



CRIOAC 2025
jeudi 18 & vendredi 19 septembre 2025
Centre de Congrès Cité Mondiale de BORDEAUX

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, Correvio
- Advisory Board : Menarini, Shionogi, Advanz Pharma
- Pas de rémunération personnelle
- Membre du CA-SFM
- Membre SFPT et groupe de travail STP



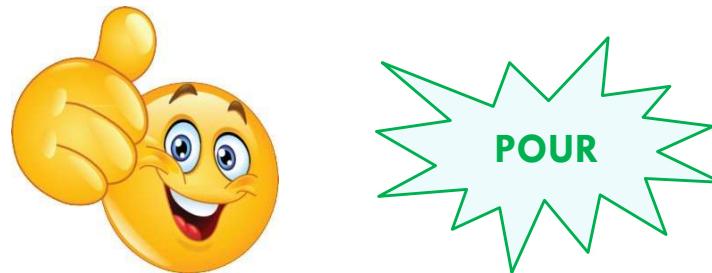
Définition et objectifs du STP

- 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: Css < 150 mg/L ; Céfémipe: 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)

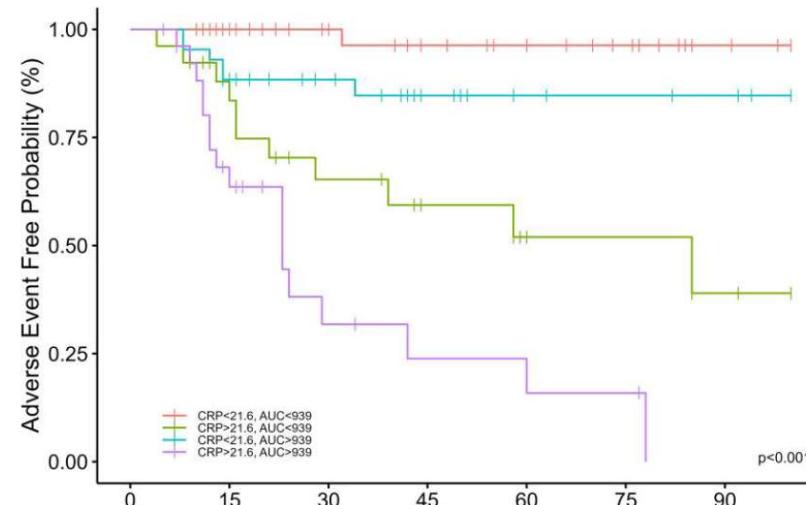
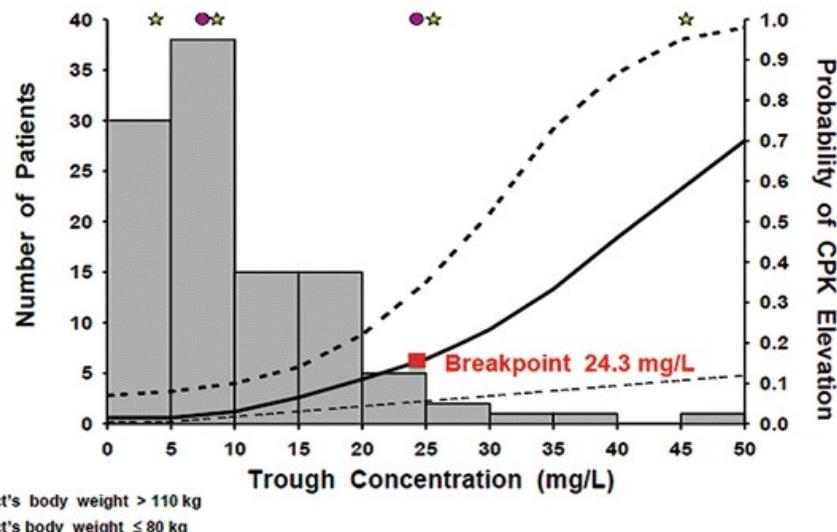
→ Individualiser la posologie

Antibiothérapie prolongée PO

→ Contrôler l'observance ?

Optimiser bénéfice et risque: STP de la daptomycine

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

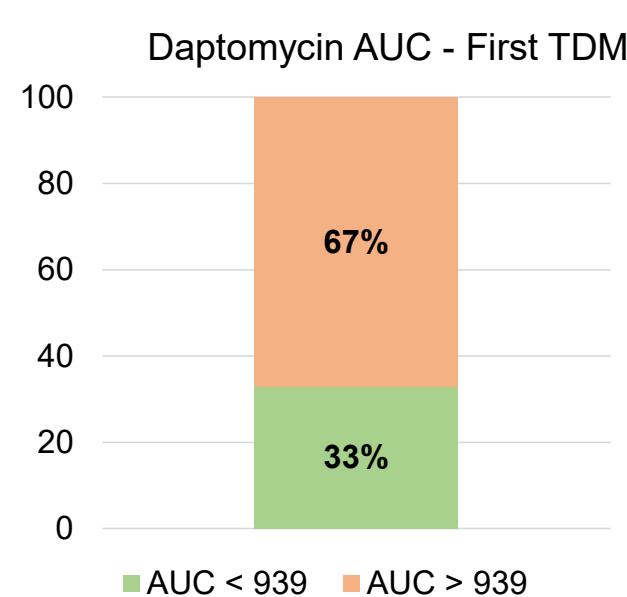
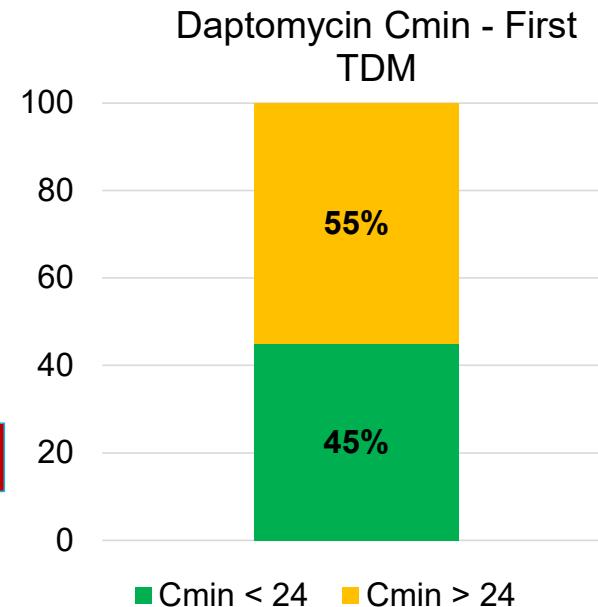


