



Actualités dans l'antibiothérapie des IOA complexes

Place du suivi thérapeutique pharmacologique dans les IOA

Pr Sylvain GOUTELLE

Pharmacie

Hôpital de la Croix-Rousse, HCL

sylvain.goutelle@chu-lyon.fr



Liens d'intérêt: Sylvain Goutelle

- Symposium / talks : MSD, Pfizer, Correlio
- Advisory Board : Menarini, Shionogi, Advanz Pharma
- Pas de rémunération personnelle
- Membre du CA-SFM
- Membre SFPT et groupe de travail STP

Définition et objectifs du STP

- Consiste à **mesurer la concentration** d'un médicament,
 - Pour proposer une **adaptation posologique** des traitements,
 - Afin de maximiser les chances de succès et minimiser les effets indésirables
-
- Repose sur l'hypothèse d'une **relation concentration-efficacité et/ou concentration-toxicité**
 - Usage croissant de **modèles pharmacocinétiques** pour interpréter les résultats et calculer les posologies (model-informed precision dosing, MIPD)



Relation concentration-effets pour les ATB utilisés dans les IOA

Classe	Cible d'efficacité	Cible de sécurité
Vancomycine	AUC/CMI > 400	AUC < 700
Teicoplanine	Cmin > 10 mg/L	Cmin < 60 mg/L
Fluoroquinolones	AUC/CMI = 125-250 Cmax/CMI > 10-12	Non-déterminée
Linézolide	AUC/CMI = 80-120 T>CMI > 85%	Cmin < 6-8 mg/L
Daptomycine	AUC/CMI > 666	Cmin < 24 AUC < 939
Dalbavancine	AUC/CMI > 750 (modèle animal)	Non-déterminée
Bêta-lactamines	50-100% fT>CMI 100% fT > 1-4 x CMI (réanimation)	Pipéracilline: C _{ss} < 150 mg/L ; Céfépime: Cmin < 20 mg/; Méropénème: Cmin < 45 mg/L

STP des antibiotiques dans les IOA : **pour quoi faire ?**



Antibiothérapie à risque important d'échec (biofilm, diffusion osseuse)

→ Assurer l'efficacité = éviter le sous-dosage

Antibiothérapie à haut risque d'effets indésirables (fortes posologies, patients âgés)

→ Améliorer la tolérance = éviter le surdosage

Besoins posologiques spécifiques (traitement suppressif)

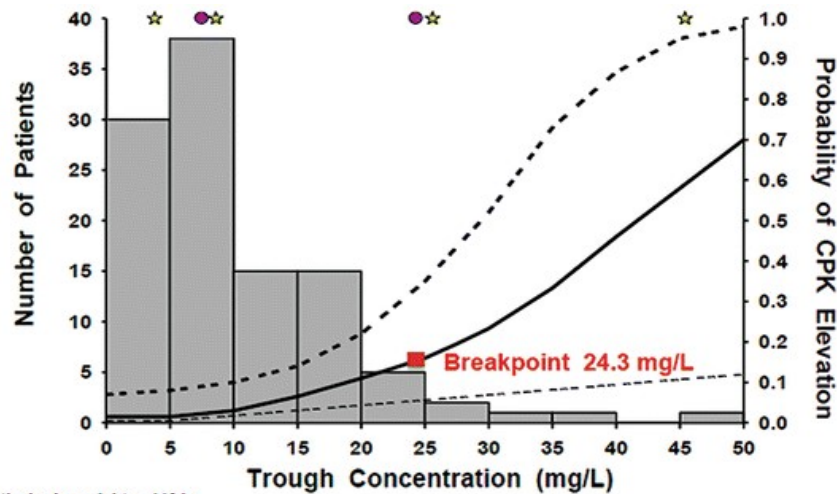
→ Individualiser la posologie

Antibiothérapie prolongée PO

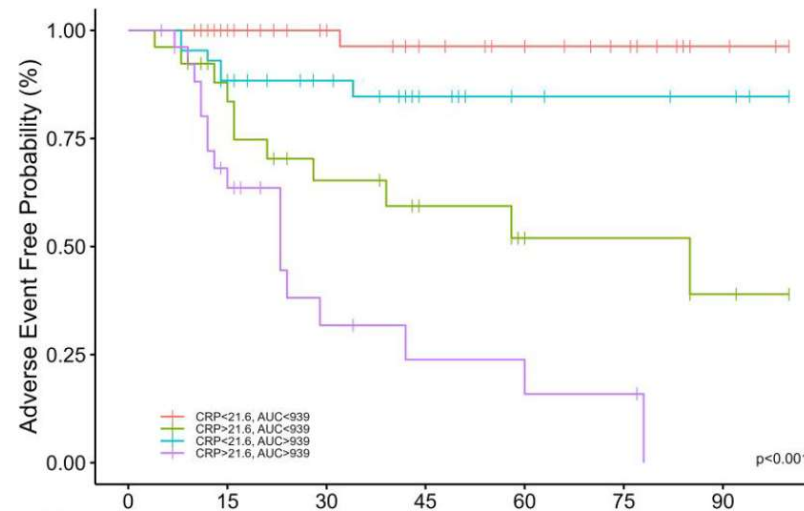
→ Contrôler l'observance ?

Optimiser bénéfice et risque: STP de la daptomycine

- Usage à fortes doses dans les IOA (> 8 mg/kg/24h)
- Forte probabilité de surexposition
- Risque toxique : toxicité musculaire et pneumonies à éosinophiles



