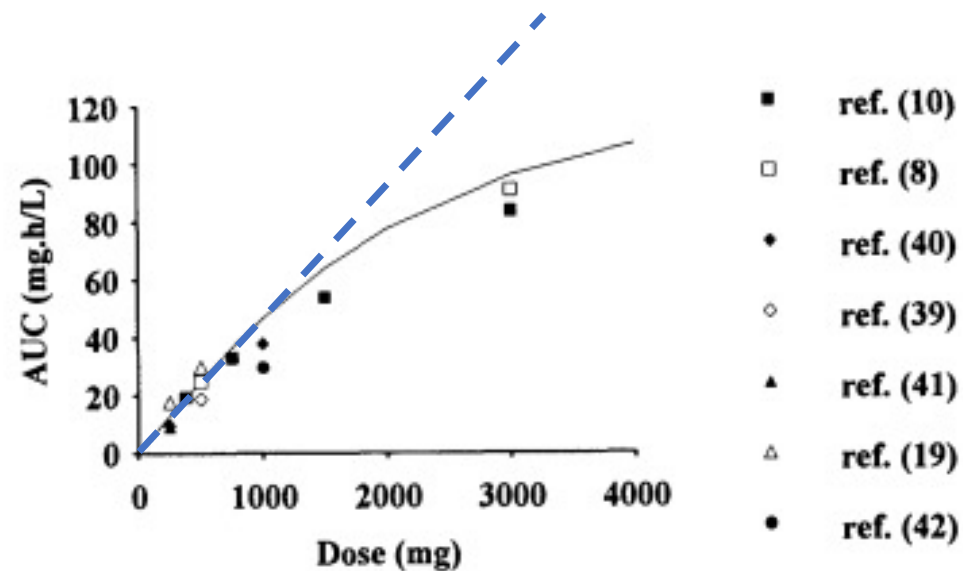
Etude ORAL



Amoxicilline et objectifs pharmacocinétiques

- Efficacité temps dépendante comme toutes les beta-lactamines
- Fraction libre 80%
- Objectifs $N\% fT > k \times \text{CMI}$ imparfaitement défini hors USI
 - 100% $fT > 4 \times \text{CMI}$ en USI associé à un meilleur outcome
 - 70% $fT > 1 \times \text{CMI}$ hors USI ??

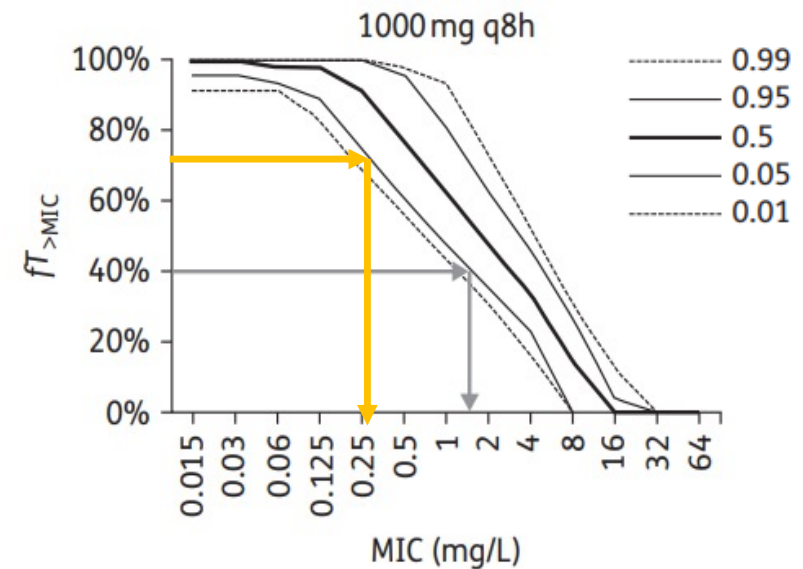
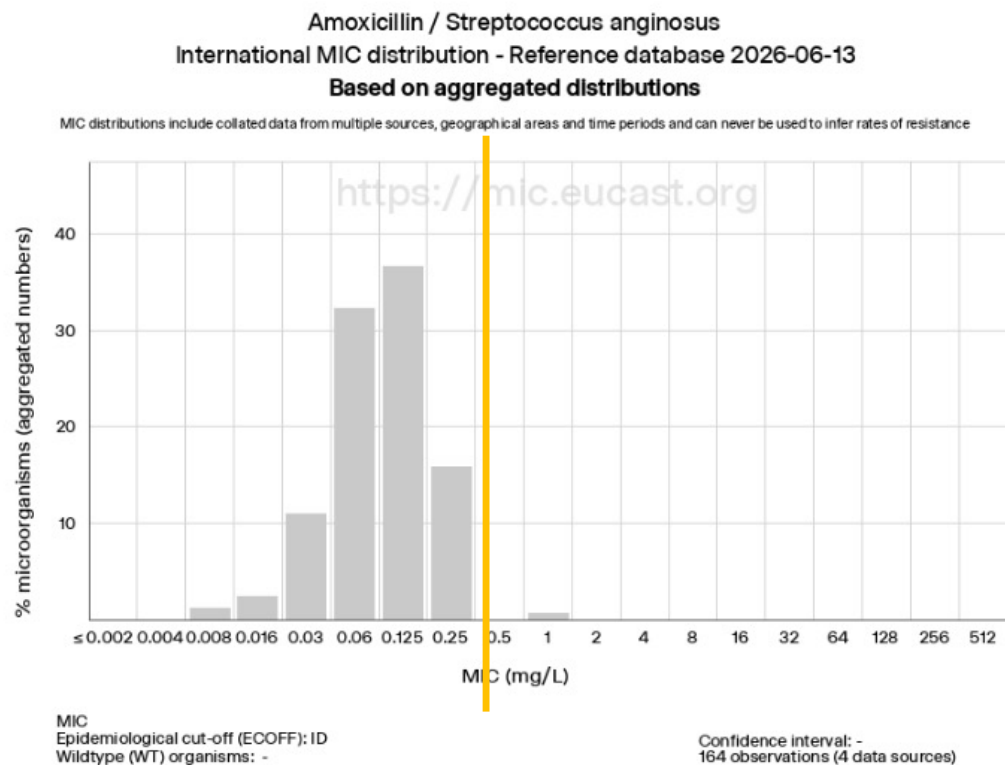
Absorption digestive saturable