Bhavnani, CID
2010
Garreau CID
2023

Optimiser bénéfice et risque: STP de la daptomycine

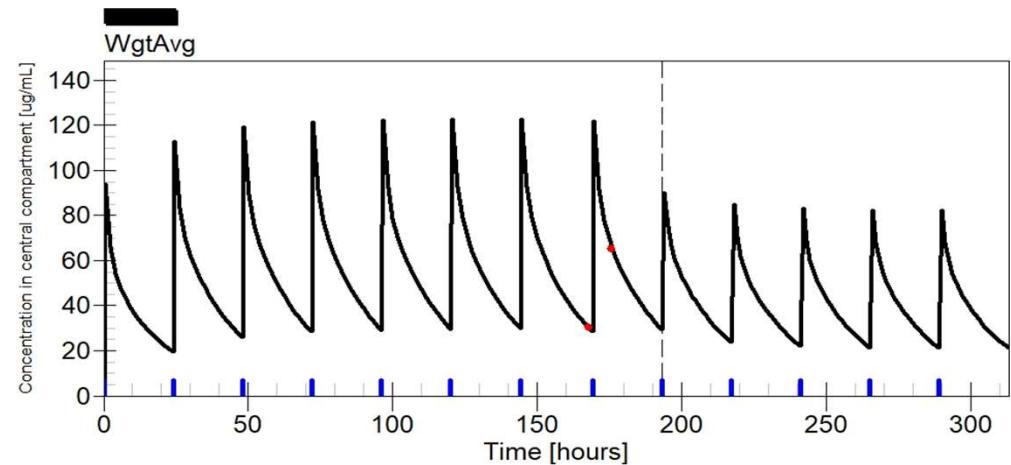
Statistiques dosages daptomycine CRIODC
Lyon (2020 – 2024, N = 106 patients)

	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%



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	28%
➡ Posologie	65% (-263 mg)
↗ Posologie	7% (+ 181 mg)



Avant adaptation

Dose : 500 mg/j
 C_{min} = 30,1 mg/L
 C_{max} = 122,9 mg/L
 AUC = 1342 mg.h/L

Après adaptation

Dose : 350 mg/j
 C_{min} = 21,2 mg/L
 C_{max} = 82,2 mg/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 lévofloxacine > 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

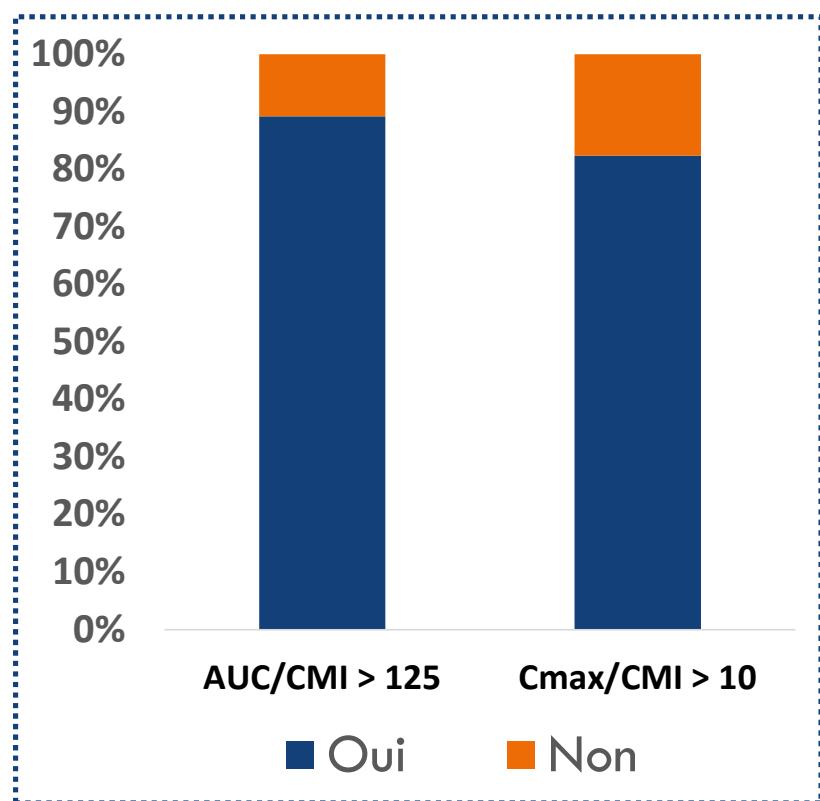


Cohorte CRIES Lyon 2021 - 2025

- 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 (1er dosage)



