

# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

M1 Sciences et Santé - Pharmacologie  
clinique

Dr Sébastien Lalanne

Service de pharmacologie clinique, laboratoire de pharmacologie  
CHU de Nantes

# Objectifs pédagogiques

---

- Généralités
- Définir le **suivi thérapeutique pharmacologique** (STP/TDM) des médicaments
- Citer les éléments nécessaires pour qu'un médicament soit **éligible** au STP
- Applications pratiques (Quand recourir au STP ? Niveau de preuve : cas du STP des antifongiques azolés)

---

## Comment participer ?



 [Copier le lien de participation](#)



1 Allez sur [wooclap.com](https://wooclap.com)

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement  
**RTZTTB**

Parmi les spécialistes suivants, lequel n'a presque jamais recours à des médicaments nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ?

- 1** néphrologue
- 2** psychiatre
- 3** ORL
- 4** infectiologue

Parmi les situations cliniques suivantes lesquelles peuvent avoir recours au STP ?

- 1** Patient épileptique sous carbamazépine
- 2** Patient sous vancomycine pour une infection de cathéter
- 3** Patient restant hypertendu sous IEC
- 4** Patient transplanté rénal sous tacrolimus
- 5** E. Patient avec rhinite allergique sous antihistaminique

# Le suivi thérapeutique pharmacologique

---

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique** ou STP = Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
  - **Dosage** des médicaments dans les **milieux biologiques** (sang le plus souvent, urines, LCR, selles ...)
  - Acte de biologie médicale
- Objectif: **Individualiser le traitement médicamenteux** pour maximiser l'effet thérapeutique :
  - Réduire la fréquence des **échecs thérapeutiques** dus à des sous-expositions
  - Réduire la fréquence et l'intensité des **effets indésirables** dus à des surexpositions
  - **Réduire les coûts des traitements** par l'utilisation de doses inutilement élevées
- En pratique, le STP consiste à :
  - **Réaliser les dosages** ⇔ mesurer les concentrations des mdts et/ou leurs métabolites dans les liquides biologiques, en utilisant des méthodes analytiques validées
  - **Interpréter la concentration** dans le contexte (patient, pathologie, milieu biologique, etc ..)
  - **Communiquer les résultats au clinicien** et l'aider dans la prise de décision concernant l'adaptation éventuelle du traitement médicamenteux

# Le suivi thérapeutique pharmacologique

---

- Arguments requis pour qu'un médicament soit éligible au STP :
  - Existence d'une **relation concentration-effet**
  - **Relation concentration-effet** plus informative que la relation dose-effet et **marge thérapeutique étroite**
  - Forte **variabilité interindividuelle** de la **relation dose-concentration**
  - Décalage temporel entre concentration et effets
  - Effet clinique difficile à apprécier et absence de **biomarqueur**
  - Risque d'**interactions pharmacocinétiques** entraînant des variations de concentrations

Existence d'une relation entre concentration et effet (efficacité ou toxicité)

Relation concentration-effet + marge thérapeutique étroite

Importante variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration

Décalage temporel entre concentration et effet

Effet clinique difficile à apprécier et absence de biomarqueur

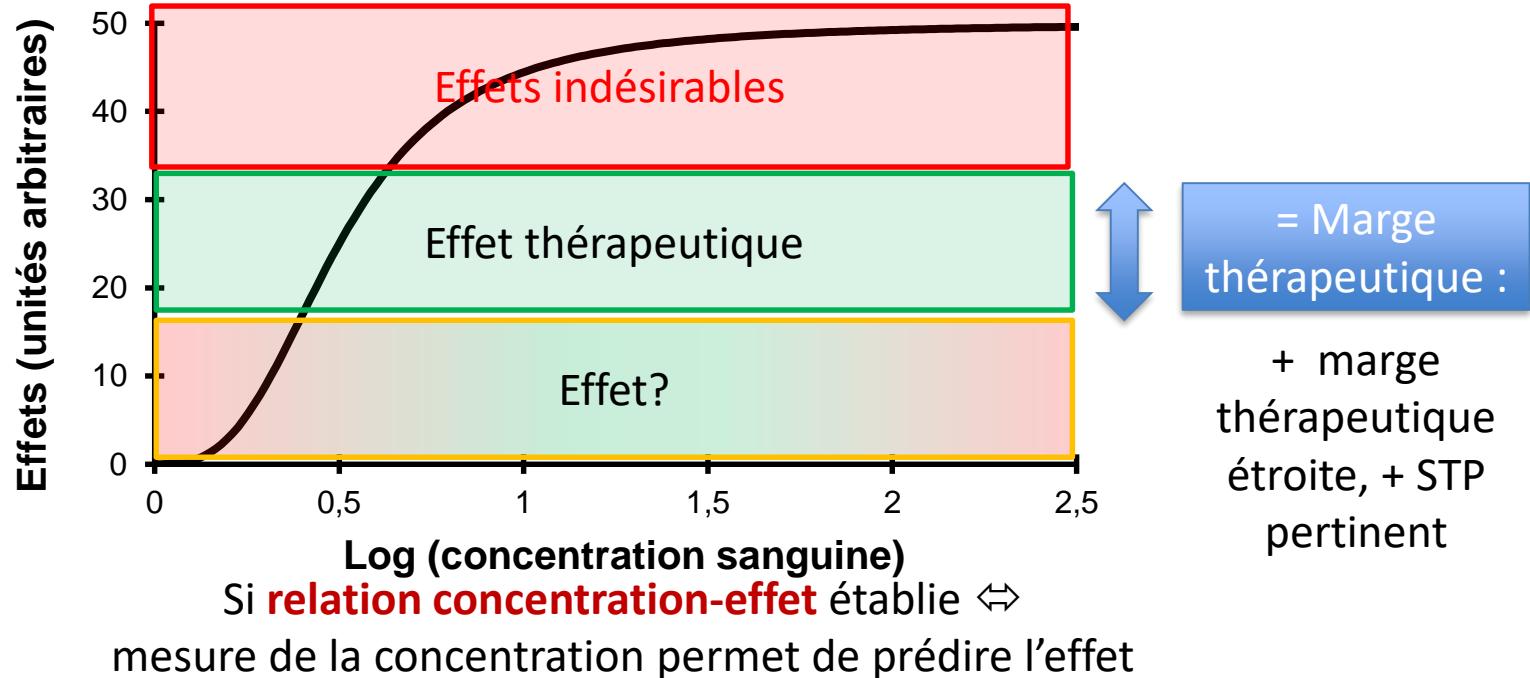
Risque d'interactions pharmacocinétiques + existence de méthodes de dosage

