

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2019

N° 2019-63

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Biologie Médicale

par

Ronan BELLOUARD

Né le 7 août 1987 à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 2019

**Adaptation posologique de la céfazoline administrée en perfusion continue
chez des patients atteints de bactériémie ou d'endocardite infectieuse à
staphylocoque à l'aide d'un nomogramme : une étude de
pharmacocinétique de population**

Présidente : Madame le Professeur Pascale JOLLIET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Matthieu GRÉGOIRE

Membres du jury :
Monsieur le Professeur David BOUTOILLE
Monsieur le Professeur Alain PINEAU
Madame le Docteur Dominique NAVAS
Monsieur le Docteur Colin DESCHANVRES

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur JOLLINET, pour me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Matthieu GRÉGOIRE, pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité et ta confiance au cours de ces dernières années.

À Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici mes sincères remerciements et mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Alain PINEAU, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici mes sincères remerciements et mon profond respect.

À Madame le Docteur Dominique NAVAS, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici mes sincères remerciements et mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Colin DESCHANVRES, pour avoir initié ce projet et pour ta bonne humeur. Je suis fier de partager ce travail avec toi.

À ma famille, pour leur support tout au long de ces années.

À mes amis, pour tous ces bons moments passés ensemble.

À tous les internes de biologie médicale, pour leur solidarité et leur camaraderie.

À tout le personnel du Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie pour leur accueil chaleureux et leur aide précieuse.

À Alix, sans qui le ciel serait gris.

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations	6
I. Introduction	7
1. Les antibiotiques : de l'Antiquité à nos jours	7
1.1. Histoire des β -lactamines.....	9
2. La céfazoline	12
2.1. Structure.....	12
2.1. Spectre d'activité	13
2.2. Mécanisme d'action.....	13
2.3. Mécanismes de résistance.....	15
2.4. Pharmacocinétique.....	16
2.5. Pharmacodynamie	16
2.6. Indications	17
3. Endocardites infectieuses et bactériémies à staphylocoque.....	17
3.1. Contexte.....	17
3.2. La céfazoline, une alternative intéressante aux pénicillines anti-staphylococciques ?.....	17
3.3. Modalités du traitement par céfazoline	18
4. L'analyse en pharmacocinétique de population.....	19
4.1. Relation dose-concentration-effet.....	19
4.2. Modélisation pharmacocinétique.....	20
4.3. Principes de l'analyse en pharmacocinétique de population	20
4.4. Applications de l'analyse en pharmacocinétique de population.....	21
5. Objectifs du mémoire.....	24
II. Article	26
1. Résumé.....	26
2. Manuscrit	27
III. Conclusion	46

IV. Références bibliographiques	50
V. Annexes	59

ABRÉVIATIONS

6-APA	Acide 6-aminopénicillanique
7-ACA	Acide 7-aminocéphalosporanique
aGFR	Valeur absolue du débit de filtration glomérulaire
BLSE	β -lactamase à spectre élargi
BSA	Surface corporelle
CMI	Concentration minimale inhibitrice
DFG	Débit de filtration glomérulaire
NAG	N-acétylglucosamine
NAM	Acide N-acétylmuramique
PLP	Protéine liant la pénicilline
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SFPT	Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique

I. INTRODUCTION

1. LES ANTIBIOTIQUES : DE L'ANTIQUITÉ À NOS JOURS

On regroupe sous le terme d'antibiotiques les molécules utilisées dans le traitement et la prévention des infections bactériennes. Les premières traces de leur utilisation remontent à l'Antiquité, où de faibles quantités de tétracycline ont été retrouvées dans des restes de squelettes humains provenant de Nubie (350 – 550 apr. J. C.) et d'Égypte (Antiquité tardive) (1–3). L'exposition à cette molécule, synthétisée naturellement par des bactéries du sol appartenant au genre *Streptomyces*, s'est probablement faite par l'ingestion de denrées fermentées par ces micro-organismes.

Les médecines ancestrales, telle que la médecine traditionnelle chinoise dont la pratique remonte à 2.500 ans, sont une autre source potentielle d'exposition aux antibiotiques. En effet, certaines plantes médicinales semblent avoir une activité antibactérienne (4,5).

L'ère moderne des antibiotiques a débuté au début du XX^{ème} siècle, quand Paul Ehrlich, Sahachirō Hata et leur équipe découvrirent en 1909 le premier agent antimicrobien moderne, l'arsphénamine (Figure 1), un composé organo-arsénié synthétique efficace pour le traitement de la syphilis et de la trypanosomiase (1,6). Ils utilisèrent pour ce faire des méthodes de criblage systématique à grande échelle, pratiquées encore aujourd'hui par l'industrie pharmaceutique moderne. Ehrlich est à l'origine du concept de « balle magique » (*Zauberkegel*), agent hypothétique qui ciblerait spécifiquement les micro-organismes sans avoir d'effet délétère sur le corps humain. Ce principe constitue la base des thérapies ciblées d'aujourd'hui, tant dans le domaine de la microbiologie que dans d'autres disciplines telles que l'oncologie. Jusqu'alors, la syphilis était traitée par des sels de bismuth ou de mercure sur de très longues durées, ce qui fut à l'origine du message de santé publique au Royaume-Uni : « *two minutes with Venus, two years with mercury* » (7). Ces traitements étaient cependant peu efficaces et grevés de nombreux effets secondaires. L'arsphénamine, commercialisée sous le nom de Salvarsan, connut un succès global après l'annonce des résultats expérimentaux et cliniques en 1910 (8). Au Royaume-Uni, Alexander Fleming fut d'ailleurs le premier à utiliser le Salvarsan pour traiter les patients syphilitiques, présageant de ses travaux futurs sur les traitements antimicrobiens (9).

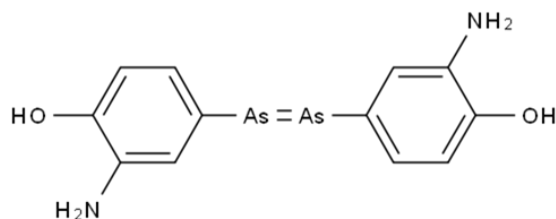


Figure 1 – Arsphénamine (Salvarsan)

En 1932, Josef Klarer, Fritz Mietzsch et Gerhard Domagk des laboratoires Bayer synthétisèrent la sulfamidochrysoïdine (Prontosil, Figure 2), un antibiotique sulfamidé et précurseur du principe actif, le sulfanilamide (Figure 2), en utilisant les méthodes de criblage systématique introduites par Erlich sur des colorants synthétiques dérivés de l'aniline (1,10). À la suite de cette découverte, de nombreuses formes dérivées du sulfanilamide furent mises sur le marché à la fin des années 1930. Ces molécules étaient principalement utilisées dans les infections à streptocoques (bactériémies, érysipèles).

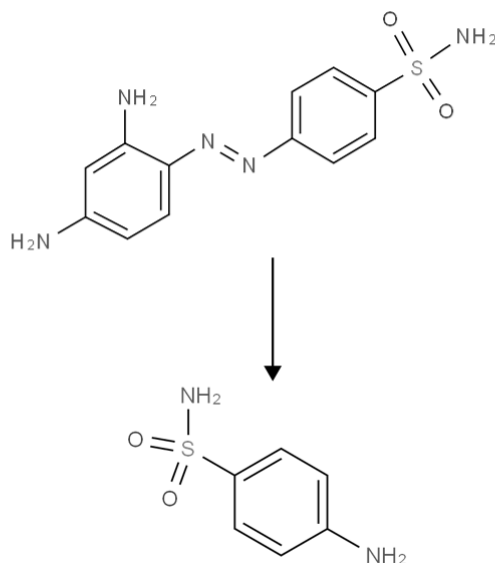


Figure 2 – Sulfamidochrysoïdine (Prontosil, en haut), promédicament du sulfanilamide (en bas)

En 1928, l'inhibition de la pousse de staphylocoques par un champignon, *Penicillium notatum*, fut découverte par Fleming. Cet effet était dû à une substance produite par la moisissure, qu'il nomma *pénicilline* (aujourd'hui benzylpénicilline ou pénicilline G, Figure 3)

(11). Cependant, durant douze ans, il fit face à des difficultés de purification et de stabilité de la pénicilline, rendant sa production à grande échelle impossible. En 1940, Howard Florey, Ernst Chain et Norman Heatley, après avoir étudié la structure moléculaire de l'antibiotique, mirent au point une technique de purification efficace permettant d'obtenir une forme stable de la molécule (12). Cela permit la réalisation de plusieurs essais cliniques concluants, et des méthodes de production de masse (fermentation en cuves profondes) à partir du *Penicillium* furent développées à partir de 1945.

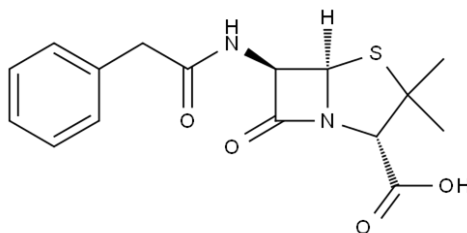


Figure 3 - Benzylpénicilline

La découverte de ces trois antibiotiques servit d'exemple aux autres chercheurs et inaugura l'âge d'or des antibiotiques (des années 1950 aux années 1970), pendant lequel la moitié des antibiotiques utilisés aujourd'hui a été découverte (13).

1.1. HISTOIRE DES β -LACTAMINES

1.1.1 DÉVELOPPEMENT DES PÉNICILLINES ANTI-STAPHYLOCOCCIQUES

À la suite de la découverte de Fleming, de nouvelles pénicillines furent produites en changeant la composition du bouillon de fermentation du *Penicillium* utilisé dans la méthode de production. En 1951, Ernst Brandl et Hans Margreiter découvrirent que l'ajout de phénoxyéthanol conduisait à la synthèse de phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V), une forme de pénicilline résistante à l'acidité gastrique et donc administrable par voie orale (14,15).

Des formes à longue durée d'action furent également développées, en utilisant des sels de pénicilline insolubles et administrés par voie intramusculaire, tels que la procaine benzylpénicilline et la benzathine benzylpénicilline (16).

En 1957, George Rolinson et Ralph Batchelor, du groupe pharmaceutique britannique Beecham, parvinrent à isoler et cristalliser l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA, Figure 4),

composé clé possédant un groupe amine réactif permettant l'addition facile d'une chaîne latérale et donc la production de nouvelles pénicillines, semi-synthétiques (17).

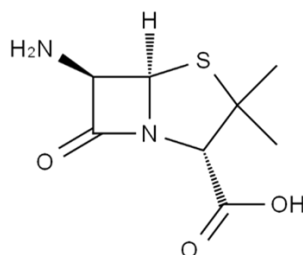


Figure 4 - Acide 6-aminopénicillanique

Parallèlement, les hôpitaux faisaient face à une résistance croissante des staphylocoques aux pénicillines G et V. Celle-ci était due à la production d'enzymes dégradant ces molécules, les pénicillinases. L'adjonction d'une chaîne latérale volumineuse au 6-APA permit la synthèse par l'équipe de recherche de Beecham de nouvelles pénicillines anti-staphylococciques non dégradées par les pénicillinases : la méticilline en 1959 par Peter Doyle et John Nayler, puis deux dérivés plus actifs et utilisables par voie orale, l'oxacilline et la cloxacilline (18). Deux autres composés issus de modifications mineures de la cloxacilline, la flucloxacilline et la dicloxacilline, furent rapidement adoptés du fait de meilleures concentrations sanguines après administration orale.

D'autres molécules furent développées à cette période pour lutter contre la résistance à la pénicilline des staphylocoques, dont la quinacilline (Boots Company), la diphénicilline (ou ancilline, Smith, Kline and French) et la nafcilline (Wyeth). Cependant, l'absorption orale de ces antibiotiques était aléatoire.

Certains de ces antibiotiques sont encore aujourd'hui des traitements de référence dans les infections à staphylocoque. Les pénicillines anti-staphylococciques principalement utilisées en France sont l'oxacilline et la cloxacilline (administrées par voie intra-veineuse), tandis que la flucloxacilline, la dicloxacilline et la nafcilline sont utilisées dans les pays anglo-saxons.

1.1.2 LES CÉPHALOSPORINES

À la fin de la Seconde Guerre mondiale, et en parallèle de l'évolution des pénicillines, furent développées une autre classe de β -lactamines : les céphalosporines. En 1945, le docteur Giuseppe Brotzu, en Sardaigne, s'étonnant que des jeunes se baignant sur la côte près de sorties d'égout donnant sur la mer ne contractaient pas la fièvre typhoïde ou d'autres maladies, spécula

que les eaux usées contenaient une moisissure produisant des antibiotiques. Des échantillons furent collectés et de nombreux champignons furent testés. Brotzu découvrit que l'un d'entre eux, *Cephalosporium acremonium*, inhibait la croissance d'*Eberthella typhi* (appelée de nos jours *Salmonella enterica* sérotype Typhi), mais également celle de *Staphylococcus aureus*, de *Vibrio cholerae*, de *Bacillus pestis* (*Yersinia pestis*), de *Brucella melitensis* et de *Shigella shiga-kruse* (*Shigella dysenteriae*) (15,19).

La souche mycologique fut envoyée au Royaume-Uni, où plusieurs substances antibiotiques produites par le champignon furent identifiées : la céphalosporine P, active sur les bactéries à Gram positif, et la céphalosporine N (renommée plus tard pénicilline N), dont l'activité antibactérienne englobe également les bactéries à Gram négatif (20). Cependant, les essais cliniques préliminaires se montrèrent peu concluants. Mais en 1953 à Oxford, Guy Newton et Edward Abraham mirent en évidence une nouvelle substance antibactérienne produite en très faible quantité par la souche de *Cephalosporium*, la céphalosporine C (21). Bien que possédant un noyau β -lactame, la céphalosporine C n'était pas inactivée par la pénicillinase, enzyme de résistance à la pénicilline produite par de nombreux staphylocoques, notamment dans les souches nosocomiales dans les années 1950. Cette propriété trouva son explication en 1959, quand Bronwen Loder, G. Newton et E. Abraham élucidèrent la structure de la céphalosporine C : le noyau β -lactame était fusionné non pas avec un anneau thiazolidine à cinq atomes comme pour la pénicilline mais avec un composé hétérocyclique à six atomes appelé anneau dihydrothiazine (22). Cependant, la céphalosporine C s'avéra également trop peu active pour avoir un intérêt au niveau clinique.