STP des fluoroquinolones dans les IOA : nouveaux outils

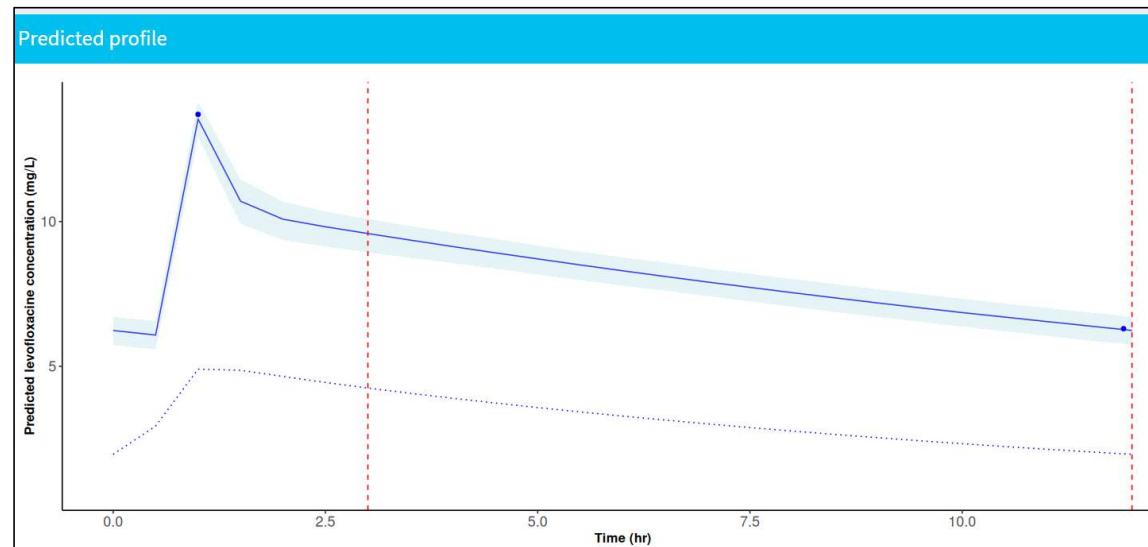
Clinical Pharmacology & Therapeutics

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 Mechaï, Kamélia Doukhi, Vincent Jullien, Emmanuelle Comets, Julie Bertrand

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

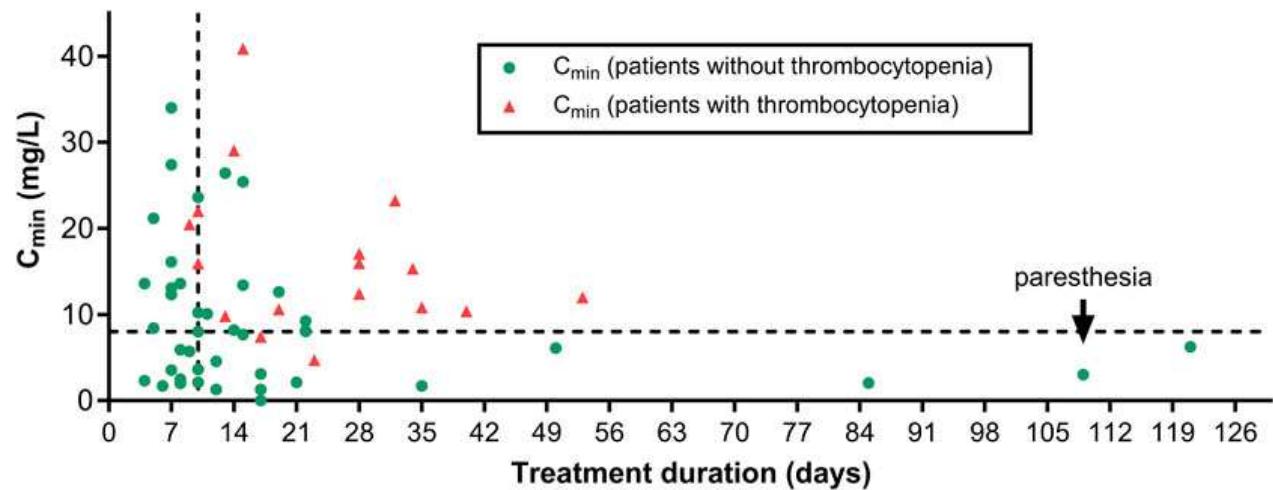


196.98 [185.19 ; 208.9]