# Relation concentration-effet + marge thérapeutique étroite

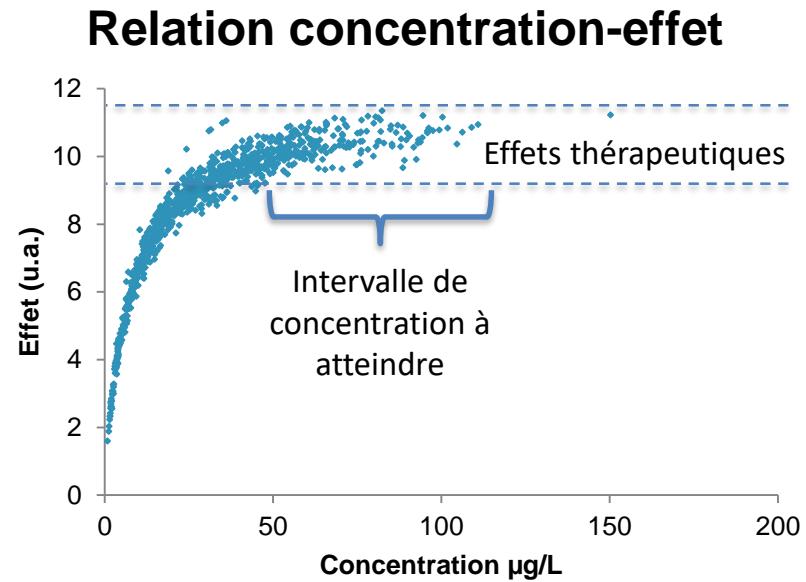
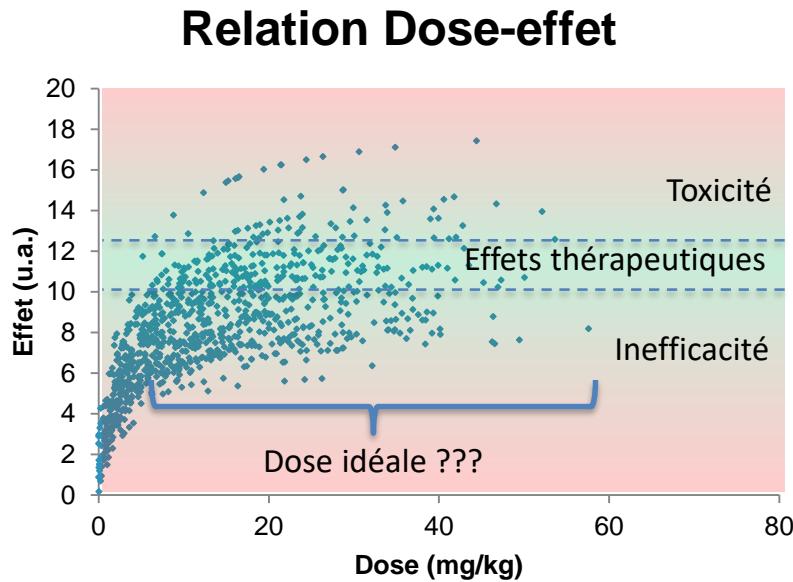
dose

concentration

effet

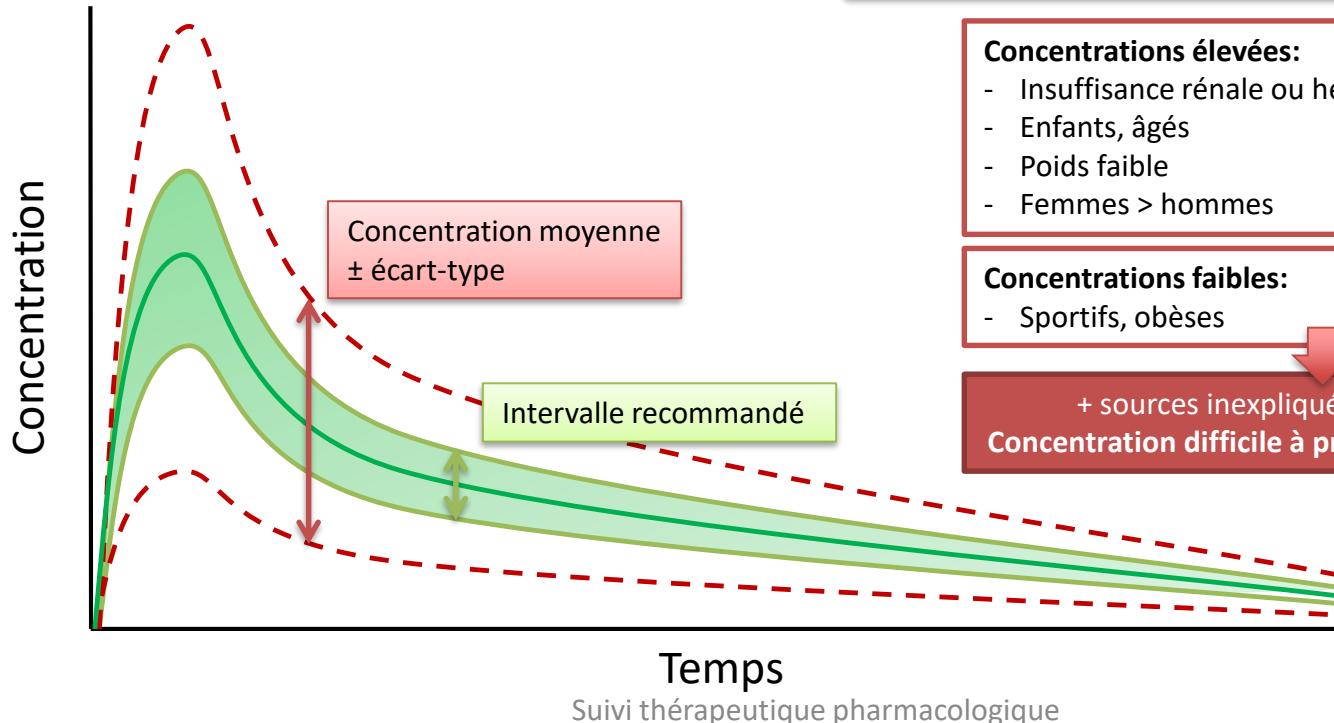


# Absence de relation dose-effet



Effet difficile à prévoir à partir de la dose ⇔  
**mesure de la concentration plus informative**

