

Suivi thérapeutique Pharmacologique

Nombre de participants : 0



Suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques et des antifongiques

Journée régionale des antibioréférents des Pays de la Loire

23/01/2025

Dr Ronan Bellouard – Service de Pharmacologie clinique

Dr Marie CHAUVEAU – Service de Maladies Infectieuses



Cas clinique 1.



21/01/2025 - 3

Mr H. 57 ans

Avis d'un vendredi soir 14/08, en milieu de CV, à l'un des quelques infectiologues pas encore en congé ; appel d'un interne de médecine vasculaire :

« Patient de 57 ans aux antécédents de diabète de type 2 en rupture de traitement depuis 2 ans.

S'est cogné le 5ème orteil droit il y a 15 jours. Evolution vers la nécrose de l'orteil. Le patient ne rapporte pas de fièvre à domicile.

Evaluation initiale / explorations vasculaires : Ischémie critique menaçante sur artériopathie athéromateuse sévère et diffuse, nécrose d'orteil avec probable ostéite sous jacente non fébrile.

Pas d'antibiothérapie initiale (volonté de documenter, patient apyrétique)

Echec revascularisation par angioplastie le 06/08 puis le 10/08.



21/01/2025 - 4

Mr H. 57 ans

Evolution locale défavorable avec extension nécrotique plantaire sous traitement médical maximal

Revascularisation en chirurgie conventionnelle le 12/08 :

- Thromboendarterectomie fémorale profonde
- Pontage fémoro-poplité bas prothétique
- Amputation trans-métatarsienne du pied droit

Antibiothérapie post opératoire après prélèvements = Augmentin + Amikacine

Fièvre + frissons au retour du bloc / prélèvements multiples



21/01/2025 - 5

Mr H. 57 ans

Le 13/08 : hémocultures positives à *Morganella morganii*
(ABG en cours)

Appel 14/08 au soir :

quelle antibiothérapie ?

Modalités de prescription ?

Homme 57 ans, DT2 négligé, nécrose d'orteil (V) sur ischémie critique en lien avec AOMI sévère proximale et distale
Echec revascularisation ATL x2
Aggravation locale ayant motivé revascularisation par chirurgie conventionnelle + amputation transmétatarsienne pied
Septique en post op : AUGMENTIN + Amiklin



21/01/2025 - 6



1. Quelle antibiothérapie initiez-vous ?

0 bonne réponse

sur 0 répondant

Aucune, vous attendez l'antibiogramme	0%	0 votes
Vous laissez Augmentin IV	0%	0 votes
<input checked="" type="checkbox"/> Céfépime - Métronidazole	0%	0 votes
Pipéracilline-tazobactam	0%	0 votes
Ceftriaxone - métronidazole	0%	0 votes

Mr H. 57 ans

Homme 57 ans, DT2 négligé, nécrose d'orteil (V) sur ischémie critique en lien avec AOMI sévère proximale et distale
Echec revascularisation ATL x2
Aggravation locale ayant motivé revascularisation par chirurgie conventionnelle + amputation transmétatarsienne pied
Septique en post op : AUGMENTIN + Amiklin

Ce qui a (probablement) été dit :

« Céfépime dose de charge 2g sur 1h puis 6g/24h IVSE, dosage à prévoir lundi 17/08 »

Ce qui a été noté dans le dossier :

« Avis infectieux : mettre Ceftriaxone IVSE 6g avec bolus de 2g + Flagyl 500 mg x 3 puis en reparler avec antibiogramme »

Ce qui a été prescrit :

« Céfépime dose de charge 2g sur 1h puis 6g/24h IVSE »

Mr H. 57 ans

Homme 57 ans, DT2 négligé, nécrose d'orteil (V) sur ischémie critique en lien avec AOMI sévère proximale et distale
 Echec revascularisation ATL x2
 Aggravation locale ayant motivé revascularisation par chirurgie conventionnelle + amputation transmétatarsienne pied
 Septique en post op : AUGMENTIN + Amiklin
 Bactériémie M. morganii : Céfépime 6g/24h

Evolution : le 15/08

Appel IDG par équipe paramed du service sur vomissements « maronâtres »

Absence de syndrome occlusif clinique

Tableau d'encéphalopathie (désorientation, agitation, asterixis, absence de déficit neurologique focal rapporté)

Créatininémie : 285 µmol/L (DFG 20mL/min) **probablement pas mentionné lors du coup de fil initial**



21/01/2025 - 8

2. Que faites-vous ?

0 bonne réponse
sur 0 répondant

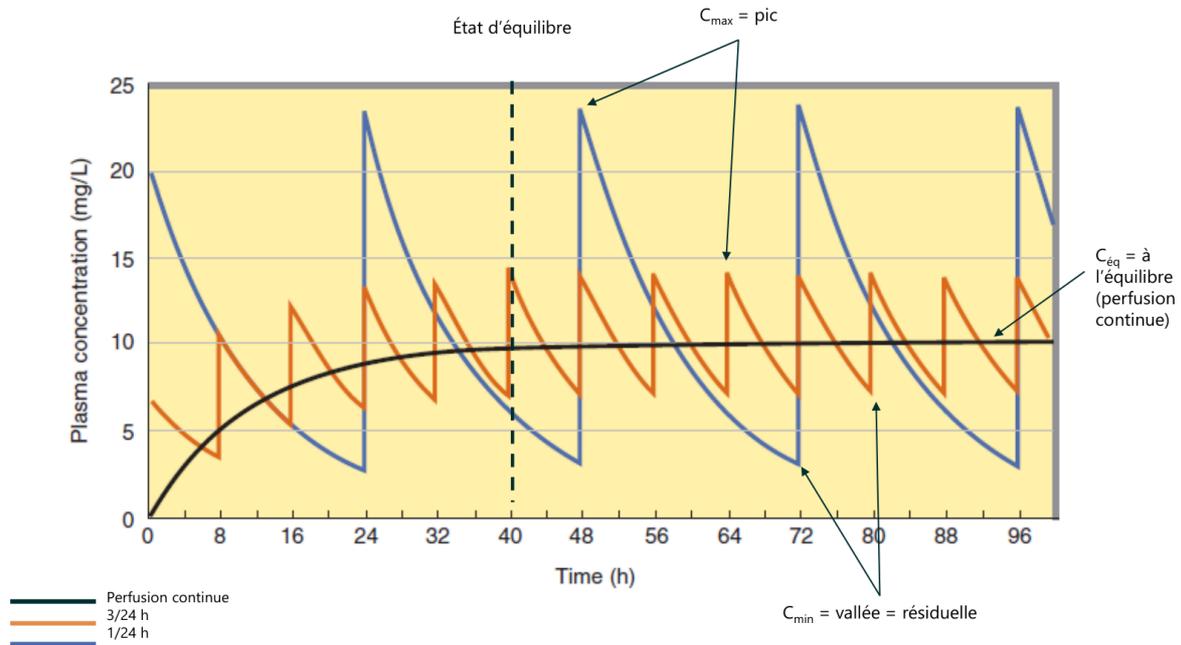
- | | | | |
|-------------------------------------|--|----|---------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | imagerie encéphalique | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | arrêt céfépime et switch pour méropénème | 0% | 0 votes |
| <input type="checkbox"/> | diminution posologie céfépime | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | arrêt céfépime et c'est tout (pas de switch) | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | dosage céfépime | 0% | 0 votes |
| <input type="checkbox"/> | Bilan hépatique et ammoniémie | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | appel du réanimateur | 0% | 0 votes |

Indications au dosage d'anti-infectieux

- **Marge thérapeutique étroite** : vancomycine, voriconazole, bêtalactamines...
- Évaluation de l'exposition adéquate à l'anti-infectieux (**efficacité**)
- Diminuer le risque de survenue d'effets indésirables dose-dépendants (**toxicité**)
- Particulièrement en présence de **facteurs de variabilité pharmacocinétique**
 - Insuffisance rénale, hyperdébit rénal, poids extrêmes, brûlés, grossesse...
- **Observance**

Principes du STP des beta-lactamines

- Indications : **infections sévères** (endocardite infectieuses, méningites, chocs septiques...)
- Temps de prélèvement
 - C_{min} (résiduelle) si administration discontinuée : juste avant la réadministration
 - C_{ss} (équilibre) si perfusion continue : après atteinte de l'état d'équilibre (plateau)



Principes du STP des beta-lactamines

- Indications : **infections sévères** (endocardite infectieuses, méningites, chocs septiques...)
- Temps de prélèvement
 - C_{min} (résiduelle) si administration discontinue : juste avant la réadministration
 - C_{ss} (équilibre) si perfusion continue : après atteinte de l'état d'équilibre (plateau)
- Demi-vie courte : dosage **24–48h après l'initiation du traitement**
- Intérêt de la **dose de charge** : meilleure exposition dans les premières 24h, atteinte plus rapide de l'état de l'équilibre pour le STP

Mr H. 57 ans

Interne de garde :

- Demande de dosage du Céfépime,
- Absence de modification posologique

Homme 57 ans, DT2 négligé, nécrose d'orteil (V) sur ischémie critique en lien avec AOMI sévère proximale et distale
 Echec revascularisation ATL x2
 Aggravation locale ayant motivé revascularisation par chirurgie conventionnelle + amputation transmétatarsienne pied
 Septique en post op : AUGMENTIN + Amiklin
 Bactériémie *M. morganii* : Céfépime 6g/24h
 Confus, créat 285µmol/L



21/01/2025 - 13

Rendu pharmaco le 17/08 fin d'après midi :

Prélèvement : 15/08 19h00

DOSAGE DE MEDICAMENTS-TOXICOLOGIE

PLASMA

#	CEFEPIME concentration totale mesurée	148,0 mg/l
	CEFEPIME concentration libre estimée pour une protéinémie normale	118,4 mg/l
	Posologie / 24 h	6 g
	Voie d'administration	Perfusion Continue
	Commentaire Biologiste	La concentration mesurée à l'équilibre est élevée et augmente le risque de toxicité

Infection documentée :

Concentration libre résiduelle (perfusion discontinue) ou à l'équilibre (perfusion continue) > 4 x CMI
 Concentration totale résiduelle < 20 mg/L, à l'équilibre(perfusion continue) < 35 mg/L

Infection non documentée :

Concentration totale résiduelle entre 5 et 20 mg/L, à l'équilibre(perfusion continue) entre 5 et 35 mg/L
 (Recommandations SFAR/SFPT 2018 " optimisation du traitement par bêta-lactamines chez le patient de soins critiques ")
 méthode chromatographique (LC-MS/MS)



21/01/2025 - 14



3. Quelle est votre attitude ?

0 bonne réponse
sur 0 répondant

Poursuite céfépime en diminuant à 2g/24h et nouveau dosage demain

0%

0 votes

Arrêt céfépime

0%

0 votes



Arrêt céfépime et switch pour une autre molécule

0%

0 votes

On ne change rien : dosage sur PiccLine probable ; on redosera demain.

0%

0 votes

Ce qui a été fait

Avis infectieux le 16/08 soir : « adaptation poso Céfépime à la fonction rénale à 2g/24h (suspendre aujourd'hui et reprendre demain matin), refaire une résiduelle de céfépime jeudi matin avant la dose »

Evolution le 17/08 :

- Aggravation clinique avec altération de la vigilance, Glasgow = 9
 - Patient agité, inconfortable, obnubilé, myoclonies des membres supérieurs.
 - EEG : Tracé d'encéphalopathie, marquée, réactive, non spécifique. Pas d'activité épileptique observée.
 - Céfépimémie = 26,4 mg / L
- Dialyse aiguë sur critère de surdosage, ttt par midazolam + propofol devant agitation (créat 319µmol/L, DFG 18 mL/min)

Homme 57 ans, DT2 négligé, nécrose d'orteil (V) sur ischémie critique en lien avec AOMI sévère proximale et distale
Echec revascularisation ATL x2
Aggravation locale ayant motivé revascularisation par chirurgie transméatarsienne pied conventionnelle + amputation
Septique en post op : AUGMENTIN + Amiklin
Bactériémie *M. morganii* : Céfépime 6g/24h
Encéphalopathie sur surdosage majeur (IRA sur IRC, DFG 20mL/min)

Evolution

- Pneumopathie d'inhalation (switch pour méropénème)
- Encéphalopathie
- Réanimation
- Spirale infernale
- LATA
- décès



21/01/2025 - 16

Commentaires à posteriori

- Traitement des bactériémies à entérobactéries groupe 3
- Méfiance Céfépime +++ tolérance neurologique



21/01/2025 - 17



Pratiques de prescription du céfépime en réanimation : facteurs de risque de surdosage ?

C. Bouchand¹, S. Prot Labarthe¹, G. Deslandes², T. Lepoivre³, V. Robert Edan⁴, R. Le Floch⁵, D. Boutoille⁶, D. Navas¹
¹ Service de pharmacie, CHU de Nantes
² Service de réanimation cardi thoracique, CHU de Nantes
³ Service de réanimation chirurgicale et des brûlés, CHU de Nantes
⁴ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU de Nantes
⁵ Service de réanimation chirurgicale polyvalente, CHU de Nantes
⁶ Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nantes



N°000083 – 13 au 16 mars 2022

Introduction – Objectifs

Le **céfépime** est souvent prescrit à fortes doses (6g/24h ou plus) pour le traitement d'**infections sévères en réanimation**. Les problématiques de l'**adaptation posologique à la fonction rénale (FR)**, du choix du **mode d'administration** et de l'intérêt de réaliser des **dosages plasmatiques** se posent compte-tenu du **risque de surdosage** associé à une **toxicité neurologique**, bien connue pour les β-lactames.

Objectif : Décrire les pratiques de prescription de céfépime dans les différents services de réanimation de notre établissement afin d'**identifier d'éventuels facteurs de risque (FDR) de surdosage plasmatique**.

Matériel et méthode

Etude **rétrospective** incluant les patients ayant eu au moins une **prescription de céfépime en réanimation de janvier 2019 à décembre 2020**.