À la suite d'un accord passé avec Glaxo au Royaume-Uni et Eli Lilly aux États-Unis, le développement de dérivés de la céphalosporine C débuta. En 1962, l'isolement et la production en quantités suffisantes par Edwin Flynn et ses collègues chez Eli Lilly de l'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA, Figure 5), noyau de la céphalosporine, permit la production de dérivés synthétiques par modification des chaînes latérales, de manière similaire au 6-APA pour la pénicilline (23). Cette découverte permit la synthèse des premières céphalosporines commercialisées (céphalotine, céphalexine, et céphaloridine).

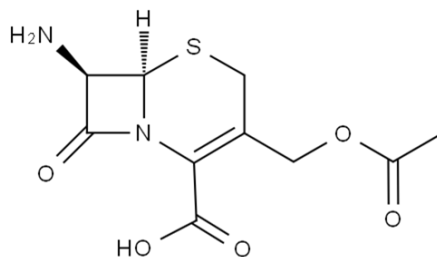


Figure 5 – Acide 7-aminocéphalosporanique

De nombreuses nouvelles céphalosporines furent synthétisées par la suite. Au cours des années 1970 ont été développés le céfuroxime (Glaxo), très stable face aux β -lactamases produites par les bacilles à Gram négatif, et le céfotaxime (Hoescht-Roussel), à la stabilité comparable au céfuroxime et avec une activité antibactérienne supérieure (24,25). La céfazoline fit son apparition en 1969, et fut synthétisée par Fujisawa Pharmaceutical (26). En plus de son effet antibactérien sur plusieurs bacilles à Gram négatif, son intérêt principal résidait en son activité contre les bactéries à Gram positif, dont les staphylocoques. Elle fut utilisée avec succès pour traiter des bactériémies, des endocardites infectieuses, des infections pulmonaires et urinaires (27–29). La céfazoline connut un succès mondial et fut considérée comme la céphalosporine parentérale de référence jusqu'à l'avènement des céphalosporines de deuxième et troisième génération à partir des années 1980.

2. LA CÉFAZOLINE

2.1. STRUCTURE

La céfazoline est une céphalosporine semi-synthétique dite de première génération. Au noyau céphalosporine (7-ACA) sont rattachées deux chaînes latérales qui procurent à la céfazoline son pouvoir antibactérien.

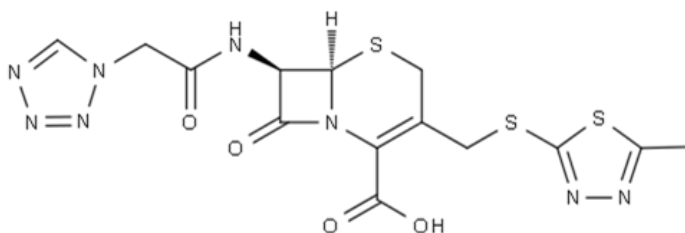


Figure 6 – Céfazoline

2.1. SPECTRE D'ACTIVITÉ

Le spectre de la céfazoline comprend les *cocci* à Gram positif mais également les bacilles à Gram négatif non producteurs de β -lactamases et certaines bactéries anaérobies.

2.2. MÉCANISME D'ACTION

La paroi est une couche rigide entourant la membrane plasmique de la bactérie et dont la composition varie en fonction des espèces. Cette composition permet la classification des bactéries en deux catégories : les bactéries à Gram positif et celles à Gram négatif.

Chez les bactéries à Gram positif, telles que les staphylocoques, la paroi est épaisse et essentiellement composée de peptidoglycane. Il s'agit d'un polymère de glycosaminopeptides qui joue un rôle structural pour la bactérie. Pour les bactéries à Gram négatif, une membrane externe entoure une fine couche de peptidoglycane. Cette membrane externe est constituée de phospholipides, de protéines et de lipopolysaccharides. Entre la membrane externe et la membrane plasmique, on trouve l'espace périplasmique qui contient les protéines et enzymes nécessaires pour la nutrition bactérienne (Figure 7).

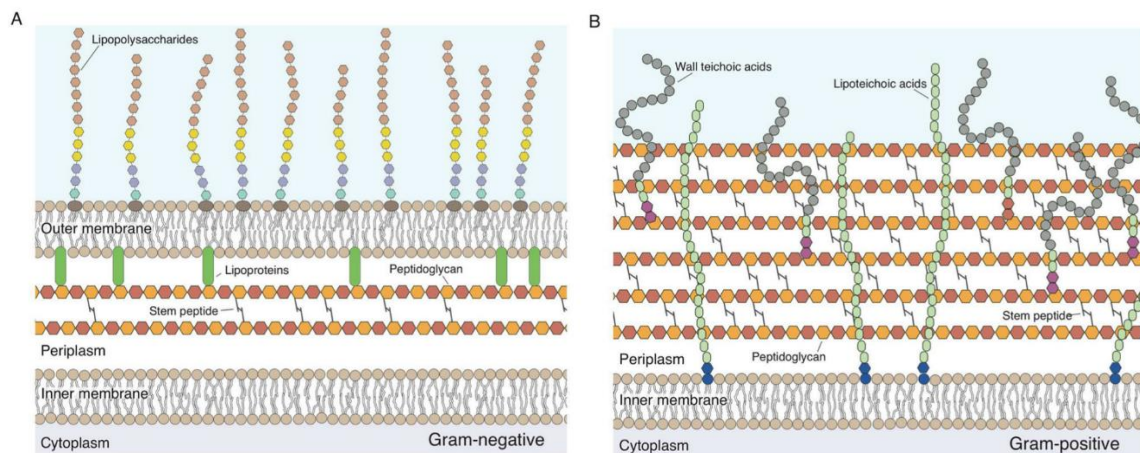


Figure 7 - Paroi des bactéries à Gram négatif (A) et à Gram positif (B). Auer *et al.*, 2017 (30). Reproduit avec la permission de l'American Chemical Society. Copyright © 2017, American Chemical Society

Le peptidoglycane est composé d'une alternance de N-acétyl-glucosamine (NAG) et d'acide N-acétyl-muramique (NAM) liés par des liaisons osidiques β -(1,4) (Figure 8). Des chaînes d'acides aminés sont liées au NAM et forment des ponts entre les chaînes polysaccharidiques, ce qui permet la réticulation du peptidoglycane et lui donne sa structure tridimensionnelle. La formation de ces ponts d'acides aminés dépend d'une réaction de

transpeptidation, catalysée par des enzymes situées dans la membrane plasmique, les transpeptidases, faisant partie de la classe des protéines liant la pénicilline (PLP).

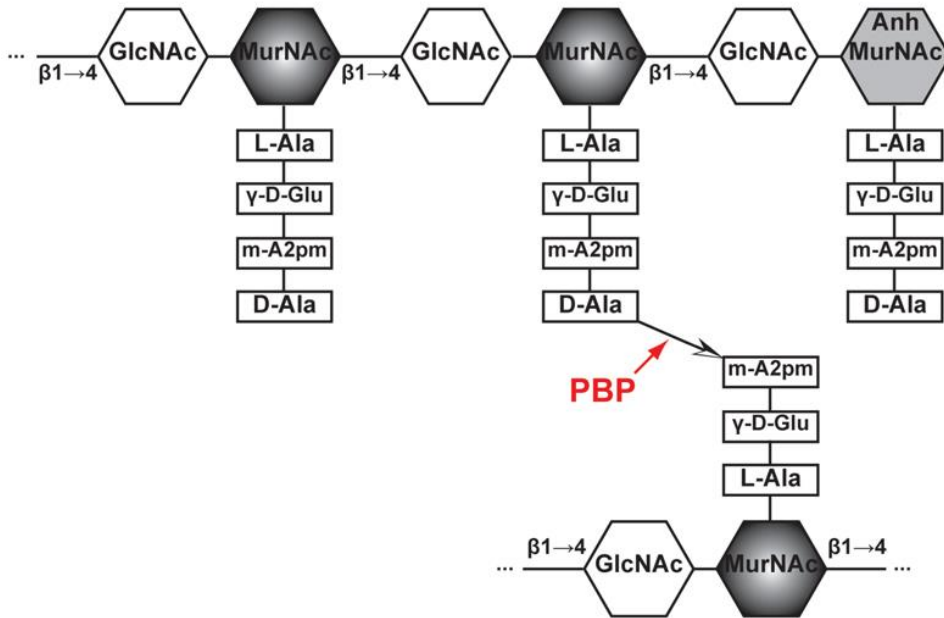


Figure 8 - Structure du peptidoglycane. PBP : protéine liant la pénicilline, GlcNAc : N-acétyl-glucosamide, MurNAc : acide N-acétyl-muramique. Adapté de Zeng *et al.*, 2013 (31).
Licence CC BY 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Les β -lactamines agissent en interférant avec les transpeptidases. En effet, leur analogie structurale avec le peptide D-alanyl-D-alanine (Figure 9), substrat naturel de ces enzymes et situé au niveau terminal des chaînes d'acides aminés, permet leur liaison de façon covalente au site actif des transpeptidases, inhibant ainsi la réaction de transpeptidation et donc la synthèse du peptidoglycane. La perte d'intégrité de la paroi entraîne alors la lyse bactérienne (32).

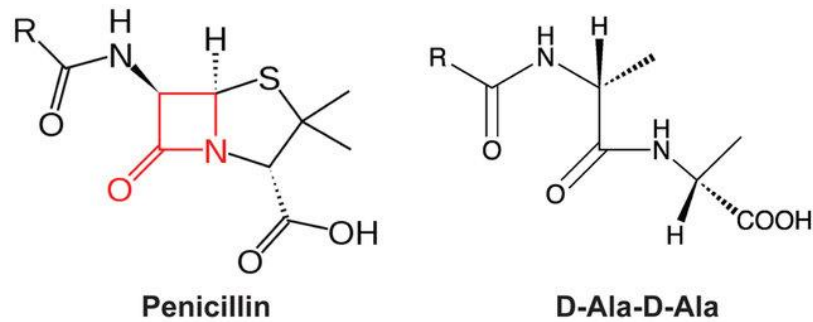


Figure 9 - Analogie structurale entre les pénicillines (à gauche) et le peptide D-alanyl-D-alanine (à droite). Zeng *et al.*, 2013 (31).

Licence CC BY 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

D'autres mécanismes semblent également intervenir, impliquant une accumulation de chaînes de glycanes non réticulés dans le périplasme qui sont ensuite dégradées par des enzymes de la paroi, entraînant un cycle futile de synthèse et dégradation du peptidoglycane et un épuisement des ressources de la bactérie, contribuant ainsi à sa mort (33).

2.3. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

Il existe deux principaux mécanismes de résistance de *S. aureus* aux β -lactamines. Le premier est la production d'une enzyme appelée pénicillinase inactivant certaines pénicillines par hydrolyse du noyau β -lactam. Cette pénicillinase est encodée par un gène de résistance, *blaZ*, situé sur un plasmide qui contient fréquemment des gènes de résistance associés (érythromycine, gentamicine). Aujourd'hui, 90 % des staphylocoques dorés possèdent cette résistance. Les pénicillines anti-staphylococciques et la céfazoline ne sont pas impactées par cette résistance.

Le deuxième mécanisme de résistance est une modification de la cible des β -lactamines. La bactérie va acquérir une PLP additionnelle, appelée PLP2A et encodée par le gène *mecA* situé sur la cassette chromosomique staphylococcique *SCCmec*. Cette PLP2A possède une affinité diminuée pour toutes les β -lactamines, dont la céfazoline et les pénicillines anti-staphylococciques, inhibant ainsi leur action antibactérienne (34). La prévalence des infections à ce type de *S. aureus* (appelé staphylocoque doré résistant à la méticilline) est d'environ 17 % en Europe, avec une forte disparité entre les pays (35).

2.4. PHARMACOCINÉTIQUE

La céfazoline est administrée par voie intraveineuse. Très liée aux protéines (environ 85 %), sa diffusion est satisfaisante au niveau pulmonaire (environ 25 %) et ostéoarticulaire (environ 25 %) mais reste cependant variable (36,37). Dans le liquide céphalo-rachidien, la céfazoline semble également diffuser de manière satisfaisante mais variable (non-linéarité entre les doses administrées et les concentrations mesurées) (38–40). Elle n'est pas métabolisée et est éliminée sous forme active, principalement dans les urines (80 – 100 %) et accessoirement dans la bile. Sa demi-vie d'élimination chez le sujet sain est d'environ 2 heures.

2.5. PHARMACODYNAMIE

Pour être efficace, la concentration de la fraction libre de céfazoline doit être supérieure à une concentration seuil propre à la bactérie appelée concentration minimale inhibitrice (CMI). Comme les autres β -lactamines, la céfazoline est un antibiotique temps-dépendant : son efficacité dépend de la proportion de temps passé avec une concentration libre supérieure à une ou plusieurs fois la CMI ($f T_{>MIC}$). Selon les sources, cet objectif de concentration varie de $f T_{>MIC} = 50\%$ à $f T_{>4xMIC} = 100\%$ (41–43).

En France, les recommandations établies conjointement par la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) et la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) préconisent chez les patients de soins critiques une cible de $f T_{>4xMIC} = 100\%$ pour les infections documentées (43). Concernant les infections non documentées, une concentration plasmatique totale comprise supérieure à 40 mg/L est recommandée, en se basant sur le seuil épidémiologique de CMI de *S. aureus* de 2 mg/L, établi par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (44). Dans les deux cas, la concentration plasmatique totale de céfazoline ne doit pas dépasser 80 mg/L, seuil correspondant à $f T_{>8xMIC} = 100\%$ et à partir duquel on considère que le risque de toxicité est augmenté (43).

À l'instar des autres β -lactamines, la céfazoline peut avoir à forte dose des effets indésirables au niveau neurologique. Les symptômes présentés sont variables : confusion aigüe, encéphalopathie, crises convulsives... Le seuil épileptogène de la céfazoline est plus élevé que la plupart des autres β -lactamines, lui conférant un risque de neurotoxicité augmenté à dose équivalente (45). Les autres effets indésirables liés à la céfazoline sont la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et les réactions d'hypersensibilité. Plus rarement, on peut observer des neutropénies et thrombopénies sous céfazoline (46). Certains travaux suggèrent également un

risque augmenté d'hémorragie lié à la céfazoline, mais les données restent encore limitées sur cet effet (47).

2.6. INDICATIONS

Initialement commercialisée en France en 1982 sous les noms de CEFACIDAL (Bristol-Myers Squibb) et KEFZOL (Eli Lilly), la céfazoline est disponible sous forme de médicament générique depuis 1988 (Mylan, Panpharma). Administrable uniquement par voie parentérale, la céfazoline est principalement utilisée dans la prophylaxie antibactérienne chirurgicale. Elle peut être également employée dans le traitement des infections bactériémiques et des endocardites infectieuses à staphylocoques sensibles à la méticilline (dont *S. aureus*). La céfazoline est plus rarement indiquée en tant qu'antibiothérapie documentée de seconde ligne dans certaines situations, telles que les infections broncho-pulmonaires, oto-rhino-laryngologiques, stomatologiques, génito-urinaires, cutanées ou ostéoarticulaires.