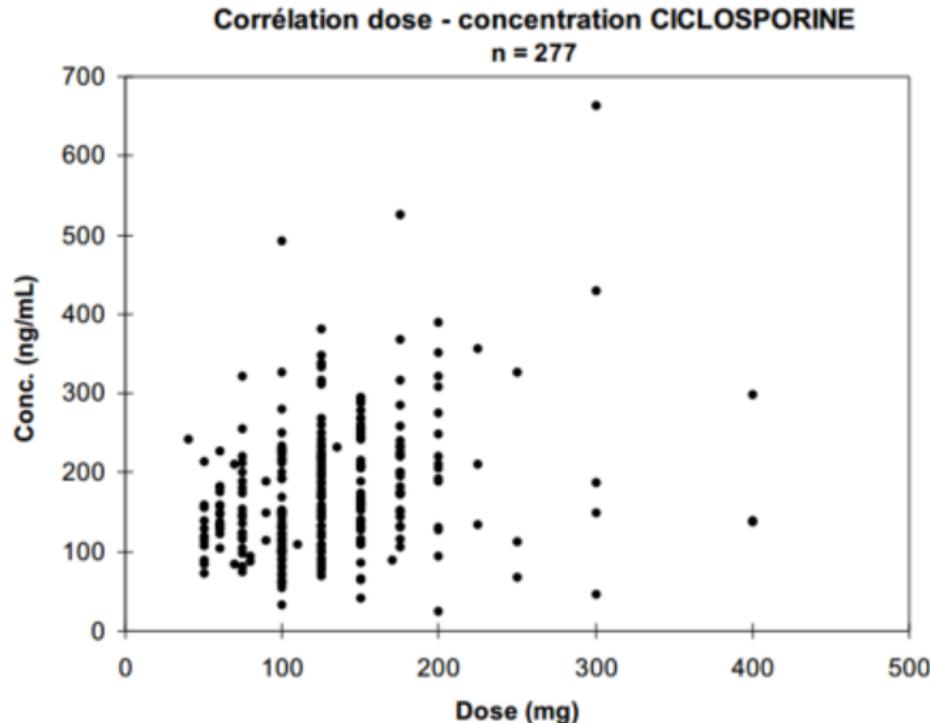
# Variabilité PK inter-individuelle



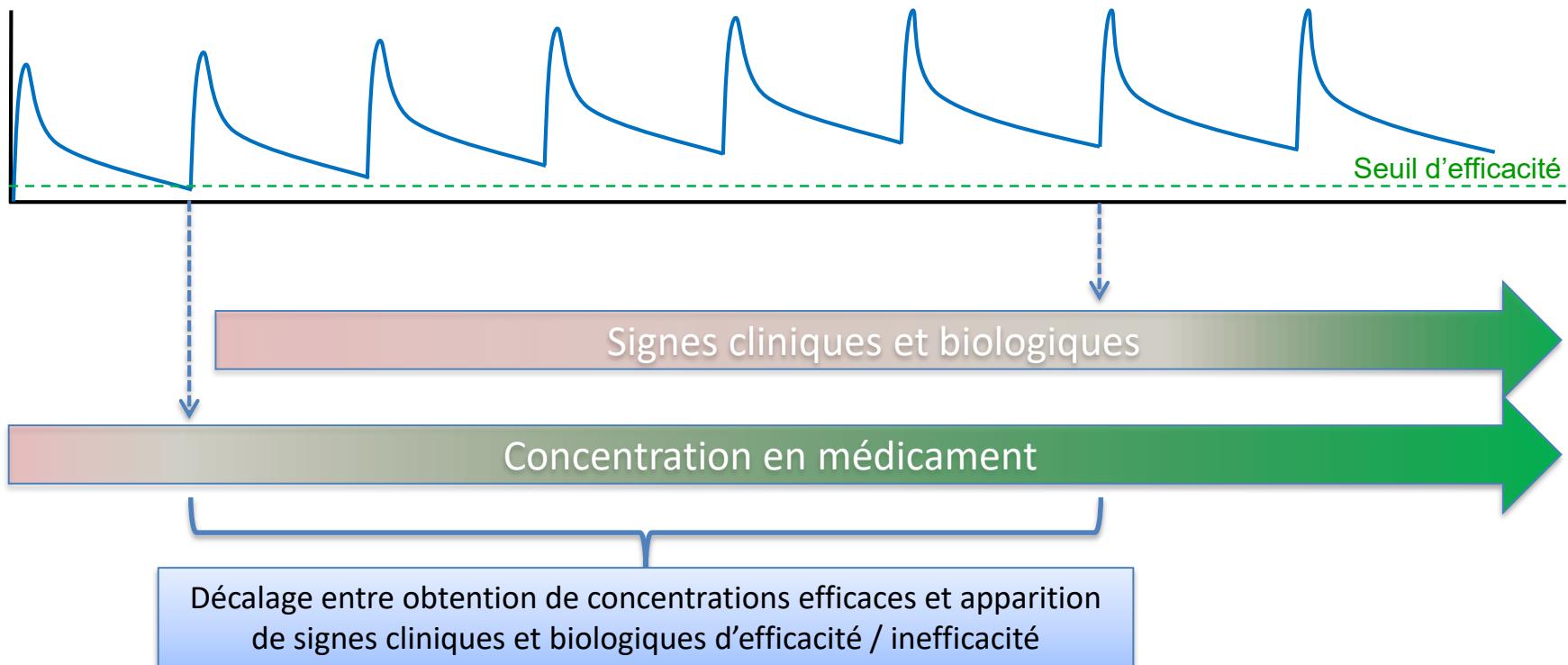
Administration d'une dose « standard »: obtention de concentrations très variables entre les individus

# La variabilité PK interindividuelle en pratique

---



# Décalage temporel concentration-effet



# Absence de biomarqueur/difficulté d'évaluation clinique

---

- **Biomarqueur** : paramètre biologique mesurable lié à un processus physiologique ou pathologique (ex : TA, FC, Hb, PNN, CRP, créatinine, SaO<sub>2</sub>, pH, ...)
  - Peut permettre le suivi de l'efficacité d'un traitement
  - Si biomarqueur disponible, suivi du traitement se fait par le suivi du biomarqueur
- Problèmes posés par les biomarqueurs :
  - **Fiabilité** : problèmes de sensibilité/spécificité des marqueurs
  - **Disponibilité** : parfois, pas de marqueur connu ou difficile à mettre en évidence
- Évaluation clinique de l'effet du traitement :
  - Pas toujours disponible : pathologies évoluant à bas bruit, phénomènes de compensation
  - Parfois décalage temporel entre début du traitement et amélioration des signes cliniques

Intérêt du STP: Si concentration prédictive de l'efficacité du traitement  $\Leftrightarrow$  **suivi des concentrations plus informatif en l'absence de marqueur clinique et/ou biologique**

# Risque d'interaction pharmacocinétique

---

- **Interactions pharmacocinétiques** peuvent intervenir à tous les niveaux du système ADME
- Sont susceptibles de modifier les concentrations et donc **l'efficacité** ou la **tolérance**
  - Réduction de l'absorption (complexations, induction des pompes d'efflux ...)
  - Augmentation de l'absorption (modifications du pH, inhibition de l'efflux ...)
  - Interactions métaboliques (**inductions/inhibitions enzymatiques**) modifiant la clairance
- **Interactions enzymatiques** fréquentes, nombreux médicaments responsables
  - Inhibiteurs : antifongiques azolés, amiodarone, oméprazole, macrolides, ...
  - Inducteurs : rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis...
- Egalement des xénobiotiques et aliments divers
  - Fumée de **cigarette** : inducteur des CYP1A1, 1A2, 2E1
  - Jus de **pamplemousse** : inhibiteur du CYP3A4
  - **Ethanol** : inhibiteur CYP3A4 en aigu, inducteur en chronique
  - Choux, brocolis : inducteurs CYP1A2

Intérêt du STP: détecter les interactions lorsqu'elles sont soupçonnées, les anticiper lorsqu'elles sont attendues

# Focus sur le STP des antifongiques : niveau de preuve du STP du voriconazole

*Intensive Care Med.*, 2020; 46(6): 1127–1153.

Published online 2020 May 7. doi: [10.1007/s00134-020-06050-1](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1)

PMCID: PMC7223855

PMID: [32383061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383061/)

## Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper<sup>#</sup>

[Mohd H. Abdul-Aziz](#),<sup>1</sup> [Jan-Willem C. Alffenaar](#),<sup>2,3,4</sup> [Matteo Bassetti](#),<sup>5</sup> [Hendrik Bracht](#),<sup>6</sup> [George Dimopoulos](#),<sup>7</sup>

Voriconazole TDM recommendation by Panel: “YES”

$C_{\min}$  monitoring

$C_{\min}$ : 2–6 mg/L (prophylaxis or treatment)

One sample

30 min or just before the next dosing

Sampling should occur between 2 and 5 days of initiation of therapy

**relation concentration-effet**

Antifungal class	PK/PD index	Pre-clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Echinocandins	$AUC_{0-24}/MIC$	$fAUC_{0-24}/MIC$ : 10–20	$AUC_{0-24}/MIC > 3000^a$	No data
Fluconazole	$AUC_{0-24}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC$ : 25–44	$AUC_{0-24}/MIC \geq 55–100$	Unclear
Flucytosine	$fT_{>MIC}$	$\geq 20–45\% fT_{>MIC}$	No data	$C_{\max} > 100 \text{ mg/L}^b$
Isavuconazole	$AUC_{0-24}/MIC$	$fAUC_{0-24}/MIC$ : 25–50	No data	No data
Itraconazole	$AUC_{0-24}/MIC$	$C_{\max} > 6 \text{ mg/L}^c$	$C_{\min} \geq 0.25–0.5 \text{ mg/L}$ (Prop)	$C_{\text{ave}} \geq 17.1 \text{ mg/L}^d$
Posaconazole	$AUC_{0-24}/MIC$	$fAUC_{0-24}/MIC$ : 25–50	$C_{\min} > 0.5 \text{ (Prop)}$	No data
Voriconazole	$AUC_{0-24}/MIC$	$fAUC_{0-24}/MIC$ : 25–50	$C_{\min} > 1 \text{ mg/L (Tx)}$	$C_{\min} > 1 \text{ mg/L (Tx)}$
Voriconazole	$AUC_{0-24}/MIC$	$fAUC_{0-24}/MIC$ : 25–50	$C_{\min} \geq 1–2 \text{ mg/L}$	$C_{\min} \geq 4.5–6 \text{ mg/L}^e$

# Niveau de preuve de la relation concentration-effet

---

## The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial FREE

Wan Beom Park , Nak-Hyun Kim, Kye-Hyung Kim, Seung Hwan Lee, Won-Seok Nam, Seo Hyun Yoon, Kyoung-Ho Song, Pyoeng Gyun Choe, Nam Joong Kim, In-Jin Jang ... [Show more](#)

Author Notes

*Clinical Infectious Diseases*, Volume 55, Issue 8, 15 October 2012, Pages 1080–1087, <https://doi.org/10.1093/cid/cis599>