Variables recueillies dans le Dossier Patient Informatisé (DPI): FR à l'instauration, administration continue (AC) ou discontinuée (AD), posologie, durée de prescription, adaptation posologique à la FR à l'instauration (selon le GPR), dosage plasmatique réalisé ou non et son résultat, signes cliniques de surdosage.

Le **nombre de surdosages** (concentration plasmatique à l'équilibre >35mg/L si AC ou >20mg/L en résiduelle si AD) a été comparé (test du Chi2, α=5%) en fonction de l'existence ou non d'une **insuffisance rénale (IR)** (DFG < 50ml/min/1.73m²), du **mode d'administration** (AC vs AD) ou encore de la réalisation ou non d'une **adaptation posologique du céfépime à la FR à l'instauration du traitement**.

Résultats

116 dossiers ont été analysés (135 lignes de prescription de céfépime), avec une durée moyenne de prescription de **4 jours**. 43 patients ont eu au moins un dosage plasmatique. Des **signes cliniques de toxicité neurologique attribués au surdosage en céfépime** étaient rapportés pour **4 patients**.

Description des prescriptions de céfépime

Posologie ≥ 6g/24h (6 à 8g/24h)	Prescription en continue	IR à l'instauration	Adaptation posologique à la FR à l'instauration	Patients avec au moins un dosage plasmatique
60%	35% (dont 60% avec une dose de charge)	41%	45%	37%

Etude des surdosages plasmatiques

	Surdosage plasmatique % (n=29)	
IR à l'instauration	79%	} p=0,06
Absence d'IR à l'instauration	53%	
Administration continue	70%	} p=0,7
Administration discontinuée	65%	
Adaptation posologique à la FR à l'instauration	64%	} p=0,6
Non adaptation posologique à la FR à l'instauration	71%	

Description du taux de patients avec au moins un dosage plasmatique de céfépime par catégorie

IR à l'instauration (n=42)	Absence d'IR à l'instauration (n=74)	Posologie ≥ 6g/24h (n=69)	Posologie < 6g/24h (n=47)	Administration continue (n=40)	Administration discontinuée (n=76)
55% (n=23)	27% (n=20)	33% (n=23)	43% (n=20)	55% (n=22)	28% (n=21)

Conclusion

→ **Hétérogénéité des pratiques** de prescription du céfépime en réanimation : seulement un tiers des patients a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique
 → Une étude plus large va être menée afin d'**identifier plus précisément les FDR de surdosage** et permettre de déterminer **des règles de bon usage** de cet antibiotique afin de limiter sa iatrogénie



Pratiques de prescription du céfépime en réanimation : facteurs de risque de surdosage ?

C. Bouchand¹, S. Prot Labarthe¹, G. Deslandes², T. Lepoivre³, V. Robert Edan⁴, R. Le Floch⁵, D. Boutoille⁶, D. Navas¹
¹ Service de pharmacie, CHU de Nantes
² Service de réanimation cardi thoracique, CHU de Nantes
³ Service de réanimation chirurgicale et des brûlés, CHU de Nantes
⁴ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU de Nantes
⁵ Service de réanimation chirurgicale polyvalente, CHU de Nantes
⁶ Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nantes



N°000083 – 13 au 16 mars 2022

Introduction – Objectifs

Le **céfépime** est souvent prescrit à fortes doses (6g/24h ou plus) pour le traitement d'**infections sévères en réanimation**. Les problématiques de l'**adaptation posologique à la fonction rénale (FR)**, du choix du **mode d'administration** et de l'intérêt de réaliser des **dosages plasmatiques** se posent compte-tenu du **risque de surdosage** associé à une **toxicité neurologique**, bien connue pour les β-lactames.

Objectif : Décrire les pratiques de prescription de céfépime dans les différents services de réanimation de notre établissement afin d'**identifier d'éventuels facteurs de risque (FDR) de surdosage plasmatique**.

Matériel et méthode

Etude **rétrospective** incluant les patients ayant eu au moins une **prescription de céfépime en réanimation de janvier 2019 à décembre 2020**.

Variables recueillies dans le Dossier Patient Informatisé (DPI): FR à l'instauration, administration continue (AC) ou discontinuée (AD), posologie, durée de prescription, adaptation posologique à la FR à l'instauration (selon le GPR), dosage plasmatique réalisé ou non et son résultat, signes cliniques de surdosage.

Le **nombre de surdosages** (concentration plasmatique à l'équilibre >35mg/L si AC ou >20mg/L en résiduelle si AD) a été comparé (test du Chi2, α=5%) en fonction de l'existence ou non d'une **insuffisance rénale (IR)** (DFG < 50ml/min/1.73m²), du **mode d'administration** (AC vs AD) ou encore de la réalisation ou non d'une **adaptation posologique du céfépime à la FR à l'instauration du traitement**.

Résultats

116 dossiers ont été analysés (135 lignes de prescription de céfépime), avec une durée moyenne de prescription de **4 jours**. 43 patients ont eu au moins un dosage plasmatique. Des **signes cliniques de toxicité neurologique attribués au surdosage en céfépime** étaient rapportés pour **4 patients**.

Description des prescriptions de céfépime

Posologie ≥ 6g/24h (6 à 8g/24h)	Prescription en continue	IR à l'instauration	Adaptation posologique à la FR à l'instauration	Patients avec au moins un dosage plasmatique
60%	35% (dont 60% avec une dose de charge)	41%	45%	37%

Etude des surdosages plasmatiques

	Surdosage plasmatique % (n=29)	
IR à l'instauration	79%	} p=0,06
Absence d'IR à l'instauration	53%	
Administration continue	70%	} p=0,7
Administration discontinuée	65%	
Adaptation posologique à la FR à l'instauration	64%	} p=0,6
Non adaptation posologique à la FR à l'instauration	71%	

Description du taux de patients avec au moins un dosage plasmatique de céfépime par catégorie

IR à l'instauration (n=42)	Absence d'IR à l'instauration (n=74)	Posologie ≥ 6g/24h (n=69)	Posologie < 6g/24h (n=47)	Administration continue (n=40)	Administration discontinuée (n=76)
55% (n=23)	27% (n=20)	33% (n=23)	43% (n=20)	55% (n=22)	28% (n=21)

Conclusion

→ **Hétérogénéité des pratiques** de prescription du céfépime en réanimation : seulement un tiers des patients a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique
 → Une étude plus large va être menée afin d'**identifier plus précisément les FDR de surdosage** et permettre de déterminer **des règles de bon usage** de cet antibiotique afin de limiter sa iatrogénie



Pratiques de prescription du céfépime en réanimation : facteurs de risque de surdosage ?

C. Bouchand¹, S. Prot Labarthe¹, G. Deslandes², T. Lepoivre³, V. Robert Edan⁴, R. Le Floch⁵, D. Boutoille⁶, D. Navas¹
¹ Service de pharmacie, CHU de Nantes
² Service de réanimation cardiotoracique, CHU de Nantes
³ Service de réanimation chirurgicale et des brûlés, CHU de Nantes
⁴ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU de Nantes
⁵ Service de réanimation chirurgicale polyvalente, CHU de Nantes
⁶ Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nantes



N°000083 – 13 au 16 mars 2022

Introduction – Objectifs

Le **céfépime** est souvent prescrit à fortes doses (6g/24h ou plus) pour le traitement d'**infections sévères en réanimation**. Les problématiques de l'**adaptation posologique à la fonction rénale (FR)**, du choix du **mode d'administration** et de l'intérêt de réaliser des **dosages plasmatiques** se posent compte-tenu du **risque de surdosage** associé à une **toxicité neurologique**, bien connue pour les β -lactames.

Objectif : Décrire les pratiques de prescription de céfépime dans les différents services de réanimation de notre établissement afin d'**identifier d'éventuels facteurs de risque (FDR) de surdosage plasmatique**.

Matériel et méthode

Etude **rétrospective** incluant les patients ayant eu au moins une **prescription de céfépime en réanimation de janvier 2019 à décembre 2020**.

Variables recueillies dans le Dossier Patient Informatisé (DPI): FR à l'instauration, administration continue (AC) ou discontinuée (AD), posologie, durée de prescription, adaptation posologique à la FR à l'instauration (selon le GPR), dosage plasmatique réalisé ou non et son résultat, signes cliniques de surdosage.

Le **nombre de surdosages** (concentration plasmatique à l'équilibre >35mg/L si AC ou >20mg/L en résiduelle si AD) a été comparé (test du Chi2, $\alpha=5\%$) en fonction de l'existence ou non d'une **insuffisance rénale (IR)** (DFG < 50ml/min/1.73m²), du **mode d'administration** (AC vs AD) ou encore de la réalisation ou non d'une **adaptation posologique du céfépime à la FR à l'instauration du traitement**.

Résultats

116 dossiers ont été analysés (135 lignes de prescription de céfépime), avec une durée moyenne de prescription de **4 jours**. 43 patients ont eu au moins un dosage plasmatique. Des **signes cliniques de toxicité neurologique attribués au surdosage en céfépime** étaient rapportés pour **4 patients**.

Description des prescriptions de céfépime

Posologie \geq 6g/24h (6 à 8g/24h)	Prescription en continue	IR à l'instauration	Adaptation posologique à la FR à l'instauration	Patients avec au moins un dosage plasmatique
60%	35% (dont 60% avec une dose de charge)	41%	45%	37%

Description du taux de patients avec au moins un dosage plasmatique de céfépime par catégorie

IR à l'instauration (n=42)	Absence d'IR à l'instauration (n=74)	Posologie \geq 6g/24h (n=69)	Posologie < 6g/24h (n=47)	Administration continue (n=40)	Administration discontinuée (n=76)
55% (n=23)	27% (n=20)	33% (n=23)	43% (n=20)	55% (n=22)	28% (n=21)

Etude des surdosages plasmatiques

	Surdosage plasmatique % (n=29)	
IR à l'instauration	79%	} p=0,06
Absence d'IR à l'instauration	53%	
Administration continue	70%	} p=0,7
Administration discontinuée	65%	
Adaptation posologique à la FR à l'instauration	64%	} p=0,6
Non adaptation posologique à la FR à l'instauration	71%	

Conclusion

→ **Hétérogénéité des pratiques** de prescription du céfépime en réanimation : seulement un tiers des patients a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique
 → Une étude plus large va être menée afin d'**identifier plus précisément les FDR de surdosage** et permettre de déterminer **des règles de bon usage** de cet antibiotique afin de limiter sa iatrogénie



Pratiques de prescription du céfépime en réanimation : facteurs de risque de surdosage ?

C. Bouchand¹, S. Prot Labarthe¹, G. Deslandes², T. Lepoivre³, V. Robert Edan⁴, R. Le Floch⁵, D. Boutoille⁶, D. Navas¹
¹ Service de pharmacie, CHU de Nantes
² Service de réanimation cardiotoracique, CHU de Nantes
³ Service de réanimation chirurgicale et des brûlés, CHU de Nantes
⁴ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU de Nantes
⁵ Service de réanimation chirurgicale polyvalente, CHU de Nantes
⁶ Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nantes



N°000083 – 13 au 16 mars 2022

Introduction – Objectifs

Le **céfépime** est souvent prescrit à fortes doses (6g/24h ou plus) pour le traitement d'**infections sévères en réanimation**. Les problématiques de l'**adaptation posologique à la fonction rénale (FR)**, du choix du **mode d'administration** et de l'intérêt de réaliser des **dosages plasmatiques** se posent compte-tenu du **risque de surdosage** associé à une **toxicité neurologique**, bien connue pour les β -lactames.

Objectif : Décrire les pratiques de prescription de céfépime dans les différents services de réanimation de notre établissement afin d'**identifier d'éventuels facteurs de risque (FDR) de surdosage plasmatique**.

Matériel et méthode

Etude **rétrospective** incluant les patients ayant eu au moins une **prescription de céfépime en réanimation de janvier 2019 à décembre 2020**.

Variables recueillies dans le Dossier Patient Informatisé (DPI): FR à l'instauration, administration continue (AC) ou discontinuée (AD), posologie, durée de prescription, adaptation posologique à la FR à l'instauration (selon le GPR), dosage plasmatique réalisé ou non et son résultat, signes cliniques de surdosage.

Le **nombre de surdosages** (concentration plasmatique à l'équilibre >35mg/L si AC ou >20mg/L en résiduelle si AD) a été comparé (test du Chi2, $\alpha=5\%$) en fonction de l'existence ou non d'une **insuffisance rénale (IR)** (DFG < 50ml/min/1.73m²), du **mode d'administration** (AC vs AD) ou encore de la réalisation ou non d'une **adaptation posologique du céfépime à la FR à l'instauration du traitement**.

Résultats

116 dossiers ont été analysés (135 lignes de prescription de céfépime), avec une durée moyenne de prescription de **4 jours**. 43 patients ont eu au moins un dosage plasmatique. Des **signes cliniques de toxicité neurologique attribués au surdosage en céfépime** étaient rapportés pour **4 patients**.

Description des prescriptions de céfépime

Posologie \geq 6g/24h (6 à 8g/24h)	Prescription en continue	IR à l'instauration	Adaptation posologique à la FR à l'instauration	Patients avec au moins un dosage plasmatique
60%	35% (dont 60% avec une dose de charge)	41%	45%	37%

Description du taux de patients avec au moins un dosage plasmatique de céfépime par catégorie

IR à l'instauration (n=42)	Absence d'IR à l'instauration (n=74)	Posologie \geq 6g/24h (n=69)	Posologie < 6g/24h (n=47)	Administration continue (n=40)	Administration discontinuée (n=76)
55% (n=23)	27% (n=20)	33% (n=23)	43% (n=20)	55% (n=22)	28% (n=21)

Etude des surdosages plasmatiques

	Surdosage plasmatique % (n=29)	
IR à l'instauration	79%	} p=0,06
Absence d'IR à l'instauration	53%	
Administration continue	70%	} p=0,7
Administration discontinuée	65%	
Adaptation posologique à la FR à l'instauration	64%	} p=0,6
Non adaptation posologique à la FR à l'instauration	71%	

Conclusion

→ **Hétérogénéité des pratiques** de prescription du céfépime en réanimation : seulement un tiers des patients a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique
 → Une étude plus large va être menée afin d'**identifier plus précisément les FDR de surdosage** et permettre de déterminer **des règles de bon usage** de cet antibiotique afin de limiter sa iatrogénie

Commentaires à posteriori

- Méfiance Céfépime +++ : fenêtre thérapeutique étroite ; neurotoxicité

2 Céfépime en réanimation (C. Bouchand)

CAI CHU de Nantes 08/08/2022

Cible pour les concentrations plasmatiques : 35 mg/L si perfusion continue ou 20 mg/L si perfusion discontinuée.