★ = Subject's body weight > 110 kg
● = Subject's body weight ≤ 80 kg



Bhavnani, CID
2010
Garreau CID
2023

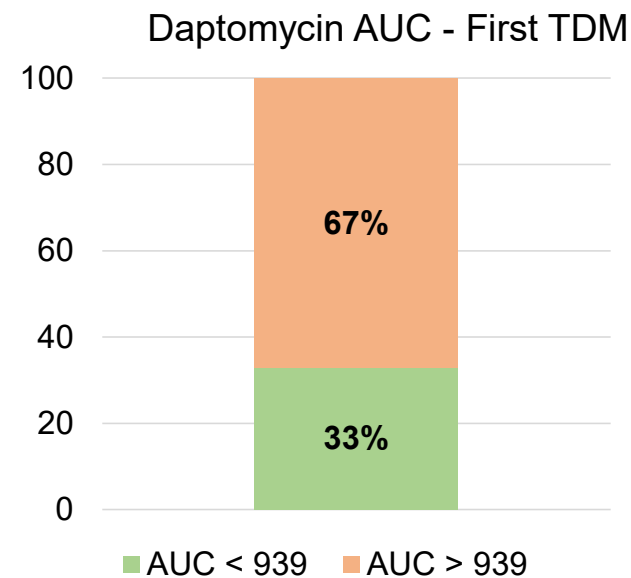
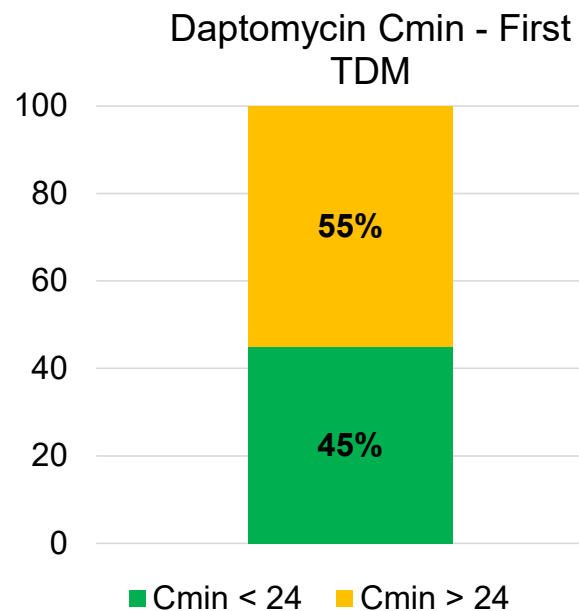
$p < 0.001$

Optimiser bénéfice et risque: STP de la daptomycine

Statistiques dosages daptomycine CRIOAc
Lyon (2020 – 2024, N = 106 patients)

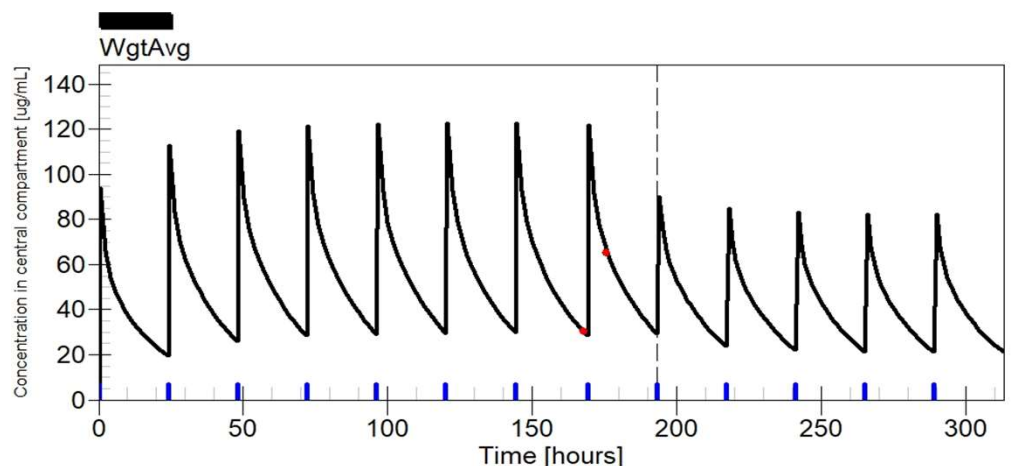
	Dose (mg)	Cmin (mg/L)	AUC (mg.h/L)
Médiane	700	27.7	1274
Min	350	3.8	333
Max	1350	95.5	3163
CV%	28%	59%	38%

Annotations: Dose (350 to 1350) x4; Cmin (3.8 to 95.5) x25; AUC (333 to 3163) x9



Optimiser bénéfice et risque: STP de la daptomycine

Variable	Valeur*
Dose initiale (mg/kg/24h)	8,5 (7,8-9,5)
AUC/CMI > cible efficacité	100%
Adaptation posologique au 1 ^{er} STP Posologie inchangée ↘ Posologie ↗ Posologie	28% 65% (-263 mg) 7% (+ 181 mg)



Avant adaptation

Dose : 500 mg/j
Cmin = 30,1 mg/L
Cmax = 122,9 mg/L
AUC = 1342 mg.h/L

Après adaptation

Dose : 350 mg/j
Cmin = 21,2 mg/L
Cmax = 82,2mg/L
AUC = 952 mg.h/L

Optimiser la tolérance : exemple des fluoroquinolones

Volmer et al. CID 2021

- 156 patients, 2007 – 2019
- PJI traitées par DAIR
- FQ vs autres ATB
- Interruption de TTT : 35.6% vs 3%
- EI associés à l'arrêt : N = 32 vs 2
- Tb musculo-tendineux : N = 12 vs 0

Senneville et al. J Chemother 2007

- 84 patients avec IOA traités par lévofloxacin > 4 sem

	500 mg x 2 N = 41	Sem. 1 : 500 x 2 Puis 750 mg x 1 N = 21	750 mg x 1 N = 22
Douleurs musculaires	11 (29.3%)	5 (23.8%)	0 (0%)
Tendinites	3 (7.33%)	0 (0%)	0 (0%)
Tous EI	15 (36.6%)	7 (33.3%)	3 (13.6%)
Arrêt lévo	5 (12.2%)	1 (4.8%)	0 (0%)