Published: 03 July 2012 Article history ▾

✉

**Table 4. Treatment Response in Therapeutic Drug Monitoring (TDM) vs Non-TDM Groups**

	TDM (n = 37)	Non-TDM (n = 34)	P Value
Treatment success	30 (81)	20 (59)	.04
Complete response	21 (57)	13 (38)	.12
Partial response	9 (24)	7 (21)	.71
Stable response	1 (3)	2 (6)	.60
Treatment failure	6 (16)	12 (35)	.07

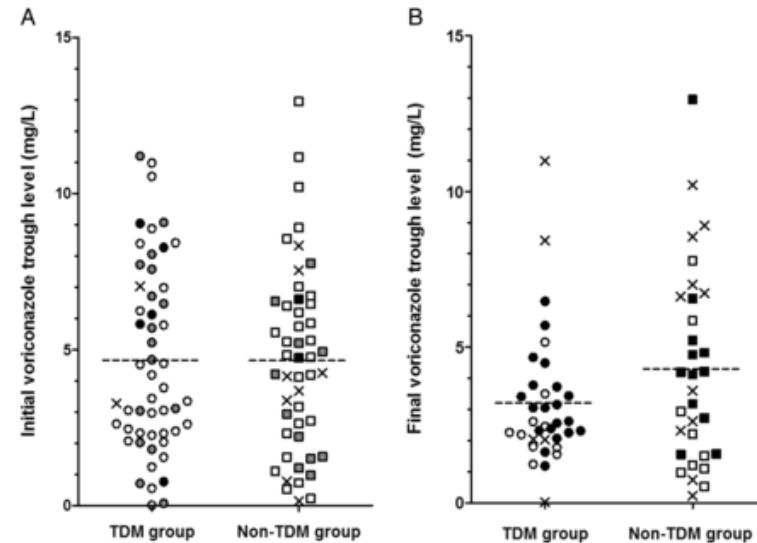
Abbreviation: TDM, therapeutic drug monitoring.

# Variabilité de la relation dose-concentration

Table 2. Voriconazole Use Between Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Non-TDM Groups

	TDM (n = 55)	Non-TDM (n = 53)	Total (N = 108)
Reason for voriconazole use			
First-line use	29 (53)	27 (51)	56 (52)
Failure of other antifungal agent	18 (33)	17 (32)	35 (32)
For oral administration	6 (11)	4 (8)	10 (9)
Intolerance to other antifungal agent	2 (4)	5 (9)	7 (7)
Administration route			
Intravenous followed by PO	28 (51)	27 (51)	55 (51)
Intravenous only	16 (29)	19 (36)	35 (32)
PO only	11 (20)	7 (13)	18 (17)
Loading dose, mg/kg/day			
11.3 ± 1.6	11.8 ± 0.9	11.5 ± 1.3	
Maintenance dose, mg/kg/day			
7.6 ± 0.7	7.8 ± 0.7	7.7 ± 0.7	
Initial voriconazole trough level, mg/L			
4.7 ± 3.0	4.7 ± 3.0	4.7 ± 3.0	
>5.5 mg/L	21 (40)	18 (37)	39 (38)
<1.0 mg/L	5 (9)	6 (12)	11 (11)
Duration of voriconazole use, days			
41 ± 31	37 ± 30	39 ± 30	

Data are the mean ± standard deviation or No. (%).



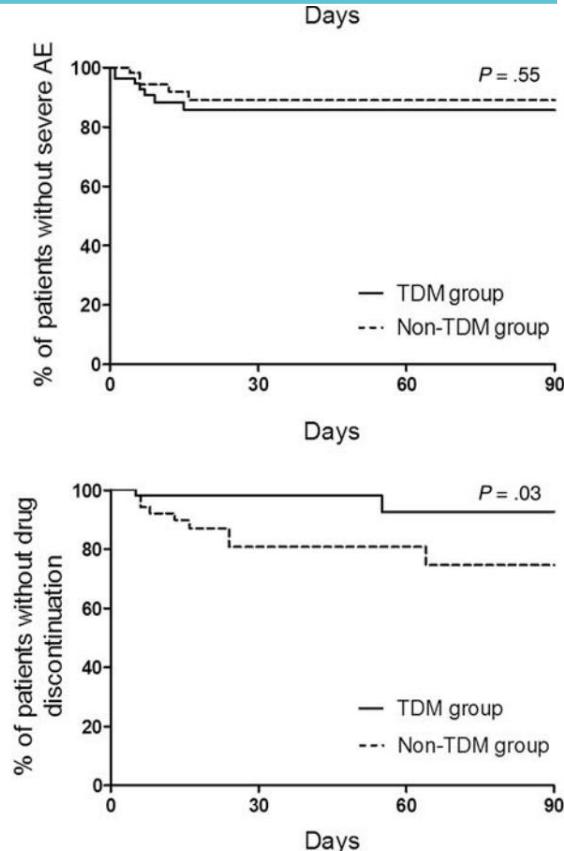
Variabilité de l'absorption et de l'élimination++

# Relation concentration-toxicité

VRC trough plasma concentration (mg/L)	Probability of response of IFI to VRC therapy	Probability of grade 3 neurotoxicity associated with VRC
0.5	72%	0%
1.0	82%	0%
<b>1.5</b>	<b>87%</b>	<b>0.3%</b>
2.0	89%	1%
4.0	93%	11%
<b>4.5</b>	<b>94%</b>	<b>15%</b>
5.0	95%	21%
5.5	95%	27%

Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics-Based Analysis of Adult Patients With Invasive Fungal Infections

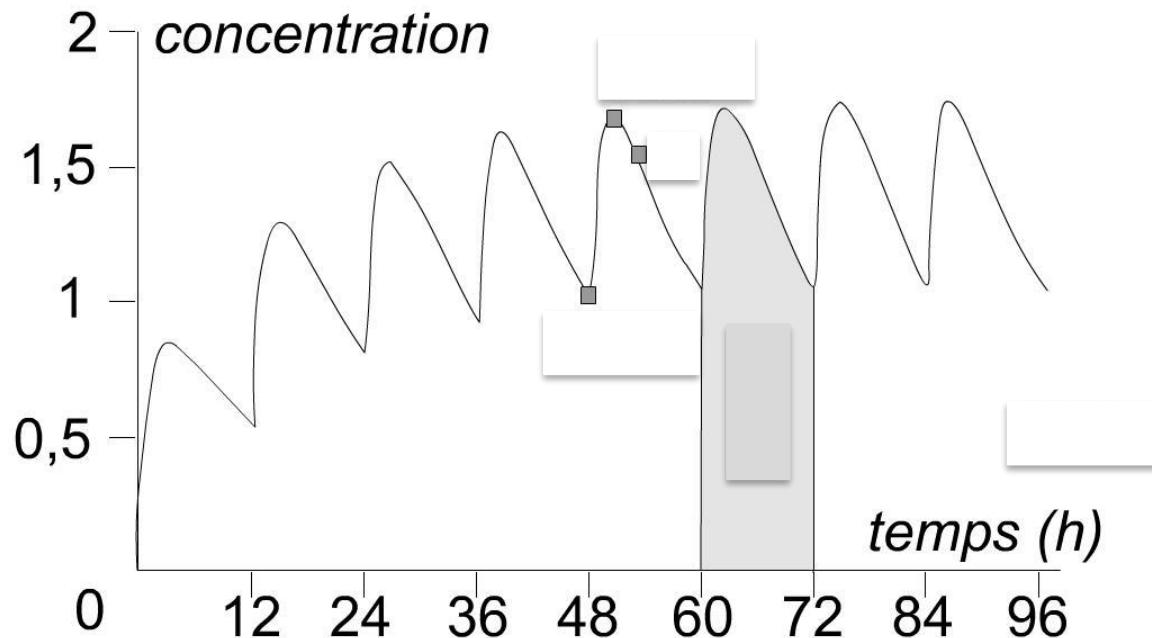
André Pascual,<sup>1,4</sup> Chantal Csajka,<sup>2,4,\*</sup> Thierry Bucin,<sup>2</sup> Saskia Bolay,<sup>3</sup> Jacques Bille,<sup>2</sup> Thierry Calandra,<sup>1</sup> and Oscar Murchison<sup>1</sup>