Principaux enseignements de l'étude rétrospective réalisée (cf diaporama joint) :

- Pas de dose de charge dans 40% des cas
- Posologie : perfusion continue +++ en lien avec les propriétés PK/PD
 - o 2 g de dose de charge puis 4 g en relais ou 6g si hyperfiltration
- Adaptation posologique à la fonction rénale à 48h après l'initiation du traitement
- Faire un dosage plasmatique si infection documentée à partir de 48h (J3)



21/01/2025 - 22

Neurotoxicité des bêtalactamines

- Toxicité **dose-dépendante**
- Concentrations associées à un risque de survenue de **neurotoxicité** de 50 %
 - Céfépime > 22 mg/L (discontinu)
 - Céfépime > 35 mg/L (continu)
 - Méropénem > 64 mg/L
 - Pipéracilline > 157 mg/L (quand associée au tazobactam)
 - Pour les autres, pas d'intérêt à dépasser une $fC_{min/ss} > 8 \times CMI$

Table 1. Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G [14,24].

Beta-Lactam	Relative Pro-Convulsive Activity (Reference: Penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
Penicillin G	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8.8
Cefoxitine	1.8

Roger, C. & Louart, B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms* **9**, 1505 (2021).



21/01/2025 - 23

Commentaires à posteriori

Question 1: Which Enterobacterales should be considered at moderate to high risk for clinically significant AmpC production due to an inducible ampC gene?

Recommandation: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, and *Citrobacter freundii* are at moderate to high risk for clinically significant AmpC production.

Question 2: What features should be considered in selecting antibiotics for infections caused by organisms with moderate to high risk for clinically significant inducible AmpC production?

Recommandation: Several β-lactam antibiotics are at relatively high risk of inducing AmpC. Both the ability to induce ampC genes and the inability to withstand AmpC hydrolysis should inform antibiotic decision-making.

	Inducteur d'AmpC	Susceptibilité
Amoxicilline C1G	Fort	Hydrolyse à l'état basal
Pipéracilline Ceftriaxone, ceftazidime aztréonam	Faible	Oui en cas de dérépression
Imipénème	Fort	Non
Céfépime	Faible	Non
Fluoroquinolone, cotrimoxazole aminosides, cyclines	Non	Non



Proposition d'attitude en cas d'infection à AmpC-E sauvage

Tableau 1 : entérobactéries à bas risque : *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providentia*

	Infections mineures	Infections modérées	Infections sévères
C3G	Oui	Oui*	Non
Tazocilline	Oui	Oui	Oui*
Cefepime (ØBLSE)	Oui	Oui	Oui
Carbapénèmes	Oui	Oui	Oui

Tableau 2 : entérobactéries à haut risque : *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*

	Infections mineures	Infections modérées	Infections sévères
C3G	Oui*	Non	Non
Tazocilline	Oui	Oui*	Non
Cefepime (ØBLSE)	Oui	Oui	Oui**
Carbapénèmes	Oui	Oui	Oui

*Plutôt pas en première intention, à discuter:

- en cas d'infection polymicrobienne
- résultat alors que le patient est déjà sous l'ATB concerné (ex PAVM non grave en cours d'évolution favorable)
- Allergie ou contre-indication au Céfépime

** Hors CMI ≥ 4 mg/L

Cas clinique 2



21/01/2025 - 26

Mme L., 30 ans

ATCD : insuffr rénale chronique terminale sur pyélonéphrite chronique (urétéro hydronéphrose G, néphrectomie G pour pyonéphrose) + HSF secondaire

Hémodialyse 2016-2020

Transplantation rénale 2020 (hyperimmunisée)

Rejet aigu sur chronique humoral +/- cellulaire janv 2023 sur inobservance thérapeutique

Remise en dialyse janvier 2023 (maintien advagraf, imurel, prednisone)

8 Fév 2023 : fébrile depuis 7j (grippe B confirmée) ; en dialyse, point d'insertion du KT dans la v. jugulaire sensible ; pas de signe de gravité clinique du sepsis.

Hémocultures différentielles

Rocéphine 1g car qq SFU et urines sales



21/01/2025 - 27

Mme L., 30 ans

9 fév :

Prélevé de :	08/02/23 12:30
Enregistré de :	08/02/23 14:44
Edition du: 10/02/23 15:02 complète	

BACTERIOLOGIE : EXAMENS EFFECTUES SUR DU SANG

HEMOCULTURE 2 FLACONS

Technique: Analyseur automatique d'hémocultures BD BACTEC

Mode de prélèvement	ponction veineuse/artérielle
Endocardite	Non renseigné

Flacon N° 1	flacon aérobie adulte	positive après moins de 1 jour d'observation 15h50mn
Examen direct		présence de cocci Gram positif en amas

Flacon N° 2
flacon anaérobie [lytic]

Examen direct	positive après moins de 1 jour d'observation 15h20mn	présence de cocci Gram positif en amas
---------------	---	--

CULTURE ET IDENTIFICATION

Numéro du germe : 1
Identité bactérienne : **Staphylococcus aureus**
Technique : spectrométrie de masse MALDI-TOF (Sinar - Bruker)

S. DOSE STANDARD = sensible à dose standard
S. FORTE DOSE = sensible à forte dose
Les poologies sont consultables dans les recommandations CASFMUECAST 2021.
ZIT = zone d'incertitude technique - contacter le laboratoire pour d'éventuels tests complémentaires.

Prélevé de :	08/02/23 12:00
Enregistré de :	08/02/23 14:43
Edition du: 10/02/23 15:01 complète	

BACTERIOLOGIE : EXAMENS EFFECTUES SUR DU SANG

HEMOCULTURE 2 FLACONS

Technique: Analyseur automatique d'hémocultures BD BACTEC

Mode de prélèvement	cathéter de dialyse
Endocardite	Non renseigné

Flacon N° 1	flacon aérobie adulte	positive après moins de 1 jour d'observation 12h33mn
Examen direct		présence de cocci Gram positif en amas

Flacon N° 2
flacon anaérobie [lytic]

Examen direct	positive après moins de 1 jour d'observation 12h33mn	présence de cocci Gram positif en amas
---------------	---	--

CULTURE ET IDENTIFICATION

Numéro du germe : 1
Identité bactérienne : **Staphylococcus aureus**
Technique : spectrométrie de masse MALDI-TOF (Sinar - Bruker)

S. DOSE STANDARD = sensible à dose standard
S. FORTE DOSE = sensible à forte dose
Les poologies sont consultables dans les recommandations CASFMUECAST 2021.
ZIT = zone d'incertitude technique - contacter le laboratoire pour d'éventuels tests complémentaires.

Bactérie N°: 1
Staphylococcus aureus

SIR CMI (mg/L)

automate Vitek 2

Technique antibiogramme :

BETA-LACTAMINES

Méthicillino-résistance

Oxacilline

NEGATIF

S. DOSE STANDARD

<=0.25

AMINOSIDES

Kanamycine

Gentamicine

S. DOSE STANDARD

S. DOSE STANDARD

<=4

<=0.5

QUINOLONES

Lévofoxacine

S. FORTE DOSE

<=0.12

GLYCO/LIPEPTIDES

Vancomycine

Teicoplanine

Daptomycine

S. DOSE STANDARD

S. DOSE STANDARD

S. DOSE STANDARD

<=0.5

<=0.5

0.25

MACROL. LINCOS. SYNERGISTINES

Erythromycine

Résistance inducible clindamycine

Clindamycine

Quinupristine - Dalopristine

S. DOSE STANDARD

NEGATIF

S. DOSE STANDARD

S. DOSE STANDARD

1.

<=0.12

<=0.25

AUTRES ANTIBIOTIQUES

Tétracycline

Ac. fusidique

Cotrimoxazole

Fosfomycine

Linezolid

Nitrofuranes

Rifampicine

S. DOSE STANDARD

<=1.

<=0.5

<=10.

<=8.

2.

<=16.

<=0.03

21/01/2025 - 28



4. Quel est votre diagnostic ?

0 répondant

pas de réponse à cette question



5. Quelle est votre stratégie ?

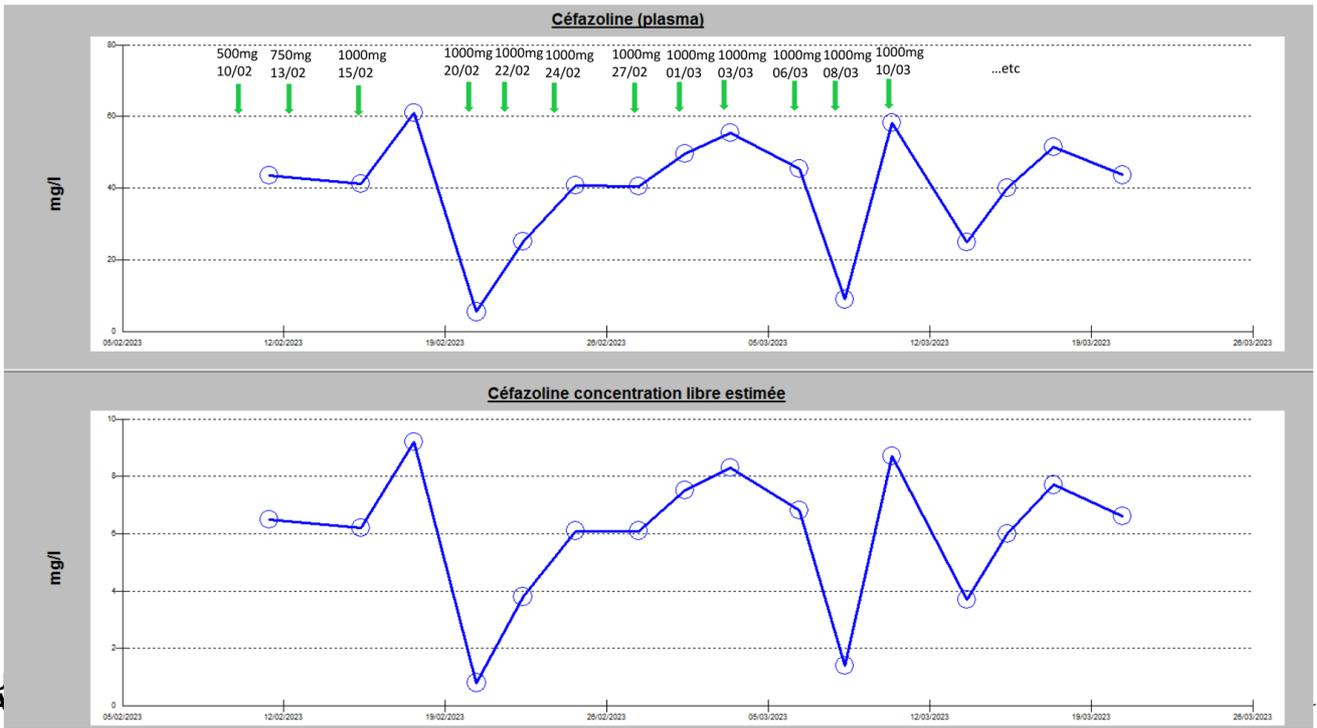
0 bonne réponse
sur 0 répondant

Ablation du cathéter de dialyse en urgence	0%	0 votes
Antibiothérapie par Vancomycine IV en post dialyse	0%	0 votes
✓ Antibiothérapie par Céfazoline IV en post dialyse	0%	0 votes
Verrous de vancomycine sur le cathéter de dialyse	0%	0 votes
Linézolide PO	0%	0 votes
Ablation du cathéter de dialyse dès qu'on en aura reposé un autre	0%	0 votes
Augmentin PO adapté à la fonction rénale	0%	0 votes
✓ Doppler veineux membres supérieur	0%	0 votes
✓ ETT	0%	0 votes

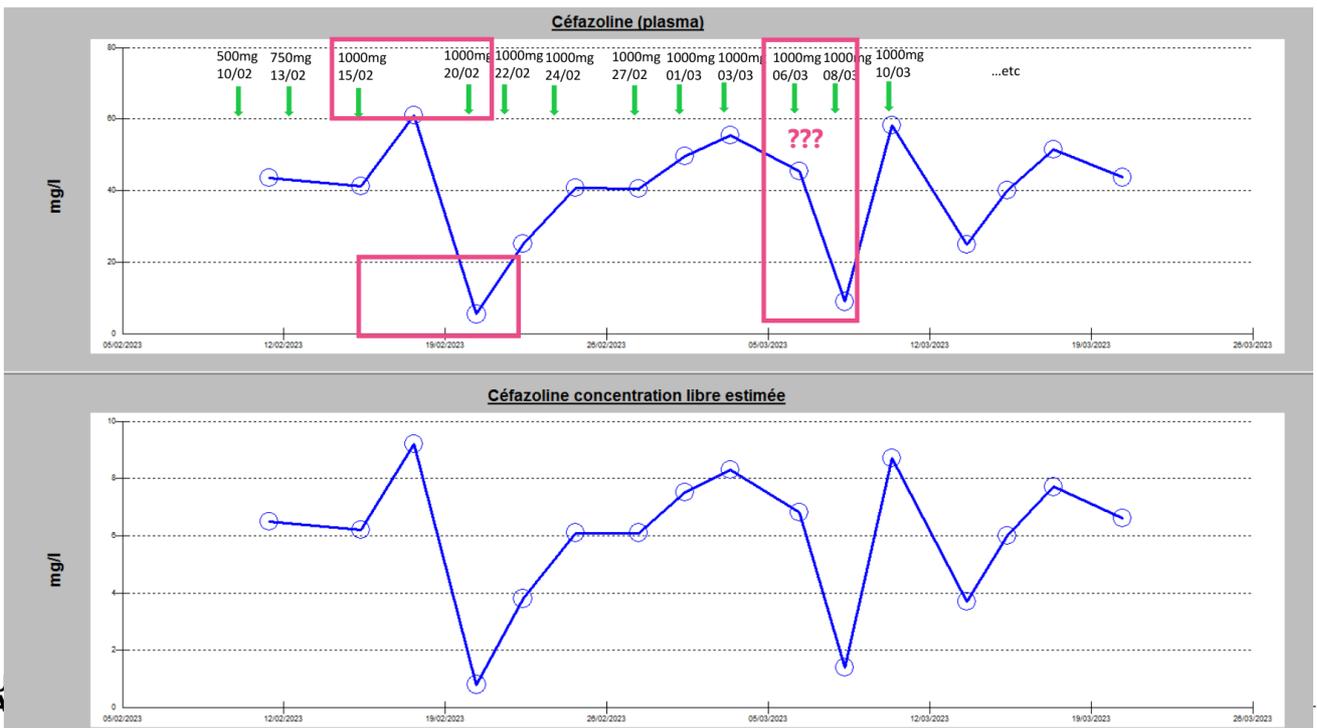
Mme L., 30 ans

Ce qui a été fait :