3. ENDOCARDITES INFECTIEUSES ET BACTÉRIÉMIES À STAPHYLOCOQUE

3.1. CONTEXTE

Plus d'un quart des endocardites infectieuses et des bactériémies sont dues à *S. aureus* ou à une autre espèce staphylococcique (48). Au cours des dernières années, l'incidence de ces pathologies a augmenté et est associée à un fort taux de mortalité : chez l'adulte, la mortalité à 30 jours pour les bactériémies à *S. aureus* est de 15 % à 25 % et la mortalité hospitalière pour les endocardites à *S. aureus* de 20 % à 30 % (49). Le traitement de première intention recommandé pour les souches sensibles à la méticilline sont les pénicillines anti-staphylococciques (cloxacilline ou oxacilline en France) (50,51). La céfazoline n'est classiquement indiquée qu'en deuxième intention, en cas d'allergie aux pénicillines.

3.2. LA CÉFAZOLINE, UNE ALTERNATIVE INTÉRESSANTE AUX PÉNICILLINES ANTI-STAPHYLOCOCCIQUES ?

Des données récentes suggèrent que la céfazoline serait moins onéreuse et d'efficacité similaire aux pénicillines anti-staphylococciques dans les bactériémies à *S. aureus* (52–54). Elle semble également mieux tolérée, notamment au niveau hépatique et rénal, diminuant ainsi les interruptions de traitement liées aux effets indésirables (46).

Toutefois, le spectre d'activité plus large de la céfazoline, qui comprend les bactéries à Gram négatif, serait susceptible d'entraîner une pression de sélection non recherchée perturbant

alors le microbiote de façon plus importante que les pénicillines anti-staphylococciques, au spectre plus étroit. L'impact de la céfazoline sur le microbiote reste à explorer, mais les données existantes suggèrent un effet limité de celle-ci sur l'écologie intestinale (55).

Un autre désavantage potentiel de la céfazoline serait lié à l'effet inoculum : il s'agit d'une augmentation significative de la concentration minimale inhibitrice (CMI) quand l'inoculum bactérien est plus important (10^7 unités formant colonie (UFC) par mL, au lieu de l'inoculum standard de 10^5 UFC/mL). Dans les infections profondes, où les concentrations bactériennes sont plus importantes, il y aurait donc un risque plus important d'échec thérapeutique. Bien que démontré *in vitro* pour certaines souches de *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM), où l'effet inoculum serait lié à la production de β -lactamases de type A, son impact clinique n'a pas été évalué sur une étude à haut niveau de preuve, les études existantes comprenant des biais et aboutissant à des conclusions contradictoires (55).

3.3. MODALITÉS DU TRAITEMENT PAR CÉFAZOLINE

Pour le traitement des endocardites infectieuses et des bactériémies à staphylocoque, les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) préconisent pour la céfazoline d'administrer, après une dose de charge de 30 mg/kg sur 1 heure, 80 à 100 mg/kg/jour en 3 injections quotidiennes ou en perfusion continue (56). L'objectif de la dose de charge est d'atteindre plus rapidement l'état d'équilibre, afin d'avoir une céfazolinémie efficace le plus précocement possible. Bien que les deux modalités d'administration soient possibles (perfusion discontinue ou continue), les recommandations récentes de la SFPT et de la SFAR privilégient la perfusion continue afin d'optimiser l'objectif de $f T_{>4 \times MIC} = 100 \%$ (43).

Dans le cas de patients atteints d'insuffisance rénale, l'élimination diminuée de la céfazoline entraîne un risque de surdosage et donc d'effets indésirables : une diminution de la posologie est alors nécessaire. Cependant, les recommandations officielles ne précisent pas de quelle manière réaliser cette adaptation. Le site internet GPR (57) propose des adaptations posologiques en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG), résumées dans le Tableau 1, mais les données de la littérature sont pauvres sur le sujet, particulièrement dans cette indication.

Tableau 1 – Posologies recommandées par le site GPR pour l’administration de céfazoline chez le patient insuffisant rénal

Débit de filtration glomérulaire (mL/min)	Posologie recommandée
< 15	500 mg/kg toutes les 48 h
15 – 29	Dose de charge de 500 mg puis 500 mg/j en 1 ou 2 injections
30 – 59	Dose de charge de 500 mg puis 1000 mg/j en 2 ou 4 injections

Inversement, quand la clairance rénale est augmentée, comme par exemple dans le choc septique, l’élimination des β -lactamines est accélérée et leur concentration plasmatique peut être diminuée, augmentant le risque d’échec thérapeutique. Cet effet a été démontré pour plusieurs β -lactamines (58). La céfazoline n’a pas été étudiée spécifiquement dans ce contexte, mais on peut raisonnablement penser qu’un DFG augmenté aura un effet similaire sur celle-ci.

Face à ce manque de données sur la relation entre la fonction rénale et la céfazoline, notamment dans un contexte d’endocardite infectieuse ou de bactériémie, il est nécessaire de réaliser des études pharmacocinétiques analysant l’impact réel de l’élimination rénale sur les concentrations plasmatiques de céfazoline et *in fine*, sur l’atteinte des objectifs pharmacodynamiques et de l’efficacité clinique.

4. L’ANALYSE EN PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION

4.1. RELATION DOSE-CONCENTRATION-EFFET

Lors de la prescription d’un médicament, le clinicien doit déterminer la dose optimale à administrer pour atteindre l’effet pharmacologique désiré chez le patient. Cette relation dose-effet est régie par les principes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament. Plus précisément, la pharmacocinétique décrit les effets de l’organisme sur le médicament, et donc la relation entre la dose administrée et la concentration dans le sang et/ou les tissus. La pharmacodynamie quant à elle décrit les effets du médicament sur l’organisme, et donc gouverne la relation entre la concentration sanguine et/ou tissulaire et les effets du médicament sur les tissus cibles.

L’étude des relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d’un médicament permet de déterminer la dose à administrer *a priori* pour obtenir les effets recherchés tout en

minimisant les effets indésirables. Ensuite, un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) peut être mis en œuvre. Il s'agit de surveiller les concentrations plasmatiques en médicament afin d'adapter les posologies *a posteriori* pour obtenir une concentration minimale efficace tout en maintenant celle-ci à une valeur inférieure au seuil de toxicité. Cette approche nécessite une corrélation entre la concentration plasmatique mesurée et les effets (thérapeutiques ou toxiques) du médicament.

4.2. MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE

L'analyse pharmacocinétique est définie par l'analyse quantitative des processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination dans l'espace et dans le temps d'un médicament dans l'organisme. Cette approche met en relation des paramètres observés (doses administrées, concentrations plasmatiques et tissulaires mesurées) avec des paramètres pharmacocinétiques calculés (volume de distribution apparent, demi-vie d'élimination, clairance). L'étude de ces paramètres permet d'expliquer la variabilité entre dose administrée et réponse au médicament, aussi bien entre les individus que chez une même personne. La connaissance de ces facteurs de variabilité aide ainsi le clinicien à adapter les posologies en fonction des caractéristiques du patient.

L'objectif de la modélisation pharmacocinétique est de décrire et quantifier le comportement d'un médicament au sein de l'organisme chez les individus par le biais de modèles mathématiques (59). Elle repose sur l'utilisation d'équations reliant entre eux les paramètres observés et les paramètres pharmacocinétiques et permet l'analyse en pharmacocinétique de population.

4.3. PRINCIPES DE L'ANALYSE EN PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION

La pharmacocinétique de population se définit par l'étude de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle des concentrations d'un médicament au sein d'une population de patients quand des doses standard sont administrées (60). Cette méthode repose sur l'utilisation des variables physiologiques des patients (fonction rénale, surface corporelle...) et des concentrations observées afin d'estimer la distribution des valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la population (volume de distribution, constante d'élimination...) qui permettront ensuite de prédire, à partir d'un modèle structurel prédéfini, les concentrations en médicament au cours du temps. Le modèle structurel choisi est décrit par un modèle statistique, prenant en compte la variabilité inhérente à tout modèle de pharmacocinétique de population. Cette variabilité est composée de deux facteurs : la variabilité explicable (variabilité intra et

interindividuelle, incertitude de mesure de la méthode de dosage du médicament...) et la variabilité (ou erreur) résiduelle, non explicable. Une fonction de maximisation de la vraisemblance, calculée à partir de l'écart entre les concentrations prédites et les concentrations mesurées pour différentes valeurs de paramètres pharmacocinétiques, permet de comparer les différents modèles testés et de choisir le plus pertinent.

Cette approche contraste avec l'analyse pharmacocinétique traditionnelle, où les paramètres pharmacocinétiques sont déterminés à l'échelle de quelques individus auxquels de multiples prélèvements sont réalisés. Toutefois, en pratique, on ne dispose que de peu de dosages par patient, ne permettant pas cette détermination de façon directe. Avec l'étude en pharmacocinétique de population, les concentrations mesurées pour chaque patient d'une population donnée sont regroupées, ce qui permet d'évaluer la distribution des paramètres pharmacocinétiques à l'échelle de cette population et ainsi d'expliquer la variabilité intra et inter-individuelle.

L'intérêt de cette approche est d'établir un lien entre la relation dose-concentration-effet d'un médicament et les caractéristiques physiologiques d'une population de patients afin de pouvoir adapter *a priori* les doses administrées à la population cible traitée. Elle permet la mise au point d'outils d'adaptation posologique tels que les nomogrammes, préconisant la dose à administrer en fonction d'un ou plusieurs paramètres physiologiques.

Dans un deuxième temps, une méthode bayésienne peut être appliquée pour estimer *a posteriori* la valeur des paramètres pharmacocinétiques d'un individu au sein de la population étudiée à partir des concentrations en médicament observées *a priori* pour ce même individu, permettant ainsi d'affiner les prédictions pour ce patient. Une adaptation des doses *a posteriori* peut alors être réalisée pour cet individu à partir d'observations issues du STP.

4.4. APPLICATIONS DE L'ANALYSE EN PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION

Lewis B. Sheiner, le créateur de l'approche en pharmacocinétique de population, en définit les bases théoriques en 1972 (61). Il l'appliqua pour la première fois en 1977 sur une population de patients traités par digoxine (62). Au début des années 1980, plusieurs modèles furent développés pour divers médicaments tels que la phénytoïne, le procainamide, la mexilétine, la lidocaïne et la warfarine (63).

Concernant les antibiotiques, cette méthodologie fut appliquée pour la première fois à un aminoside, la gentamicine, dans une population de nouveau-nés et d'enfants en 1984 (64). Les

premières β -lactamines à bénéficier de cette approche furent la ceftizoxime (une céphalosporine qui n'est plus utilisée aujourd'hui) en 1993 (65) et le méropénem en 1995 (66), également dans des populations pédiatriques. Depuis, de nombreux modèles pharmacocinétiques ont été développés pour les antibiotiques. Des nomogrammes pour la vancomycine et le méropénem ont été mis au point et validés sur des cohortes de patients (67–69).

La modélisation en pharmacocinétique de population de la céfazoline a débuté en 1999, quand une équipe slovène a étudié l'influence de la fièvre sur les propriétés pharmacocinétiques de la céfazoline (70). Depuis, plusieurs études ont été menées dans diverses populations telles que les patients obèses, les femmes enceintes, les enfants et les patients ayant bénéficié d'une circulation extra-corporelle. Les données de ces articles sont résumées dans le Tableau 2. L'indication du traitement par céfazoline, dans la grande majorité de ces travaux, était la prophylaxie antibactérienne chirurgicale. Dans ces études, l'administration était discontinuée (bolus ou intraveineuse lente), à l'exception de Naik *et al.* où la moitié des patients recevait la céfazoline en perfusion continue. À ce jour, aucune analyse en pharmacocinétique de population n'a été réalisée pour l'usage de la céfazoline dans l'indication curative des bactériémies ou des endocardites infectieuses à SASM.

Tableau 2 – Synthèse des études en pharmacocinétique de population de la céfazoline

Année	Auteurs	Population étudiée	Indication de la céfazoline	Administration	Patients
1999	Beović <i>et al.</i> (70)	Patients fébriles	Fièvre	Bolus	9
		Patients après défervescence	Fièvre	Bolus	9
2014	Brill <i>et al.</i> (71)	Patients obèses ou non obèses	Prophylaxie chirurgicale de laparoscopie	Bolus	9
2014	De Cock <i>et al.</i> (72)	Nouveau-nés prématurés ou nés à terme	Prophylaxie chirurgicale	Intraveineuse lente	36
2014	Van Hasselt <i>et al.</i> (73,74)	Femmes enceintes	Prophylaxie chirurgicale	Bolus	94
2015	Roberts <i>et al.</i> (75)	Patients traumatisés graves	Prophylaxie des infections ostéoarticulaires, cutanées et des tissus mous	Bolus	30
2015	Schmitz <i>et al.</i> (76)	Patients pédiatriques	Prophylaxie chirurgicale	Intraveineuse lente	12
2016	Lanckohr <i>et al.</i> (77)	Patients bénéficiant d'une circulation extra-corporelle	Prophylaxie de chirurgie cardiaque	Bolus	24
2017	De Cock <i>et al.</i> (78)	Enfants bénéficiant d'une circulation extra-corporelle	Prophylaxie de chirurgie cardiaque	Bolus	56
2017	Grupper <i>et al.</i> (79)	Femmes en surpoids ou obèses accouchant par césarienne	Prophylaxie de césarienne	Bolus	67
2017	Naik <i>et al.</i> (80)	Patients bénéficiant d'une chirurgie urologique ou spinale	Prophylaxie chirurgicale	Bolus ou perfusion continue	20
2018	Grégoire <i>et al.</i> (81)	Patients obèses bénéficiant d'une sleeve gastrectomie	Prophylaxie chirurgicale	Bolus	117

5. OBJECTIFS DU MÉMOIRE

Dans les recommandations internationales et françaises pour le traitement des endocardites infectieuses et des bactériémies à SASM, la céfazoline est l'antibiotique à utiliser en seconde intention, principalement en cas d'allergie aux pénicillines (56,50,51). Pourtant, avec les pénuries récentes de production de pénicillines anti-staphylococciques, l'utilisation de la céfazoline a fortement augmenté dans ces indications. Toutefois, les posologies recommandées (Tableau 3) diffèrent entre la SPILF où la dose à administrée est calculée en fonction du poids du patient et les sociétés savantes de cardiologie européennes et américaines où la dose est fixe. De plus, bien que ces recommandations conseillent d'adapter la dose administrée à la fonction rénale du patient, aucune précision n'est apportée quant à la manière de réaliser cette adaptation.