- Saturabilité de l'absorption de l'amoxicilline dès 2g

Piotrovskji et al., *Pharmaceutical Research*, 1994
Paintaud et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992

CMI modales et probabilité d'atteindre la cible



Amoxicilline et LCS

- Pénétration faible dans le LCS ~ 5%

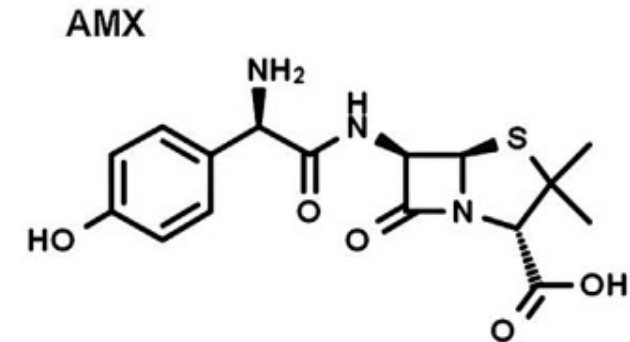
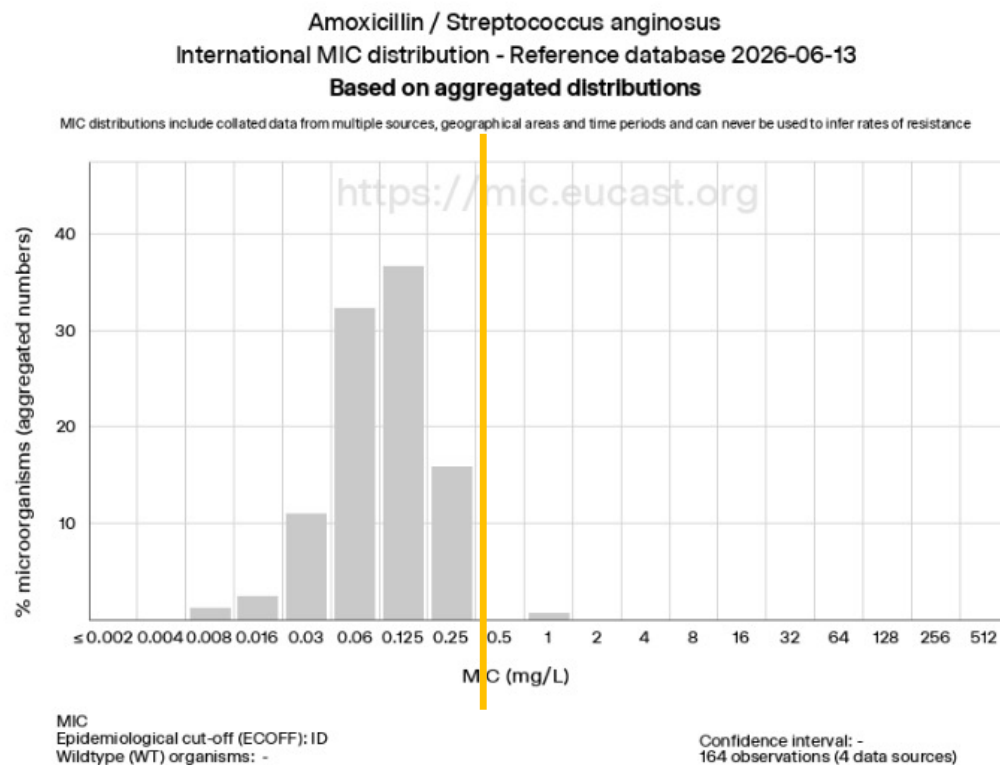


TABLE 1. Serum and CSF concentrations of amoxicillin in patients with tuberculous meningitis after oral administration of 1 g