- Modif ATB : stop ceftriaxone, Céfazoline 750mg post dialyse + 1 flash genta (avant ABG)
- Puis céfazoline seule (allergie vancomycine)
- Hémocultures de contrôle
- Retrait KT le 10/02 (culture stérile) ; repose le 15/02 (hémocultures stériles depuis le 10/02)
- Doppler veineux : thrombose veineuse profonde jugulaire interne Dte au niveau du point d'entrée du KT tunnelisé retiré → anticoag 3 mois
- ETT : bicuspidie Aortique avec lao légère, non modifiée par rapport aux examens précédents ; pas d'argument pour une EI.
- Dosage céfazoline avant dialyse



30



31

6. Quelles sont vos hypothèses ?

0 répondant

pas de réponse à cette question

Liaison aux protéines

- Les bêtalactamines se lient aux protéines plasmatiques (**albumine**)
- **Concentration totale (C_t) = concentration liée (C_b) + concentration libre/non liée (C_u)**
- **L'effet pharmacologique** dépend de C_u (absence d'effet de la fraction liée aux protéines)
- **Fraction libre (f_u) = C_u/C_t** (ex : céfazoline \approx 15–20 %)
- Objectif PK/PD (infections sévères) : **$C_u > 4 \times \text{CMI}$ 100 % du temps entre 2 administrations**
- En routine seule la C_t est mesurée, et la C_u est **estimée** à partir des taux de liaison aux protéines rapportées dans la littérature
- Attention si **hypoalbuminémie** : **$\downarrow C_t$ mesurée** car $\downarrow C_b$, mais **C_u inchangée** → la « part » pharmacologiquement active (C_u) reste la même

Mme L., suite

Traitement 6 semaines (thrombophlébite considérée comme septique)

Évolution favorable

Reperméabilisation quasi complète de la v. jug interne Dte à 4 mois

Nouvelle bactériémie à SASM le 16/08/2023 (pas de DTP) : céfazoline 14 jours jusqu'au 01/09/2023

Transplantectomie le 14/09 (responsable des sepsis à SASM ?)

Bactériémie à SASM le 22/09 : écoulement cicatriciel → reprise chirurgicale, documentation SASM dans la collection. 4 semaines de traitement

Cas clinique 3

Mme D. 74 ans

- Pas d'ATCD notable autre que cardiaque (ischémique + valvulaire : maladie mitrale calcifiée)
- 10/07/2024 : Remplacement valvulaire mitral biologique + double pontage aorto coronarien sur l'IVA et la coronaire Dte
- Suites opératoires marquées par un choc cardiogénique : hospitalisation en réanimation, KT centraux...
- Le 11/08 : bactériémie liée au cathéter à *E. faecalis* (bactériémie soutenue du 10 au 12/08 inclus)
- 12/08 après midi : initiation amoxicilline 12g/24h IVSE après dose de charge de 2g sur 1h.
(créatininémie 85 $\mu\text{mol/L}$ soit DFG 58 mL/min)
- 13/08 matin : dosage amoxicilline : 1750 mg/L ! (créatininémie 90 $\mu\text{mol/L}$)



21/01/2025 - 35

7. Que faites-vous ?

0 bonne réponse
sur 0 répondant

- | | | | |
|-------------------------------------|--|----|---------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Nouveau dosage d'amoxicillinémie | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Vous questionnez l'IDE (+/- la patiente) sur le site de prélèvement (ponction veineuse, picc line ?) | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Vous arrêtez l'amoxicilline | 0% | 0 votes |
| <input type="checkbox"/> | Vous arrêtez l'amoxicilline et relayez par de la vancomycine | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Vous appelez l'avis infectiologique loco-régional (CH ou CHU référent) | 0% | 0 votes |
| <input type="checkbox"/> | Vous poursuivez l'amoxicilline idem et redosez le lendemain : c'est probablement un prélèvement sur le piccline | 0% | 0 votes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Vous diminuez la posologie de l'amoxicilline et redosez le lendemain : c'est probablement un prélèvement sur le piccline, mais dans le doute ... | 0% | 0 votes |

Mme D. 74 ans

Bactériémie soutenue à E. faecalis en post op d'un RV mitral bio
Initiation Amox le 12/08 soir

13/08 matin : dosage amoxicilline : 1750mg/L !

Suspicion de dosage sur le picc line

14/08 nouveau dosage : 390 mg/L

créatininémie x3 (85 → 225 µmol/L)



21/01/2025 - 36



8. Que faites-vous ?

0 bonne réponse
sur 0 répondant

Arrêt de l'amoxicilline et relais par autre chose



0%

0 votes



Hydratation IV généreuse



0%

0 votes



Eau de Vichy



0%

0 votes



Echographie rénale en urgence



0%

0 votes



Recherche de cristallurie



0%

0 votes

On ne change rien, si ce n'est qu'on engueule l'IDE : encore un dosage sur picc line !



0%

0 votes



Arrêt de l'amoxicilline et nouveau dosage demain, sans introduction d'un autre antibiotique



0%

0 votes



Avis néphro



0%

0 votes

Mme D. 74 ans

Bactériémie soutenue à E. faecalis en post op d'un RV mitral bio
Initiation Amox le 12/08 soir
Surdosage massif dès le 13/08

14/08 nouveau dosage : 390 mg/L

créatininémie x3 (85 → 225 µmol/L)

14/8 soir : stop amoxicilline ;

introduction daptomycine 10mg/kg/48h

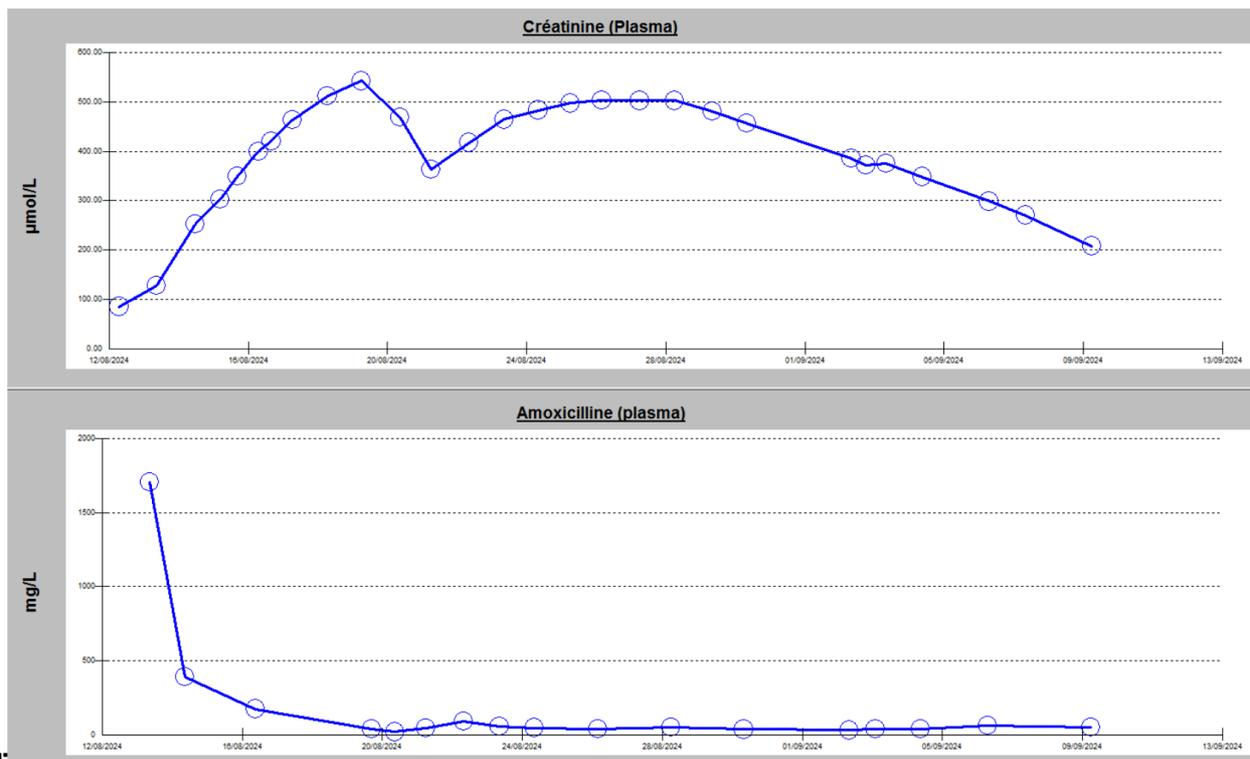
18/08 : anurique, transfert en néphrologie pour hémodialyse

Conclusion en néphrologie : cristallurie à l'amoxicilline

- hémodialyse les 19/08 et 20/08
- reprise diurèse le 21/08
- créatininémie de sortie : 208µmol/L



21/01/2025 - 37



21/01/2025 - 38

Mme D. 74 ans

Bactériémie soutenue à E. faecalis en post op d'un RV mitral bio
Initiation Amox le 12/08 soir
Surdosage massif dès le 13/08
Cristallurie amoxicilline

Endocardite probable sur valve prothétique mitrale :

reprise amoxicilline adaptée à la fonction rénale à compter du 21/08 (3g/24h)



21/01/2025 - 39

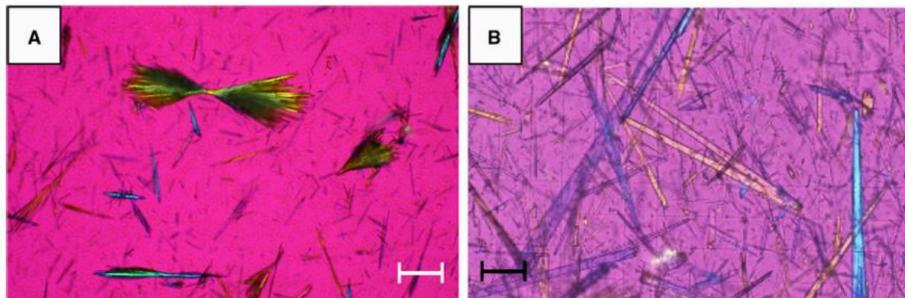
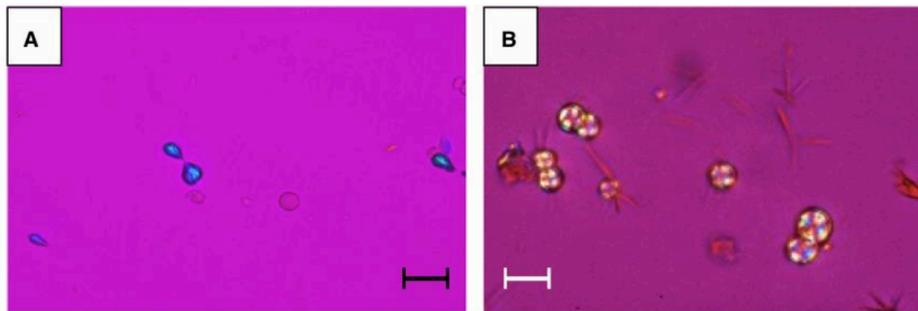
Néphrotoxicité des bêtalactamines

- Toxicité **dose-dépendante**
- Risque associé notamment à l'**amoxicilline** et la **ceftriaxone**
- Néphropathie aiguë par **cristallisation** de l'antibiotique au niveau tubulaire entraînant des lésions (hématurie) et une insuffisance rénale aiguë
- Pour la ceftriaxone, possible formation de **lithiases** ou **pseudolithiases** entraînant une insuffisance rénale aiguë obstructive



21/01/2025 - 40

Ceftriaxone



Amoxicilline (A) Ampicilline (B)

Daudon, M., Frochet, V., Bazin, D. & Jungers, P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs* **78**, 163–201 (2018).



Mme D. 74 ans

Le fin mot de l'histoire : en reprenant le dossier

- prescriptions : 12g/24h
- administration : 72g/24h !

....



Cas clinique 4



21/01/2025 - 43

Mme B. 76 ans

ATCD :

- BPCO sévère ; œsophagite stade 2 ; tabagisme actif
- PTH bilatérale

Sepsis sur PTH Dte à un an de la mise en place d'une prothèse totale de hanche droite :

- présence de collections au scanner
- CRP à 400 mg/L
- Prise en charge chirurgicale le 30 janvier 2024: changement bipolaire de la PTH droite en 1 temps.
- Documentation : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Proposition de relais par rifampicine et lévofloxacine à compter du 05/02 pour une durée totale de 12 semaines.
- 19/02 : Difficultés d'ordre gériatrique et culturelle avec difficulté pour la prise médicamenteuse orale (antibiotiques retrouvés à plusieurs reprises dans son lit).