The predicted AUC_{24h} of levofloxacin in mg*h/L

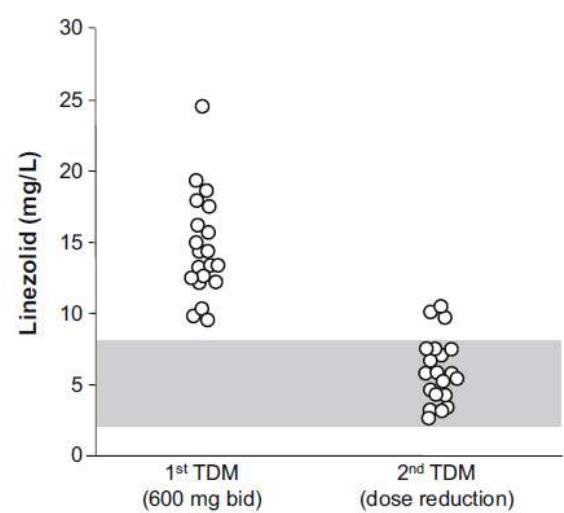
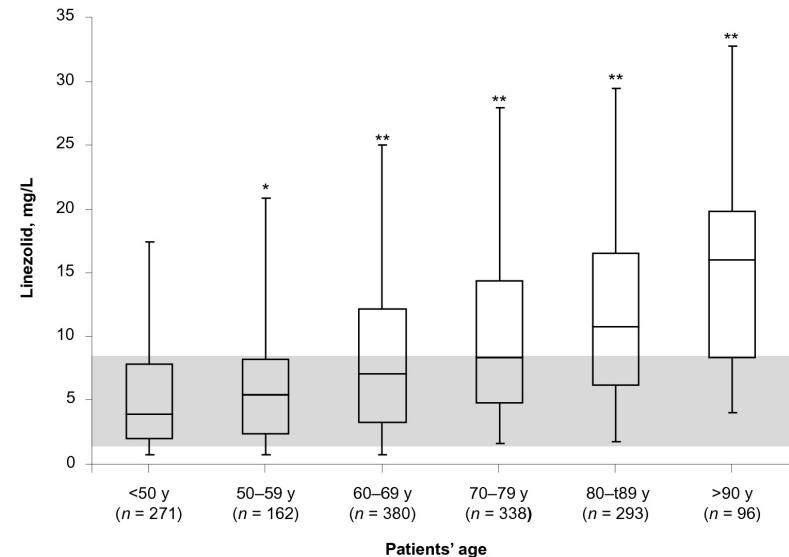
Values are mean of the conditional distribution [95% confidence interval]

Optimiser la tolérance : linézolide



Variable	Multivariate analysis Adjusted OR [95% CI]
Treatment ≥ 10 days	13.985 [1.596–122.582]
$C_{\min} > 8$ 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

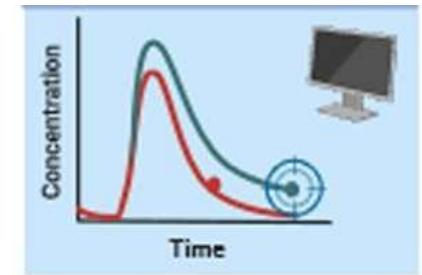
- Traitement suppressif par BL parfois nécessaire dans les IOA à Gram -
- Risques et contraintes au long cours : voie veineuse, injections quotidiennes



Approche proposée au CRIOAc de Lyon

• Voie sous-cutanée

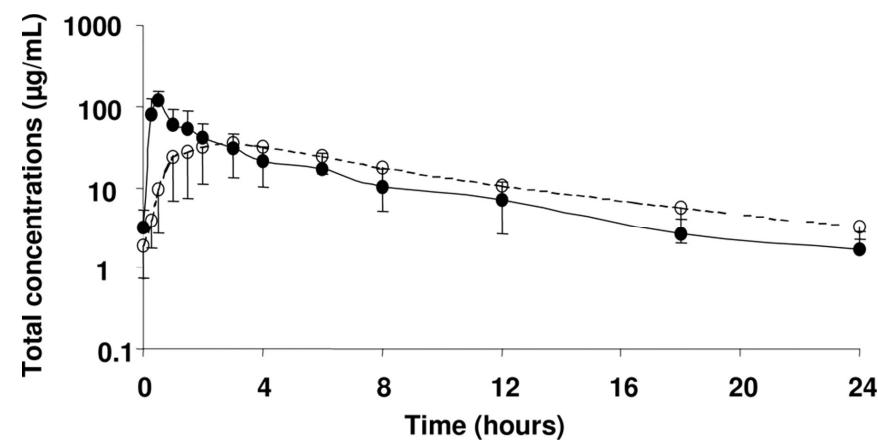
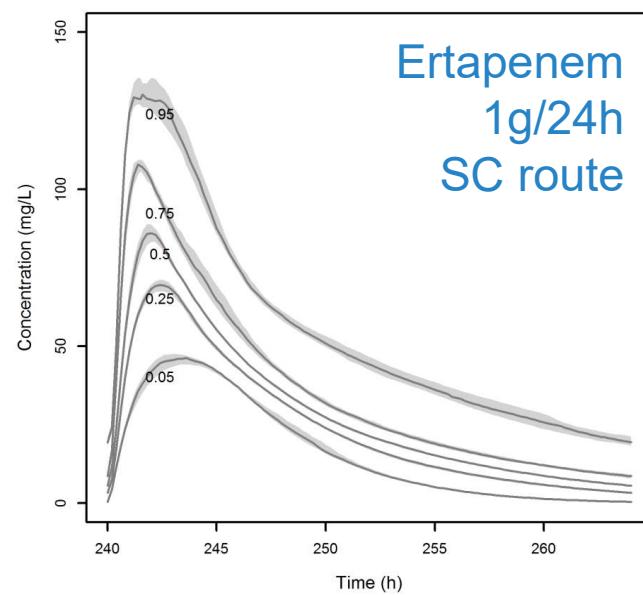
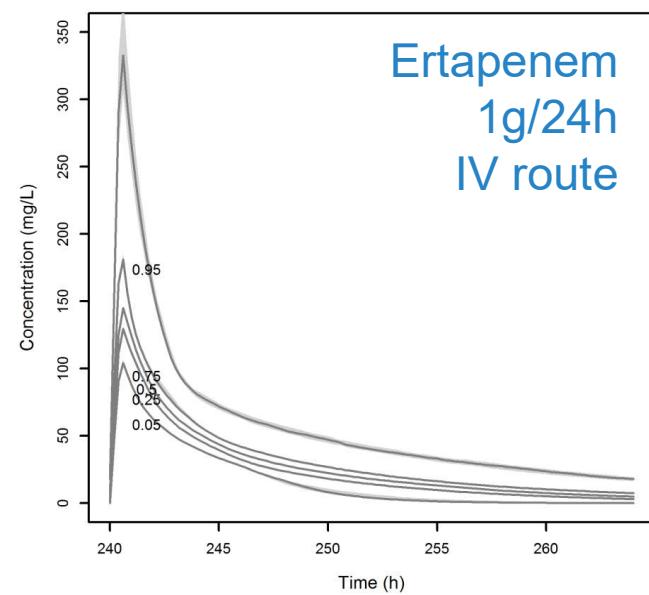
- Pour éviter le maintien de la voie veineuse
- Pour améliorer le confort
- Pour prolonger l'action de l'antibiotique