Optimiser la tolérance : exemple des fluoroquinolones

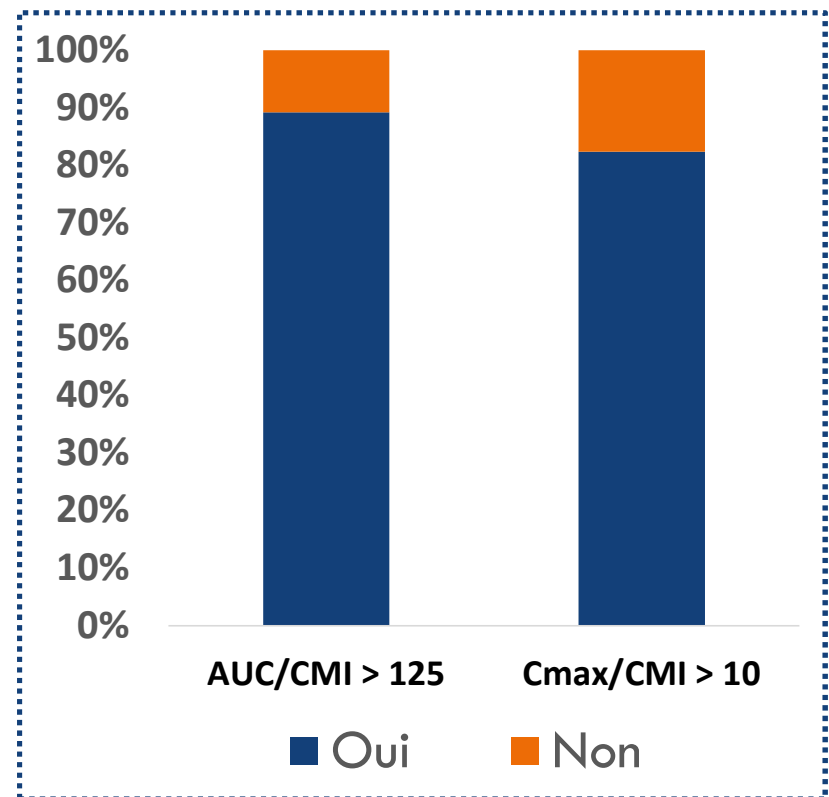
Poster
Melin et al

Cohorte CRIOAc Lyon 2021 - 2025

- Dose journalière initiale : Lévo = 750 mg, Cipro = 1000 mg
- Posologie ↘ chez 26% des patients au 1^{er} STP
- -39% de baisse de la dose / 24h
- Passage de q12h à q24h chez 11 patients

Variable	Valeur
Nombre de patients (H/F)	74 (44/30)
Age (années)	72 (61-80)
Poids (kg)	86 (73-102)
CLcr (mL/min)	75 (58-110)

Atteinte des cibles avant adaptation (1^{er} dosage)



STP des fluoroquinolones dans les IOA : nouveaux outils

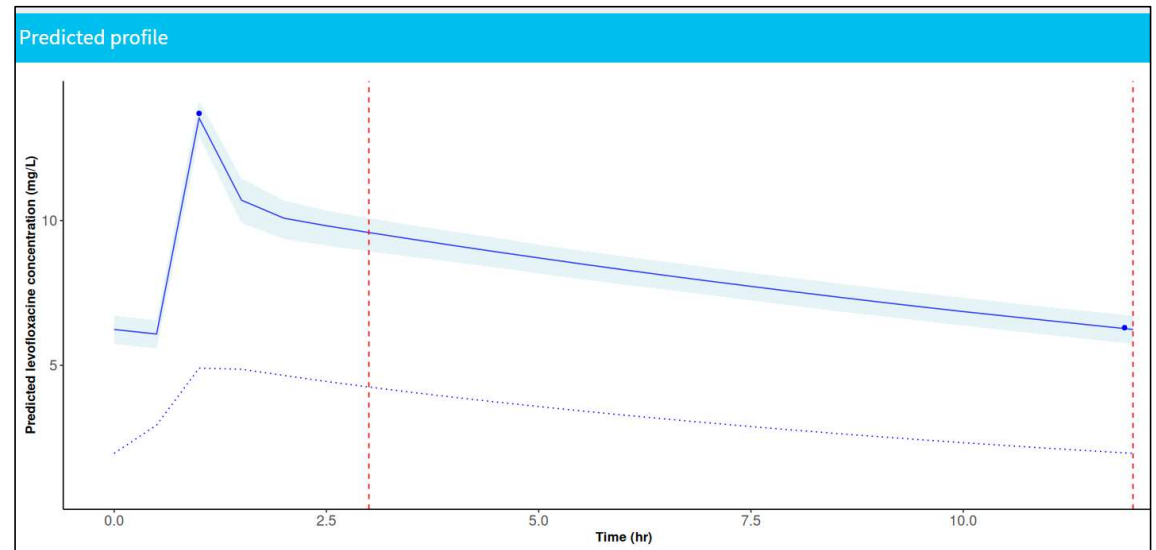
Clinical Pharmacology & Therapeutics

Article | [Full Access](#)

Levofloxacin in Bone and Joint Infections: Development of an Application for Model-Informed Precision Dosing

Léo Mimram ✉, Sophie Magreault, Florian Lemaitre, Françoise Jaureguy, Frédéric Mechai,
Kamélia Doukhi, Vincent Jullien, Emmanuelle Comets, Julie Bertrand

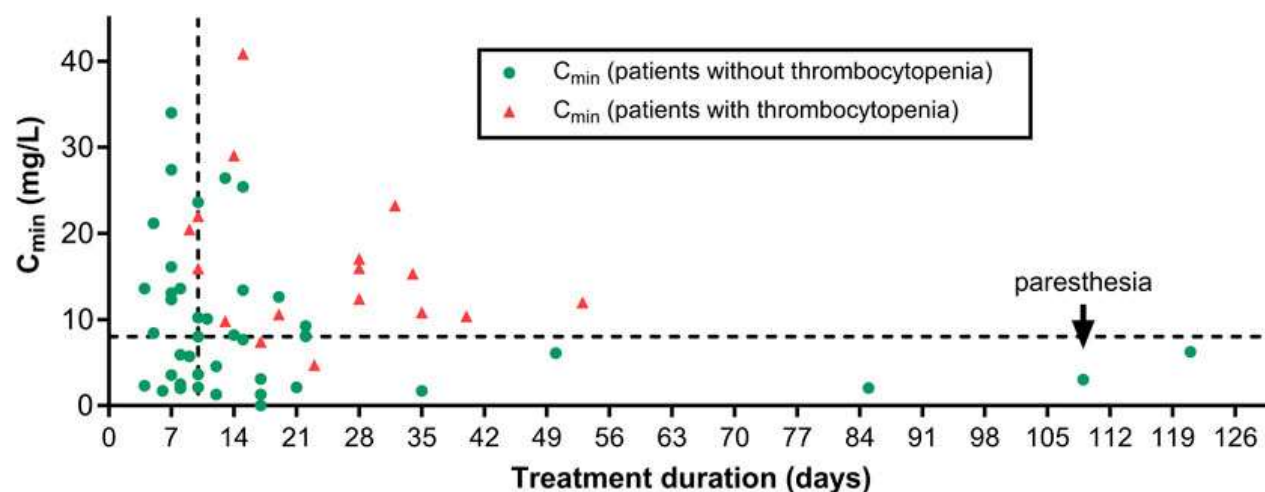
First published: 22 August 2025 | <https://doi.org/10.1002/cpt.70044>



196.98 [185.19 ; 208.9]