Tableau 3 - Recommandations pour l'utilisation de la céfazoline dans le traitement des endocardites infectieuses et des bactériémies à SASM chez le patient normo-rénal

Société savante	Dose journalière	Rythme d'administration
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (56)	80 – 100 mg/kg	En 3 injections ou perfusion continue après une dose de charge de 30 mg/kg sur 1 heure
<i>American Heart Association</i> (50)	6 g	En 3 injections
<i>European Society of Cardiology</i> (51)	6 g	En 3 injections

Dans ce travail, nous avons rétrospectivement utilisé les résultats de dosages plasmatiques de céfazoline réalisés au laboratoire de pharmacologie clinique et toxicologie de Nantes chez des patients traités pour endocardite infectieuse ou bactériémie à staphylocoque afin de réaliser une analyse en pharmacocinétique de population de la céfazoline. L'objectif était d'élucider l'influence de plusieurs variables physiologiques (dont notamment le poids et la fonction rénale) sur les concentrations plasmatiques de céfazoline. Pour ce faire, nous avons élaboré et testé plusieurs modèles pharmacocinétiques et retenu le plus pertinent. Une approche non paramétrique a été utilisée à l'aide d'un *package* pour *R* appelé *Pmetrics*TM (82,83). Dans un deuxième temps, nous avons cherché à construire un nomogramme à partir des covariables prédictives de la concentration plasmatique en céfazoline et permettant ainsi l'adaptation *a priori* de la dose par le prescripteur en fonction des caractéristiques du patient.

Le travail ci-après est le fruit d'une collaboration entre le laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie et le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nantes. Le manuscrit suivant a été soumis au journal *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (impact factor 2017/2018 : 4,26).

II. ARTICLE

1. RÉSUMÉ

Objectifs : L'optimisation de la dose administrée de céfazoline en perfusion continue peut s'avérer difficile chez les patients traités pour bactériémie ou endocardite infectieuse. Les objectifs de ce travail sont de décrire et d'analyser la pharmacocinétique de la céfazoline chez ces patients en utilisant la modélisation en pharmacocinétique de population et de construire un nomogramme permettant de déterminer la dose quotidienne optimale.

Méthodes et patients : Les données de pharmacocinétique de population ont été modélisées avec *Pmetrics*TM. Les valeurs des concentrations plasmatiques de patients traités par céfazoline en perfusion continue pour bactériémie ou endocardite infectieuse ont été rétrospectivement collectées. L'influence de plusieurs paramètres ont été testés, dont la fonction rénale, le poids corporel, l'indice de masse corporelle, la surface corporelle, le poids idéal, la masse maigre, la taille et l'âge. Les probabilités d'atteinte de la cible pour des concentrations prédéfinies (40, 60 et 80 mg/L) ont été calculées. Un nomogramme d'adaptation posologique a ensuite été développé, utilisant la valeur absolue de débit de filtration glomérulaire (aGFR) pour déterminer la dose quotidienne optimale pour obtenir les concentrations cibles chez au moins 90 % des patients.

Résultats : Au total, 346 concentrations plasmatiques de céfazoline provenant de 162 patients ont été recueillies. Un modèle à un compartiment décrivait le mieux les données. La seule covariable était l'aGFR, calculée à partir de la formule du CKD-EPI et de la surface corporelle du patient, et influant sur la constante d'élimination. À l'aide du nomogramme, les doses quotidiennes requises pour atteindre une concentration cible de céfazoline de 40 mg/L avec un taux de succès d'au moins 90 % et avec un aGFR de 30, 60, 90 et 120 mL/min sont de 2,6, 4,6, 6,6 et 8,6 g/jour, respectivement.

Conclusion : Ces résultats confirment l'intérêt de l'adaptation posologique de la céfazoline en fonction de l'aGFR.

2. MANUSCRIT

Cefazolin dosage adaptation in bacteremia and infective endocarditis based on a nomogram: a population pharmacokinetic study

Ronan Bellouard^{a,b,#}; Colin Deschanvres^c; Guillaume Deslandes^a; Éric Dailly^{a,b}; Nathalie Asseray^c; Pascale Jolliet^{a,d}; David Boutoille^{c,e}; Benjamin Gaborit^{c,e}; Matthieu Grégoire^{a,f}

^aClinical Pharmacology Department, Nantes University Hospital, Nantes, France;

^bEE1701 Microbiotas, Hosts, Antibiotics and Bacterial Resistances, University of Nantes, France;

^cInfectious Diseases Department, Nantes University Hospital and CIC 1413, Inserm, France;

^dUMR Inserm 1246 SPHERE Methods in Patients-centered Outcomes and Health Research, University of Nantes, France

^eEA 3826 Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections, University of Nantes, France;

^fUMR Inserm 1235 The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders, University of Nantes, France.

Running title: Cefazolin dosage adaptation based on a nomogram

#Corresponding author: Ronan Bellouard, Laboratoire de Pharmacologie clinique, Hôtel Dieu, 9 quai Moncousu, 44093 Nantes Cedex, France. Fax: +33 2 40 08 40 12. E-mail address: ronan.bellouard@chu-nantes.fr

1 INTRODUCTION

Staphylococcus aureus and other staphylococcal species are responsible for more than a quarter of bloodstream infections and infective endocarditis (1). Incidence of these pathologies has increased over the past years and are associated with a high rate of mortality (15 – 25 % of 30-day mortality rate in adults with *S. aureus* bacteremia and 20 – 30 % of in-hospital mortality for adults with *S. aureus* endocarditis) (2). For methicillin-susceptible strains, treatment with anti-staphylococcal penicillins such as oxacillin or cloxacillin is usually recommended (3, 4). However, cefazolin appears to be an equally effective alternative for the treatment of *S. aureus* bacteremia (5, 6). For β -lactams, efficacy depends on the fraction of time during which the unbound concentration of the drug is maintained above the minimal inhibitory concentration ($f T_{>MIC}$) of the pathogenic bacteria. Positive clinical outcomes has been associated with ratios ranging from 50 % $f T_{>MIC}$ to 100 % $f T_{>4\times MIC}$ (7, 8). However, no study has investigated clinical outcome versus $f T_{>MIC}$ ratio for cefazolin specifically. In France, recommended target plasma concentration for cefazolin is 100 % $f T_{>4\times MIC}$ for documented infections and 40 – 80 mg/L (total fraction) for undocumented infections (9).

In guidelines, the recommended dosage for intra-venous cefazolin is usually 6,000 mg daily for patients with normal renal function (3, 4). In France, recommendations are 80 – 100 mg/kg/day administered in 3 doses or by continuous infusion after a loading dose of 30 mg/kg over 1 hour (<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2016-alternatives-penicillines-m-injectables.pdf>). For patients with impaired renal function, guidelines do not precise dose adaptation but recommend it. Conversely, when renal clearance is markedly increased, such as in severe sepsis, β -lactam concentrations may be too low with the recommended dosage (11). *A priori* dose adaptation according to the renal function seems to be necessary to anticipate the risk of under or overdosing.

The aim of this study was to describe and analyze the pharmacokinetics of cefazolin administered by continuous infusion in patients treated for bacteremia and/or infective endocarditis using a non-parametric population pharmacokinetics modelling approach. We sought then to establish a dosing nomogram to determine the optimal daily dose of cefazolin to be administered based on the clinical and biological characteristics of the patient.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 PATIENT POPULATION AND DATA COLLECTION

Cefazolin concentration data were collected retrospectively from adult patients hospitalized in the Nantes University Hospital and treated by cefazolin administered by continuous infusion for bacteremia or infective endocarditis from January 2013 to January 2018 and followed by therapeutic drug monitoring (TDM). Patients who received any type of dialysis during treatment were excluded.

For model validation, an external dataset with the same criteria was established from patients hospitalized between January 2018 and September 2018.

For each concentration data point, dosage, duration of treatment, age, height, weight and serum creatinine were collected. When available, data on loading doses were also gathered. Multiple parameters were calculated: body mass index (BMI), body surface area (BSA) according to the Du Bois formula (12), lean body weight (LBW) according to the Devine formula (13), ideal weight (IWR) according to the Robinson formula (14), estimated glomerular filtration rate indexed by BSA (eGFR) according to the CKD-EPI formula (15) and absolute value of glomerular filtration rate (aGFR), calculated from the patient's eGFR and BSA.

To compare the characteristics of the two datasets, Fisher's exact test and Mann-Whitney-Wilcoxon test were performed using GraphPad Prism version 6.01 for Windows (GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com). Significance level was set to 0.05.

Study design was approved by the local human research and ethics committee of Nantes on 23 April 2018 and was in accordance with French legislation (CNIL MR003).

2.2 CEFAZOLIN QUANTITATION

Total cefazolin plasma concentrations were determined by a validated high-performance liquid chromatography coupled with ultraviolet spectrometry (HPLC-UV) assay. Blood samples were collected in EDTA tubes and centrifuged (1500 g for 10 min at 4 °C) at reception at the laboratory. Plasma was retrieved and mixed with 1 mL of acetonitrile for protein precipitation. The mixture was then centrifuged (1800 g for 5 min at 4 °C) and 1.6 mL of the supernatant layer was mixed with 8 mL of dichloromethane for extraction. The tubes were

shaken horizontally for 10 min and centrifuged (1800 g for 5 min at 4 °C). Fifty microliters of the upper aqueous layer were injected into the HPLC system (Agilent 1200 Series, Agilent, Palo Alto, CA). The separation was performed on a Symmetry C18, 5- μ m column (250 \times 4.6 mm inner diameter) (Waters, Milford, MA). The ultraviolet absorbance peak for cefazolin was detected at 265 nm.

Lower limit of quantitation (LLOQ) of the method was 3 mg/L. Accuracy was satisfactory with intra-day and inter-day coefficient of variations lesser than 15 % (20 % for the LLOQ). Imprecision was also inferior to 15 % (20 % for the LLOQ).

2.3 POPULATION PHARMACOKINETICS ANALYSIS

2.3.1 STRUCTURAL MODEL

The first dataset was used to establish the structural model. Population pharmacokinetics modelling was performed using the Non Parametric Adaptive Grid algorithm with the Pmetrics™ package for R (version 1.5.1) (16, 17).

One-compartment and two-compartment (central and peripheral) models were initially tested without covariates to determine the best fitting structural model and to estimate the parameters.

Goodness of fit was evaluated based on the Akaike Information Criterion (AIC), which is an estimation of the likelihood of the model penalized by the number of parameters in the model. A lower value of the AIC indicates a better fitting model. The models were also assessed visually using diagnostic plots: observed concentrations versus population and individually predicted concentrations, weighted residual versus time or individual predictions. Bias (mean weighted error of predictions minus observations) and imprecision (bias-adjusted mean weighted squared error of predictions minus observations) were also factored in the model selection.

Additive and multiplicative error models were tested, where observations were weighted by $(SD^2 + \lambda^2)^{0.5}$ and $SD \times \gamma$, respectively. Lambda/gamma represented process noise such as sampling time uncertainty and model misspecification. SD was the standard deviation of each observation, modeled by a polynomial equation: $C_0 + C_1 \times [obs] + C_2 \times [obs]^2 + C_3 \times [obs]^3$ where [obs] is the observation.

The relationship between the model parameters and the different covariates (age, height, weight, serum creatinine, BMI, BSA, LBW, IWR, eGFR, aGFR) was then evaluated using stepwise linear regression and visual assessment of plots of the model parameters against covariates. Selected covariates were then independently tested by integrating them in the model using either a linear, exponential, power or allometric relationship after normalization with the population mean. If goodness of fit (evaluated as previously described) was improved, the covariate was included in the model. The process was iterated until no further improvement to the model was observed.

2.3.2 MODEL VALIDATION

Visual predictive checks (VPC) and prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) were performed using Monte Carlo simulations ($n = 1,000$) from each of the patient in the first dataset. Median, 5th and 95th percentiles for observed and simulated concentrations were then compared visually. Plotting was done using the “vpc” package for R.

Monte Carlo simulations ($n = 1000$) were then made using the patients of the external dataset and the population parameter distribution of the first dataset. The model was evaluated using a plot of observed versus simulated concentrations, VPC and pcVPC.

Finally, the NPAG algorithm was run on the second dataset with the tested model, and pharmacokinetics parameters for this second population were retrieved and compared to those of the first population.

2.3.3 PROBABILITY OF TARGET ATTAINMENT AND DOSING NOMOGRAM

Based on the parameters of the structural model, Monte Carlo simulations were generated ($n = 1,000$) from patient profiles with varying aGFR reflective of the population observed. For each of these profiles, exposure to cefazolin was assessed for doses ranging from 500 mg/day to 50,000 mg/day administered as a continuous infusion, without a loading dose.

Targeted plasma concentrations for total cefazolin were defined as 40 mg/L, 60 mg/L and 80 mg/L. For the 2 mg/L EUCAST epidemiological cut-off MIC for *S. aureus* (<https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=237&Specium=-1>), the most commonly isolated bacteria in our population, and according to the 100 % $f T_{>4\times MIC}$ ratio for efficacy (9) and the assumption that the free fraction is 20 % of the total concentration (19, 20), the targeted total concentration should be at least 40 mg/L at steady state. The 60 mg/L target accounts for

other *Staphylococcus* species, where no breakpoint were defined but higher MICs can be encountered. The 80 mg/L target was defined as an upper limit beyond which the toxicity risk can largely be increased and corresponds to a free drug concentration of 8 times higher than the MIC, where efficacy of beta-lactams does not seem to be improved but neurotoxicity risk is increased (9, 21, 22).

To conceive the dosing nomogram, the lowest dose required to achieve a probability of target attainment (PTA) of 90 % at steady state after a loading dose for each of the simulated patient profiles was reported against aGFR on a graph in Microsoft™ Excel (Microsoft Corporation, Redmond Washington, USA) for the 40 mg/L, 60 mg/L and 80 mg/L thresholds.

3 RESULTS

3.1 PATIENT CHARACTERISTICS AND CEFAZOLIN CONCENTRATIONS

A total of 162 patients were included in the analysis (129 with bacteremia and 33 with infective endocarditis). *S. aureus* was identified in 90.1 % of patients, *Staphylococcus epidermidis* in 4.3 % of patients and other species accounted for the remaining 5.6 %. The median daily dose was 6,000 mg/day, ranging from 500 mg/day to 12,000 mg/day. For patients with an aGFR \geq 90 mL/min, the median daily dose was 7,000 mg/day, ranging from 3,000 mg/day to 12,000 mg/day. Patient characteristics are summarized in Table 1.