Patient no.	Dose (mg/kg)	CSF analysis			Amoxicillin concn (µg/ml) 2 h after administration		% Penetration [(CSF concn/serum concn) × 100%]
		Leukocytes (per mm ³)	Glucose (mg/dl)	Protein (mg/dl)	Serum	CSF	
1	29	30	37	78	23.0	0.2	0.9
2	15	50	37	125	11.0	1.2	10.9
3	17	200	39	285	15.5	0.8	5.2
4	37	100	43	300	6.6	0.9	13.6
5	22	10	27	156	8.4	0.1	1.2
6	18	120	33	129	4.2	0.4	9.5
7	48	60	23	208	7.1	1.5	21.1
8	17	30	44	50	12.0	0.2	1.7
9	20	31	67	52	7.3	0.2	2.7

Strausbaugh *et al.*, AAC 1978
Bakken *et al.*, AAC 1986

CMI modales et probabilité d'atteindre la cible



CSF

0.2

1.2

0.8

0.9

0.1

0.4

1.5

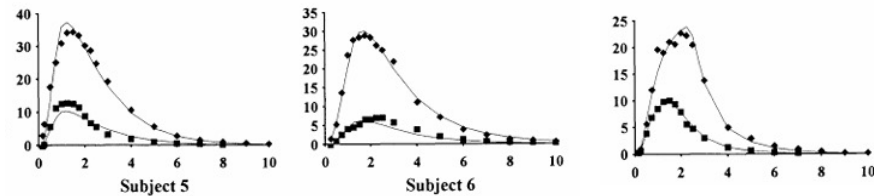
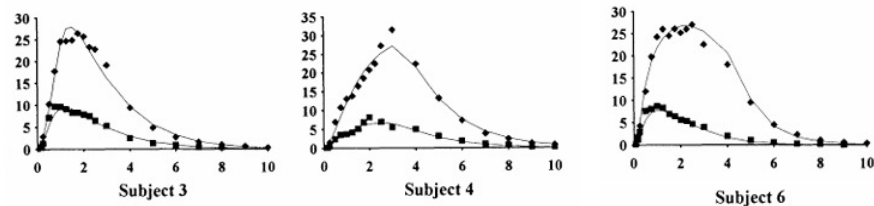
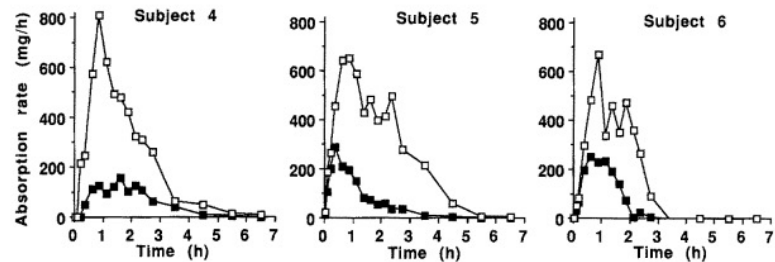
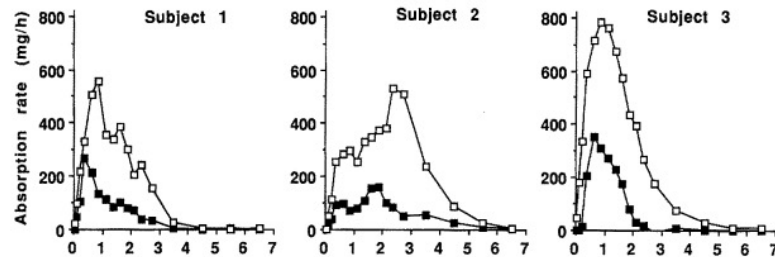
0.2

0.2

Evolution

- Relais PO le 04/01/2026 à J14 post opératoire
- Amoxicilline 3g x3/jour + Métronidazole 500mg x3/jour
- Pour 6 semaines avec J1 le 20/12/2025
- Dosage Amoxicilline en résiduelle le 05/01 < 1.0 mg/L
- Dernière prise rapportée 19h00 – dosage à 09h45 le lendemain
- Cliniquement apyrétique, pas de céphalées
- Pas d'HLPNN CRP 0,3 mg/L

Variabilité inter-individuelle



- 2 cohortes de 6 volontaires sains
- 500mg ou 3g AMX
- Profils d'absorption variables
- Tous indosables à H6

Piotrovskji *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994
 Paintaud *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992