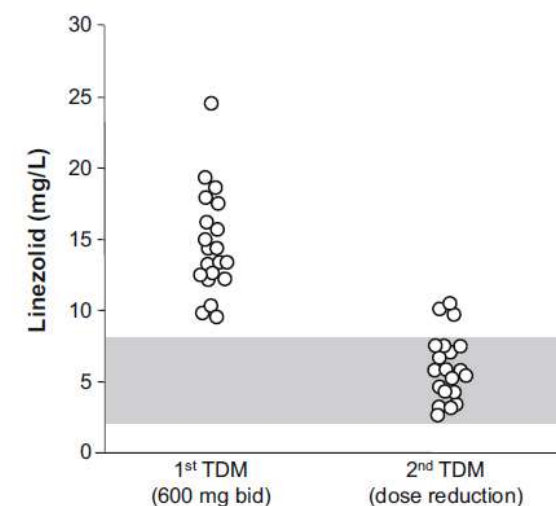
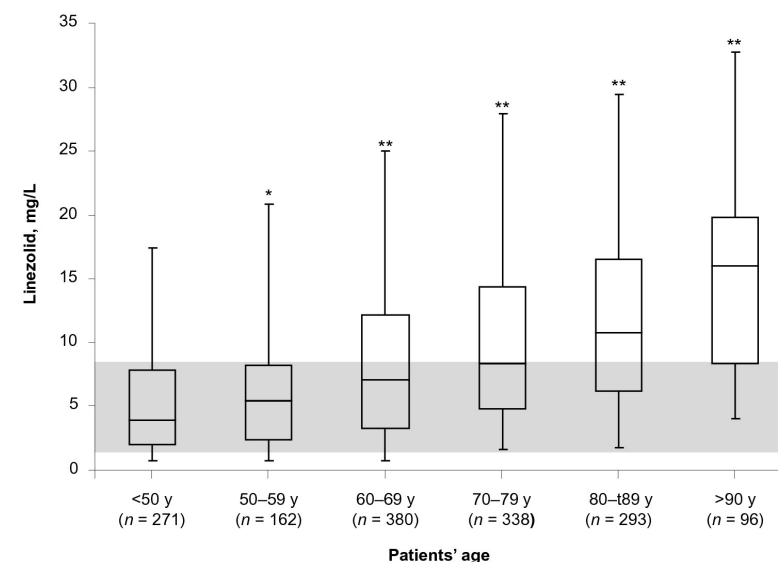
The predicted AUC_{24h} of levofloxacin in mg*h/L
Values are mean of the conditional distribution [95% confidence interval]

Optimiser la tolérance : linézolide



Variable	Multivariate analysis Adjusted OR [95% CI]
Treatment ≥ 10 days	13.985 [1.596–122.582]
Cmin > 8 mg/L	10.07 [1.926–52.663]

Thirot, *Frontiers Pharmacol* 2024; Tinelli, *EJCP* 2017; Cattaneo, *Clin PK* 2021

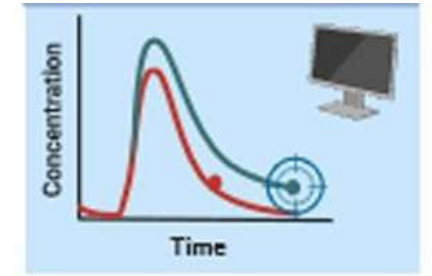


Individualiser les posologies: exemple des bêta-lactamines en suppressif

- Traitement suppressif par BL parfois nécessaire dans les IOA à Gram -
- Risques et contraintes au long cours : voie veineuse, injections quotidiennes



Approche proposée au CRIOAc de Lyon



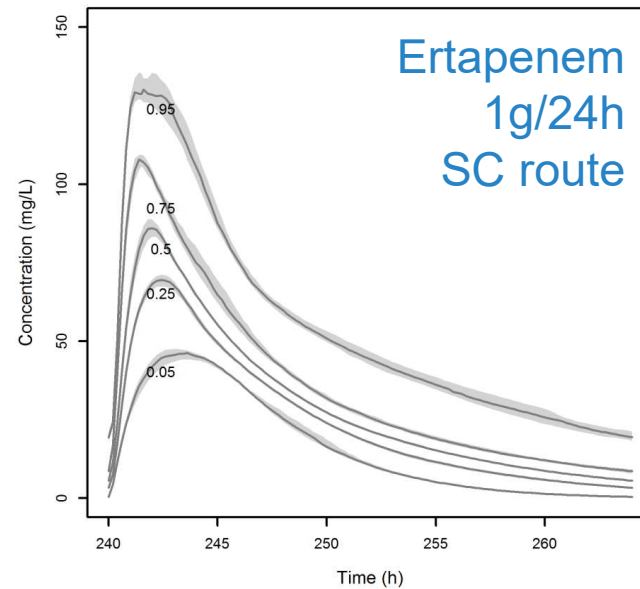
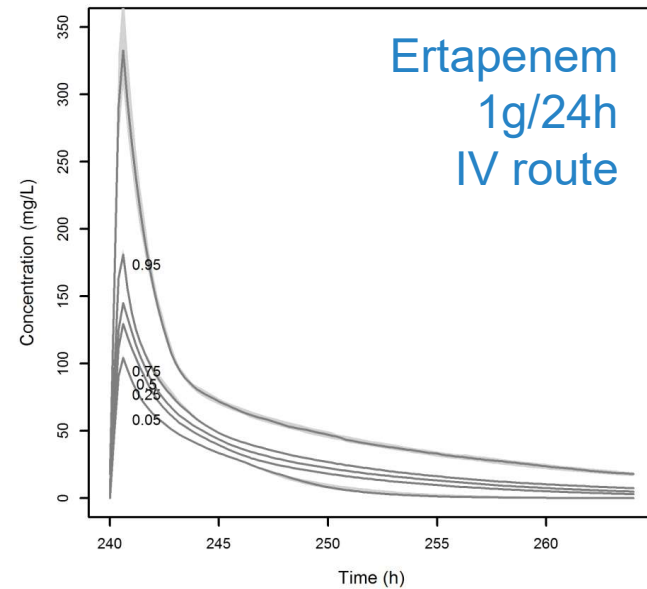
• Voie sous-cutanée

- Pour éviter le maintien de la voie veineuse
- Pour améliorer le confort
- Pour prolonger l'action de l'antibiotique