21/01/2025 - 44



9. Quelles sont vos propositions dans ce contexte ?

0 bonne réponse sur 0 répondant

On maintien la même antibiothérapie et on fait surveiller la prise par l'IDE : on va bien y arriver !



0%

0 votes

On pose un picc line et on continue Lévofoxacine-Rifampicine mais en IV



0%

0 votes

On propose une autre antibiothérapie PO avec moins de prises quotidiennes



0%

0 votes



Dalbavancine



0%

0 votes

Mme B. 76 ans

Bactérie N°: 1

Staphylococcus aureus

	SIR	CMI (mg/L)
Technique antibiogramme :	automate Vitek 2	
BETA-LACTAMINES		
Métilcillino-résistance	NEGATIF	
Oxacilline	S. DOSE STANDARD	<=0.25
AMINOSIDES		
Kanamycine	S. DOSE STANDARD	<=4.
Gentamicine	S. DOSE STANDARD	<=0.5
QUINOLONES		
Lévofoxacine	S. FORTE DOSE	<=0.12
GLYCO.LIPEPTIDES		
Vancomycine	S. DOSE STANDARD	1.
Teicoplanine	S. DOSE STANDARD	1.
Daptomycine	S. DOSE STANDARD	0.25
Dalbavancine	S. DOSE STANDARD	
MACROL. LINCOS. SYNERGISTINES		
Erythromycine	S. DOSE STANDARD	0.5
Résistance inducible clindamycine	NEGATIF	
Clindamycine	S. DOSE STANDARD	0.25
Quinupristine - Dalfopristine	S. DOSE STANDARD	<=0.25
AUTRES ANTIOTBIOTIQUES		
Tétracycline	S. DOSE STANDARD	<=1.
Ac. fusidique	S. DOSE STANDARD	<=0.5
Cotrimoxazole	S. DOSE STANDARD	<=10.
Fosfomycine/IV	S. DOSE STANDARD	<=8.
Linézolide	S. DOSE STANDARD	1.
Nitrofuranes	S. DOSE STANDARD	<=16.
Rifampicine	S. DOSE STANDARD	<=0.03

Après discussion en RCP : switch pour DALBAVANCINE monothérapie 1500 mg J1 puis 1500 mg J15.

On demande aux bactériologistes la CMI Dalbavancine. (pour mémoire : fin de Tt théorique le 23/04)



Mme B. 76 ans

Après discussion en RCP : switch pour DALBAVANCINE monothérapie 1500 mg J1 puis 1500 mg J15.

CMI :

BACTERIOLOGIE : EXAMENS EFFECTUES SUR PRELEVEMENTS DIVERS

EX.BACT. DU LIQUIDE ARTICULAIRE (CHIR. ORTHO.)

REFERENCES DU PRELEVEMENT

Renseign. cliniques	Non renseigné
Loc. anatomique	hanche droite/iliaque droite/os iliaque droite
Numéro du prélèvement	1
Nombre de prélèvement(s) reçu(s)	4

EXAMEN MICROSCOPIQUE DIRECT

Examen direct	quelques polynucléaires quelques cocci Gram positif en diplocoques et amas
---------------	---

CULTURE ET IDENTIFICATION

Milieu(x) Solide(s) en AÉrobiose	Positive après 1 jour d'observation / Plus de 50 colonies
Milieu Liquide	positive après 5 jours d'observation
Rec. variants morpho.	négatif
Rec. Anaérobios	négatif

Numéro du germe :	1	Staphylococcus aureus
Identité bactérie		
Technique :	spectrométrie de masse MALDI-TOF (Sirius - Bruker)	

CMI de BACTERIE AEROBIE		
CMI Dalbavancine	0.064	mg/L
Technique :	Diffusion en milieu gélosé (Etest)	



21/01/2025 - 46

Mme B. 76 ans

Dalbavancine 1500 mg le 20/02

1500 mg le 05/03 (14j)

Prélèvement du :	05/03/24 08:30
Enregistrement du :	06/03/24 10:25
Edition du: 07/03/24 10:52 complète	

DOSAGE DE MEDICAMENTS-TOXICOLOGIE

PLASMA

DALBAVANCINE	27,0	mg/l
Délai Administration/ Prélèvement	?	

Commentaire Biologiste

La concentration RESIDUELLE est compatible avec l'obtention d'une efficacité antibactérienne satisfaisante et d'une bonne tolérance.

Concentration résiduelle:
 En l'absence de CMI, la concentration résiduelle cible est de 20 mg/L pour une bactérie sensible (fASC0-24h/CMB>300 pour une CMI critique de 0,125 mg/L, Andes et Craig, AAC, 2007).
 Si la CMI est de 0,06 mg/L, la concentration résiduelle cible est de 10 mg/L.
 Si la CMI est < ou = à 0,03 mg/L, la concentration résiduelle cible est de 5 mg/L.
 Aucun rationnel ne démontre l'intérêt d'obtenir une concentration résiduelle supérieure à 40 mg/L.



Dalbavancine 1500 mg le 26/03 (21j)

CMI 0,064mg/L

Prélèvement du :	26/03/24 08:00
Enregistrement du :	28/03/24 08:58
Edition du: 04/04/24 10:23 complète	

DOSAGE DE MEDICAMENTS-TOXICOLOGIE

PLASMA

DALBAVANCINE	33,5	mg/l	27,0	↑
Délai Administration/ Prélèvement	?		?	↑

Commentaire Biologiste

Pour une meilleure prise en charge biologique, merci de renseigner la posologie, la date et heure de dernière administration et si perfusion : la durée de perfusion et le délai entre la fin de perfusion et le prélèvement.

Concentration résiduelle:
 En l'absence de CMI, la concentration résiduelle cible est de 20 mg/L pour une bactérie sensible (fASC0-24h/CMB>300 pour une CMI critique de 0,125 mg/L, Andes et Craig, AAC, 2007).
 Si la CMI est de 0,06 mg/L, la concentration résiduelle cible est de 10 mg/L.
 Si la CMI est < ou = à 0,03 mg/L, la concentration résiduelle cible est de 5 mg/L.
 Aucun rationnel ne démontre l'intérêt d'obtenir une concentration résiduelle supérieure à 40 mg/L.

21/01/2025 - 47

Mme B. 76 ans

Revue en déc 2024 (à 1 an) : en Ehpad, marche avec déambulateur, pas de douleur, cicatrice non inflammatoire ; bilan radio satisfaisant



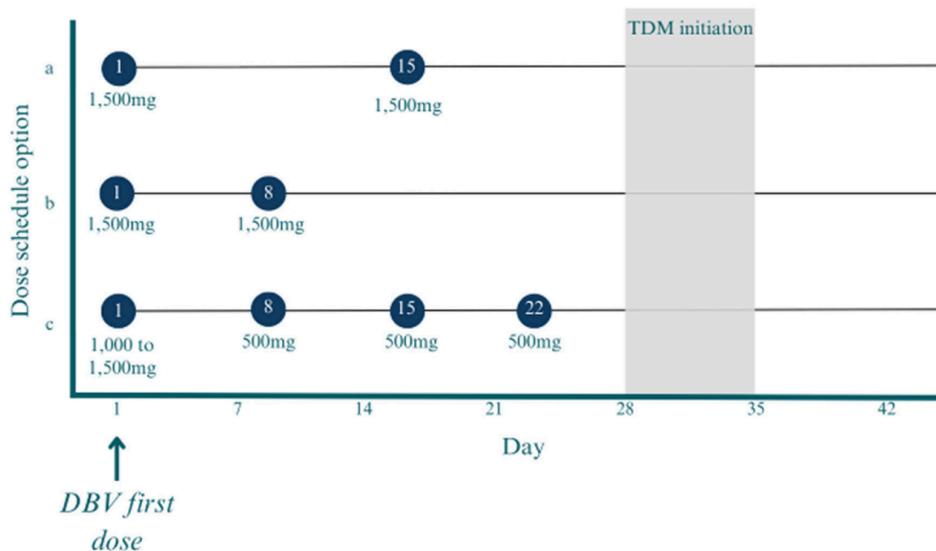
21/01/2025 - 48

Particularités PK de la dalbavancine

- **Longue demi-vie** : 14 jours
- AMM (infections de la peau et des tissus mous) et hors AMM (EI, IOA/prothèses, infections de prothèse vasculaires...)
- Bonne **pénétration osseuse** et dans les autres tissus
- Critère d'efficacité : $fASC_{24h}/CMI > 111$
- Utilisation de la C_{min} et du taux de fraction libre pour évaluer la $fASC_{24h}$
- Facteurs de variabilité pharmacocinétique : **fonction rénale, (poids ?)**
- Indication du dosage : pour les durées de traitement **> 6 semaines**, permet d'adapter l'**espacement des doses**



21/01/2025 - 49



Senneville, E. et al. Expert Opinion on Dose Regimen and Therapeutic Drug Monitoring for Long-Term Use of Dalbavancin: Expert Review Panel. *International Journal of Antimicrobial Agents* **62**, 106960 (2023).



21/01/2025 - 50

Mr C. 174 kg fonction rénale N

- PTG droite janvier 2018. Reprise en septembre 2018 sur luxation de la rotule prothétique.
- septembre 2020 : IPOA PTG Dte. Ponction le 08/09/2020 positive à SERM
- changement de PTG en un temps le 20/10/2020 : Tous les prélèvements sont positifs au même SERM → Rifampicine – Levofloxacin 12 semaines
- Depuis, plusieurs épisodes d'érysipèles du membre inférieur droit.
- mars 2022 : nouvelle IPOA de PTG droite, ponction le 26/03/2022 : SERM



21/01/2025 - 51

Mr C. 174 kg fonction rénale N

- PTG droite janvier 2018. Reprise en septembre 2018 sur luxation de la rotule prothétique.
- septembre 2020 : IPOA PTG Dte. Ponction le 08/09/2020 positive à SERM
- changement de PTG en un temps le 20/10/2020 : Tous les prélèvements sont positifs au même SERM → Rifampicine – Levofloxacin 12 semaines
- Depuis, plusieurs épisodes d'érysipèles du membre inférieur droit.
- mars 2022 : nouvelle IPOA de PTG droite, ponction le 26/03/2022 : SERM

ARTFLA	
LIQUIDE ARTICULAIRE EN FLACON DE CULTURE	
Validation technique	Examen Validé
Loc. anatomique	genou droit
Flacon N° 1	
CULT. FLACON.1	positive après moins de 1 jour d'observat
Examen direct	présence de cocci Gram positif en amas
CULTURE ET IDENTIFICATION	
En anaérobiose	négatif
Identité bactérienne	Staphylococcus epidermidis
ANTIB. AUTOM. : STAPHYLOCOQUE	
TECHNIQUE SIR	automate Vitek 2
TEST.CEFOX [FOX] SIR	POSITIF
OXACILLINE SIR	RESISTANT
OXACILLINE CMI	>2.
KANAMYCINE [KMN] SIR	RESISTANT
KANAMYCINE [KMN] CMI	>32.
GENTAMICINE [GMN] SIR	RESISTANT
GENTAMICINE [GMN] CMI	>8.
LEVOFLOXACINE [LVX] SIR	RESISTANT
LEVOFLOXACINE [LVX] CMI	4.
VANCOMYCINE [VNC/VAN] SIR	S. DOSE STANDARD
VANCOMYCINE [VNC/VAN] CMI	2.
DAPTOMYCINE [DPC] SIR	S. DOSE STANDARD
DAPTOMYCINE [DPC] CMI	0.5
ERYTHROMYCINE [ERY] SIR	S. DOSE STANDARD
ERYTHROMYCINE [ERY] CMI	<=0.25
TEST.INDUCTION.CLINDA SIR	NEGATIF
CLINDAMYCINE [CMN/DA] SIR	RESISTANT
QUINU.DALFOFR. [QD] SIR	S. DOSE STANDARD
QUINU.DALFOFR. [QD] CMI	0.5
TETRACYCLINE [TET] SIR	S. DOSE STANDARD
TETRACYCLINE [TET] CMI	<=1.
AC.FUSIDIQUE [FAD] SIR	RESISTANT
AC.FUSIDIQUE [FAD] CMI	8.
COTRIMOXAZOLE [SXT] SIR	RESISTANT
COTRIMOXAZOLE [SXT] CMI	160.
FOSFOMYCINE [FOS] SIR	S. DOSE STANDARD
FOSFOMYCINE [FOS] CMI	<=8.
LINEZOLIDE [LIN] SIR	S. DOSE STANDARD
LINEZOLIDE [LIN] CMI	1.
NITROFURANES [NFE] SIR	S. DOSE STANDARD
NITROFURANES [NFE] CMI	<=16.
RIFAMPICINE [RIF] SIR	RESISTANT
RIFAMPICINE [RIF] CMI	>2.