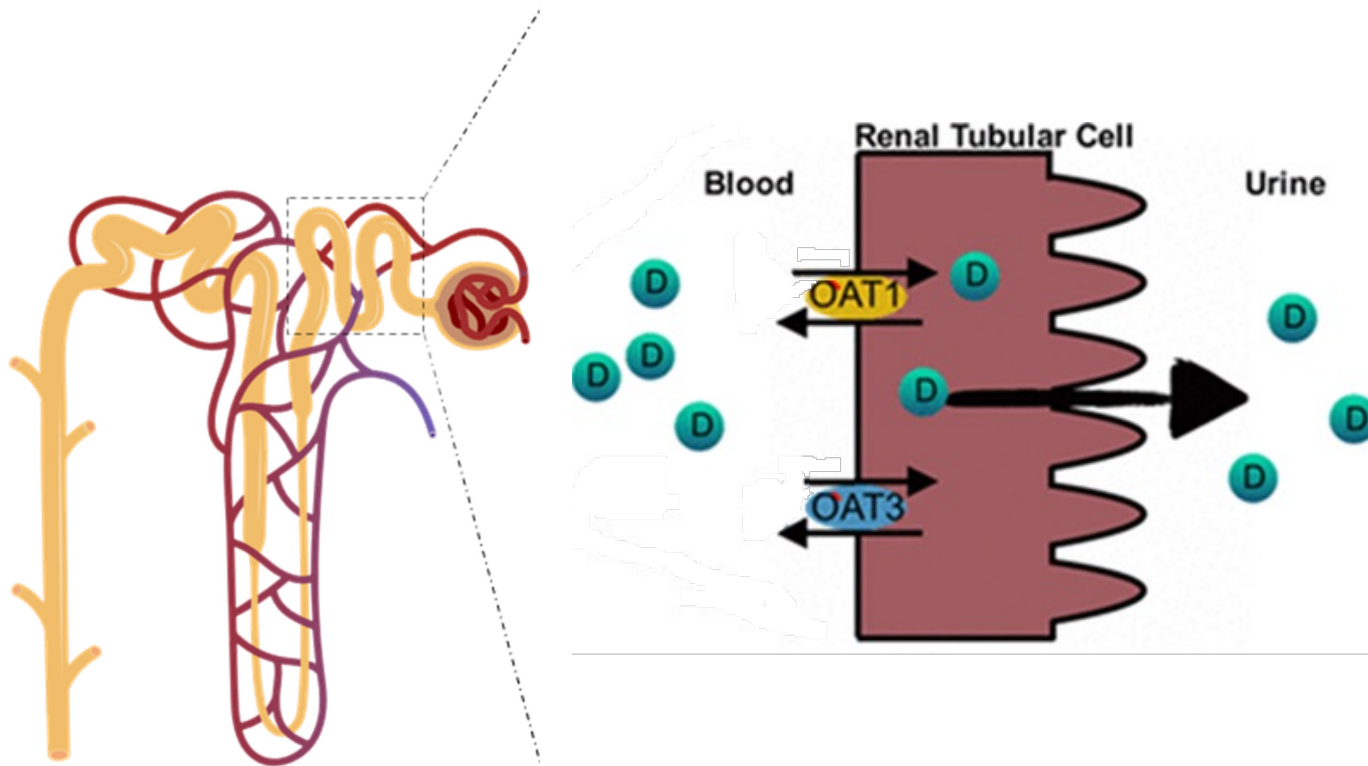
Evolution

- Retour à domicile le 05/01 sans modification de l'antibiothérapie
- Réapparition de céphalées à partir du 12/01 - T° 38,4°C
- Au SAU de Jossigny
 - TDMc IV+ : minime lame d'empyème de 3mm d'épaisseur vs 9mm en post opératoire
 - Pas d'HLPNN CRP 40 mg/L
 - Reprise amoxicilline IV 12g/24h en perfusion continue
- Hospitalisation en médecine interne HMN
 - Rapidement apyrétique après reprise de l'amoxicilline en perfusion continue
 - Dosage AMX en plateau à 39,7 mg/L