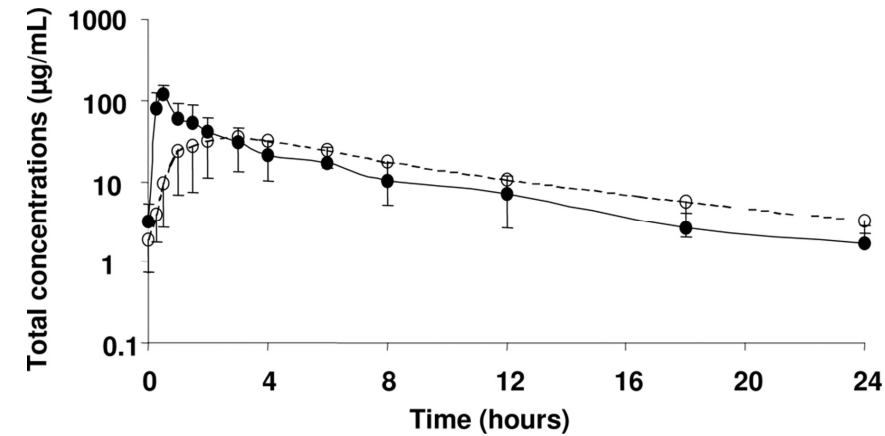
• Modélisation PK/PD

- Dosages à 3 points
- Cible conc° selon CMI et diffusion os
- Pour espacer les administrations

Individualiser les posologies: exemple des bêta-lactamines en suppressif



Goutelle et al. JAC 2018



Frasca et al. AAC 2010

Individualiser les posologies: exemple des bêta-lactamines en suppressif

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dosage Individualization of Suppressive Beta-Lactam Therapy Administered by Subcutaneous Route in Patients With Prosthetic Joint Infection

Sylvain Goutelle^{1,2,3,4*}, Anne Conrad^{4,5,6,7}, Cécile Poudroux^{4,5}, Evelyne Braun^{4,5}, Frédéric Laurent^{2,4,7,8}, Marie-Claude Gagnieu⁹, Sabine Cohen⁹, Jérôme Guitton^{2,9}, Florent Valour^{4,5,6,7}, Tristan Ferry^{4,5,6,7} on behalf of the Lyon BJI Study group

Outpatient Subcutaneous Antimicrobial Therapy (OSCAT) as a Measure to Improve the Quality and Efficiency of Healthcare Delivery for Patients With Serious Bacterial Infections