# Quand et comment recourir au STP ?

---

- **A priori**
  - Concentration **informative** sur l'efficacité/la toxicité du traitement
  - **Modification** de traitement: changement de **posologie**, ajout/retrait de médicament à risque **d'interaction**
  - Modification des capacités d'élimination: **insuffisance rénale, hépatique**
  - Caractéristique inhabituelle source de **variabilité pharmacocinétique**: grossesse, âge extrême, obésité, réanimation...
- **A posteriori**
  - Explication d'une **inefficacité** ou d'une **toxicité**
  - Suivi de **l'observance** du patient ou d'interactions **inattendues** (auto-médication)
- **Quand** mesurer ?
  - Administrations discontinues: **résiduelle** (= Cmin ou vallée), **juste avant l'administration suivante** si résiduelle corrélée à l'ASC et donc à l'efficacité
  - Administration IV continue: n'importe quand ( $C_{eq}$  ne change pas à l'équilibre)
  - Parfois: au pic (Cmax) ou à plusieurs temps (calcul d'ASC si mal corrélée à la résiduelle)
  - Dans tous les cas: **à l'équilibre +++ sinon risque d'interprétation erronée**



Suivi thérapeutique pharmacologique

# Classes de médicaments faisant l'objet d'un STP

Classes	Exemples fréquents
Immunosuppresseurs	Tacrolimus, ciclosporine, MPA
Anti-infectieux : antibiotiques, antiviraux, antirétroviraux, antifongiques	Ganciclovir, INI, IP, INTI Azolés
Antiépileptiques	Acide valproïque, phénytoïne, lamotrigine
Anticancéreux	Methotrexate, 5-FU
Psychotropes	Clozapine
Anticorps monoclonaux	Infliximab
Cardiotropes	Digoxine, flécaïdine

# Rôle du biologiste

---

- **Interprétation** du résultat rendu
- **Conseil** d'adaptation de la dose, modification des modalités d'administration, durée de suspension du traitement et dose à administrer à la reprise
- **Fréquence** de réalisation du STP
- **Gestion** des interactions PK

# Conclusion

---

- Le STP : un outil de médecine personnalisé au service du patient
- Médicaments éligibles au STP : raisonner en *exposition* et non plus en dose
- A pratiquer avant de considérer qu'un patient est résistant à un traitement
- Réflexe de se questionner sur l'exposition au traitement en cas d'échec ou de doute sur la toxicité

# Le STP des antibiotiques

---

- Objectifs & enjeux
- PK/PD des antibiotiques
- Principales classes d'ATB bénéficiant d'un STP
- Cas pratiques

« Bonjour, j'ai un patient avec une infection sur PTH à P. aeruginosa, je veux le traiter par ciprofloxacine. Il pèse 152 kg, il a une gastrectomie. Quelle dose je lui donne? »

« Salut, j'ai un patient sous linezolide, il a fait une acidose lactique et je me demandais si c'était pas à cause de son antibio. T'en penses quoi ? »

« J'ai un patient transplanté hépatique sur tacrolimus à qui je veux donner de la rifampicine, comment on adapte ? »

Mon patient sous cefepime présente un retard de réveil à la levée de sédation. Il faut le doser ?

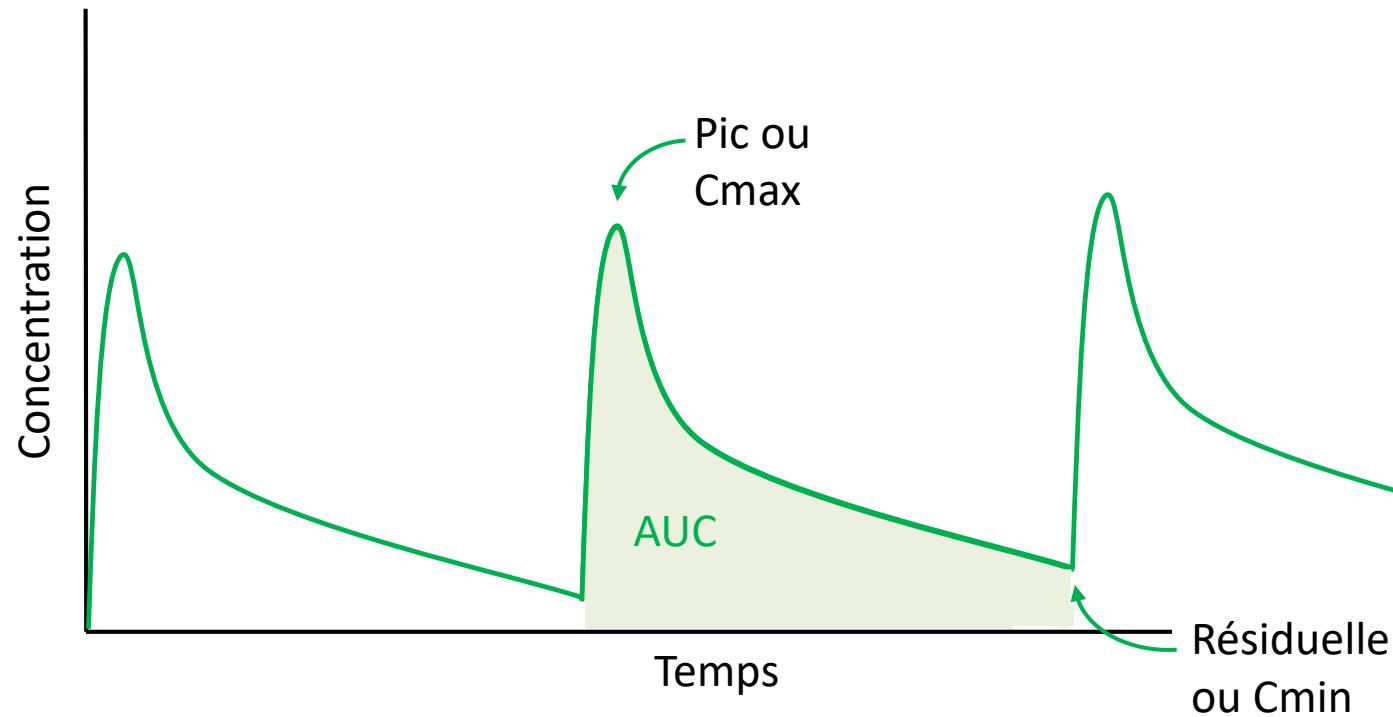
# Le STP des antibiotiques

---

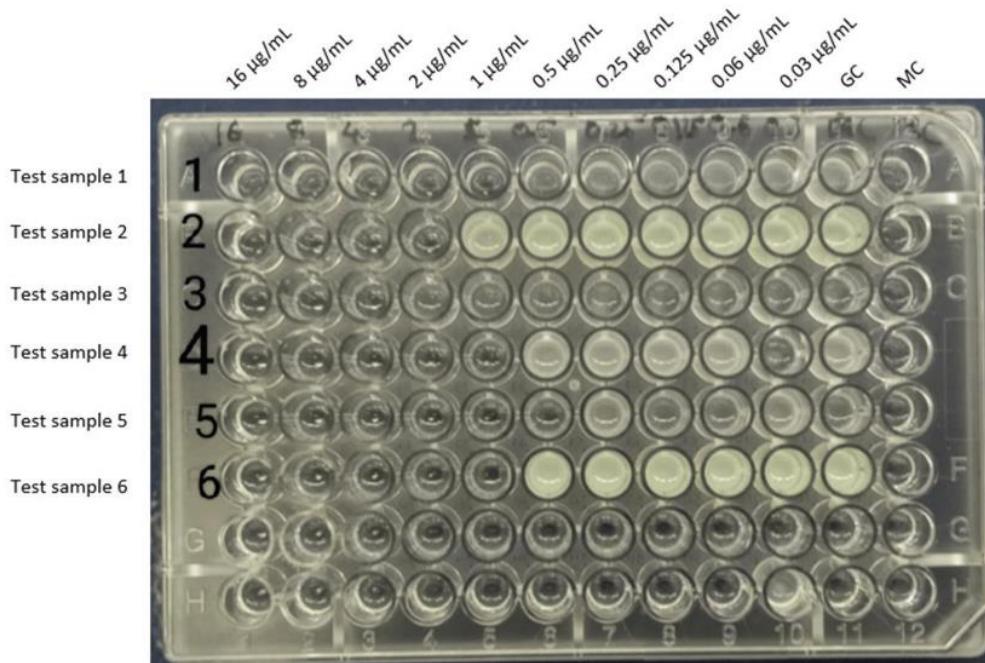
- Approche de **médecine personnalisée** : infections complexes/critiques
- Objectif **d'efficacité** : 48 premières heures cruciales, éviter une sous exposition – prévenir l'émergence de **résistances bactériennes**
- Objectif de **minimiser la toxicité** iatrogène
- Pratique très « hospitalière »