• 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

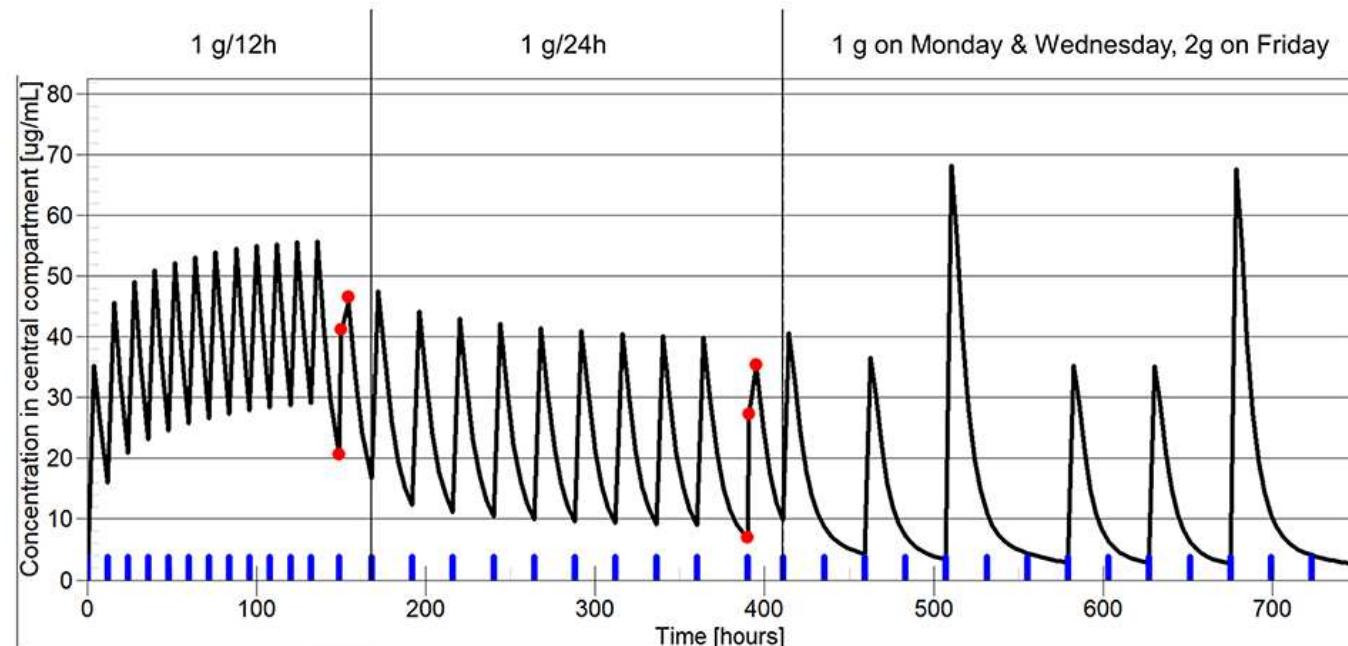
Individualiser les posologies: exemple des bêta-lactamines en suppressif

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 Pouderoux^{4,5}, Evelyne Braun^{4,5}, Frédéric Laurent^{2,4,7,8}, Marie-Claude Gagnieu⁹, Sabine Cohen⁹, Jérôme Guittot^{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}