10. Que demandez-vous au microbiologiste

0 bonne réponse sur 0 répondant

- Des idées 0% 0 votes
- CMI Dalbavancine 0% 0 votes
- CMI Délafloxacine 0% 0 votes
- CMI Ceftaroline 0% 0 votes
- CMI Tédizolide 0% 0 votes

ARTFLA	
LIQUIDE ARTICULAIRE EN FLACON DE CULTURE	
Validation technique	Examen Validé
Loc. anatomique	genou droit
Flacon N° 1	
CULT.FLACON.1	positive après moins de 1 jour d'observatio n
Examen direct	présence de cocci Gram positif en amas
CULTURE ET IDENTIFICATION	
En anaérobiose	négatif
Identité bactérie	Staphylococcus epidermidis
AMTIB. AUTOM. : STAPHYLOCOQUE	
TECHNIQUE SIR	automate Vitek 2
TEST.CEFOX [FOX] SIR	POSITIF
OXACILLINE SIR	RESISTANT
OXACILLINE CMI	>2.
KANAMYCINE [KMN] SIR	RESISTANT
KANAMYCINE [KMN] CMI	>32.
GENTAMICINE [GMN] SIR	RESISTANT
GENTAMICINE [GMN] CMI	>8.
LEVOFLOXACINE [LVX] SIR	RESISTANT
LEVOFLOXACINE [LVX] CMI	4.
VANCOMYCINE [VNC/VAN] SIR	S. DOSE STANDARD
VANCOMYCINE [VNC/VAN] CMI	2.
DAPTOMYCINE [DPC] SIR	S. DOSE STANDARD
DAPTOMYCINE [DPC] CMI	0.5
ERYTHROMYCINE [ERY] SIR	S. DOSE STANDARD
ERYTHROMYCINE [ERY] CMI	<=0.25
TEST.INDUCTION.CLINDA SIR	NEGATIF
CLINDAMYCINE [CMN/DA] SIR	RESISTANT
QUINU.DALFOPR. [QD] SIR	S. DOSE STANDARD
QUINU.DALFOPR. [QD] CMI	0.5
TETRACYCLINE [TET] SIR	S. DOSE STANDARD
TETRACYCLINE [TET] CMI	<=1.
AC.FUSIDIQUE [FAD] SIR	RESISTANT
AC.FUSIDIQUE [FAD] CMI	8.
COTRIMOXAZOLE [SXT] SIR	RESISTANT
COTRIMOXAZOLE [SXT] CMI	160.
FOSFOMYCINE [FOS] SIR	S. DOSE STANDARD
FOSFOMYCINE [FOS] CMI	<=8.
LINEZOLIDE [LIN] SIR	S. DOSE STANDARD
LINEZOLIDE [LIN] CMI	1.
NITROFURANES [NFE] SIR	S. DOSE STANDARD
NITROFURANES [NFE] CMI	<=16.
RIFAMPICINE [RIF] SIR	RESISTANT
RIFAMPICINE [RIF] CMI	>2.
DALBAVANCINE SIR	S. DOSE STANDARD
CMI de BACTERIE AEROBIE	
CMI Ceftriaxone	0,250 mg/L
CMI Dalbavancine	0,047 mg/L
CMI Delafloxacin	0,094 mg/L



21/01/2025 - 53

Mr C. 174 kg fonction rénale N

- 18/10/2022 : changement complet de la prothèse totale de genou droite. Prélèvements peropératoires : SERM (2/5)

- Mis sous Tazocilline + Daptomycine

→ Quelle posologie Daptomycine (174kg) ?



21/01/2025 - 54

11. Quelle posologie de daptomycine ?

0 répondant

pas de réponse à cette question

Mes petits outils du quotidien

- Adaptation posologie ATB en situation d'obésité : abxbmi.com

AbxBMI Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité

AbxBMI a été développé par ANTOCAREZ® avec le soutien scientifique et financier de la CHU

Votre patient	Votre prescription
Sexe <input type="text" value="Homme"/>	Antibiotiques <input type="text" value=""/>
Poids (en KG) <input type="text" value="174"/>	À titre indicatif, la(s) équivalence(s) de Dose(s) usuelle(s) quotidienne(s) standard pour la DCI sélectionnée et pour un(e) patient(e) de BMI normal est (sont) : Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal : <input type="radio"/> en mg/kg/j <input type="radio"/> en mg/kg/dose <input type="text" value="10"/>
Taille (en cm) <input type="text" value="180"/>	Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal : <input checked="" type="radio"/> en mg/kg/j <input type="radio"/> en mg/kg/dose <input type="text" value="10"/>

Recommandation en fonction du BMI de votre patient(e)

Votre patient	Votre prescription
Sexe <input type="text" value="Homme"/>	Daptomycine <input type="text" value=""/>
Poids (en KG) <input type="text" value="174"/>	À titre indicatif, la(s) équivalence(s) de Dose(s) usuelle(s) quotidienne(s) standard pour la DCI sélectionnée et pour un(e) patient(e) de BMI normal est (sont) : • 10-12mg/kg/j
Taille (en cm) <input type="text" value="180"/>	Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal : <input checked="" type="radio"/> en mg/kg/j <input type="radio"/> en mg/kg/dose <input type="text" value="10"/>

Recommandation en fonction du BMI de votre patient(e)

Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **53.7 (Obésité morbide)**

Les données actuelles suggèrent de proposer une adaptation des doses selon le poids ajusté. Pour ce/ette patient(e) le poids ajusté est de : **104.1 Kg**

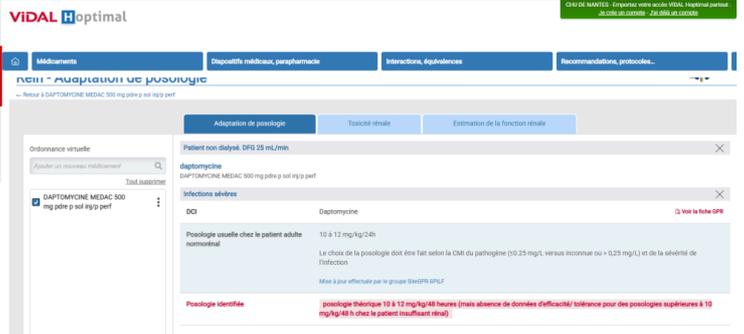
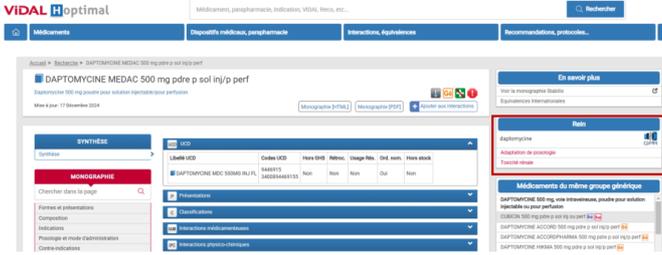
Adaptation posologique proposée pour ce/ette patient(e) :
Daptomycine 1041mg/jour.

Références :

- Daptomycin dosing in obese patients: analysis of the use of adjusted body weight versus actual body weight. (Ashley N Fox et al. - Ther Adv Infect Dis. 2019 Jan; 3(6):2049936118820230. doi: 10.1177/2049936118820230. eCollection 2019 Jan-Dec)
- Safety and effectiveness of daptomycin across a hospitalized obese population: results of a multicenter investigation in the southeastern United States. (P Brandon Bookstaver et al. - Pharmacotherapy. 2013 Dec;33(12):1322-30. doi: 10.1002/ptac.1298. Epub 2013 May 30)
- Clinical Pharmacokinetics of Daptomycin. (Nicolas Gregoire et al. - Clin Pharmacokinet. 2021 Mar;60(3):271-281. doi: 10.1007/s40262-020-00968-x. Epub 2020 Dec 16)
- Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. (Ana Castro-Balado et al. - Antimicrob Agents Chemother. 2024 May; 24(5):e0171923. doi: 10.1128/aac.0171923-2024)

Mes petits outils du quotidien

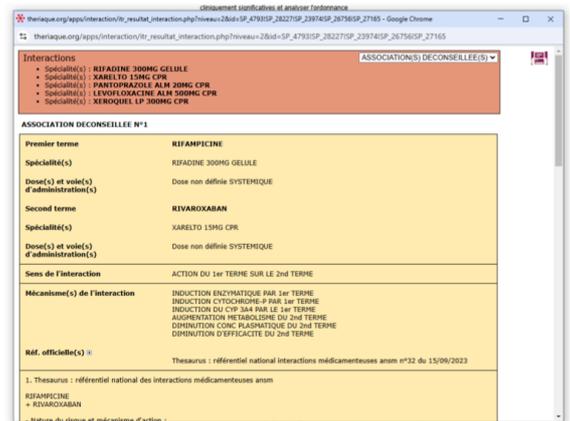
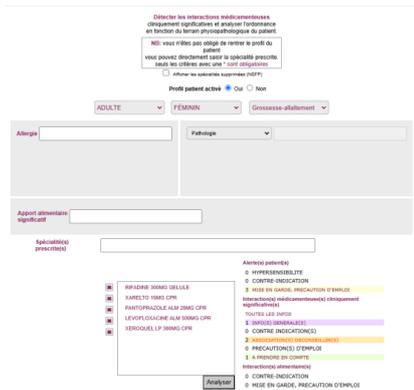
- Adaptation posologie ATB en situation d'obésité : abxbmi.com
- Adaptation posologique à la fonction rénale : sitegpr via le Vidal



21/01/2025 - 56

Mes petits outils du quotidien

- Adaptation posologie ATB en situation d'obésité : abxbmi.com
- Adaptation posologique à la fonction rénale : sitegpr
- Interactions
- Theriaque.org



21/01/2025 - 57

Mes petits outils du quotidien

- Adaptation posologie ATB en situation d'obésité : abxbmi.com
- Adaptation posologique à la fonction rénale : siteqpr
- Interactions
 - Theriaque.org
 - Vidal : analyse d'ordonnances



21/01/2025 - 58

Mr C. 174 kg fonction rénale N

- 18/10/2022 : changement complet de la prothèse totale de genou droite. Prélèvements peropératoires : SERM (2/5)
- Mis sous Tazocilline + Daptomycine 1200 mg après 1 dose de charge à 1500 mg

DOSAGE DE MEDICAMENTS-TOXICOLOGIE

PLASMA

DAPTOMYCINE	9,3 mg/l
posologie / 24h	1200 mg
Date dernière administration	19/10/2022
heure dernière administration	12h00
délaï administration/prélèvement	24h
Commentaire	La concentration résiduelle est COMPATIBLE avec l'obtention d'une efficacité clinique satisfaisante et d'une bonne tolérance.

Une concentration résiduelle supérieure à 24 mg/l est associée à une augmentation du risque d'élevation des creatine phosphokinases (Bhavani SM et al, Clin Infect Dis. 2010;50:1568-74)
 Il n'existe pas de zone thérapeutique pour la concentration plasmatique au pic à ce jour. Cependant, d'après la littérature expérience, les concentrations au pic sont habituellement comprises entre 50 et 100 mg/l
 méthode chromatographique (LC-MS/MS)

DOSAGE DE MEDICAMENTS-TOXICOLOGIE

PLASMA

DAPTOMYCINE	46,7 mg/l
posologie / 24h	1200 mg
Date dernière administration	20/10/2022
heure dernière administration	12h45
délaï administration/prélèvement	30 min
Commentaire	Commentaire Biologiste La concentration de daptomycine au pic est inférieure à la valeur cible de 50-100 mg/L.

Une concentration résiduelle supérieure à 24 mg/l est associée à une augmentation du risque d'élevation des creatine phosphokinases (Bhavani SM et al, Clin Infect Dis. 2010;50:1568-74)
 Il n'existe pas de zone thérapeutique pour la concentration plasmatique au pic à ce jour. Cependant, d'après la littérature et notre expérience, les concentrations au pic sont habituellement comprises entre 50 et 100 mg/l
 méthode chromatographique (LC-MS/MS)

STP de la daptomycine

- Efficacité : ratio **aire sous la courbe sur 24h/CMI** (> 666 pour *S. aureus*)
- Aire sous la courbe (ASC ou AUC) : **aire des concentrations plasmatiques en fonction du temps** entre 2 administrations
- ASC souvent exprimée sur 24 heures (ASC_{24h})
- Nécessite **plusieurs prélèvements** (≥ 3) entre deux administrations : difficulté de mise en œuvre
- C_{max} (pic, juste après l'administration IV): moins fiable, comparaison aux valeurs usuellement observées
- **Toxicité musculaire** : risque augmenté de survenue lorsque $C_{min} > 23$ mg/L
- Facteurs de variabilité PK : **poids, fonction rénale**



21/01/2025 - 60

ARTFLA		
LIQUIDE ARTICULAIRE EN FLACON DE CULTURE		
Validation technique	Examen Validé	
Loc. anatomique	genou droit	
Flacon N° 1	CULT.FLACON.1	
	positive après moins de 1 jour d'observation	
Examen direct	présence de cocci Gram positif en amas	
CULTURE ET IDENTIFICATION		
En anaérobiose	négatif	
Identité bactérie	Staphylococcus epidermidis	
ANTIB. AUTOM. : STAPHYLOCOQUE		
TECHNIQUE SIR	automate Vitek 2	
TEST.CEFOX [FOX] SIR	POSITIF	
OXACILLINE SIR	RESISTANT	
OXACILLINE CMI	>2.	
KANAMYCINE [KMN] SIR	RESISTANT	
KANAMYCINE [KMN] CMI	>32.	
GENTAMICINE [GMN] SIR	RESISTANT	
GENTAMICINE [GMN] CMI	>8.	
LEVOFLOXACINE [LVX] SIR	RESISTANT	
LEVOFLOXACINE [LVX] CMI	4.	
VANCOMYCINE [VNC/VAN] SIR	S. DOSE STANDARD	
VANCOMYCINE [VNC/VAN] CMI	2.	
DAPTOMYCINE [DPC] SIR	S. DOSE STANDARD	
DAPTOMYCINE [DPC] CMI	0.5	
ERYTHROMYCINE [ERY] SIR	S. DOSE STANDARD	
ERYTHROMYCINE [ERY] CMI	<=0.25	
TEST.INDUCTION.CLINDA SIR	NEGATIF	
CLINDAMYCINE [CMN/DA] SIR	RESISTANT	
QUINU.DALFOPR. [QD] SIR	S. DOSE STANDARD	
QUINU.DALFOPR. [QD] CMI	0.5	
TETRACYCLINE [TET] SIR	S. DOSE STANDARD	
TETRACYCLINE [TET] CMI	<=1.	
AC.FUSIDIQUE [FAD] SIR	RESISTANT	
AC.FUSIDIQUE [FAD] CMI	8.	
COTRIMOXAZOLE [SXT] SIR	RESISTANT	
COTRIMOXAZOLE [SXT] CMI	160.	
FOSFOMYCINE [FOS] SIR	S. DOSE STANDARD	
FOSFOMYCINE [FOS] CMI	<=8.	
LINEZOLIDE [LIN] SIR	S. DOSE STANDARD	
LINEZOLIDE [LIN] CMI	1.	
NITROFURANES [NFE] SIR	S. DOSE STANDARD	
NITROFURANES [NFE] CMI	<=16.	
RIFAMPICINE [RIF] SIR	RESISTANT	
RIFAMPICINE [RIF] CMI	>2.	
DALBAVANCINE SIR	S. DOSE STANDARD	
CMI de BACTERIE AEROBIE		
CMI Ceftaroline	0,250	mg/L
CMI Dalbavancine	0,047	mg/L
CMI Delafloxacin	0,094	mg/L



21/01/2025 - 61

12. Quelles sont vos propositions de relais ?

0 bonne réponse
sur 0 répondant

	Vous proposez un relais par Vancomycine + doxycycline	0%	0 votes
	Vous proposez un relais par Daptomycine + Doxycycline	0%	0 votes
	Vous proposez un relais par Linézolide + doxycycline	0%	0 votes
	Vous proposez un relais par Tédizolide +doxycycline	0%	0 votes
✓	Vous proposez un relais par Dalbavancine + Doxycycline	0%	0 votes
✓	Vous proposez un relais par Dalbavancine + Délafloxacine	0%	0 votes

Mr C. 174 kg fonction rénale N

- 18/10/2022 : changement complet de la prothèse totale de genou droite. Prélèvements per-opératoires : SERM (2/5)
- Mis sous Tazocilline + Daptomycine 1200 mg après 1 dose de charge à 1500 mg
- puis relais par DALBAVANCINE IV 1500 mg (première injection le 03/11), et Delafloxacine 450 mg x 2/j PO.
- Deuxième injection de DALBAVANCINE IV 1500 mg le 17/11

DOSAGE DE MEDICAMENTS-TOXICOLOGIE

PLASMA **Dosage du 17/11**

DALBAVANCINE	14,2 mg/l
Posologie	1500mg
Date Dernière Administration	03/11/2022
Délai Administration/ Prélèvement	14j
Commentaire Biologiste	-
Commentaire Biologiste	CMI S.epi = 0,094 mg/L Concentration ne permettant pas de garantir une activité anti-bactérienne efficace.