# Rappels Pharmacocinétiques

---

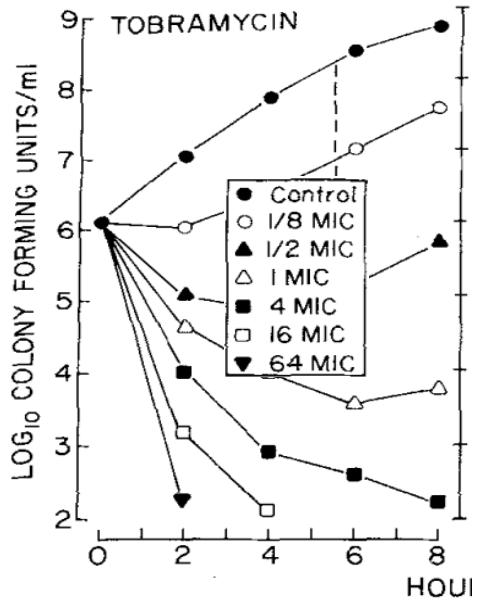


# Pharmacodynamie des antibiotiques : la CMI

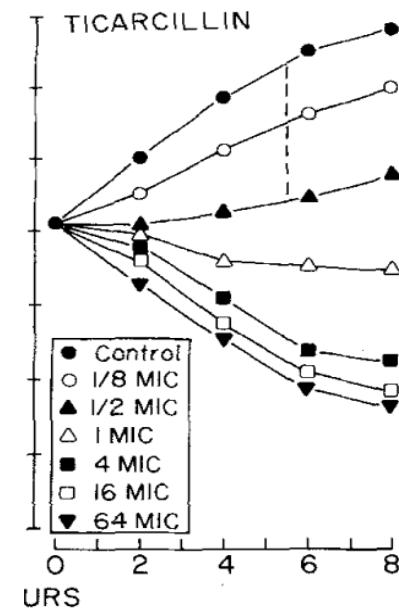


**FIGURE 1: Colistin broth microdilution (BMD) method**

# Indices PK/PD des antibiotiques



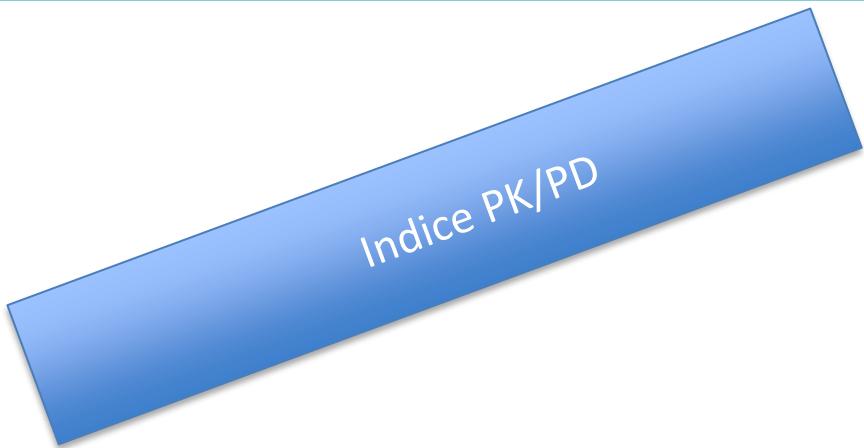
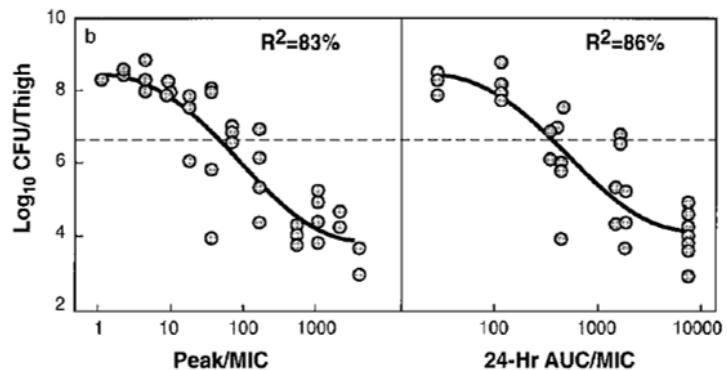
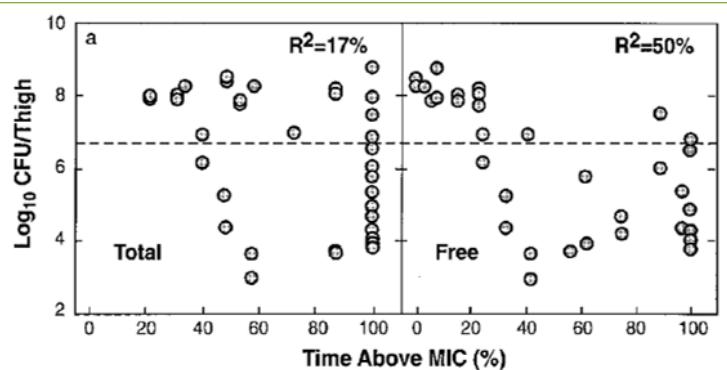
concentration-dépendant



temps-dépendant



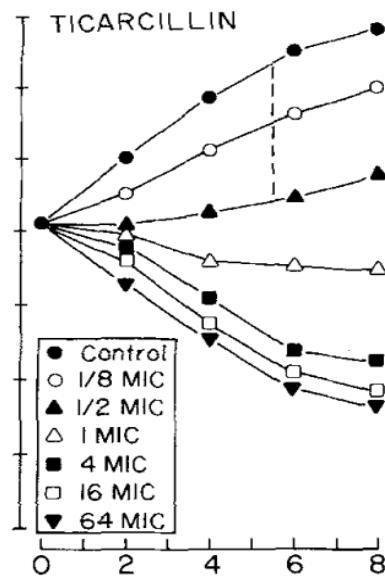
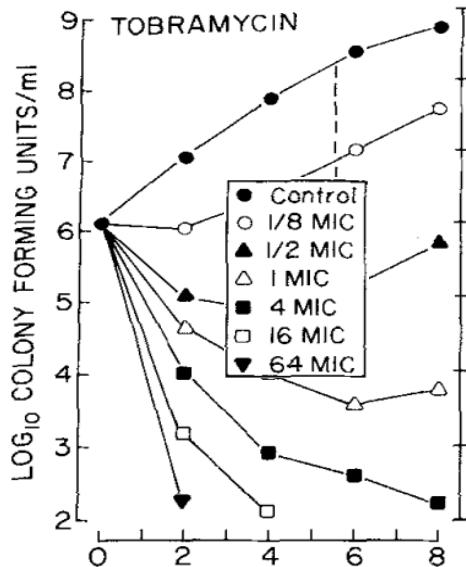
# PK/PD des antibiotiques (2)