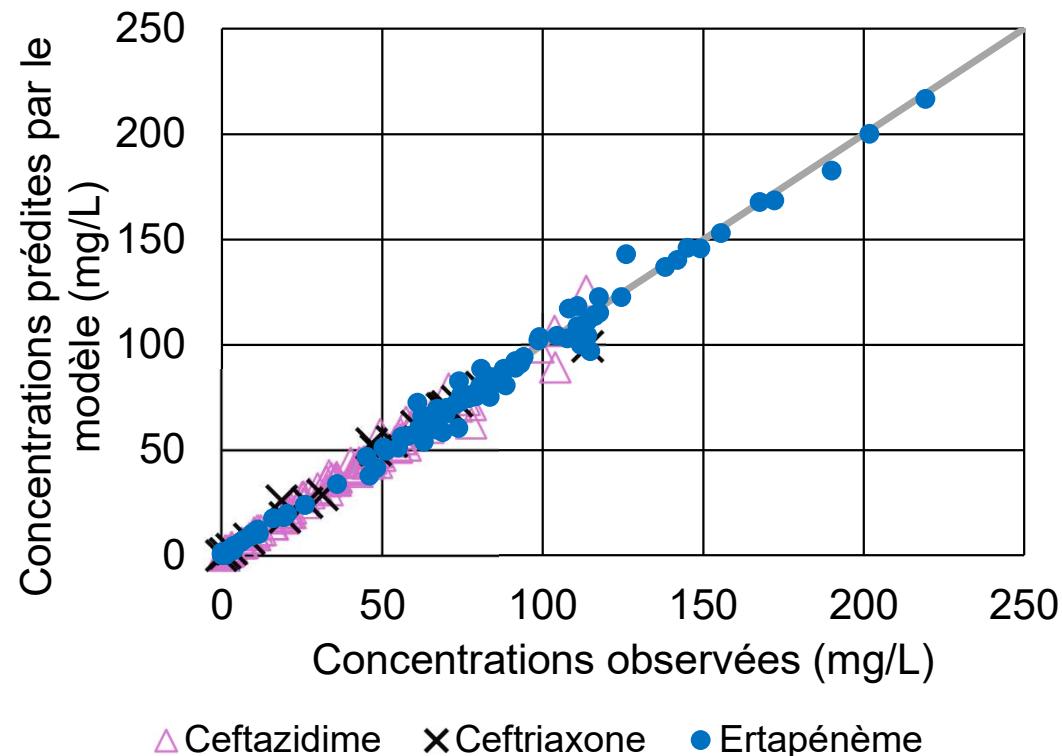
Goutelle, Frontiers in Medicine 2021; Ferry, Frontiers in Medicine, 2020