Tristan Ferry^{1,2,3,4*}



Thomas P. Lodise⁵



Jason C. Gallagher⁶



Emmanuel Forestier⁷



Sylvain Goutelle^{8,9}



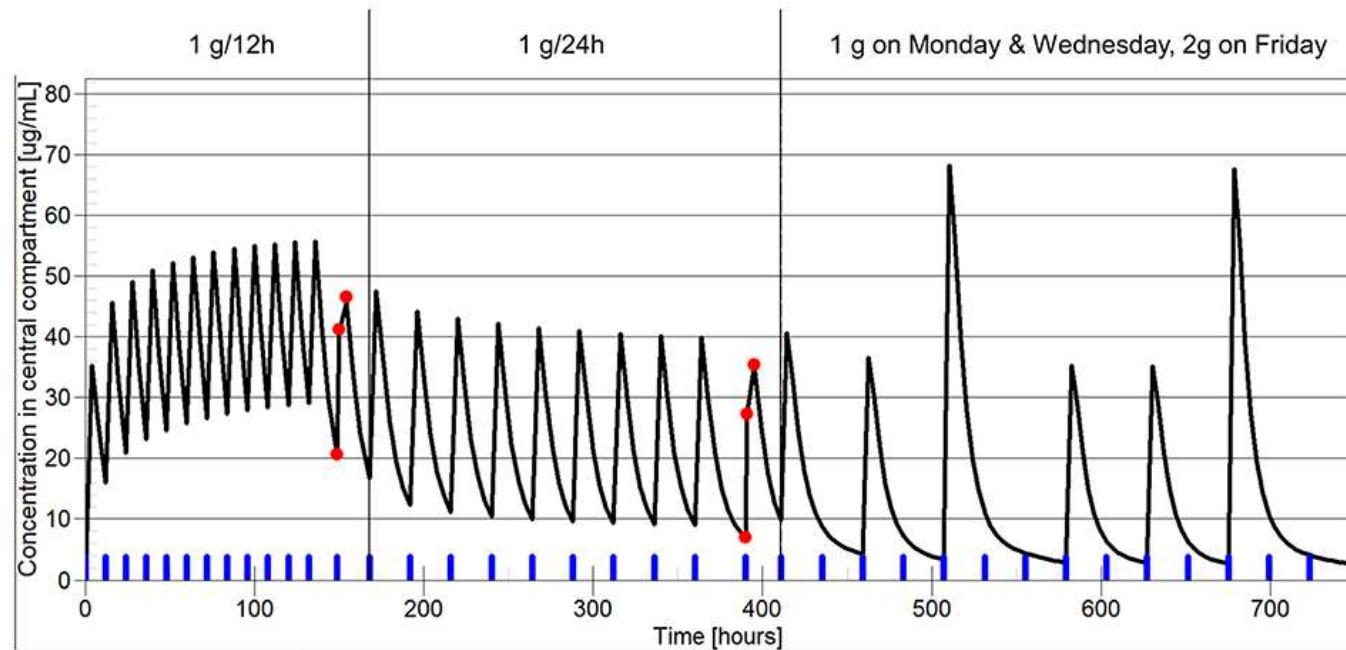
Vincent H. Tam¹⁰



John F. Mohr III¹¹



Claire Roubaud-Baudron^{12,13}



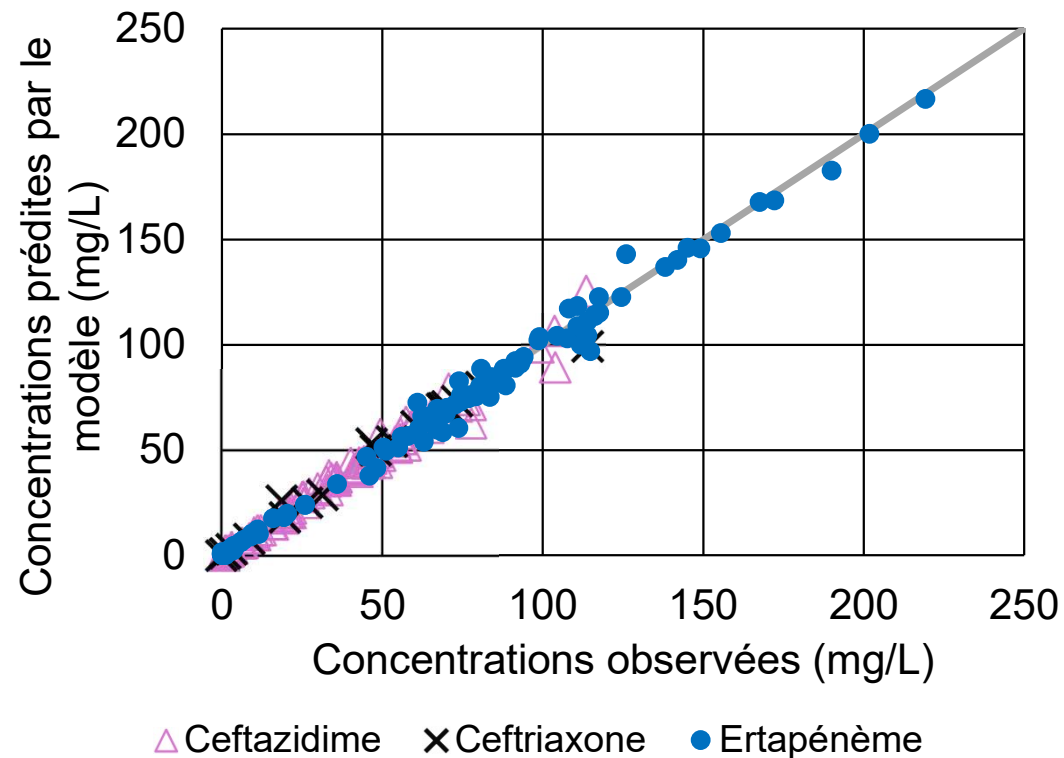
Goutelle, *Frontiers in Medicine* 2021 ; Ferry, *Frontiers in Medicine*, 2020

Individualiser les posologies: exemple des bêta-lactamines en suppressif

Poster
Goutelle et
al

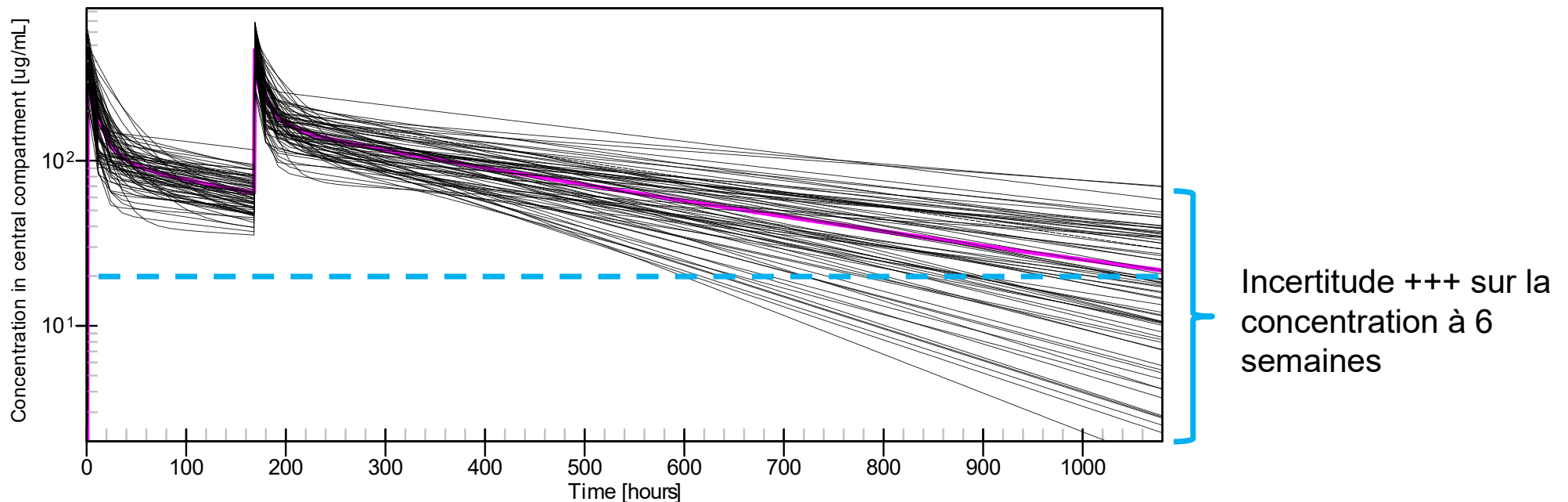
Cohorte CRIOAc Lyon 2017 - 2024

- 26 patients : 15 femmes, 11 hommes
- Age : 77 ± 8 ans
- Ertapénème (n = 14); ceftazidime \pm avi (n = 9), ceftriaxone (n = 3)
- 256 concentrations mesurées
- 80 à 100% T > cible pour 70% des Cmin
- Passage à 3 injections / sem (n= 9) ou 2 injections / sem (n = 7) grâce au STP



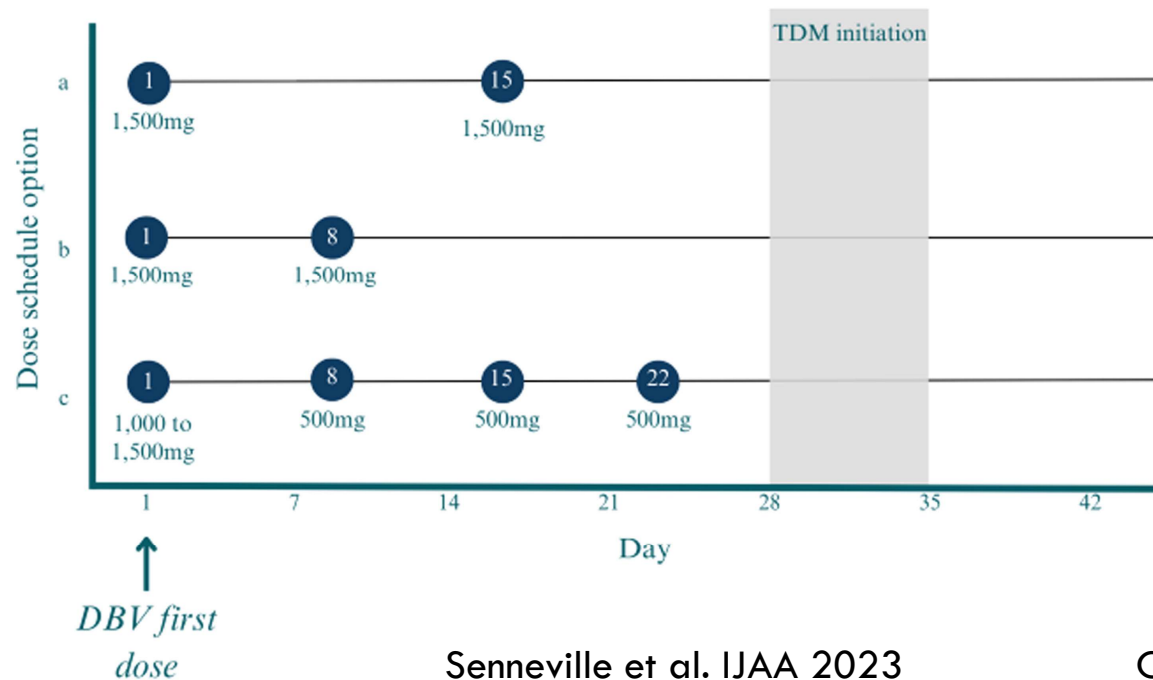
Individualiser les posologies: exemple de la dalbavancine