Concentration-dépendant

AUC-dépendant

# PK/PD des antibiotiques (3)



exposition-dépendant →  $AUC$

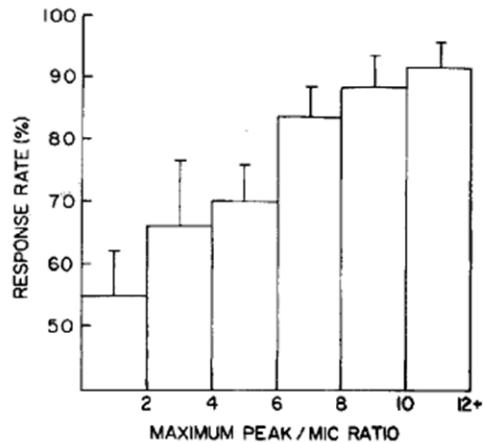
Fluoroquinolones, linézolide, glycopeptides

exposition-dépendant →  $AUC$

Fluoroquinolones, linézolide, glycopeptides

# Les aminosides (1)

## Relation concentration-efficacité



Maximal peak/ MIC ( $\mu$ g/ml)	Relative odds	95% confidence interval
<2	1.00	
2 to <4	1.63	.84, 3.16
4 to <6	1.83	1.09, 3.03
6 to <8	4.35	2.53, 7.46
8 to <10	6.49	3.56, 11.82
$\geq 10$	8.41	4.62, 15.33

Objectif PK/PD

$C_{max}/CMI > 10$  associée à  
une meilleure réponse

# Le STP des aminosides (2)

Mise au point • mars 2011

**afssaps**  
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**GPIP**  
Groupe de l'Institut de l'Infectiologie et de la Prévention

**SFM**  
Société Française de Microbiologie

## Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine

### Interprétation des pics

	Pic (C <sub>max</sub> ) en mg/l	Résiduelle (C <sub>min</sub> ) en mg/l
Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5

× 8 à 10

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Recommandations 2014

Aminosides <sup>1</sup>	Concentrations critiques (mg/L) $S \leq$ $R >$	Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm) $S \geq$ $R <$	Notes
Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)				
Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition				
Chiffres romains pour les règles d'experts				
I. Les concentrations critiques des aminosides sont basées sur une administration en dose unique journalière de fortes posologies.				
Amikacine	8      16	30	18      15	
Gentamicine	4      4	10	17      17	
Nétilmicine	4      4	10	16      16	
Tobramycine	4      4	10	17      17	

# Les aminosides (3)

## Relation concentration-toxicité

### Interprétation des concentrations résiduelles

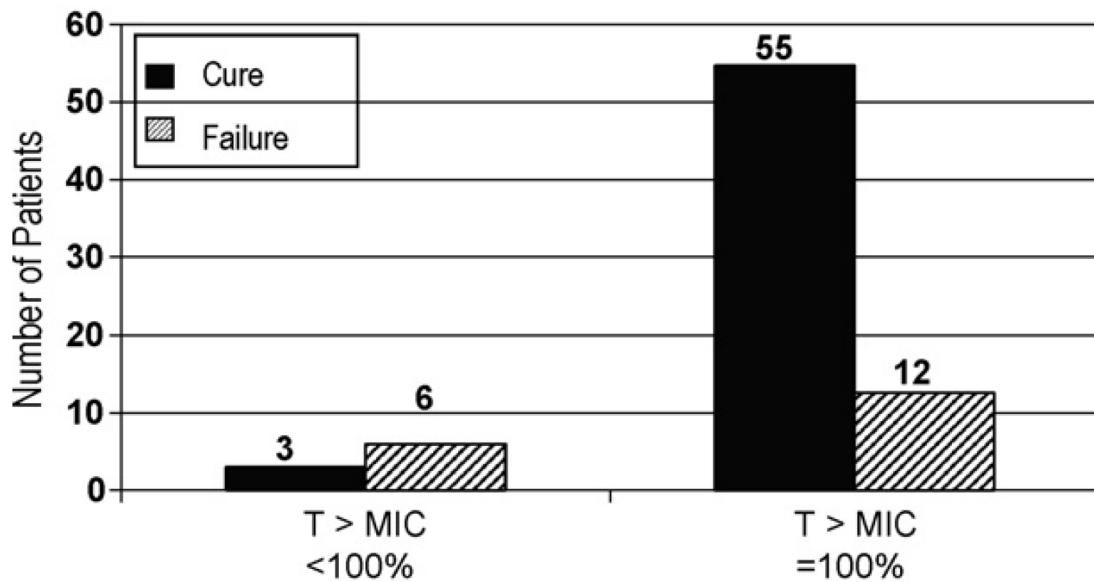
	Plc (Cmax) en mg/l	Résiduelle (Cmin) en mg/l
Gentamicine, néfémicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5



Pas de réadministration si > concentrations résiduelles.  
C'est le rythme d'administration qui sera modifié !!

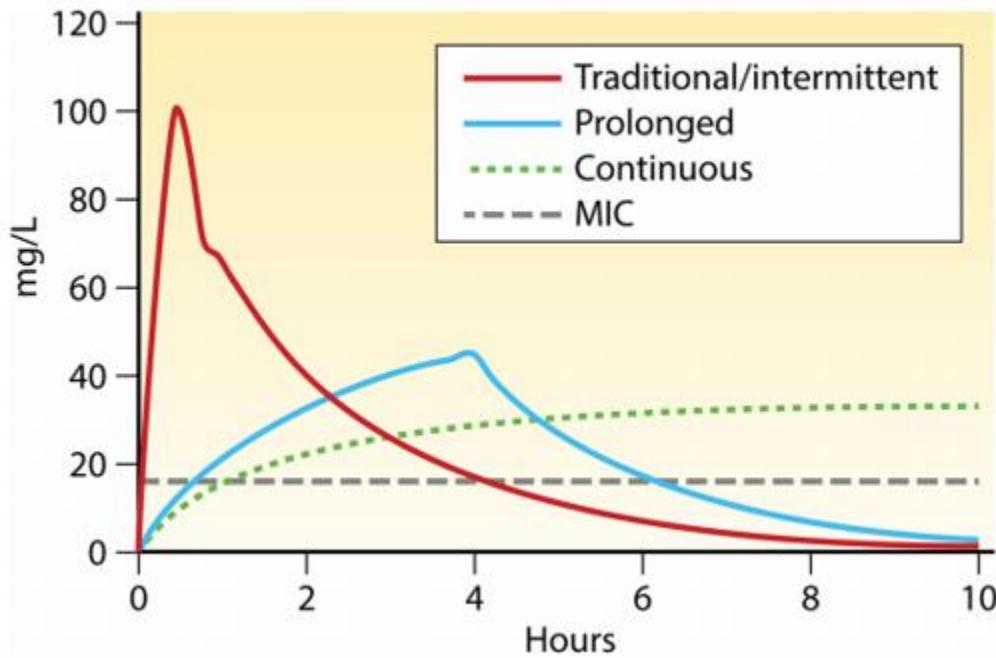
# STP des bêta-lactamines

## Relation concentration-efficacité



Efficacité clinique/microbiologique corrélée au temps passé au dessus de la CMI

# Impact du mode d'administration des BL



# Le STP des bêta-lactamines (3)

**Table 2** Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCs) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

Free fraction (%)	Recommended target concentrations <sup>#</sup>		MIC threshold <sup>E</sup> [130]	Ref.	
	Documented infection	Non-documented infection			
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 <sup>mg/L<sup>5</sup></sup> Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i> )	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L <sup>5</sup> Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L ( <i>Enterobacteriaceae</i> ) <sup>66</sup>	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L <sup>5</sup> Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4x MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i> )	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L <sup>5</sup> Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L ( <i>H. influenzae</i> ) <sup>66</sup>	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4x MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i> )	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L <sup>5</sup> Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[75]