Individualiser les posologies: exemple des bêta-lactamines en suppressif



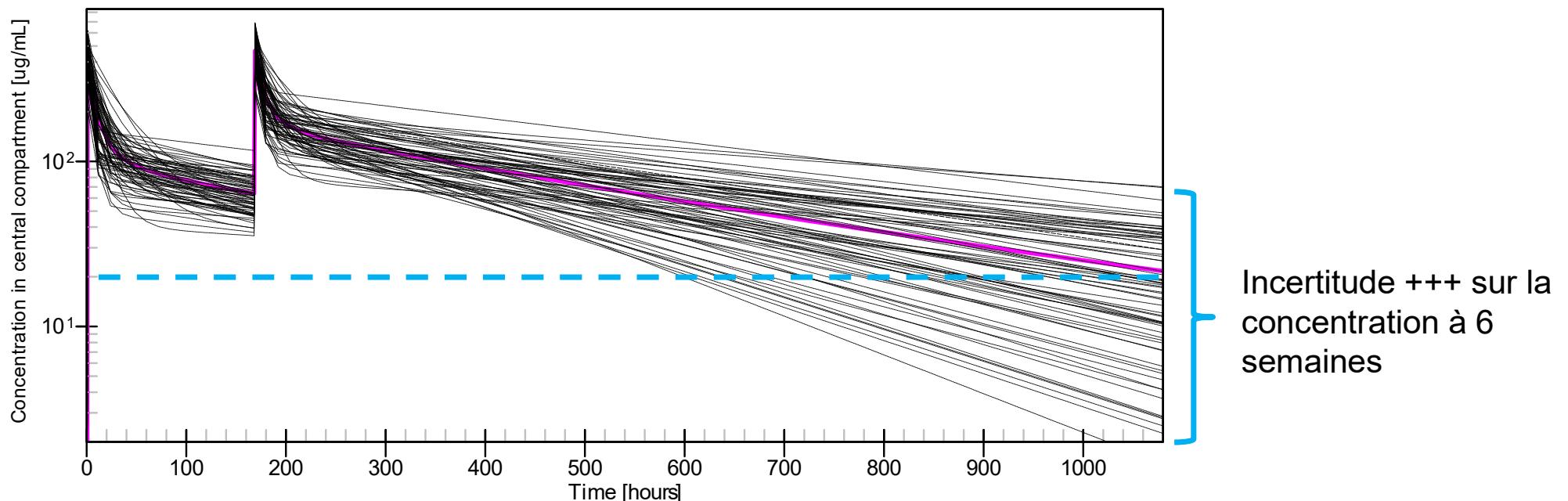
Cohorte CRIOAc Lyon 2017 - 2024

- 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

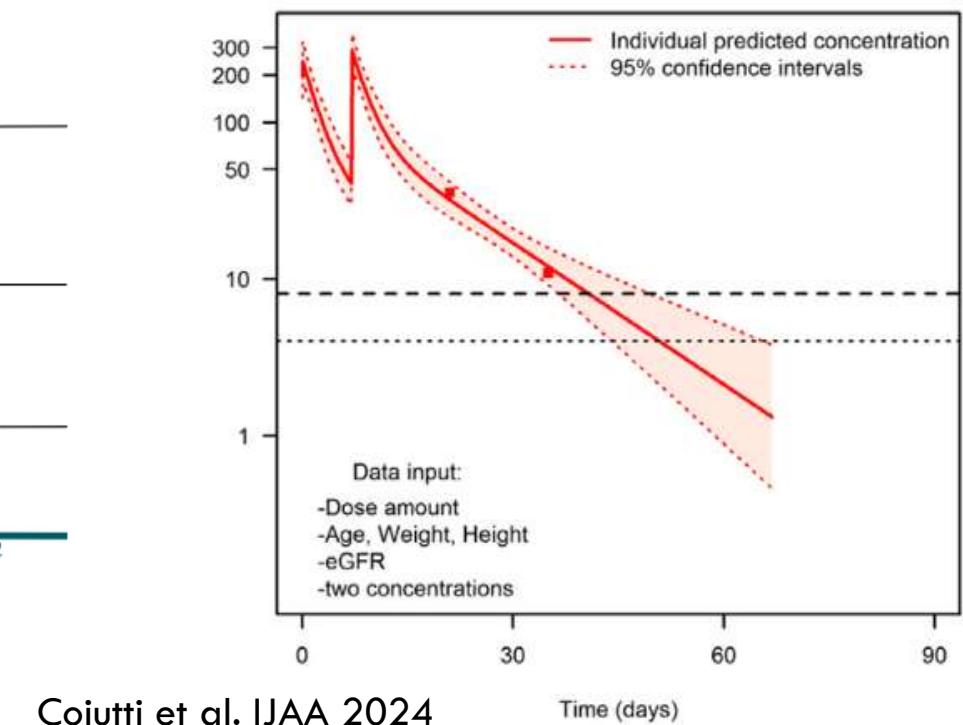


Individualiser les posologies: exemple de la dalbavancine

- 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 CRIODC de Lyon

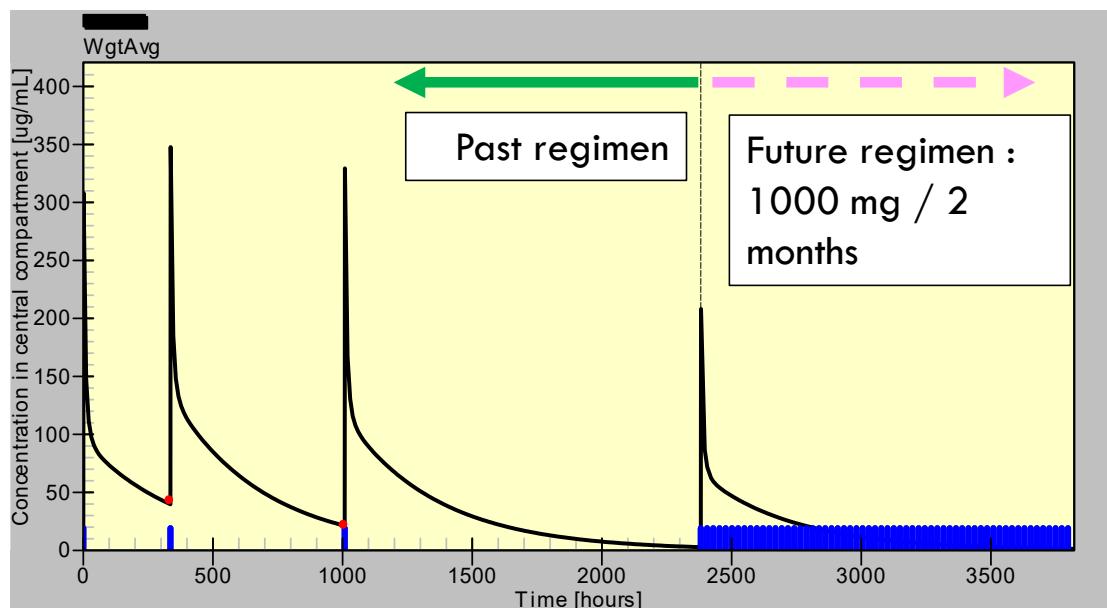
- Dose initiale standard : 1500 mg J1 + J8 (ou J15)
- Dosage dès J8 : résiduel +/- pic
- Modélisation et adaptation PK/PD possible dès la 3^{ème} dose
- Espacement progressif ensuite selon dosage et modélisation

Télé-expertise disponible

Télé-expertise : adaptation posologique
de la **dalbavancine** via MonSisRa /
Easily
Utiliser [**CE LIEN**](#) ou le QR code