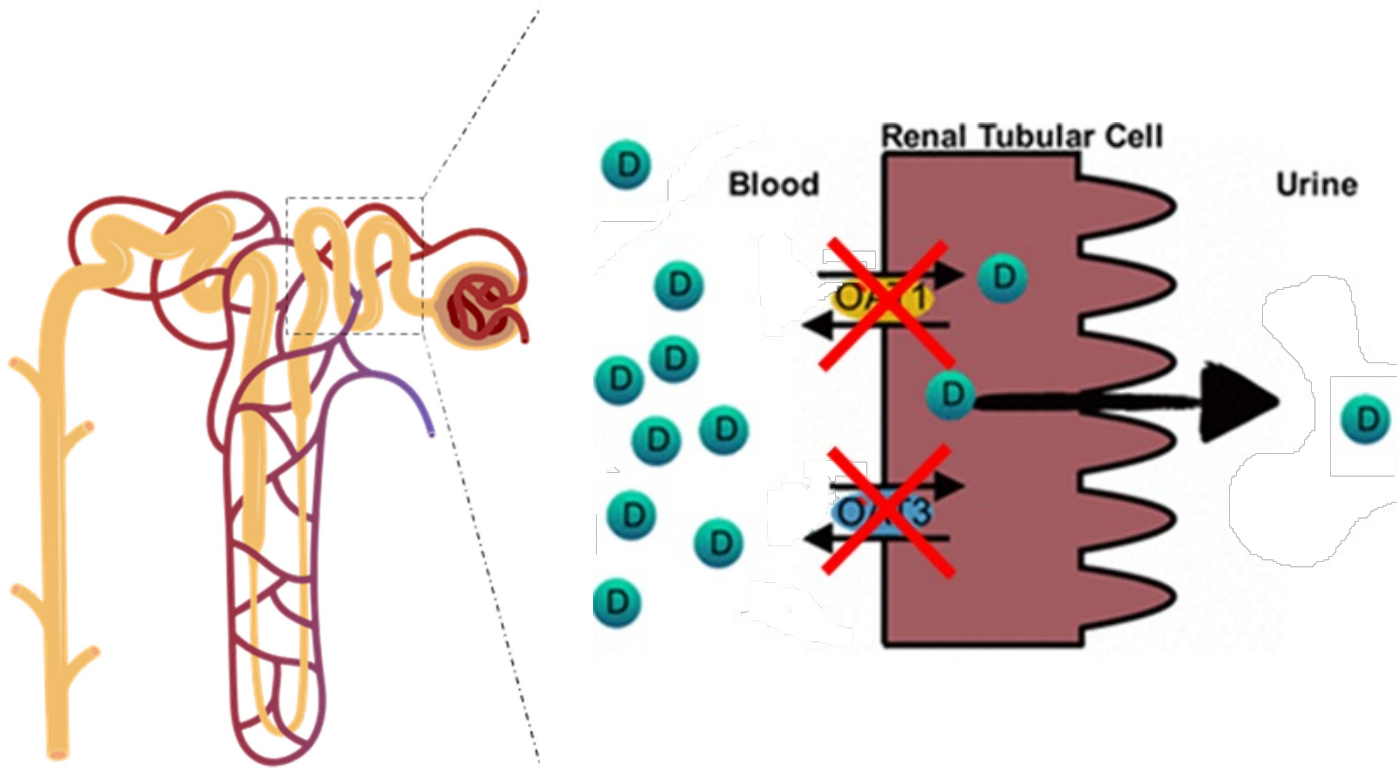
Suite de la prise en charge

- Reprise Amoxicilline PO 3g x3/jour + ajout Probénécide 500mg x3/jour
- Poursuite jusqu'au 10/02/2026
- Dosage Amoxicilline en résiduelle 21,2 mg/L

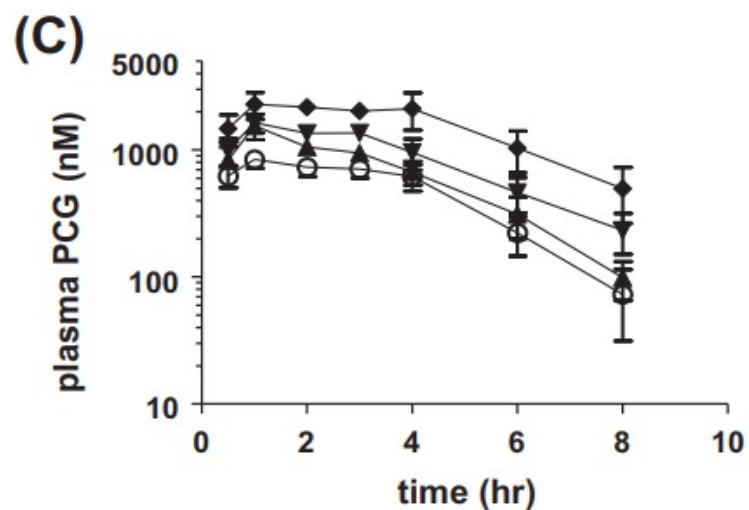
Inhibition excrétion rénale des beta-lactamines



Inhibition excrétion rénale des beta-lactamines



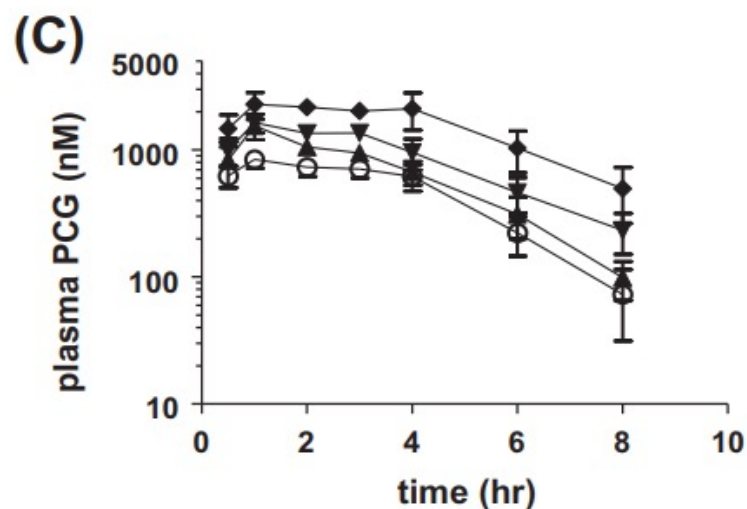
Inhibition excrétion rénale des beta-lactamines



