



Atelier Pharmacocinétique-Pharmacodynamie des antibiotiques

KNEPPER Viviane
Pharmacien CHEM

MERCREDI 29 NOVEMBRE 2023

Patients: terrain/site d'infection Δ , critères physiopathologiques (immunité, génétique), choix/délai de mise en route du tt antibiotique, compliance



Buts de l'optimisation thérapeutique:
Réduire taux d'échec

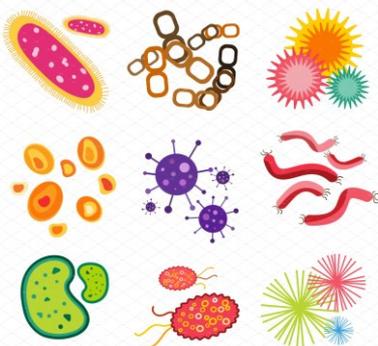


Antibiotique:
Pharmacocinétique

Buts de l'optimisation thérapeutique:
PAS de toxicité, efficacité optimale

Antibiotique: **Pharmacodynamie:**
Bactériostase/Bactéricidie

Bactéries: Sensibilité, CMI Δ , mutants-R, effet inoculum, localisation dans l'organisme, biofilm



Buts de l'optimisation thérapeutique:
Réduire taux résistance

Stratégies d'un traitement antibiotique:

Stratégie comprend: **Drogue – Dose - Durée**

▶ **Choix du bon antibiotique (drogue):**

- choix empirique selon organe touché, germe(s) suspectés, déescalade ou escalade selon antibiogramme
- traitement selon guidelines nationales/internationales à adapter selon microbiologie et facteurs individuels (allergies, résistances locales, tt antibiotiques antérieurs)

▶ **Choix dose/posologie:**

→ Respect paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

- Différence antibiotique temps dépendant vs. concentration dépendant
- Posologie individuelle: âge, poids normal/ajusté, fct rénale
- Adapter modalités de perfusion (ex. perfusion continue/prolongée de certains antibiotiques en cas d'infection sévère)
- «**Hit hard and early**» surtout pour infections sévères; spectre large, associations de 2 AB si nécessaire

➤ **Durée:** Respect des durées de traitement proposées pour limiter le développement de résistances.



+ Voir l'alerte sur les Fluoroquinolones de l'ANSM +



RECHERCHE ANTIBIOTIQUE

Domaine anatomique

Choisissez ...

Pathologie

Choisissez ...

CHERCHER

politique de confidentialité

Infektionen

Antiinfektiva

Pathogene

Favoriten

Autoren:
InfectioSaar Netz, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene sowie das Antibiotik Stewardship-Team am Universitätsklinikum des Saarlandes

Recherche rapide de A à Z



Antibio prophylaxie en chirurgie

Accidents d'exposition au sang et aux liquides biologiques

Publications

THÈME(S)

19 résultat(s) trouvé(s)

Voir en premier: les plus pertinents

- Antibiotiques (19)**
- Autisme (3)
- Cannabis (2)
- Chirurgie ambulatoire (1)
- Covid-19 (7)
- Diabète (5)
- Douleurs thoraciques (1)
- Examens de laboratoire (17)
- Gériatrie (1)
- Hospitalisation à domicile (2)
- Imagerie médicale (5)
- Immunoglobulines (1)
- Information des patients (15)
- Lombalgies (4)
- Neurologie (5)
- Obésité (1)
- Oncologie (18)
- Pathologies cardio-vasculaires (6)
- Prévention en médecine générale (4)

Prise en charge des infections à Clostridioides difficile (anciennement Clostridium difficile) en milieu hospitalier chez l'adulte (2020)

Thème(s): Antibiotiques | Date de publication: 08/07/2020 | Type(s): Publications scientifiques | Editeur: Conseil scientifique | Langue(s): Français

Auteur: **GT Antibiothérapie hospitalière**
Nombre de pages: 5

Antibiothérapie des infections respiratoires basses chez l'adulte en milieu hospitalier (hormis tuberculose) (2020)

Thème(s): Antibiotiques | Date de publication: 08/07/2020 | Type(s): Publications scientifiques | Editeur: Conseil scientifique | Langue(s): Français

ID Update

last updated Nov 13, 2023 03:54 PM © Antimicrobial Ther

ID Update™ is the Sanford Guide infectious diseases news. [learn about individual and hospital-wide licenses.](#)

[Click here](#) to manage your personal Sanford Guide account or reset your password, or [here to access your hospital's subscription.](#)