- Usage courant hors-AMM de la dalbavancine en suppressif dans les IOA
- Pas de schéma posologique validé dans cette indication

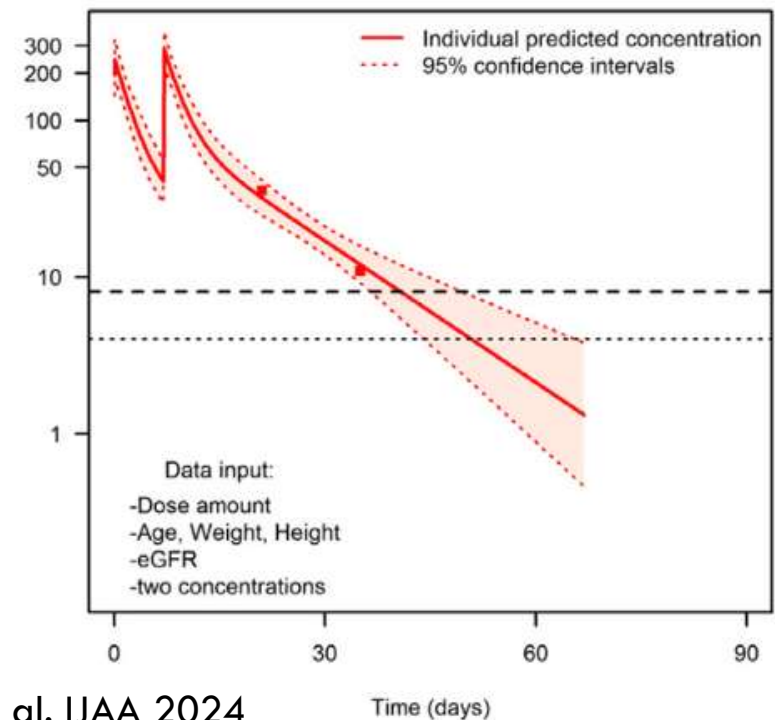


Individualiser les posologies: exemple de la dalbavancine

- STP et modélisation pour déterminer la posologie individuelle



Senneville et al. IJAA 2023



Cojutti et al. IJAA 2024

Individualiser les posologies: exemple de la dalbavancine

Dalbavancine en suppressif dans les IOA : approche au CRIOAc de Lyon

- Dose initiale standard : 1500 mg J1 + J8 (ou J15)
- Dosage dès J8 : résiduel +/- pic
- Modélisation et adaptation PK/PD possible dès la 3^{ème} dose
- Espacement progressif ensuite selon dosage et modélisation

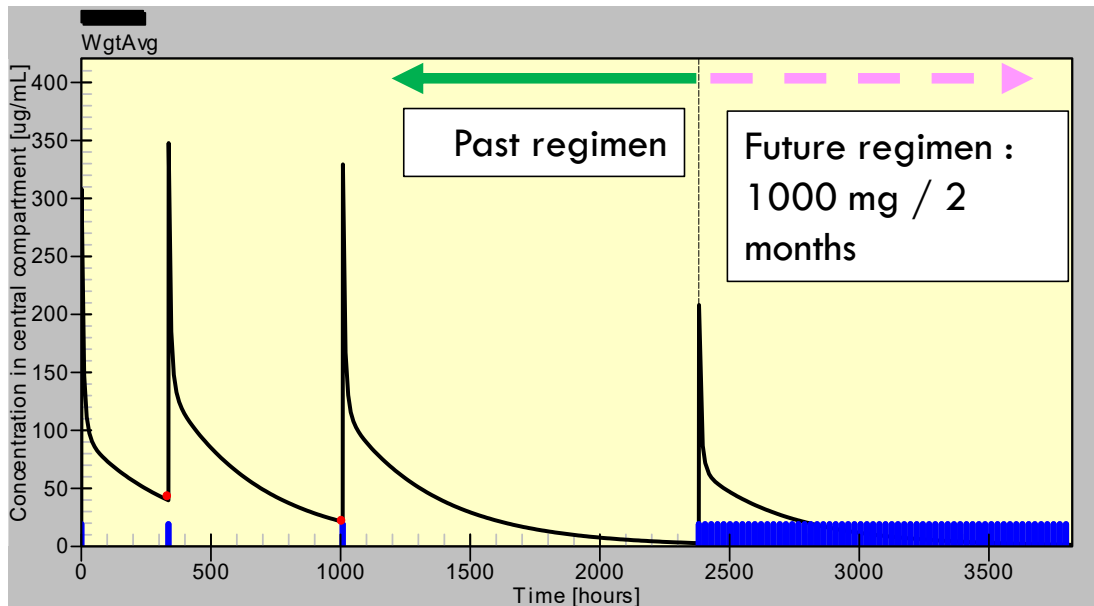
Télé-expertise disponible

Télé-expertise : adaptation posologique de la **dalbavancine** via MonSisRa / Easily