Effet dose-dépendant sur les concentrations de beta-lactamines

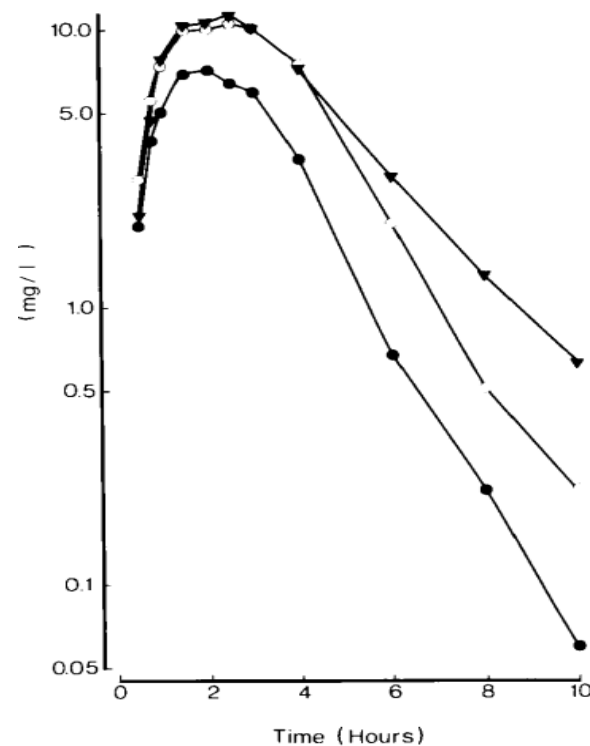
Maeda *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2014

Inhibition excrétion rénale des beta-lactamines



Effet dose-dépendant sur les concentrations de beta-lactamines

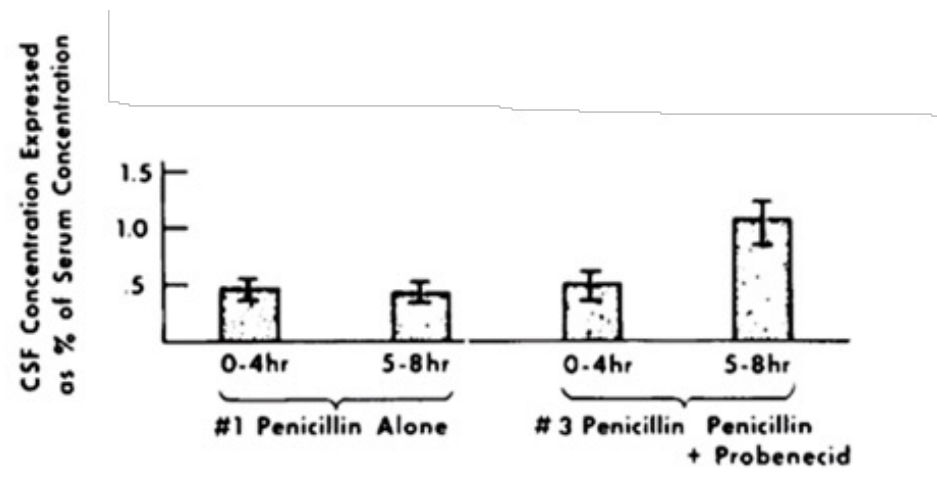
Maeda et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2014



Augmente T > CMI

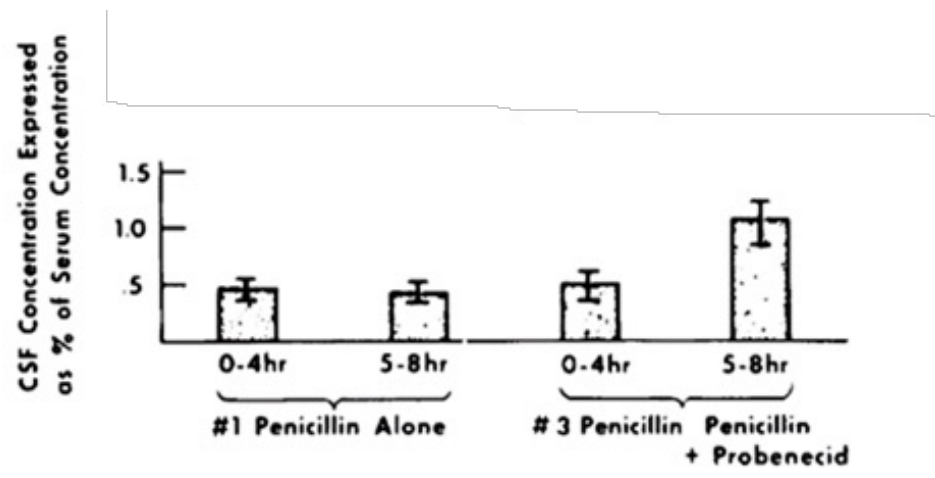
Paulsen et al., *Scand J Infect Dis.*, 1989 23