NOVEMBER 2023

SARS-CoV-2 / COVID-19

- Sanford Guide [SARS-CoV-2 / COVID-19](#) main page.
- **COVID-19 vaccination in cancer patients:** recommendations from NCCN [here](#).
- **Currently authorized vaccines.** See [COVID-19 vaccines \(Age ≥12 yrs\)](#) and [COVID-19 vaccines \(Age <12 yrs\)](#) for use and data.
- **ESCMID COVID-19 living guidelines:** drug treatment and clinical management (*Clin Microbiol Infect* 2022;28:222). Available at P
- **Guidelines** on COVID-19 diagnosis, serology, treatment and management, and infection prevention:
 - [IDSA](#) (last updated 6/26/23)
 - [NIH](#) (last updated 11/2/23)
- Living WHO guideline on **drugs for COVID-19** (*BMJ* 2021;375:n2936).
- Living WHO guideline on **drugs to prevent COVID-19** (*BMJ* 2021;372:n526). Available [here](#).
- Living WHO guideline on **prophylaxis against COVID-19** (*BMJ* 2021;373:n949). Available at [PMC](#).
- **Management of hospitalized adults with COVID-19:** a European Respiratory Society living guideline (*Eur Respir J* 2021;57(4):21





SPILF SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE



RECOMMANDATIONS

- > Recommandations
- > Diaporamas des recommandations
- > Autres documents
- > Recommandations archivées

ANTIBIOTIQUES

- > Outils de formation
- > Outils d'aide à la prescription
- > Info-Antibio
- > Audits et indicateurs
- > Information du grand public
- > Autres ressources utiles
- > Ressources sur les antibiotiques
- > Enquêtes SPA

SOCIÉTÉS PARTENAIRES

- > GPR-ICAR
- > Mesvaccins.net
- > GFTF

ACTUALITÉS

- > Offres d'emploi
- > Actualités
- > Alertes

JOURNÉE EUROPÉENNE D'INFORMATION SUR LES ANTI-BIOTIQUES

L'antibiotique n'est pas un anti-douleur !
Le prendre à mauvais escient ne va pas vous faire aller mieux.
Prière de ne pas prendre, ni la femme (dus à ses seins), des médicaments sans avis médical !
Pas d'antibiotique sans avis médical !

- 08.11.23 Gazette de l'infectiologie Télé-médecine : soins et expertises à distance
- 16.10.23 Gazette de l'infectiologie: Journée du dépistage de l'hépatite C
- 15.10.23 ID Now Octobre 2023 Review Drug treatment for Covid-19 - three ...
- 09.10.23 Gazette de l'infectiologie: Maladies infectieuses et femmes enceintes

18° JOURNÉE DES REFERENTS EN ANTI-BIOTHERAPIE

MERCREDI 7 JUIN 2023 GRENOBLE

ACCÈS RAPIDE

> BOURSES

Info-antibio N°92: mai 2021

Lettre d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur www.infectiologie.com et sur ce [lien](#)

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques

Recommandations SPILF et GPIP : durées d'antibiothérapies, infections courantes, non compliquées, en évolution favorable.