Utiliser [CE LIEN](#) ou le QR code



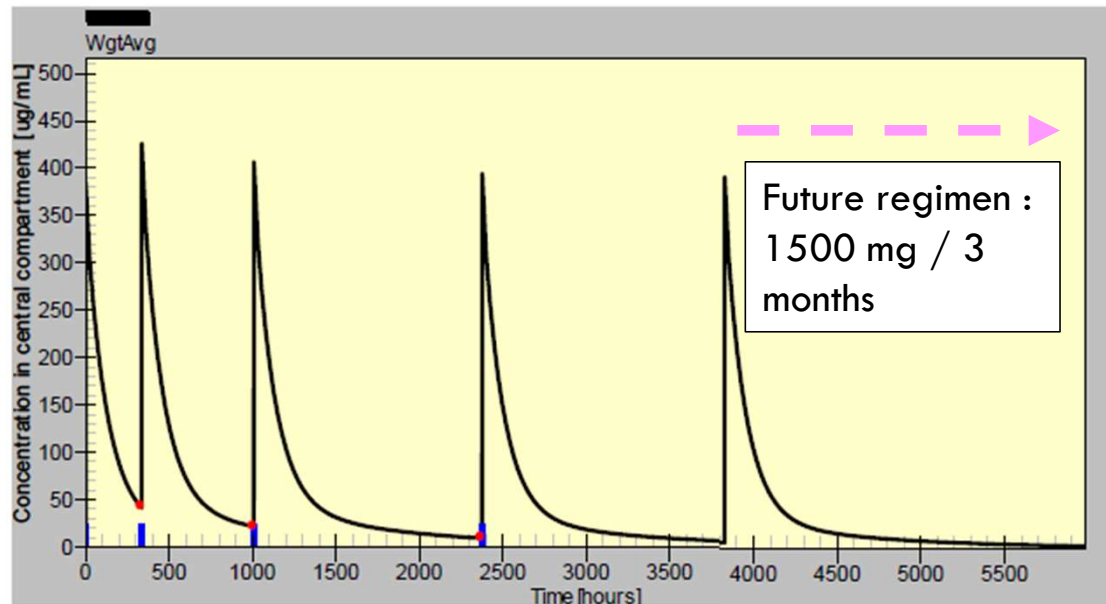
Individualiser les posologies: exemple de la dalbavancine



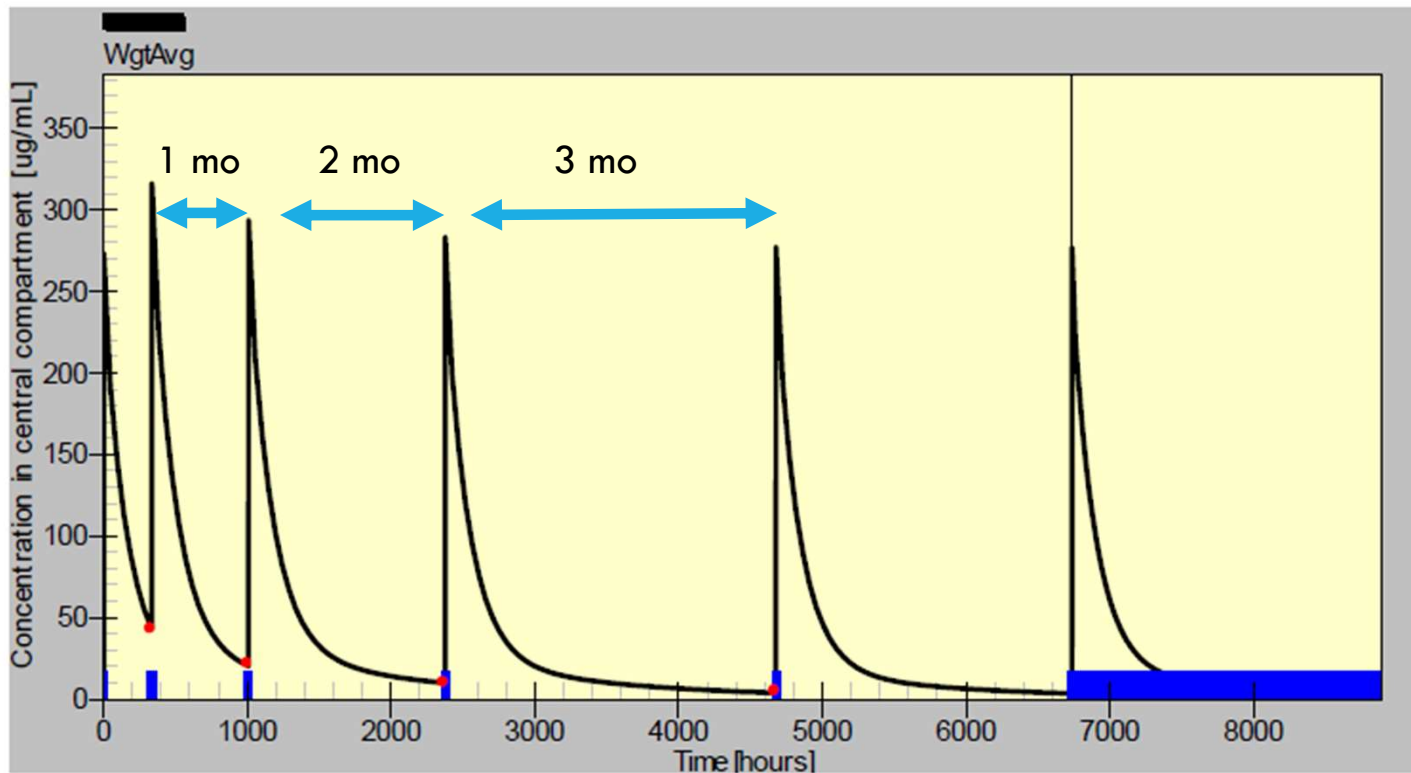
- H 70 ans, 75 kg, $CL_{CR} = 75$ ml/min
- Infection PTH à SARM (CMI = 0.03)
- Switch tédizolide => dalba suite intolérance
- Dose de charge : 1500 mg J1 & J8

	Date	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	AUC (mg.h/L pour 24h)
Conc. 1	24/02/2022	42.3	39.78	
Conc. 2	24/03/2022	21.1	21.27	780 (AUC/CMI = 25950)

Individualiser les posologies: exemple de la dalbavancine



	Date	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	AUC (mg.h/L pour 24h)
Conc. 1	24/02/2022	42.30	41.27	
Conc; 2	24/03/2022	21.10	21.62	
Conc; 3	20/05/2022	9.40	9.16	1130 (AUC/CMI = 37679)



	Date	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)
Conc. 1	24/02/2022	42.30	42.98
Conc. 2	24/03/2022	21.10	20.28
Conc. 3	20/05/2022	9.40	9.90
Conc. 4	24/08/2022	4.3	3.8

Place du STP des antibiotiques dans les IOA : conclusion

Infections aiguës / post-opératoire

- **Pour éviter sous- et surdosage**
- **ATB à marge étroite**: glycopeptides, céfépime, daptomycine
- **STP précoce** (en chirurgie ?)

Traitement prolongé / suppressif

- **Pour optimiser la tolérance** : fluoroquinolones, linézolide
- **Pour espacer les injections** : bêta-lactamines, dalbavancine

Un STP new look, multidisciplinaire



- **Des dosages**, mais pas que...
- **Utiliser la CMI** : détermine la cible d'exposition et les besoins posologiques
- **Intérêt de la modélisation PK/PD** : AUC, calcul d'intervalle posologique

MERCI