A total of 346 cefazolin plasma concentrations were used for the pharmacokinetic analysis. The number of samples per patient ranged from 1 to 11. Nineteen concentrations from 7 patients were measured during a second hospitalization or after a prolonged interruption of the cefazolin treatment (ranging from 15 to 355 days after the start of the first treatment). Fifty-eight percent of cefazolin concentrations were measured from patients with an aGFR $<$ 90 mL/min and 16 % from patients with an aGFR $>$ 120 mL/min. Blood sampling was done at least 12 hours after the start of the treatment except for 3 measurements. For 6 samples, measurement was done within 36 hours after the interruption of the treatment to monitor the decrease of plasma cefazolin in patients displaying very high concentrations. All concentrations were above the LLOQ.

The first dataset comprised 94 patients (200 concentrations) and the second dataset 68 patients (146 concentrations). No significant difference was observed between the two groups except for LBW and IBW (Table 1).

3.2 POPULATION PHARMACOKINETICS MODELLING

Comparison of main candidate models is summarized in Supplementary Material Table S1. The observed data were best described by a one-compartment model with V as the central compartment volume and K_e as the elimination rate constant. One covariate was found to have an influence on the model parameters: mean-normalized aGFR on K_e . The relationship was best described by a power equation. The final structural model is represented in Figure S1 and pharmacokinetic parameters estimates are summarized in Table 2. A lambda error model with a starting value of 7.5 was chosen, and values for C_0 , C_1 , C_2 and C_3 were 2.5, 0.15, 0 and 0 for the SD polynomial, respectively. The final cycle value of lambda was 3.35, inferior to the lowest concentration measured (4.3 mg/L). This indicates an acceptable process noise, considering the retrospective nature of the data.

Observations versus predictions plots are presented in Figure 1. Bias and imprecision were 0.21 and 2.16 for population predictions and -0.13 and 0.43 for individual predictions, respectively. Residual plots for population predictions showed an even distribution of weighted residual errors over the concentration range and over time (Figure S2).

3.3 MODEL VALIDATION

VPC and pcVPC plots revealed that the model correctly described the observed data (Figure 2). Some variability can be observed for low values of aGFR, due to the heterogeneity of the data, covariates influence and population variability.

For the external data set, VPC, pcVPC and observed versus simulated concentrations plots proved to be adequate (Figures S3 and S4). Estimations of pharmacokinetic parameters were similar to those in the first dataset and are presented in Table 2.

3.4 PTA AND DOSING NOMOGRAM

The dosing nomogram for cefazolin is presented in Figure 3 and includes equations to directly calculate the daily dose required to achieve the targeted concentration with a PTA of 90 %, given the patient's aGFR. For example, for a cefazolin concentration target at 40 mg/L and an aGFR at 30, 60, 90 and 120 mL/min, the daily dose needed is 2.6, 4.6, 6.6 and 8.6 g/day to achieve 100 % $f T_{>4 \times MIC}$ ratio with a 90 % success rate.

4 DISCUSSION

The objective of this work was to use population pharmacokinetics analysis in a population of patients with bacteremia and/or infective endocarditis to provide a dosing nomogram for cefazolin adaptation, considering renal function. Patient characteristics were heterogeneous, with a broad range of daily dose administered (500 mg/day to 12,000 mg/day) considering *a priori* and *a posteriori* dose adaptation.

In previous works, cefazolin pharmacokinetics were simulated with two or more compartments models when administered as an IV bolus (23–26). In our study, the one-compartment model was selected because of the continuous infusion administration, which allowed cefazolin to reach steady state and thus achieving equilibrium between the central and peripheral compartments (27).

Similar to previous works, renal function was found to have a high impact on cefazolin pharmacokinetics (23–25). CKD-EPI was used as the estimator of glomerular filtration rate (GFR) because it is more accurate overall (15, 28, 29). However, GFR estimated by CKD-EPI formula is indexed by BSA. While this normalization is useful for allowing comparisons between population, it can be misleading at the individual level for patients with BSA outside the normal range, where larger differences can be observed between the indexed value and the absolute value (30). The National Kidney Disease Education Program recommends the calculation of aGFR for drug dosing considerations (31). In this work, the patients had BSA ranging from 1.36 to 2.56. Therefore, using aGFR instead of eGFR allowed for a better estimation of the renal elimination of cefazolin. This was confirmed by the pharmacokinetic modelling, where aGFR proved to be a better covariate than eGFR for the elimination constant. Considering these results, patients with impaired renal function should be treated carefully, given that delayed cefazolin clearance can lead to higher plasma concentrations and therefore increases the risk of neurological toxicity (32). On the other hand, high GFR can accelerate cefazolin elimination and lead to treatment failure. Therefore, initial dosage should be adapted accordingly (33). It is important to keep in mind that aGFR is an estimator of renal function in the context of drug clearance and does not reflect either chronic or acute kidney injury.

Several studies have found a relationship between total body weight and volume of the central compartment (23, 25, 34). In this work, we did not find such an association. In morbidly obese patients, volume of the central compartment ranged from 7.06 L to 13.0 L whereas in

studies including patients with lower weights, values from 4.04 L to 8.94 L have been reported (20, 23–25, 34). Our estimation (4.12 L) falls within those last values.

Several limitations are present in this work. First, the data were gathered retrospectively from routine clinical practice, and thus were more susceptible to imprecision. Furthermore, no data on clinical success or failure and on the MICs of the targeted bacteria were collected. Secondly, cefazolin free fractions were not measured. An 80 % protein-bound fraction was used based on literature, but data suggest that the binding of cefazolin to proteins is saturable, with higher proportion of free fraction when total cefazolin concentration increases (35). Moreover, influence of serum albumin concentration on cefazolin free fraction remains to be determined. For patients with severe hypoproteinemia, the applicability of the model developed in this work remains to be determined, and thus caution is advised when treating these patients. Finally, a prospective evaluation of the nomogram should also be performed to assess its efficacy.

The aGFR parameter is important to consider when initiating cefazolin treatment. However, determining the optimal dose can be difficult. Dosing nomograms are simple tools that can provide the clinician a quick answer to this problem. Several nomograms have been established for multiple antibiotics, like vancomycin or gentamicin, but to our knowledge, there are no existing nomograms for cefazolin or for other beta-lactam antibiotics (with the exception of meropenem) (36–39).

When we compare cefazolin dosing recommendations with the present nomogram, multiple observations can be made: for a 6,000 mg/day dose, PTA will be less than 90 % for the 40 mg/L target when patient's aGFR is higher than 80 mL/min. Conversely, patients with an aGFR less than 40 mL/min, the probability to have a concentration of at least 80 mg/L (associated with a higher risk of toxicity) is superior to 90 %. In the same manner, the application of the French guidelines (80 – 100 mg/kg/day) on the dosing nomogram highlights the risk of under-dosing for a patient weighting 75 kg (the median of the population studied) when aGFR is higher than 105 mL/min, and the risk of toxicity when aGFR is less than 40 mL/min.

Since simulations for the conception of the nomogram were performed at steady state, the influence of giving a loading dose of cefazolin prior to the start of the continuous infusion was not assessed. However, given the short half-life of cefazolin (about 2 hours) (40), steady state

should be attained within 12 hours after the start of the infusion, whether or not a loading dose was administered.

Lastly, the nomogram should only be used with patients whose characteristics fall into the population from which the model was developed. Particularly, patients with aGFR < 20 mL/min or > 140 mL/min or extreme body weight (BMI < 15 kg/m² or > 35 kg/m²) should be managed with caution.

5 CONCLUSIONS

This nomogram can be a useful tool for physicians to assist in the individualization of the initial prescription of cefazolin in patients with infective endocarditis or bacteremia, with the systematic calculation of aGFR as a requirement. After treatment initiation, TDM should be preferred to adapt dose regimen for each patient regardless of renal function.

6 ACKNOWLEDGEMENTS

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The authors gratefully acknowledge Thierry Bompoil for his advices.

7 REFERENCES

1. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B, AEPEI Study Group. 2012. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 54:1230–1239.
2. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. 2018. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis* 50:175–192.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36:3075–3128.

4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O’Gara P, Taubert KA, American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. 2015. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 132:1435–1486.
5. McDanel JS, Roghmann M-C, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, Jones M, Albertson JP, Nair R, O’Shea AMJ, Schweizer ML. 2017. Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections Complicated by Bacteremia: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 65:100–106.
6. Bidell MR, Patel N, O’Donnell JN. 2018. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother* 73:2643–2651.
7. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen K-M, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, DALI Study. 2014. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 58:1072–1083.
8. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. 2002. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 50:425–428.
9. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefeuvre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J, Lemaitre F, Garnier M. 2019. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care* 23:104.
10. SPILF. 2016. Propositions d’alternatives à l’oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l’adulte et l’enfant en contexte de rupture de stock.

11. Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, Jacobs F, Cotton F, Wolff F, Creteur J, Vincent J-L, Hites M. 2018. β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother* 62.
12. Du Bois D, Du Bois EF. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* XVII:863–871.
13. Devine BJ. 1974. Gentamicin Therapy. *Ann Pharmacother* 8:650–655.
14. Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M. 1983. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm* 40:1016–1019.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. 2009. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150:604–612.
16. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. 2012. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit* 34:467–476.
17. R Core Team. 2018. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
18. EUCAST. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - Antimicrobial: Cefazolin (Method: MIC).
19. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA. 2013. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 57:6165–6170.
20. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Vlamincx B, Deneer VH, Knibbe CA. 2011. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 67:985–992.
21. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. 1997. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2053–2056.
22. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS. 2015. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol* 81:497–506.
23. Naik BI, Roger C, Ikeda K, Todorovic MS, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA. 2017. Comparative total and unbound pharmacokinetics of cefazolin administered by bolus

- versus continuous infusion in patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 118:876–882.
24. Grégoire M, Dumont R, Ronchi L, Woillard J-B, Atthar V, Letessier E, Cinotti R, Roquilly A, Deslandes G, Jolliet P, Asehnoune K, Dailly E. 2018. Prophylactic cefazolin concentrations in morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy: Do we achieve targets? *Int J Antimicrob Agents* 52:28–34.
 25. Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, Wallis SC, Hope WW, Sharma R, Kirkpatrick CMJ, Kruger PS, Roberts MS, Lipman J. 2015. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 70:1495–1502.
 26. Dallmann A, Ince I, Solodenko J, Meyer M, Willmann S, Eissing T, Hempel G. 2017. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Renally Cleared Drugs in Pregnant Women. *Clin Pharmacokinet* 56:1525–1541.
 27. Zheng H. 2015. Intravenous Infusion, p. 150–67. *In* Shargel, L, Yu, ABC (eds.), *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7th ed. McGraw-Hill Education.
 28. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. 2010. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem* 56:474–477.
 29. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. 2010. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 5:1003–1009.
 30. Redal-Baigorri B, Rasmussen K, Heaf JG. 2013. The use of absolute values improves performance of estimation formulae: a retrospective cross sectional study. *BMC Nephrol* 14:271.
 31. National Kidney Disease Education Program. 2015. *CKD & Drug Dosing: Information for Providers*. Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis.
 32. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. 2005. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 24:649–653.
 33. Carrie C, Petit L, D'houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, Founteize C, Hisz Q, Menu D, Legeron R, Breilh D, Sztark F. 2017. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion. a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents* 51:443–449.

34. Brill MJE, Houwink API, Schmidt S, Van Dongen EPA, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, Deneer VH, Mouton JW, Knibbe CAJ. 2014. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother* 69:715–723.
35. Vella-Brincat JWA, Begg EJ, Kirkpatrick CMJ, Zhang M, Chambers ST, Gallagher K. 2007. Protein binding of cefazolin is saturable in vivo both between and within patients. *Br J Clin Pharmacol* 63:753–757.
36. Minichmayr IK, Roberts JA, Frey OR, Roehr AC, Kloft C, Brinkmann A. 2018. Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother* 73:1330–1339.
37. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. 2012. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother* 56:6343–6348.
38. Shino N, Uchida T, Yoshida M, Nomura Y. 2015. Development and Assessment of a Nomogram to Propose the Initial Dosage Regimen of a Meropenem Infusion Based on Serum Creatinine and Age Using a Monte Carlo Simulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 63:986–991.
39. Roberts JA, Kumar A, Lipman J. 2017. Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill. *Crit Care Med* 45:331–336.
40. Bergan T, Brodwall EK, Ørjavik O. 1977. Pharmacokinetics of cefazolin in patients with normal and impaired renal function. *J Antimicrob Chemother* 3:435–443.