Concentration résiduelle:
En l'absence de CMI, la concentration résiduelle cible est de 20 mg/L pour une bactérie sensible (FASC0-24h/CMI>300 pour une CMI critique de 0,125 mg/L, Andes et Craig, AAC, 2007).
Si la CMI est de 0,06 mg/L, la concentration résiduelle cible est de 10 mg/L.
Si la CMI est < ou = à 0,03 mg/L, la concentration résiduelle cible est de 5 mg/L.
Aucun rationnel ne démontre l'intérêt d'obtenir une concentration résiduelle supérieure à 40 mg/L.

13. Quand prévoyez-vous la 3^e dose ?

0 répondant

pas de réponse à cette question

Mr C. 174 kg fonction rénale N

Dalbavancine	1500mg 03/11	résiduelle 14,2 mg/L	
	1500mg 17/11	résiduelle 29,2 mg/L (14j)	(CMI 0,094mg/L)
	1500mg 01/12	résiduelle 23,6 mg/L (14j)	
	1500mg 29/12	résiduelle 11,9 mg/L (28j)	

Délafloraxine poursuivie jusqu'au 10/01/2023 avec une observance et une tolérance parfaites

Mr C. 174 kg fonction rénale N : la suite

- Récidive IPOA PTG Dte fin juillet 2023 : SASM : lavage, fistulisation, Bactrim (suppressif ?)
- Revu en novembre 2023 : très douloureux, fistule très (trop?) productive
- Reprise chirurgicale après fenêtre ATB 4 semaines : DAIR et fermeture de fistule
 - SERM (3/4) + *Helcococcus kunzii* (4/4)



21/01/2025 - 64

		Bactérie N°: 1	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
		SIR	CFI (mg/L)
Technique antibiogramme :		automate Vitek 2	
BETA-LACTAMINES			
Méticillino-résistance		POSITIF	
Oxacilline		RESISTANT	>2.
AMINOSIDES			
Kanamycine		RESISTANT	>32.
Gentamicine		RESISTANT	>8.
QUINOLONES			
Lévofoxacine		RESISTANT	4.
GLYCO/LIPEPTIDES			
Vancomycine		S. DOSE STANDARD	2.
Daptomycine		S. DOSE STANDARD	0.5
Dalbavancine		S. DOSE STANDARD	
MACROL. LINCOS. SYNERGISTINES			
Erythromycine		S. DOSE STANDARD	<=0.25
Résistance inducible clindamycine		NEGATIF	
Clindamycine		RESISTANT	
Quinupristine - Dalfopristine		S. DOSE STANDARD	0.5
AUTRES ANTIBIOTIQUES			
Tétracycline		S. DOSE STANDARD	<=1.
Ac. fusidique		RESISTANT	8.
Colrimoxazole		RESISTANT	160.
Fosfomycine		S. DOSE STANDARD	<=8.
Linézolide		S. DOSE STANDARD	1.
Nitrofuranes		S. DOSE STANDARD	<=16.
Rifampicine		RESISTANT	>2.
Numéro du germe :		1	
Identité bactérie		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Technique :		spectrométrie de masse MALDI-TOF (Sirus - bioMérieux)	
CFI de BACTERIE AEROBIE			
CFI Dalbavancine		0.250	mg/L
Technique :		Diffusion en milieu gélosé (Exact)	
CFI Dalbavancine		0.047	mg/L
Technique :		Diffusion en milieu gélosé (Exact)	
CFI Delafloxacine		0.094	mg/L
Technique :		Diffusion en milieu gélosé (Exact)	

Bactérie N°: 1	
<i>Helcococcus kunzii</i>	
SIR	
Technique antibiogramme :	
diffusion (Disques)	
BETA-LACTAMINES	
Ampicilline	S. DOSE STANDARD
AMINOSIDES	
Rés. haut niveau gentamicine	NON
Rés. haut niveau streptomycine	NON
QUINOLONES	
GLYCO/LIPEPTIDES	
Vancomycine	S. DOSE STANDARD
Teicoplanine	S. DOSE STANDARD
MACROL. LINCOS. SYNERGISTINES	
Erythromycine	RESISTANT
Clindamycine	RESISTANT
Pristinamycine	S. DOSE STANDARD
AUTRES ANTIBIOTIQUES	
Tétracycline	S. DOSE STANDARD
Colrimoxazole	RESISTANT
Linézolide	S. DOSE STANDARD
Rifampicine	RESISTANT
CFI de BACTERIE AEROBIE	
CFI Dalbavancine	0.023 mg/L
Technique :	Diffusion en milieu gélosé (Exact)



21/01/2025 - 65

Mr C. 174 kg fonction rénale N : la suite

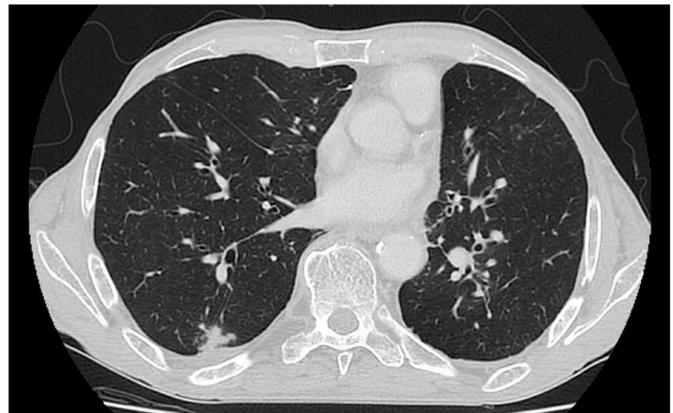
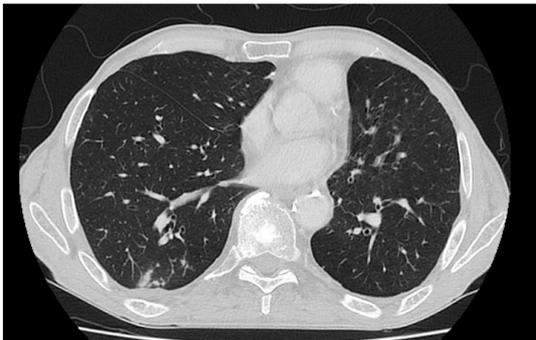
- Reprise chirurgicale après fenêtre ATB 4 semaines : DAIR et fermeture de fistule
 - SERM (3/4) + *Helcococcus kunzii* (4/4)

→ Reparti pour un tour : Dalbavancine 12 semaines + Doxycycline (12 semaines puis suppressif)

Cas clinique 5

Mr L. 74 ans

- Adénocarcinome bronchique avec bilobectomie du lobe supérieur gauche puis du lobe supérieur droit en 2015, considéré en rémission.
- Myélodysplasie type AREB 1 (neutropénie) puis passage AREB 2 (15% blastes)
- → induction ; ré-induction et projet d'allogreffe devant stabilité de blastose après 1° induction
- Aplasie fébrile



Mr L. 74 ans

MYCOLOGIE

RECHERCHE D'ANTIGENE ASPERGILLAIRE

Nature: Serum

ELISA Platelia :

ELISA - Ag. Aspergillus fumigatus - Platelia - BIO-RAD.

Négatif

Index :

0,175

I < 0.5 : négatif= 0.5: douteux
I > 0.5 : significatif

CONCLUSION :

Antigène aspergillaire négatif.



21/01/2025 - 70

Mr L. 74 ans

Nature: LBA

MYCOLOGIE

RECHERCHE D'ANTIGENE ASPERGILLAIRE

Nature: Serum

ELISA Platelia :

ELISA - Ag. Aspergillus fumigatus - Platelia - BIO-RAD.

Négatif

Index :

0,175

I < 0.5 : négatif= 0.5: douteux
I > 0.5 : significatif

CONCLUSION :

Antigène aspergillaire négatif.



EXAMEN DIRECT

Etat frais :

Recherche de levures et/ou de filaments mycéliens :
Coloration de MUSTO (Gomori-Grocott modifiée)

Examen non réalisé

Rares filaments mycéliens

CULTURES

Colonies d'un seul type

Numéro de culture 1

Identification mycologique : Aspergillus fumigatus complex

Quantité ou numération : Rares colonies
Délai de croissance : Positif en 2 jours
Température de croissance : 35°C

Technique : Examen microscopique

ANTIFONGIGRAMME

Voriconazole - CMI : 0,125 µg/ml *Eltest - bioMérieux (VFEND)*

Amphotéricine B - CMI : 0,500 µg/ml *Eltest - bioMérieux (Ambisome/Fungizone)*

RECHERCHE D'ANTIGENE ASPERGILLAIRE

Nature: LBA

ELISA Platelia :

ELISA - Ag. Aspergillus fumigatus - Platelia - BIO-RAD.

POSITIF

Index :

> 10

I < 0.5 : négatif= 0.5: douteux
I > 0.5 : significatif

CONCLUSION :

Antigène aspergillaire positif.

21/01/2025 - 71

Mr L. 74 ans

Nature: LBA

EXAMEN DIRECT

Etat frais : Recherche de levures et/ou de filaments mycéliens : Coloration de MUSTO (Gomori-Grocott modifié)

Examen non réalisé Rares filaments mycéliens

CULTURES

Colonies d'un seul type

Numéro de culture	1	
Identification mycologique :		Aspergillus fumigatus complex
Quantité ou numération :		Rares colonies
Délai de croissance :		Positif en 2 jours
Température de croissance:		35°C
Technique :		Examen microscopique
ANTIFONGIGRAMME		
Voriconazole - CMI :	0,125 µg/ml	Eltest - bioMérieux (VFEND)
Amphotéricine B - CMI :	0,500 µg/ml	Eltest - bioMérieux (Ambisome/Fungizone)

MYCOLOGIE

RECHERCHE D'ANTIGENE ASPERGILLAIRE

Nature: Serum

ELISA Platelia : ELISA - Ag. Aspergillus fumigatus - Platelia - BIO-RAD.

Négatif

Index : 0,175 I < 0.5 : négatif= 0.5: douteux I > 0.5 : significatif

CONCLUSION : Antigène aspergillaire négatif.

RECHERCHE D'ANTIGENE ASPERGILLAIRE

Nature: LBA

ELISA Platelia : ELISA - Ag. Aspergillus fumigatus - Platelia - BIO-RAD.

POSITIF

Index : > 10 I < 0.5 : négatif= 0.5: douteux I > 0.5 : significatif

CONCLUSION : Antigène aspergillaire positif.

→ Aspergillose pulmonaire invasive



21/01/2025 - 72

14. Quel traitement antifongique introduisez-vous ?

0 bonne réponse sur 0 répondant

- Isavuconazole 0% 0 votes
- Amphotéricine B liposomale 0% 0 votes
- ✓ Voriconazole 0% 0 votes
- Fluconazole 0% 0 votes
- Aucun 0% 0 votes

Mr L. 74 ans, 63kg

- Aspergillose pulmonaire invasive

→ Introduction voriconazole 360mg x2/jour J1 le 28/11 (5,7mg/kg x2/jour)

Puis 240 mg x2/jour à compter du 29/11 (3,8mg/kg)

Le 02/12 : 2 épisodes d'hallucinations visuelles et auditives (dit avoir vu un chat dans sa chambre et entendre des camions sur le toit)



21/01/2025 - 73



15. **Quelle est votre hypothèse et votre première prescription ?**

0 bonne réponse
sur 0 répondant

Localisation cérébrale de l'aspergillose :
TDMc

0%

0 votes



Neurotoxicité et surdosage du
Voriconazole : dosage

0%

0 votes

Dosage le 02/12 :

PHARMACOLOGIE

Tél : (02400)84087

Dosage de médicaments - Toxicologie

VORICONAZOLE			
# Voriconazole (plasma) Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem	5.8	mg/L	3.6 19/10/2024 10:30
Voriconazole - dose unitaire	240	mg	260 19/10/2024 10:30
Voriconazole - rythme d'administration	2/24 h		2/24 h 19/10/2024 10:30
Voriconazole - voie d'administration	Intraveineuse		Intraveineuse 19/10/2024 10:30
Voriconazole - date dernière administration	01/12/2024		
Voriconazole - heure dernière administration	22:30		
Voriconazole - délai entre administration et prélèvement	10h00min		
Voriconazole - commentaire	La concentration résiduelle est élevée. Le risque de toxicité est augmenté.		