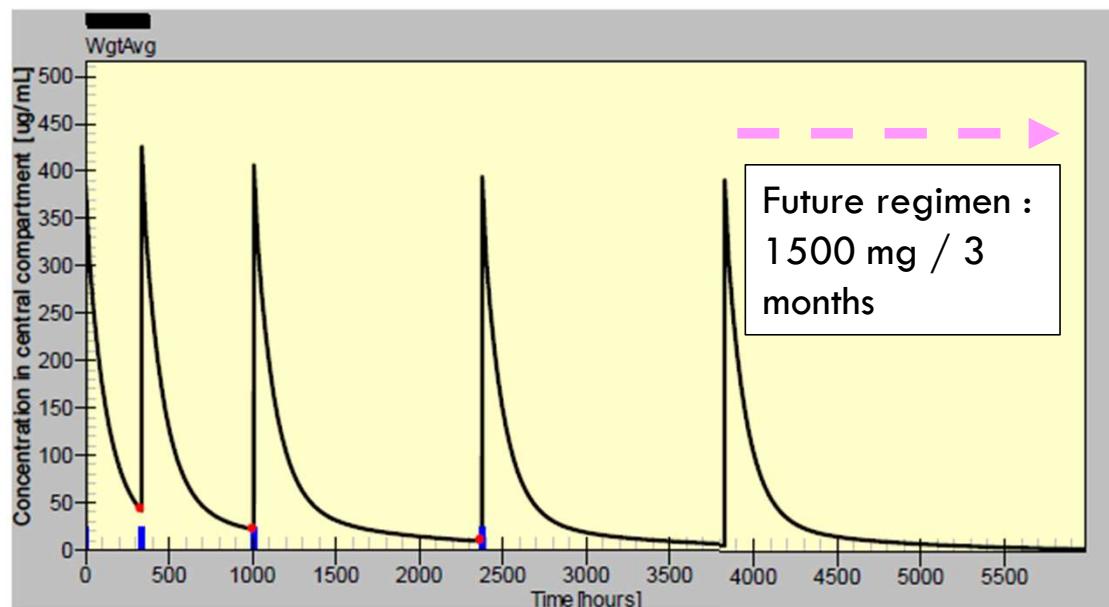
Individualiser les posologies: exemple de la dalbavancine



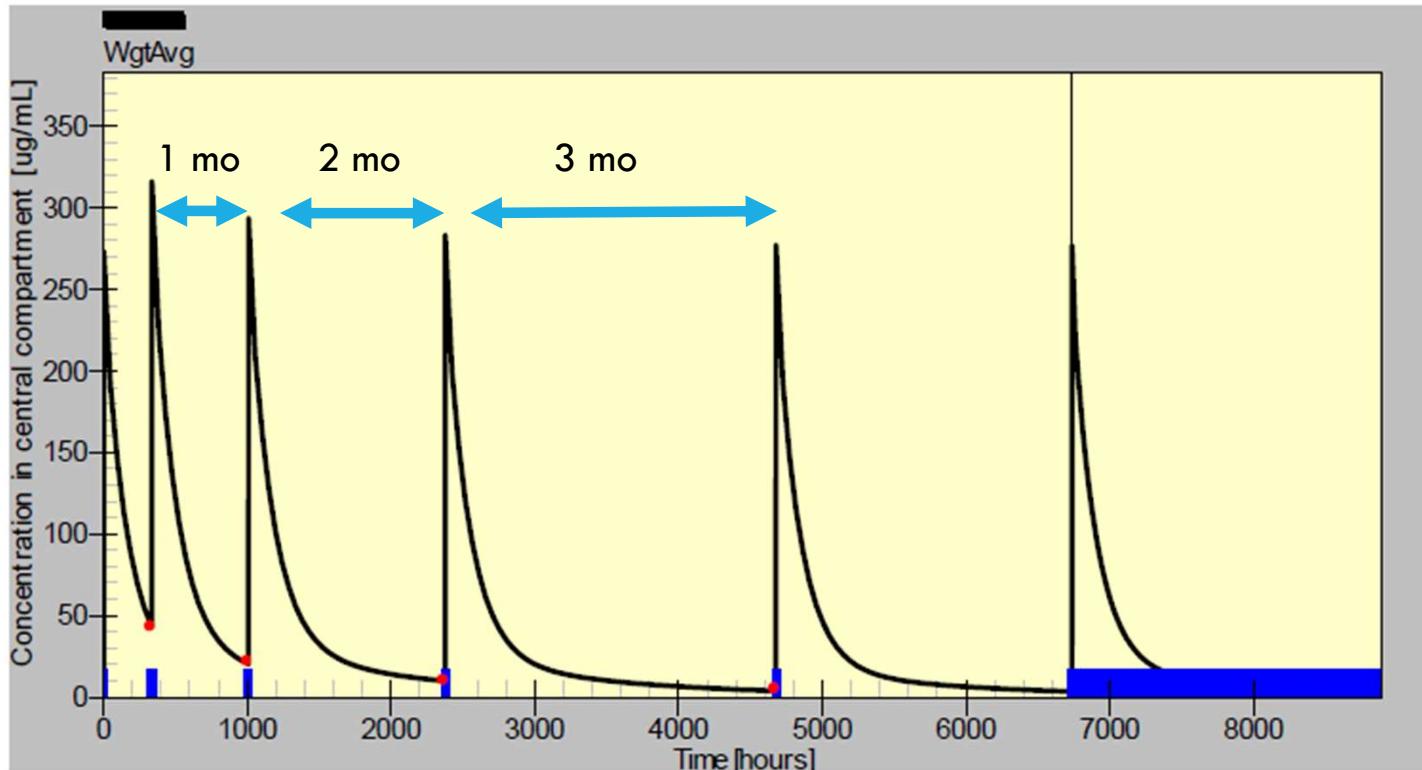
- H 70 ans, 75 kg, $CL_{CR} = 75 \text{ ml/min}$
- Infection PTH à SARM (CMI = 0.03)
- Switch tédizolide => dalba suite intolérance
- Dose de charge : 1500 mg J1 & J8

	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 aigues / post-opératoire

- Pour éviter sous- et surdosage
- ATB à marge étroite: glycopeptides, céfèpime, 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