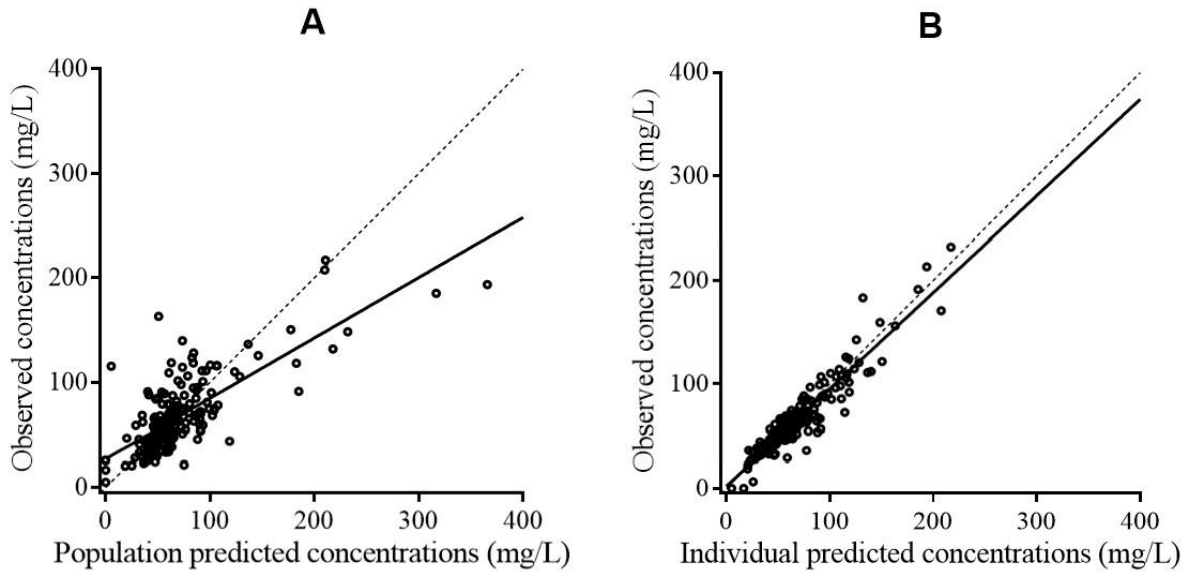


Fig. 1 Observed versus population predicted cefazolin concentrations (a) and individual predicted cefazolin concentrations (b). The dashed line represents identity. The full line is the linear regression line ($R^2 = 0.56$ for A and $R^2 = 0.89$ for B)

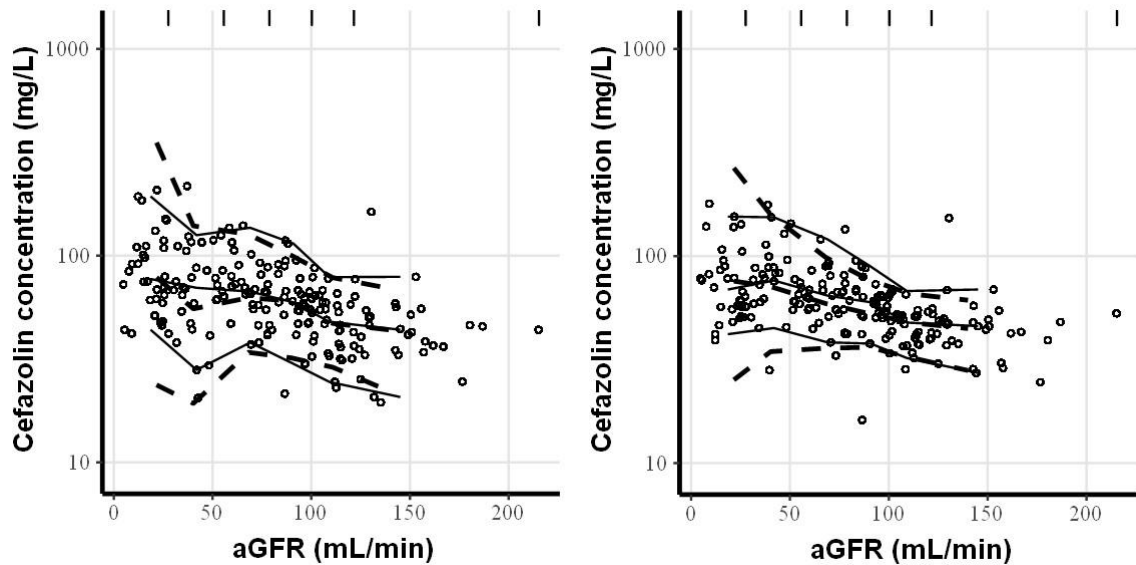


Fig. 2 Visual predictive checks (left) and prediction corrected visual predictive checks (right) of cefazolin concentrations against absolute values of glomerular filtration rate (aGFR). Open circles are observed cefazolin concentrations. Solid lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles for observed concentrations. Dashed lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles for simulated concentrations. Vertical lines at the top of the plots are bin separators

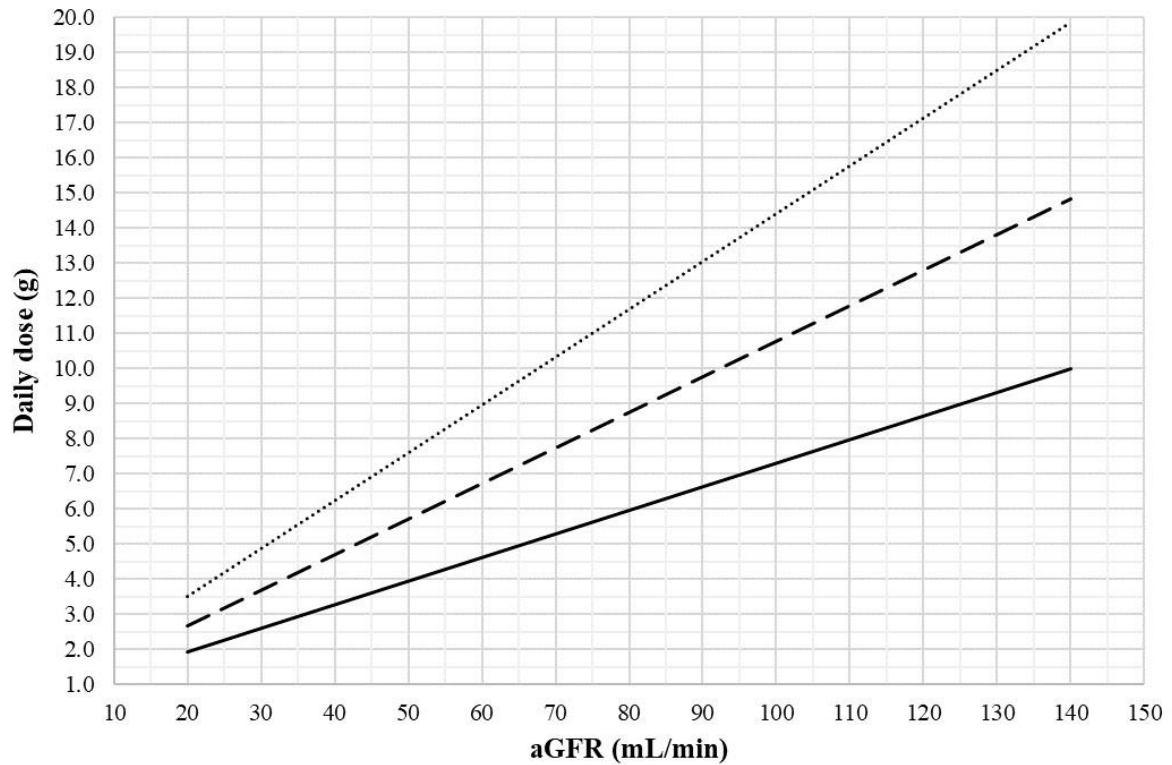


Fig. 3 Nomogram of daily dose of continuous-infusion cefazolin to be administered after a loading dose to attain steady state plasma concentration targets of 40 mg/L (full line), 60 mg/L (dashed line) and 80 mg/L (dotted line) in 90 % of the studied population, accounting for renal function estimated by the CKD-EPI formula and expressed as an absolute value (aGFR). Equations were defined as $y = 0.067x + 0.59$ for the 40 mg/L target, $y = 0.10x + 0.66$ for the 60 mg/L target and $y = 0.14x + 0.78$ for the 80 mg/L target, with x as aGFR (mL/min) and y as the cefazolin daily dose (g)

3. SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table 1 Comparison of main candidate models, after 1000 cycles

Model	Compartments	Parameters	AIC	Bias	Imprecision
1	1	Ke, V	1879	-0.41	0.90
2	2	Ke, V, KCP, KPC	1882	-0.59	1.25
3	1	#1 + WT	1880	-0.55	0.71
4	1	#1 + eGFR	1706	-0.25	0.49
5	1	#1 + aGFR	1692	-0.13	0.43

Bold indicates the model that was selected. AIC: Akaike information criterion; Ke : elimination rate constant from the central compartment; V : volume of the central compartment; KPC : transfer rate from peripheral to central compartment; KCP : transfer rate from central to peripheral compartment; WT: allometric scaling of V for weight; eGFR: power scaling of Ke for estimation of glomerular filtration rate; aGFR: power scaling of Ke for absolute value of glomerular filtration rate.

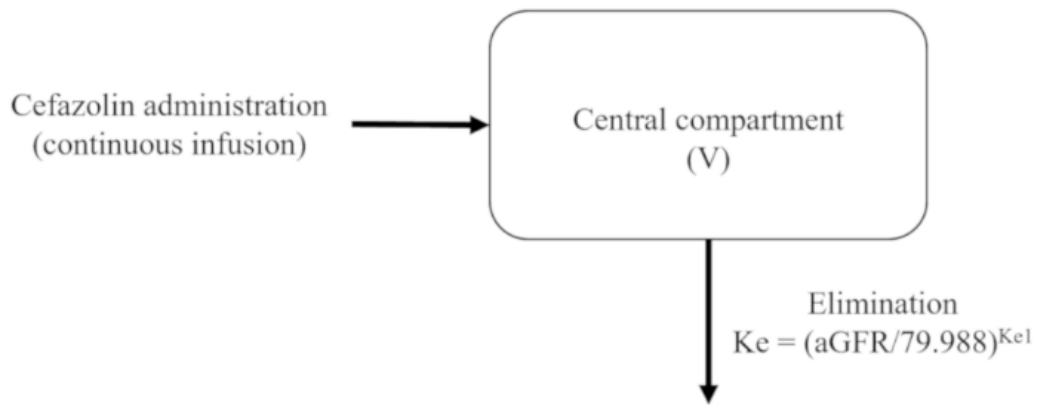


Fig. S1 Final structural model for continuous-infusion cefazolin. A one-compartment model with absolute value of estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI formula) integrated as a covariate for elimination rate

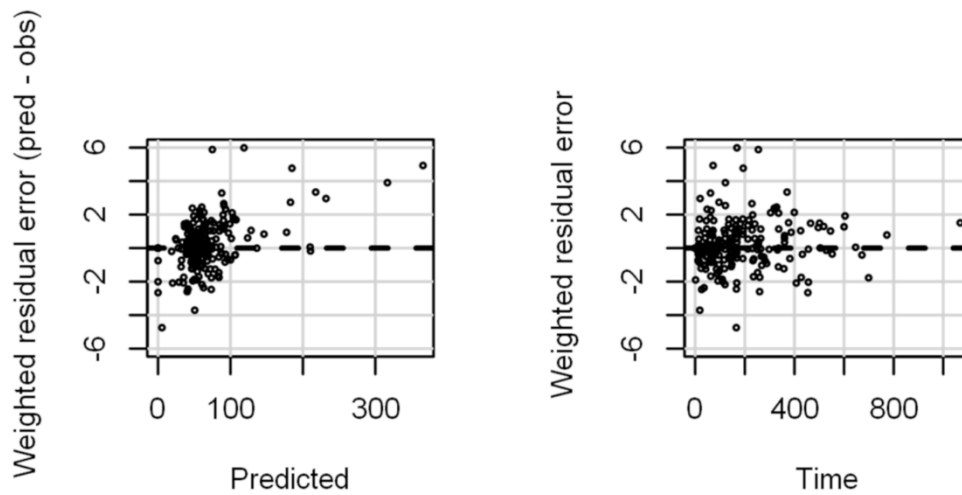


Fig. S2 Weighted residual error plotted against predicted concentrations (mg/L) (left) and time (h) (right)

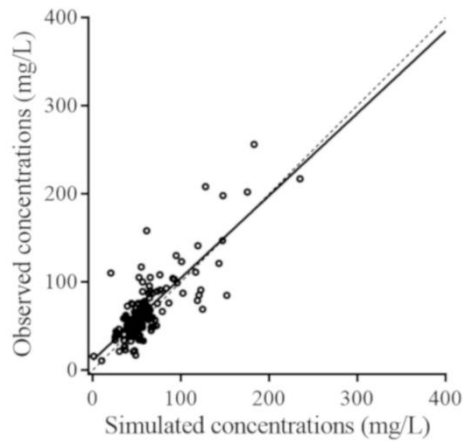


Fig. S3 Observed versus simulated cefazolin concentrations for the external dataset using estimations of the pharmacokinetic parameters of the first dataset. The dashed line represents identity. The full line is the linear regression line ($R^2 = 0.64$).

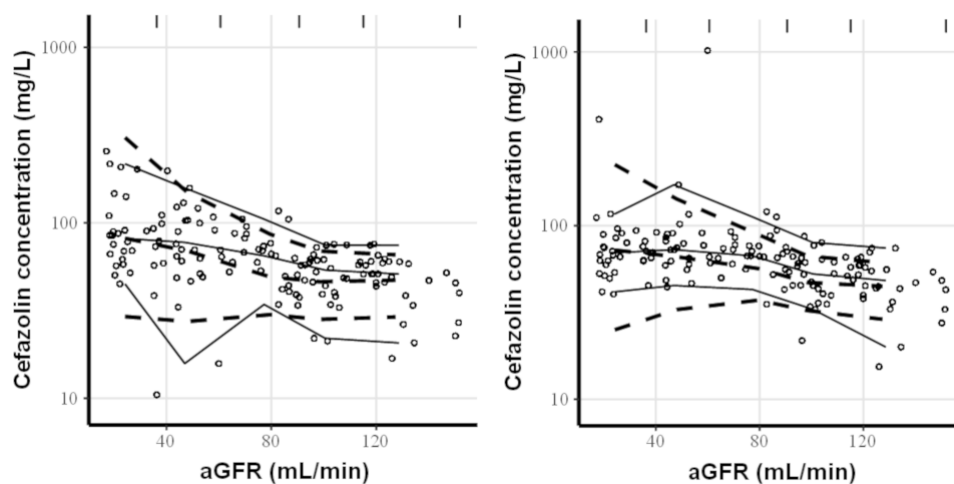


Fig. S4 Visual predictive checks (left) and prediction corrected visual predictive checks (right) of cefazolin concentrations against absolute values of glomerular filtration rate (aGFR) for model validation with the external dataset. Open circles are observed cefazolin concentrations from the external dataset. Solid lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles for observed concentrations. Dashed lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles for simulated concentrations. Vertical lines at the top of the plots are bin separators.

III. CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons utilisé une approche en pharmacocinétique de population pour développer un modèle pharmacocinétique de la céfazoline et mettre au point un nomogramme de prescription pour cet antibiotique.

L'analyse en pharmacocinétique de population était facilement réalisable sur des données rétrospectives. En ne nécessitant que peu de prélèvements par patient, elle était tout à fait applicable à des dosages de céfazoline réalisés dans le cadre du STP du patient. Le modèle utilisé, à un compartiment, était bien adapté pour décrire nos données. Bien que la plupart des études en pharmacocinétique de population de la céfazoline décrivent un modèle à deux compartiments, le modèle à un compartiment semble adéquat dans le cadre d'une administration continue car l'état d'équilibre est atteint rapidement, effaçant ainsi l'influence d'éventuels compartiments additionnels.

L'utilisation d'une approche non paramétrique est un autre aspect intéressant de ce travail. En effet, dans la modélisation paramétrique, on fait l'hypothèse que la distribution des paramètres pharmacocinétiques de la population étudiée suit une fonction prédéfinie, par exemple une distribution normale dont la moyenne et la matrice de covariance seront les variables estimées à partir des observations. Au contraire, la modélisation non paramétrique ne fait pas cette hypothèse, les paramètres pharmacocinétiques sont des variables estimées pour chaque individu de la population. On peut ainsi mettre en évidence des distributions multimodales, permettant la détection éventuelle de sous-populations d'intérêt dans la cohorte étudiée (Figure 10). Le principal inconvénient de cette méthode est qu'elle requiert généralement un plus grand nombre d'observations que dans l'approche paramétrique pour avoir une estimation fiable des paramètres pharmacocinétiques de la population étudiée.