Probénécide et LCS

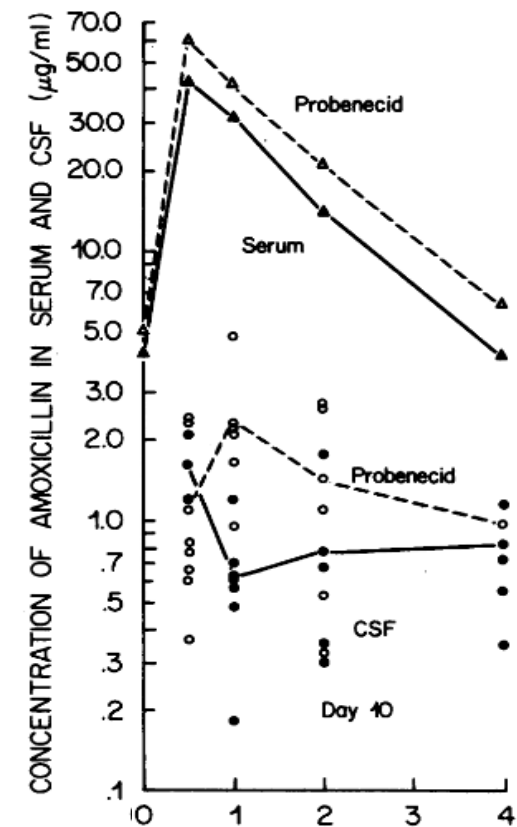


Dacey *et al.*, AAC 1974

Probénécide et LCS

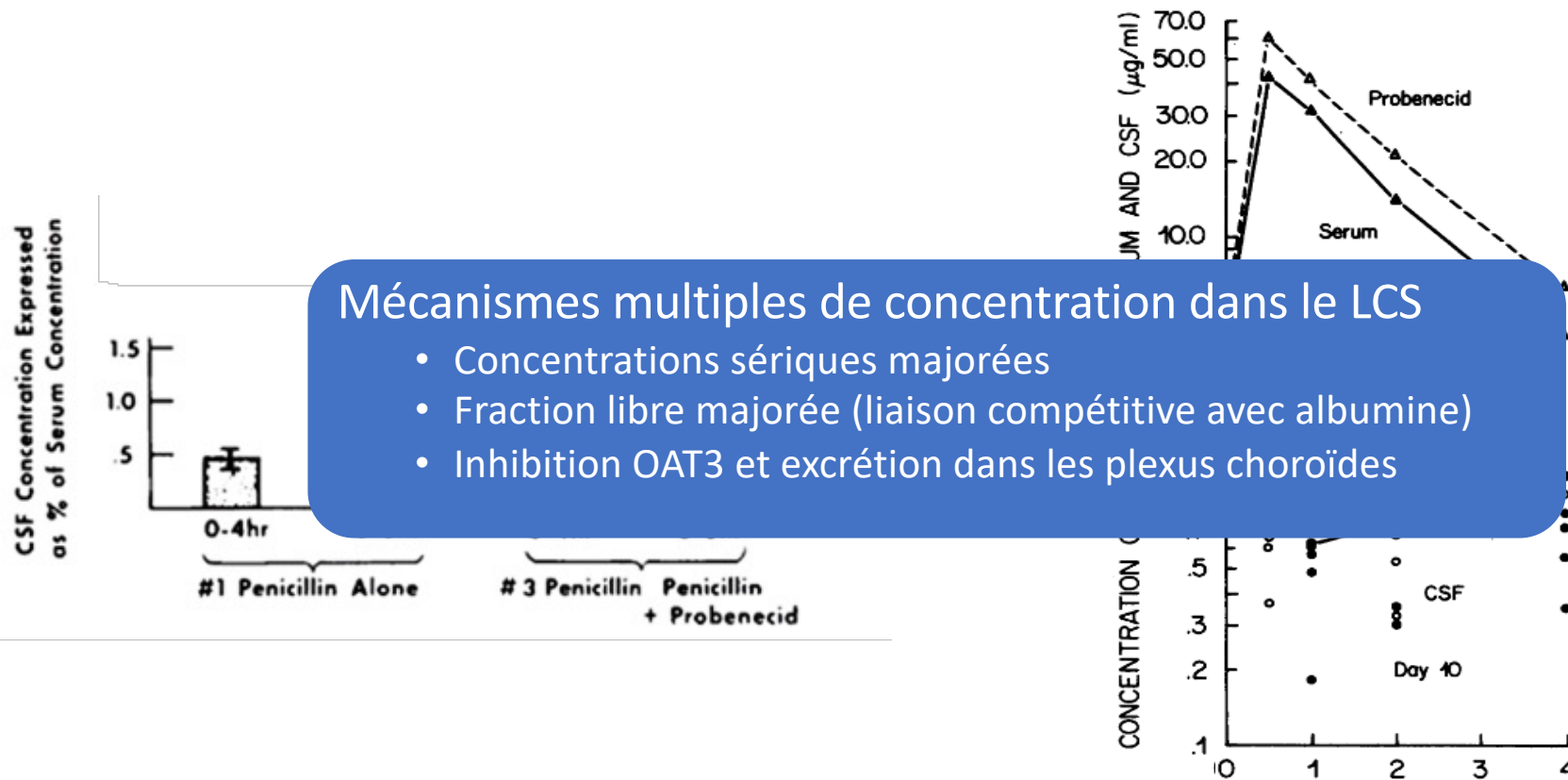


Dacey et al., AAC 1974

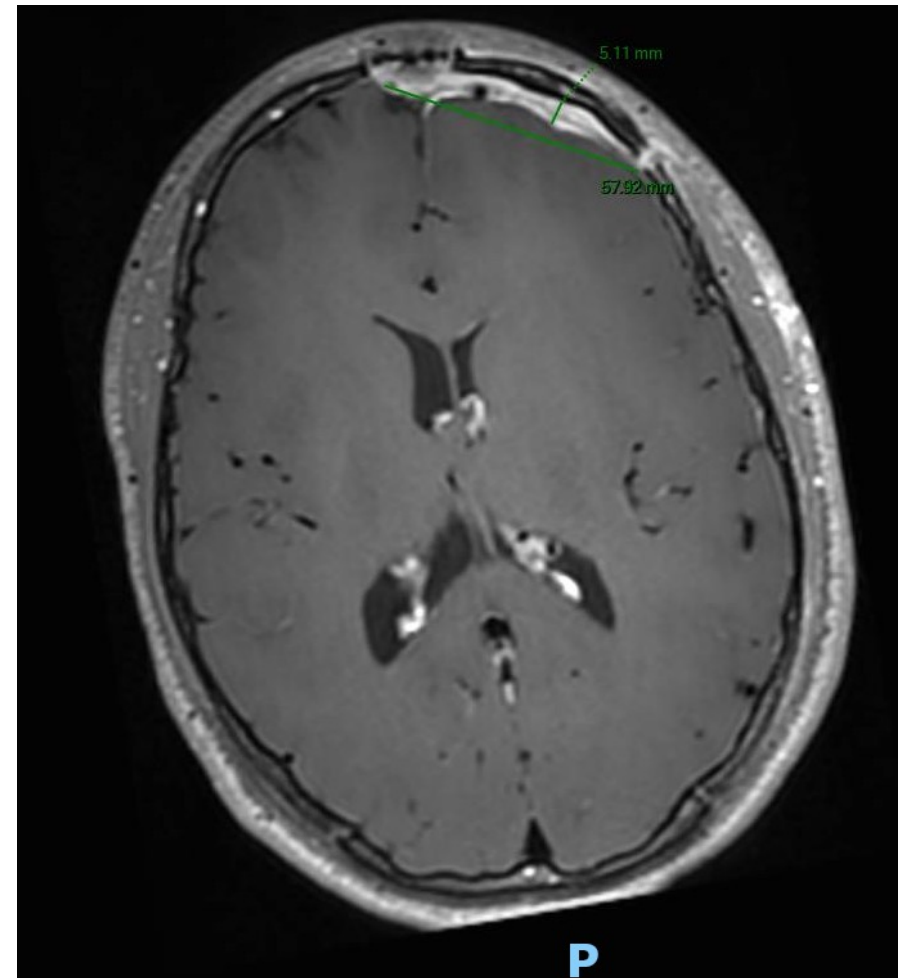
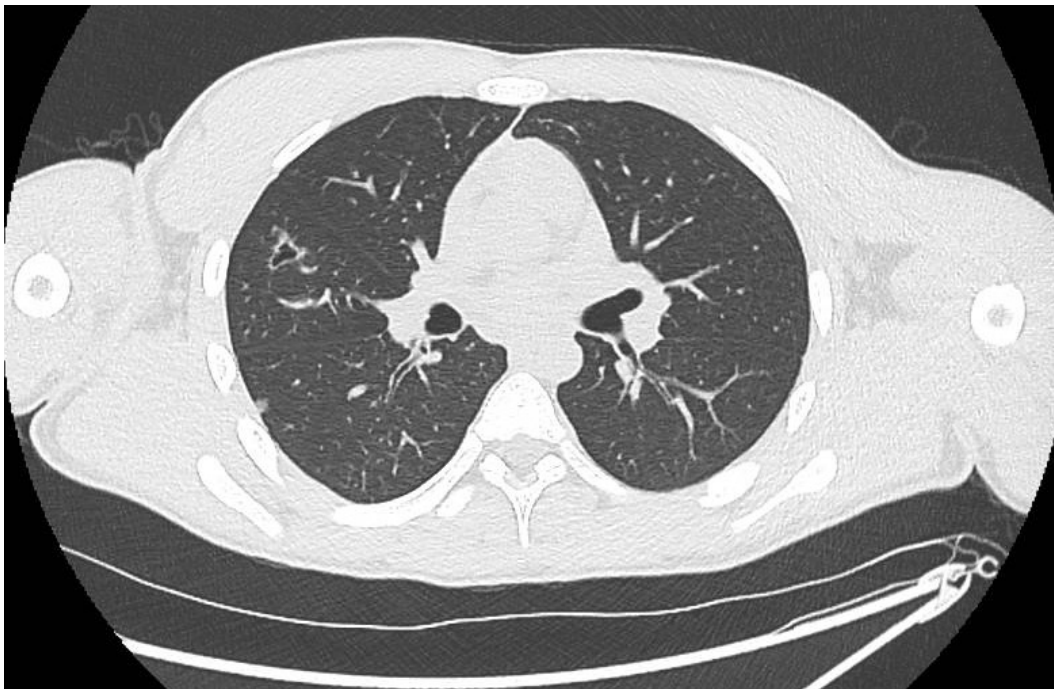


Craft et al., AAC, 1979

Probénécide et LCS



Réévaluation fin de traitement



En conclusion

- Relais oral possible et souhaité dans toutes les infections « complexes »
- Risque d'échec lors du relais oral par Amoxicilline
 - CMI modales des germes
 - Site à atteindre
 - Profils de patients hyperclairants
- Probénécide comme modulateur des limites PK de l'amoxicilline
 - Double mécanisme d'action dans les infections du SNC
 - Probablement utile également dans les IOA, EI chez des patients hyperclairants et/ou pour des germes présentant des CMI AMX élevées