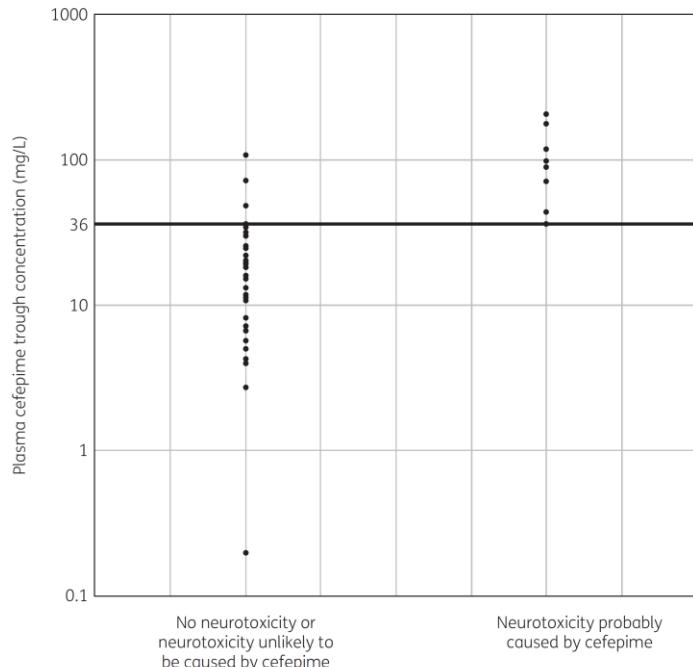
$$f \ % T > k \times CMI$$

**SFPT/SFAR : Cu (plasmatiques) >4-8x  
CMI 100% du temps**

Guilhaumou et al, Crit Care, 2019

# Le STP des bêta-lactamines (4)

## Relation concentration-toxicité



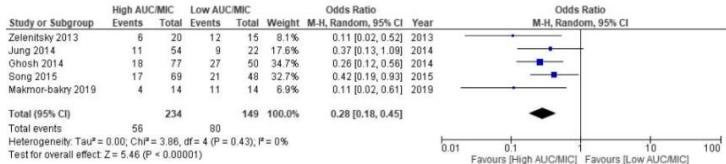
Lau et al, JAC, 2020

Sugomoto et al,  
Neuropharmacology, 2003

# Le STP des glycopeptides

Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

**AUC<sub>0-24</sub>/MIC ≥ 400**

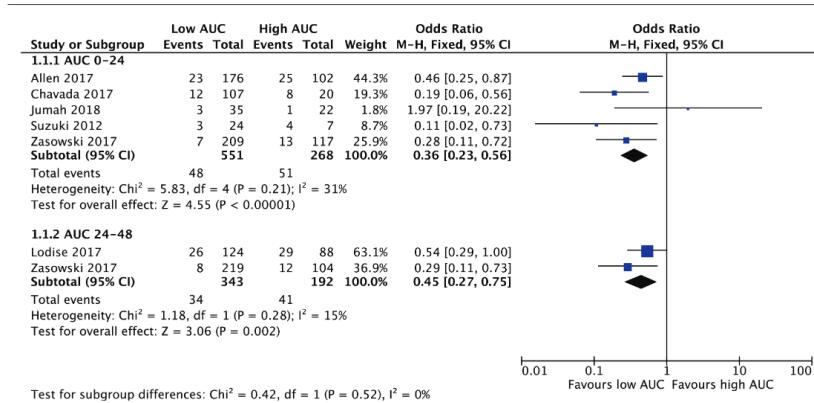


Forest plot of treatment failure and risk of nephrotoxicity associated with VCM AUC/MIC ratio and AUC value. The vertical line indicates no significant difference between the groups compared. Diamond shapes and horizontal lines represent ORs and 95% CIs, respectively. Squares indicate point estimates, and the size of each square indicates the weight of each study included in this meta-analysis. **a** The OR of treatment failure associated with AUC/MIC ratios restricted with  $400 \pm 15\%$  ( $392.7-451$ ).<sup>1</sup>

Tsutsuura MBMC Infect Dis. 2021

Based on the current best available evidence, daily vancomycin AUC values (assuming a MIC of 1 mg/L) should be maintained between 400 and 600 mg·h/L to minimize the likelihood of nephrotoxicity and maximize efficacy for suspected or definitive serious invasive MRSA infections. Once culture

# Le STP des glycopeptides (2)



## Relation exposition-toxicité

**AUC < 600-700 corrélée à une moindre toxicité rénale**

**Figure 1.** Forest plot indicating the association between vancomycin area under the curve compiled in the first 24 hours and nephrotoxicity. Abbreviations: AUC<sub>0-24</sub>, area under the concentration-time curve compiled in the first 24 hours; AUC<sub>24-48</sub>, area under the concentration-time curve compiled in the second 24 hours; CI, confidence interval; df, degrees of freedom; M-H, Mantel-Haenszel.

# Le STP des antibiotiques : en pratique

---

## Cas 1

Madame X pneumopathie sous ventilation mécanique réanimation médicale : LBA puis introduction **ceftazidime** 2g\*3/J, pas d'altération de la fonction rénale

i) Faut il prescrire un dosage ?

ii) Quand ?

# Indices

---

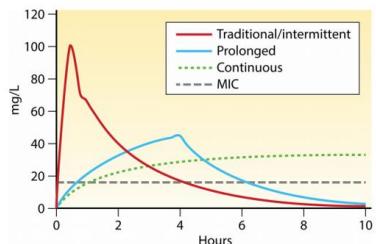
	Fraction libre %	Concentrations cibles recommandées <sup>#</sup>		CMI seuil considérée <sup>£</sup> (5)	Réf.
		Infection documentée	Infection non documentée		
<b>Amoxicilline</b>	≈80%	Cmin <sub>L</sub> ou Céq <sub>L</sub> ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 40 <sup>*</sup> -80 <sup>**</sup> mg/L <sup>§</sup> Céq : 40-80 mg/L	8 mg/L ( <i>E. coli</i> )	(12)
<b>Céfazoline</b>	≈15-20%	Cmin <sub>L</sub> ou Céq <sub>L</sub> ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 40-80 mg/L <sup>§</sup> Céq : 40-80 mg/L	2 mg/L ( <i>S. aureus</i> )	(13)
<b>Céfèpime</b>	80%	Cmin <sub>L</sub> ou Céq <sub>L</sub> ≥ 4x CMI Cmin <20mg/L Céq <35 mg/L	Cmin : 5-20 mg/L Céq : 5-35 mg/L	1 mg/L (Enterobactéries) <sup>§§</sup>	(6,7,14)
<b>Céfotaxime</b>	≈60-80%	Cmin <sub>L</sub> ou Céq <sub>L</sub> ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 60 mg/L	Cmin : 25-60 mg/L Céq : 25-60 mg/L	4 mg/L ( <i>S. aureus</i> )	(15)
<b>Ceftazidime</b>	≈90%	Cmin <sub>L</sub> ou Céq <sub>L</sub> ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 35-80 mg/L <sup>§</sup> Céq : 35-80 mg/L	8 mg/L ( <i>P. aeruginosa</i> )	(16)

Guilhaumou et al, Crit Care, 2019

# Cas 1

STP: J+1 : Css = 40 mg/L

STP J+1 : Cmin= 2 mg/L



STP: J+3 : Cmin = 120 mg/L

(pas de modification de la fonction rénale)  
Dernière administration : 8h, prélevé à 9h

STP: J+3 : Css = 20 mg/L

(pas de modification de la fonction rénale)  
CMI *P. aeruginosa* : 2 mg/L

Check-list :

- ✓ mode d'administration
- ✓ dernière administration
- ✓ Probabiliste vs documenté (→ CMI)

Ceftazidime	≈90%	Cmin <sub>L</sub> ou Céq <sub>L</sub> ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 35-80 mg/L <sup>§</sup> Céq : 35-80 mg/L
-------------	------	---	--

$$Cu = 20 * 0,9 \text{ mg/L}$$

$$Cu/CMI = 4,5 \text{ ☺}$$

# Le futur du STP

---

- Modalités de prélèvement, *limited sampling strategy*
- Couplage avec les modèles de pharmacocinétique de population (MIPD)
- Amélioration du niveau de preuve (bêta-lactamines...)
- Élargissement des patients bénéficiaires

# Conclusion

---

- STP des antibiotiques : indispensable pour les aminosides, glycopeptides, linézolide
- Recommandé : bêta-lactamines, quinolones, daptomycines
- Distinguer lien concentration efficacité (Temps versus concentration versus AUC dépendant) et lien concentration-toxicité
- Conseils d'adaptation selon la problématique (efficacité versus toxicité)
- Dialogue inter laboratoires (bactériologie) et/ou avec le service clinique (site infectieux, inoculum, matériel etc.)
- Le STP= optimisation du traitement MEDICAL