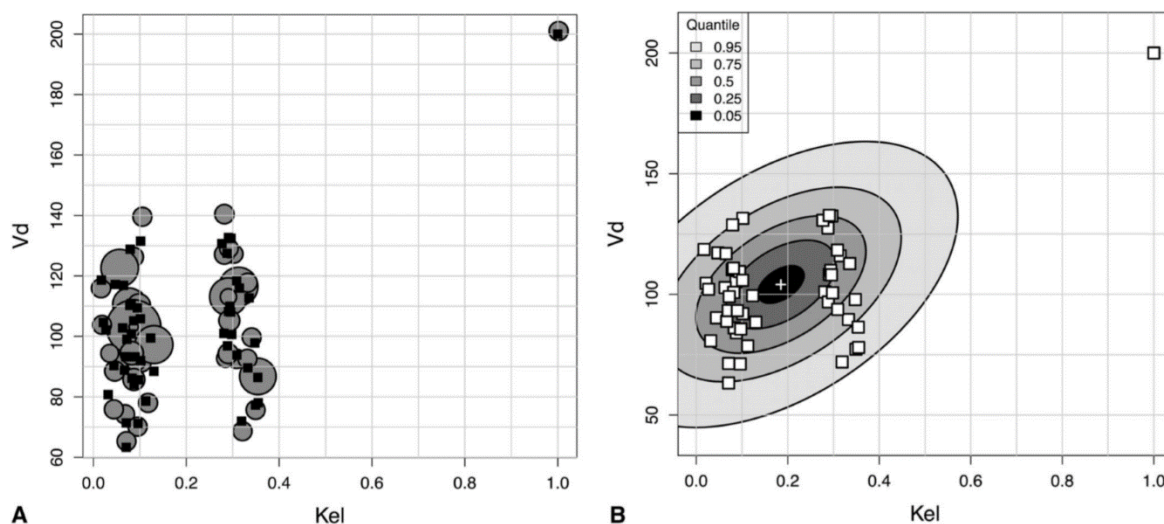


Figure 10 – Exemple de distribution non paramétrique (A) et paramétrique (B) dans une population simulée comprenant deux sous-populations. A : les carrés noirs représentent les vraies valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la population, les cercles représentent les densités de probabilité des paramètres estimés. B : les carrés blancs représentent les vraies valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la population, les ellipses représentent les percentiles d'une distribution normale bivariée. Neely *et al.*, 2012 (83).

Reproduit avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health, Inc. Copyright © 2012, Wolters Kluwer Health, Inc.

Le grand nombre de patients inclus a permis d'identifier les facteurs de variabilité de la pharmacocinétique de la céfazoline dans la population étudiée. Il s'agissait principalement ici de la valeur absolue du débit de filtration glomérulaire (aGFR) qui influait sur l'élimination de l'antibiotique. De manière intéressante, l'aGFR s'est avérée plus pertinente que l'estimation du DFG calculée à partir de la formule du CKD-EPI et indexée pour une surface corporelle de 1,73 m², couramment utilisée en pratique clinique. En effet, la fonction rénale étant dépendante de la taille des reins, et cette dernière étant proportionnelle à la surface corporelle de l'individu, l'estimation du DFG par la formule du CKD-EPI ne sera pas pertinente pour des patients avec une surface corporelle très différente de la moyenne. Bien que l'indexation par la surface corporelle soit utile pour comparer le DFG d'un patient à des valeurs normales ou pour évaluer le stade de la maladie rénale chronique, il faut la supprimer quand on cherche à prédire l'élimination rénale d'un médicament. Par l'intégration d'un facteur de volume corporel dans son calcul, l'aGFR a permis de passer d'un modèle initial à deux covariables (DFG avec l'élimination, poids avec le volume de distribution) à un modèle à une covariable, entraînant à la fois une simplification du modèle et une plus grande pertinence de celui-ci.

Le développement d'un nomogramme d'adaptation posologique constitue une finalité intéressante à ce type de travail. En effet, à partir de données facilement accessibles (dosages plasmatiques, doses administrées, caractéristiques des patients), nous avons pu mettre au point un outil d'adaptation *a priori* de la posologie de la céfazoline. La prochaine étape serait de valider ce nomogramme sur une cohorte de patients atteints d'endocardite infectieuse et/ou de bactériémie. Pour le méropénem et la vancomycine, Pea *et al.* ont par exemple utilisé une cohorte rétrospective de patients et ont comparé les valeurs prédites par leur nomogramme à celles réellement observées par un modèle de régression linéaire simple et un test de Bland-Altman (69,84). D'autres auteurs ont analysé, pour la vancomycine ou le méropénem, le taux de patients dont les concentrations étaient inférieures à la cible dans des cohortes prospectives ou rétrospectives après application du nomogramme (68,85–88). Certains ont en plus comparé ce taux à celui d'une autre cohorte de patients où les posologies usuelles étaient utilisées (89). Pour la céfazoline, ce type de travail n'a encore jamais été réalisé. Une méthodologie similaire à celles décrites précédemment pourrait être envisagée de manière prospective, avec deux groupes de patients : un avec des doses adaptées *a priori* avec le nomogramme et l'autre avec les doses initiales préconisées par les recommandations actuelles.

Dans un deuxième temps, on peut imaginer un outil d'adaptation de dose *a posteriori*. À partir du modèle développé, les paramètres pharmacocinétiques d'un individu sont estimés. En utilisant les concentrations plasmatiques mesurées chez cet individu dans le cadre du STP, cette estimation peut être affinée par méthode bayésienne, et ainsi permettre d'adapter la dose administrée à partir des nouveaux paramètres pharmacocinétiques calculés. Jelliffe et Neely, dans leur livre *Individualized Drug Therapy for Patients* (90), décrivent plusieurs exemples d'application de cette méthode à l'aide du logiciel BestDose™ (*Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics*, Los Angeles, États-Unis). D'autres logiciels ont été développés au cours des dernières années, montrant l'intérêt croissant de la discipline pour ce type d'approche (91). En France, ce type d'outil a été développé par le laboratoire de pharmacologie du CHU de Limoges, qui a mis en place une plate-forme numérique d'adaptation bayésienne des doses pour les immunosuppresseurs et les aminosides (92). Pour valider ce type d'approche, une étude prospective et randomisée sur deux groupes de patients peut être réalisée : un groupe où l'adaptation posologique serait effectuée de manière classique et un autre groupe où l'adaptation bayésienne serait utilisée. Les deux groupes pourraient ensuite être comparés afin de déterminer la méthode qui permet d'obtenir le plus de patients avec des concentrations plasmatiques comprises dans l'intervalle thérapeutique. D'autres

critères évaluant l'efficacité (succès ou échec), la morbidité (effets indésirables, durée d'hospitalisation) et le coût (durée du traitement et d'hospitalisation, nombre de prélèvements réalisés pour le STP) seraient également pertinents.

À partir du grand nombre d'antibiotiques dosés au CHU de Nantes, une banque de modèles pharmacocinétiques adaptés à chaque population traitée pourrait être développée. Ces modèles seraient alors intégrés au sein d'une plate-forme numérique simple d'utilisation et facile d'accès, permettant de réaliser de l'adaptation posologique *a priori* et *a posteriori*. L'utilisation de ces outils associée au STP permettrait une individualisation du traitement à chaque patient, ce qui s'inscrit dans le champ de la médecine personnalisée de demain.

IV. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front Microbiol.* 8 déc 2010;1.
2. Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, Martin DL, Villanueva AR. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Science.* 26 sept 1980;209(4464):1532-4.
3. Nelson ML, Dinardo A, Hochberg J, Armelagos GJ. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350-550 CE. *Am J Phys Anthropol.* sept 2010;143(1):151-4.
4. Wong RWK, Hägg U, Samaranayake L, Yuen MKZ, Seneviratne CJ, Kao R. Antimicrobial activity of Chinese medicine herbs against common bacteria in oral biofilm. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 2010;39(6):599-605.
5. Zuo G-Y, Zhang X-J, Yang C-X, Han J, Wang G-C, Bian Z-Q. Evaluation of traditional Chinese medicinal plants for anti-MRSA activity with reference to the treatment record of infectious diseases. *Mol Basel Switz.* 9 mars 2012;17(3):2955-67.
6. Williams K. The introduction of ‘chemotherapy’ using arsphenamine – the first magic bullet. *J R Soc Med.* 1 août 2009;102(8):343-8.
7. Gelpi A, Tucker JD. After Venus, mercury: syphilis treatment in the UK before Salvarsan. *Sex Transm Infect.* févr 2015;91(1):68.
8. Schwartz RS. Paul Ehrlich’s magic bullets. *N Engl J Med.* 11 mars 2004;350(11):1079-80.
9. Fleming A, Colebrook L. On the use of Salvarsan in the treatment of syphilis. *The Lancet.* 17 juin 1911;177(4581):1631-4.
10. Domagk G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* févr 1935;61(07):250-3.
11. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* juin 1929;10(3):226-36.
12. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. THE CLASSIC: penicillin as a chemotherapeutic agent. 1940. *Clin Orthop.* oct 2005;439:23-6.
13. Davies J. Where have all the antibiotics gone? *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(5):287-90.

14. Brandl E, Giovannini M, Margreiter H. [Studies on the acid stable, orally efficacious phenoxymethylpenicillin (penicillin V)]. *Wien Med Wochenschr* 1946. 15 août 1953;103(33-34):602-7.
15. Greenwood D. *Antimicrobial drugs: chronicle of a twentieth century medical triumph*. Oxford: Oxford University Press; 2008. 429 p.
16. Sullivan NP, Symmes AT, Miller HC, Rhodehamel HW. A New Penicillin for Prolonged Blood Levels. *Science*. 13 févr 1948;107(2772):169-70.
17. Batchelor FR, Doyle FP, Nayler JH, Rolinson GN. Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentations. *Nature*. 24 janv 1959;183(4656):257-8.
18. Doyle FP, Long A a. W, Nayler JHC, Stove ER. New Penicillins Stable towards Both Acid and Penicillinase. *Nature*. déc 1961;192(4808):1183-4.
19. Brotzu G. Ricerche su di un nuovo antibiotico. *Lav DellIstituto Ig Cagliari*. 1948;4-18.
20. Crawford K, Heatley NG, Boyd PF, Hale CW, Kelley BK, Miller GA, et al. Antibiotic production by a species of *Cephalosporium*. *J Gen Microbiol*. févr 1952;6(1-2):47-59.
21. Newton GGF, Abraham EP. Cephalosporin C, a New Antibiotic containing Sulphur and D- α -Aminoadipic Acid. *Nature*. mars 1955;175(4456):548.
22. Loder B, Newton GGF, Abraham EP. The cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives. *Biochem J*. mai 1961;79(2):408-16.
23. Huber FM, Chauvette RR, Jackson BG. Preparative methods for 7-aminocephalosporanic acid and 6-aminopenicillanic acid. In: Flynn EH, éditeur. *Cephalosporins and penicillins: chemistry and biology*. New York: Academic Press; 1972. p. 27-73.
24. O'Callaghan CH, Sykes RB, Griffiths A, Thornton JE. Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 1976;9(3):511-9.
25. Heymès R, Lutz A, Schrinner E. Experimental evaluation of HR756, a new cephalosporin derivative: pre-clinical study. *Infection*. 1977;5(4):259-60.
26. Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: the Japanese story. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. juin 2002;8(2):125-33.
27. Reller LB, Karney WW, Beaty HN, Holmes KK, Turck M. Evaluation of Cefazolin, a New Cephalosporin Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 1973;3(4):488-97.
28. Ries K, Levison ME, Kaye D. Clinical and in vitro evaluation of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1973;3(2):168-74.

29. Reinarz JA, Kier CM, Guckian JC. Evaluation of Cefazolin in the Treatment of Bacterial Endocarditis and Bacteremia. *J Infect Dis.* 1 oct 1973;128(Supplement_2):S392-6.
30. Auer GK, Weibel DB. Bacterial Cell Mechanics. *Biochemistry.* 25 juill 2017;56(29):3710-24.
31. Zeng X, Lin J. Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Front Microbiol.* 2013;4.
32. Park JT, Strominger JL. Mode of action of penicillin. *Science.* 18 janv 1957;125(3238):99-101.
33. Cho H, Uehara T, Bernhardt TG. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell.* 4 déc 2014;159(6):1300-11.
34. John J, Levine DP. Antimicrobial Resistance in *Staphylococci aureus*: Mechanisms of Resistance and Clinical Significance. In: *Antimicrobial Drug Resistance - Clinical and Epidemiological Aspects.* Second Edition. Springer; 2017. p. 855.
35. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care.* 14 août 2017;21.
36. Zeller V, Durand F, Kitzis M-D, Lhotellier L, Ziza J-M, Mamoudy P, et al. Continuous cefazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2009;53(3):883-7.
37. Cole DR, Pung J. Penetration of cefazolin into pleural fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1977;11(6):1033-5.
38. Bechtel TP, Slaughter RL, Moore TD. Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentrations of cefazolin. *Am J Hosp Pharm.* 1 févr 1980;37(2):271-3.
39. Moore TD, Bechtel TP, Ayers LW. Effect of multidose therapy on cerebrospinal fluid penetration of cefazolin. *Am J Hosp Pharm.* oct 1981;38(10):1496-9.
40. Grégoire M, Gaborit B, Deschanvres C, Lecomte R, Deslandes G, Dailly É, et al. High-Dosage Cefazolin Achieves Sufficient Cerebrospinal Diffusion To Treat an External Ventricular Drainage-Related *Staphylococcus aureus* Ventriculitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 févr 2019;63(2):e01844-18.
41. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2014;58(8):1072-83.

42. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 sept 2002;50(3):425-8.
43. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care.* déc 2019;23(1):104.
44. EUCAST. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - Antimicrobial: Cefazolin (Method: MIC) [Internet]. [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=237&Specium=-1>
45. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1995;39(1):232-7.
46. Eljaaly K, Alshehri S, Erstad BL. Systematic Review and Meta-analysis of the Safety of Antistaphylococcal Penicillins Compared to Cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother.* 5 févr 2018;62(4).
47. Strazzulla A, Chakvetadze C, Picque M, Cassard B, Hernandez F, De Pontfarcy A, et al. Evolution of haemostatic parameters and risk of bleeding during treatment with cefazolin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* janv 2019;38(1):177-83.
48. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2012;54(9):1230-9.
49. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis.* 4 mars 2018;50(3):175-92.
50. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 13 oct 2015;132(15):1435-86.

51. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
52. Li J, Echevarria KL, Traugott KA. β -Lactam Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Comparative Review of Cefazolin versus Antistaphylococcal Penicillins. *Pharmacotherapy*. 2017;37(3):346-60.
53. McDanel JS, Roghmann M-C, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, et al. Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections Complicated by Bacteremia: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01 2017;65(1):100-6.
54. Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL. The Safety and Economic Impact of Cefazolin versus Nafcillin for the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Infect Dis Ther*. 1 juin 2017;6(2):225-31.
55. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M, Yazdanpanah Y, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 1 févr 2018;24(2):125-32.
56. SPILF. Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock [Internet]. 2016 [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/ressources-sur-les-antibiotiques.html>
57. Société LVDG. Site GPR [Internet]. 2019 [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
58. Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, Jacobs F, Cotton F, Wolff F, et al. β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother*. 27 août 2018;62(9).
59. Miller R. Population Pharmacokinetics. In: Atkinson AJ, Huang S-M, Lertora JLL, Markey SP, éditeurs. *Principles of Clinical Pharmacology*. Third Edition. London: Academic Press; 2012. p. 139-49.
60. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol*. déc 1991;32(6):669-70.


61. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res.* 1 oct 1972;5(5):441-59.
62. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1 oct 1977;5(5):445-79.
63. Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet.* 1 nov 1986;11(5):387-401.
64. Kelman AW, Thomson AH, Whiting B, Bryson SM, Steedman DA, Mawer GE, et al. Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18(5):685-92.
65. Karna P, Lee C, Kumar A, Dyke J, Gooch WM. Population pharmacokinetics of ceftizoxime in premature newborns. *Dev Pharmacol Ther.* 1993;20(3-4):135-43.
66. Parker EM, Hutchison M, Blumer JL. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis. *J Antimicrob Chemother.* juill 1995;36 Suppl A:63-71.
67. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent J-L, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2011;55(6):2704-9.
68. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, Beumier M, Cotton F, et al. New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4750-6.
69. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2012;56(12):6343-8.
70. Beović B, Mrhar A, Karba R, Zupancic T, Grabnar I, Belic A, et al. Influence of fever on cefazolin pharmacokinetics. *J Chemother Florence Italy.* févr 1999;11(1):40-5.
71. Brill MJE, Houwink API, Schmidt S, Van Dongen EPA, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* mars 2014;69(3):715-23.
72. De Cock RFW, Smits A, Allegaert K, de Hoon J, Saegeman V, Danhof M, et al. Population pharmacokinetic modelling of total and unbound cefazolin plasma concentrations as a guide for dosing in preterm and term neonates. *J Antimicrob Chemother.* mai 2014;69(5):1330-8.

73. van Hasselt JGC, Allegaert K, van Calsteren K, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR. Semiphysiological versus Empirical Modelling of the Population Pharmacokinetics of Free and Total Cefazolin during Pregnancy. *BioMed Res Int.* 2014;2014.
74. van Hasselt JGC, Allegaert K, van Calsteren K, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR. Corrigendum to “Semiphysiological versus Empirical Modelling of the Population Pharmacokinetics of Free and Total Cefazolin during Pregnancy”. *BioMed Res Int.* 2015;2015.
75. Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, Wallis SC, Hope WW, Sharma R, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* mai 2015;70(5):1495-502.
76. Schmitz ML, Blumer JL, Cetnarowski W, Rubino CM. Determination of Appropriate Weight-Based Cutoffs for Empiric Cefazolin Dosing Using Data from a Phase 1 Pharmacokinetics and Safety Study of Cefazolin Administered for Surgical Prophylaxis in Pediatric Patients Aged 10 to 12 Years. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2015;59(7):4173-80.
77. Lanckohr C, Horn D, Voeller S, Hempel G, Fobker M, Welp H, et al. Pharmacokinetic characteristics and microbiologic appropriateness of cefazolin for perioperative antibiotic prophylaxis in elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):603-10.
78. De Cock PAJG, Mulla H, Desmet S, De Somer F, McWhinney BC, Ungerer JPJ, et al. Population pharmacokinetics of cefazolin before, during and after cardiopulmonary bypass to optimize dosing regimens for children undergoing cardiac surgery. *J Antimicrob Chemother.* 01 2017;72(3):791-800.
79. Grupper M, Kuti JL, Swank ML, Maggio L, Hughes BL, Nicolau DP. Population Pharmacokinetics of Cefazolin in Serum and Adipose Tissue From Overweight and Obese Women Undergoing Cesarean Delivery. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(6):712-9.
80. Naik BI, Roger C, Ikeda K, Todorovic MS, Wallis SC, Lipman J, et al. Comparative total and unbound pharmacokinetics of cefazolin administered by bolus versus continuous infusion in patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 1 juin 2017;118(6):876-82.
81. Grégoire M, Dumont R, Ronchi L, Woillard J-B, Atthar V, Letessier E, et al. Prophylactic cefazolin concentrations in morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy: Do we achieve targets? *Int J Antimicrob Agents.* 1 mars 2018;52(1):28-34.

82. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018. Disponible sur: <https://www.R-project.org/>
83. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit*. août 2012;34(4):467-76.
84. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, et al. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2009;53(5):1863-7.
85. Kullar R, Leonard SN, Davis SL, Delgado G, Pogue JM, Wahby KA, et al. Validation of the Effectiveness of a Vancomycin Nomogram in Achieving Target Trough Concentrations of 15–20 mg/L Suggested by the Vancomycin Consensus Guidelines. *Pharmacotherapy*. 2011;31(5):441-8.
86. Wesner AR, Brackbill ML, Coyle LL, Kidd RS. Prospective Trial of a Novel Nomogram to Achieve Updated Vancomycin Trough Concentrations. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2013.
87. Shino N, Uchida T, Yoshida M, Nomura Y. Development and Assessment of a Nomogram to Propose the Initial Dosage Regimen of a Meropenem Infusion Based on Serum Creatinine and Age Using a Monte Carlo Simulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2015;63(12):986-91.
88. Karam CM, McKinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome Assessment of Minimizing Vancomycin Monitoring and Dosing Adjustments. *Pharmacotherapy*. mars 1999;19(3):257-66.
89. Elyasi S, Khalili H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juill 2016;72(7):777-88.
90. Jelliffe RW, Neely M, éditeurs. Individualized drug therapy for patients: basic foundations, relevant software, and clinical applications. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2017. 399 p.
91. Drennan P, Doogue M, J van Hal S, Chin P. Bayesian therapeutic drug monitoring software: past, present and future. *Int J Pharmacokinet*. 12 déc 2018;3.

92. Laboratoire de Pharmacologie du CHU de Limoges. Portail d'accès aux sites de routine et d'essais cliniques du laboratoire de Pharmacologie du CHU de Limoges [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://pharmaco.chu-limoges.fr/PORTAIL_PK

Poster présenté au 29^{ème} European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, à Amsterdam (Pays-Bas) du 13 au 16 avril 2019 (Deschanvres et al.).



SMIT
Société Médicale d'Intensivité et de Traumatologie

Factors associated with underdosing of Cefazolin in bacteremia and infective endocarditis

Colin Deschanvres^{1,3}, Ronan Bellouard^{1,3}, Paul Le Turnier^{1,3}, Raphaël Lecomte^{1,3}, Nathalie Assery-Macani^{1,3}, Matthieu Gregoire^{2,3}, David Bourlolle^{1,3}

¹Service de Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU de Nantes, ²Laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie - CHU de Nantes, ³Centre d'Investigation Clinique - CHU de Nantes

INTRODUCTION

- Cefazolin (CZ) is considered as an efficient alternative to antistaphylococcal penicillins for the treatment of susceptible *Staphylococcus spp.* bacteremia and infective endocarditis.
- However, the risk of CZ underdosing which could lead to therapeutic failure in serious infection remains unknown.
- The objective of this work was to identify the factors associated with CZ underdosing.

MATERIALS & METHODS

- Between January 2014 and January 2018, we retrospectively included all patients with steady-state plasma concentration of CZ administered as continuous-infusion for more than 12 hours for treatment of *Staphylococcus spp.* bacteremia and infective endocarditis at Nantes University Hospital.
- CZ plasma concentration was considered optimal between 40 mg/L and 80 mg/L as recommended by the French society of anesthesia and intensive care (SFAR).
- Renal failure and augmented renal clearance were defined as GFR <90 mL/min/1.73m² and GFR >120 mL/min/1.73m² respectively estimated by CKD-EPI formula.

RESULTS

- In total, 90 patients were included. Among them 66% were male (n=59) with a median age of 67 years (IQR 53-80), a median weight of 75 kg (IQR 64-90). Infective endocarditis was diagnosed in 33% of cases (n=30). (cf. Table 1)
- With a median of 2 samples per patient (IQR 1-3), 186 CZ plasma concentrations were analyzed. The plasma concentration of CZ was optimal in 02% of cases (n=15), underdosed in 18% of cases (n=34) and overdosed in 20% of cases (n=37). The weight, dosage (g/d and mg/kg/d), duration of treatment and biometric characteristics were not different between the three groups. (cf. Table 2)

Table 1 - Population characteristic

	n = 90	n (%), or median [IQR]
Sex (Male gender)	59 (66)	
Age (y)	67 [53 - 80]	
Weight (kg)	75 [64 - 90]	
Indications		
Infective endocarditis	30 (33)	
Bacteremia	60 (67)	
Bacterial identification		
<i>S. aureus</i>	79 (87.8)	
Other <i>Staphylococcus spp.</i>	11 (12.2)	

Table 2 - Sample characteristic according to the plasma dosage of CZ

Variables	Optimal [40-80 mg/l] n = 15 (16.2%)	Underdosed [<40 mg/l] n = 34 (18%)	Overdosed [> 80 mg/l] n = 37 (20%)	P
% or median [IQR]	75 [64 - 89]	73 [64 - 89]	79 [64 - 94]	0.795
Weight (kg)	68 (59.1)	22 (64.7)	17 (45.9)	0.554
Low	21 (18.3)	5 (14.7)	8 (21.6)	
High	26 (22.6)	7 (20.6)	12 (32.4)	
Height (cm)	168 [162 - 173]	170 [165 - 175]	165 [161 - 176]	0.507
BMI (kg/cm ²)	27 [24 - 30]	25 [22 - 29]	28 [24 - 34]	0.542
Bacteremia	69 (60)	22 (64.7)	34 (91.9)	0.001
Infective endocarditis	46 (40)	12 (35.3)	3 (8.1)	
Creatinine (µmol/L)	76 [54 - 125]	62 [49 - 76]	109 [77 - 195]	<0.001
Renal clearance (mL/min)	87 [46 - 104]	110 [82 - 121]	49 [28 - 74]	<0.001
Normal (90 - 120)	36 (31.6)	6 (19.4)	4 (11.1)	
Severe (<30)	34 (29.8)	5 (16.1)	20 (55.6)	
Moderate (30 - 90)	23 (20.2)	4 (12.9)	12 (33.3)	
Augmented (>120)	21 (18.4)	16 (51.6)	0 (0)	
Duration of treatment (d)	19 [13 - 33]	22 [15 - 29]	18 [14 - 24]	0.726
Dosage (g/d)	6 [4 - 8]	6 [4.3 - 7.8]	6 [4 - 8]	0.842
>8	15 (13)	5 (14.7)	6 (16.2)	0.880
3-8	79 (68.7)	25 (73.5)	26 (70.3)	
<3	21 (18.3)	4 (11.8)	5 (13.5)	
Dosage (mg/kg/d)	88 [57 - 105]	84 [62 - 104]	82 [58 - 104]	0.897
Cefazolinemia	59 [48 - 67]	33 [25 - 36]	109 [91 - 119]	<0.001

Table 3 - Factors associated with underdosed CZ plasma concentration

	Level	OR (CI 95%)	p	Multivariate analysis ORa (CI 95%)	p
Renal clearance (mL/min)	Normal (90-120)	-	-	-	-
	Severe (<30)	0.9 (0.2-3.2)	0.848	0.4 (0-3)	0.467
	Moderate (30-90)	1 (0.2-4.1)	0.951	1.1 (0.2-4.3)	0.913
Weight	Augmented (>120)	4,6 (1,6-14,4)	0,006	5,5 (1,9-18,3)	0,003
	Normal	-	-	-	-
Dosage (g/24h)	Low	0.8 (0.2-2.3)	0.705	0.6 (0.2-2)	0.469
	High	0.8 (0.3-2.2)	0.696	0.8 (0.2-2.8)	0.792
Dosage (>8)	>8	-	-	-	-
	<3	0.7 (0.1-3.2)	0.606	5 (0.4-148.5)	0.263
3-8	3-8	1 (0.3-3.9)	0.976	2.1 (0.5-10.4)	0.335

CONCLUSION

- Underdosed CZ plasma concentrations was a frequent situation among patients with augmented renal clearance and treated for serious *Staphylococcus spp.* infection.
- Assessing efficacy of CZ during *Staphylococcus spp.* bacteremia should consider the CZ plasma dosage as a possibly relevant factor. This could help to determine appropriate individualized prescribing recommendations.

Dr Colin DESCHANVRES - colin.deschanvres@chu-nantes.fr - 0033 24 00 84 513

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Pascale JOLLIET

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Matthieu GRÉGOIRE

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BELLOUARD

PRÉNOM : Ronan

Titre de Thèse : Adaptation posologique de la céfazoline administrée en perfusion continue chez des patients atteints de bactériémie ou d'endocardite infectieuse à staphylocoque à l'aide d'un nomogramme : une étude de pharmacocinétique de population

RÉSUMÉ

La prescription initiale de céfazoline administrée en perfusion continue peut être problématique chez les patients traités pour endocardite infectieuse ou bactériémie à staphylocoque. Les objectifs de ce travail sont de décrire et analyser la pharmacocinétique de la céfazoline chez ces patients à partir des dosages réalisés au CHU de Nantes en utilisant une approche de modélisation non paramétrique en pharmacocinétique de population, ainsi que de développer un nomogramme pour déterminer la dose optimale à administrer. Au total, 346 concentrations correspondant à 162 patients ont été récupérées. Un modèle à un compartiment a été développé, avec la valeur absolue du débit de filtration glomérulaire (aGFR) comme covariable de la constante d'élimination. Un nomogramme d'adaptation posologique *a priori* en fonction de l'aGFR a ensuite été mis au point. Le développement de ce type d'outil est un axe intéressant dans la stratégie d'individualisation du traitement à chaque patient.

MOTS-CLÉS

Céfazoline ; pharmacocinétique de population ; perfusion continue ; modélisation non paramétrique ; endocardite infectieuse ; bactériémie