Concentration résiduelle pour l'efficacité > 1,5 mg/L ou > 2 mg/L dans les infections sévères et/ou en cas de CMI élevée.
Concentration résiduelle pour la toxicité < 4,5 mg/L.

→ Diminution à 200mg x2/jour à compter du 02/12



21/01/2025 - 74

Nouveau dosage le 05/12

150 mg x2/jour à compter du 07/12

PHARMACOLOGIE

Tél : (02400)84087

Dosage de médicaments - Toxicologie

VORICONAZOLE			
# Voriconazole (plasma) Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem	6.8	mg/L	5.8 02/12/2024 08:30
Voriconazole - dose unitaire	200	mg	240 02/12/2024 08:30
Voriconazole - rythme d'administration	2/24 h		2/24 h 02/12/2024 08:30
Voriconazole - voie d'administration	Per os		Intraveineuse 02/12/2024 08:30
Voriconazole - date dernière administration	04/12/2024		
Voriconazole - heure dernière administration	20:00		
Voriconazole - délai entre administration et prélèvement	12h00min		
Voriconazole - commentaire	La concentration résiduelle est élevée. Le risque de toxicité est augmenté.		

Concentration résiduelle pour l'efficacité > 1,5 mg/L ou > 2 mg/L dans les infections sévères et/ou en cas de CMI élevée.
Concentration résiduelle pour la toxicité < 4,5 mg/L.



21/01/2025 - 75



21/01/2025 - 76

Le cas mystère : un autre patient

Introduction Voriconazole pour aspergillose invasive probable le 04/08

Dosage le 07/08 : 1,96 mg/L : parfait !

Puis revu en HDJ / consultation

PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE	30/03/2024 8:00	23/02/2024 8:27	02/02/2024 8:30	25/01/2024 12:35	22/12/2023 8:20	05/12/2023 9:40	27/11/2023 12:00	27/11/2023 10:00	26/11/2023 17:15	13/11/2023 9:45	02/11/2023 13:25	07/08/2023 20:00
ANTI-INFECTIEUX												
Voriconazole (plasma)	1,75 mg/l	1,67 mg/l	1,13 mg/l	0,84 mg/l	0,96 mg/l	1,22 mg/l	0,91 mg/l	0,35 mg/l	0,83 mg/l	< 0,32 mg/l	< 0,32 mg/l	1,96 mg/l
Commentaire biologiste (voriconazole)	La concentration ...											



21/01/2025 - 77

Le cas mystère : un autre patient

Introduction Voriconazole pour aspergillose invasive probable le 04/08

Dosage le 07/08 : 1,96 mg/L : parfait !

Puis revu en HDJ / consultation

PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE	30/03/2024 8:00	23/02/2024 8:27	02/02/2024 8:30	25/01/2024 12:35	22/12/2023 8:20	05/12/2023 9:40	27/11/2023 12:00	27/11/2023 10:00	26/11/2023 17:15	13/11/2023 9:45	02/11/2023 13:25	07/08/2023 20:00
ANTI-INFECTIEUX												
Voriconazole (plasma)	* 1,75 mg/l	* 1,67 mg/l	* 1,13 mg/l	* 0,84 mg/l	* 0,96 mg/l	* 1,22 mg/l	* 0,91 mg/l	* 0,35 mg/l	* 0,83 mg/l	* <0,32 mg/l	* <0,32 mg/l	1,96 mg/l
Commentaire biologiste (voriconazole)	* La concentration ...											

Sortie d'hospitalisation le 09/08

Assure une excellente observance à domicile

Hospitalisation novembre 2023 :



21/01/2025 - 78



16. Quelles sont vos hypothèses pour expliquer ce sous-dosage ?

0 répondant

pas de réponse à cette question

Le cas mystère : un autre patient

PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE	30/03/2024 8:00	23/02/2024 8:27	02/02/2024 8:30	25/01/2024 12:35	22/12/2023 8:20	05/12/2023 9:40	27/11/2023 12:00	27/11/2023 10:00	26/11/2023 17:15	13/11/2023 9:45	02/11/2023 13:25	07/08/2023 20:00
ANTI-INFECTIEUX												
Éli Voriconazole (plasma)	* 1,75 mg/l	* 1,67 mg/l	* 1,13 mg/l	* 0,84 mg/l	* 0,96 mg/l	* 1,22 mg/l	* 0,91 mg/l	* 0,35 mg/l	* 0,83 mg/l	* <0,32 mg/l	* <0,32 mg/l	* 1,96 mg/l
Commentaire biologiste (voriconazole)	* La concentration ...											

Sortie d'hospitalisation le 09/08
 Assure une excellente observance à domicile
 Hospitalisation novembre 2023 :



21/01/2025 - 79

Le cas mystère : un autre patient

PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE	30/03/2024 8:00	23/02/2024 8:27	02/02/2024 8:30	25/01/2024 12:35	22/12/2023 8:20	05/12/2023 9:40	27/11/2023 12:00	27/11/2023 10:00	26/11/2023 17:15	13/11/2023 9:45	02/11/2023 13:25	07/08/2023 20:00
ANTI-INFECTIEUX												
Éli Voriconazole (plasma)	* 1,75 mg/l	* 1,67 mg/l	* 1,13 mg/l	* 0,84 mg/l	* 0,96 mg/l	* 1,22 mg/l	* 0,91 mg/l	* 0,35 mg/l	* 0,83 mg/l	* <0,32 mg/l	* <0,32 mg/l	* 1,96 mg/l
Commentaire biologiste (voriconazole)	* La concentration ...											

Sortie d'hospitalisation le 09/08
 Assure une excellente observance à domicile
 Hospitalisation novembre 2023 :

À l'interrogatoire :

- Pas de prise d'autre traitement non déclaré, y compris probiotiques, GAVISCON, IPP ou autres.
- Pas de prise de millepertuis, de tisanes, ou de quelconque herbe aromatique.



21/01/2025 - 80

Le cas mystère : un autre patient

PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE	30/03/2024 8:00	23/02/2024 8:27	02/02/2024 8:30	25/01/2024 12:35	22/12/2023 8:20	05/12/2023 9:40	27/11/2023 12:00	27/11/2023 10:00	26/11/2023 17:15	13/11/2023 9:45	02/11/2023 13:25	07/08/2023 20:00
ANTI-INFECTIEUX												
Ea Voriconazole (plasma)	* 1,75 mg/l	* 1,67 mg/l	* 1,13 mg/l	* 0,84 mg/l	* 0,96 mg/l	* 1,22 mg/l	* 0,91 mg/l	* 0,35 mg/l	* 0,83 mg/l	* <0,32 mg/l	* <0,32 mg/l	* 1,96 mg/l
Commentaire biologiste (voriconazole)	* La concentration ...											

Sortie d'hospitalisation le 09/08

Assure une excellente observance à domicile

Hospitalisation novembre 2023 :

A l'interrogatoire :

- Pas de prise d'autre traitement non déclaré, y compris probiotiques, GAVISCON, IPP ou autres.

- Pas de prise de millepertuis, de tisanes, ou de quelconque herbe aromatique.

- Prise ponctuelle de pamplemousse (la dernière fois il y a un mois) et de boissons sucrées aromatisées aux agrumes de manière régulière (type PERRIER JUICY), que nous lui conseillons d'arrêter dans le contexte.



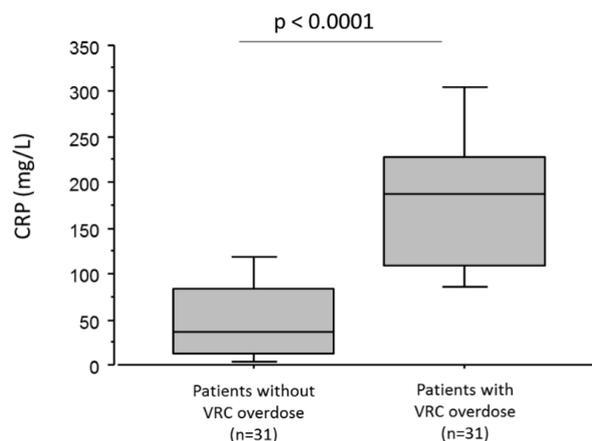
21/01/2025 - 81

Variabilité PK du voriconazole

- Métabolisé par et inhibiteur des CYP2C19, CYP3A4 et CYP2C9 : **nombreuses interactions** (antiépileptiques, anticoagulants, antirétroviraux, immunosuppresseurs...)
- Rôle du **polymorphisme génétique** (CYP2C19)
- Rôle de l'**inflammation** : inhibition des CYP, **augmentation** des concentrations de voriconazole



21/01/2025 - 82



Gautier-Veyret, E. *et al.* Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology* **33**, 232–238 (2019).

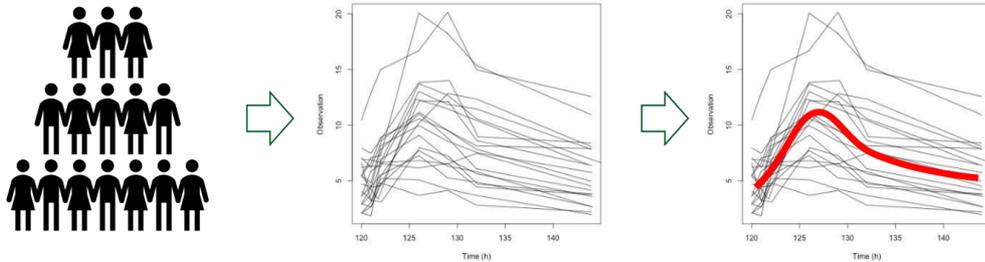
Variabilité PK du voriconazole

- Métabolisé par et inhibiteur des CYP2C19, CYP3A4 et CYP2C9 : **nombreuses interactions** (antiépileptiques, anticoagulants, antirétroviraux, immunosuppresseurs...)
- Rôle du **polymorphisme génétique** (CYP2C19)
- Rôle de l'**inflammation** : inhibition des CYP, **augmentation** des concentrations de voriconazole
- Le STP a fait la preuve d'amélioration de l'efficacité et diminution du risque de toxicité
- Adaptation posologique délicate car **cinétique non linéaire**
- Risque augmenté de toxicité neurologique si $C_{min} > 4,5$ mg/L

Outils d'adaptation posologique

Modélisation PK

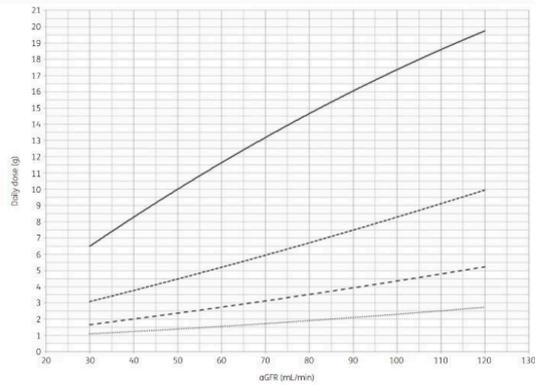
- Principes : mettre en lien des **paramètres observés** avec des **paramètres PK**
- Dans une population **spécifique**
- **Modélisation** de la concentration en médicament au cours du temps à partir **d'observations** : concentrations mesurées et des caractéristiques anthropomorphiques, biologiques, cliniques
- Modèle : profil PK « moyen » de ce médicament dans cette population



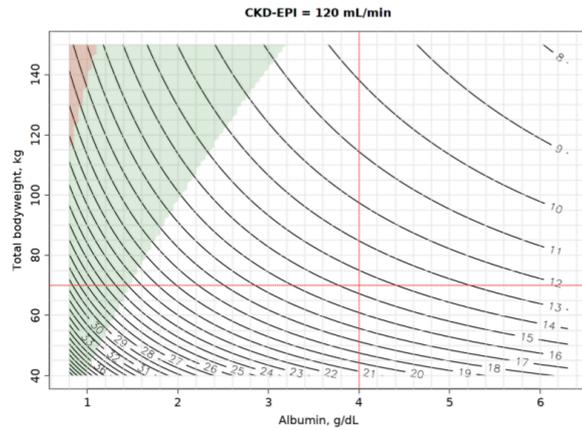
Modélisation PK

- Principes : mettre en lien des **paramètres observés** avec des **paramètres PK**
- Dans une population **spécifique**
- **Modélisation** de la concentration en médicament au cours du temps à partir **d'observations** : concentrations mesurées et des caractéristiques anthropomorphiques, biologiques, cliniques
- Modèle : profil PK « moyen » de ce médicament dans cette population
- Intérêts
 - Estimation des **paramètres PK** pour une population spécifique
 - Identification de **covariables d'intérêt** (DFG, poids...)
 - **Prédiction** des concentrations plasmatiques

Adaptation *a priori* : nomogrammes



Amoxicilline



Amikacine



21/01/2025 - 89

Adaptation *a posteriori*

- **Adaptation bayésienne** : à partir d'une observation (dosage d'antibiotique), affinement du modèle à l'échelle de l'individu
- **Approches multi-modèles** : algorithmes de sélection, *model averaging*
- **Machine learning**, approches combinées
- Multiples outils en lignes
 - [TMDx](#)
 - [AMKnom](#)
 - [ID-ODS](#)
 - Outil SFPT en cours de développement



21/01/2025 - 90

Messages clés

Messages clés sur le STP

- **Chez quels patients ?**
 - **Marge thérapeutique étroite** : bêtalactamines, antifongiques (voriconazole), vancomycine...
 - **Infections sévères** : endocardite infectieuse, choc septique,
 - **Variabilité PK** : insuffisance rénale, hyperdébit rénal, inflammation, poids extrêmes, grossesse...
 - Suspicion d'**inefficacité** ou de **toxicité** concentration-dépendante
 - Redoser après **adaptation posologique**
- **Quels anti-infectieux ?**
 - **Bénéfice avéré ou fortement recommandé par experts** : aminosides, bêtalactamines, teicoplanine, vancomycine, linézolide, voriconazole
- **Interdisciplinarité** : dialogue clinicien-ne, biologiste pharmacologue, pharmacien-ne