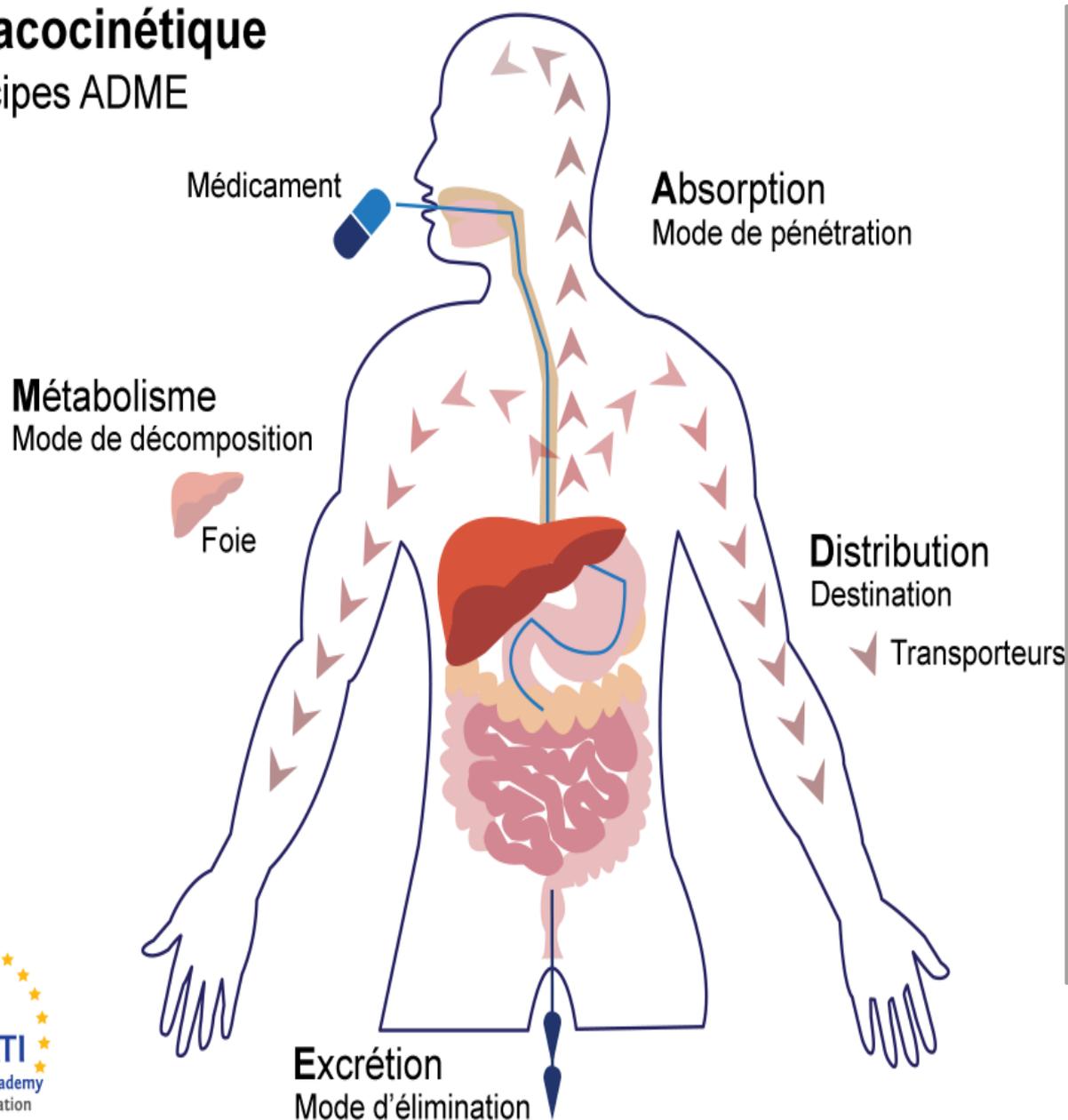
Extrait de l'article Infectious Diseases Now: doi.org/10.1016/j.idnow.2020.12.001 et du [Diaporama](#) de synthèse du groupe recos

Infections respiratoires Pneumonie aigüe communautaire (même si pleurésie para pneumonique) Si amélioration clinique à J3: 5J Si pas d'amélioration clinique à J3: 7J Si PAC hospitalisée en réanimation: 7J Si légionellose: 14J (sauf azithromycine: 5J) Pneumonie associée aux soins ou PAVM (sauf immuno-, empyème, abcès): 7J Pleurésie purulente, après dernière évacuation: 15J Autres Infections respiratoires Exacerbations de BPCO: 5J Coqueluche: selon macrolide 3J (azithro), 7J (clarithro) ou 14J (rova...) Otite moyenne aigüe: 5J (sauf enfant < 2 ans : 10J) Sinusite: amox 7J / FQ ou C3G IV 5J / pristina 4J - Enfant 10J Angine à SGA: amox 6J / allergie pénic: cefpodoxime 5J ou cefuroxime 4J / allergie grave: clarithro 5J ou azithro 3J	Infections neuro-méningées Méningite à pneumocoque: 10J Méningite à méningocoque: 5J Méningite à <i>Listeria</i> : 21J Méningites de l'enfant: strepto B 14J / <i>Haemophilus</i> 7J / <i>E.coli</i> 21J Méningite/encéphalite tuberculeuse: 12 mois Abcès cérébral: 6 semaines (3 semaines possibles si drainé) Bactériémies liées aux cathéters veineux centraux Après ablation du KT et 1 ^{ère} hémoculture négative Staph coag neg si apyrexie et pas de matériel endovasculaire: 3J Streptocoques, entérocoques et BGN: 7J <i>S. aureus</i> : 14J. Si: thrombophlébite septique: 21J Levures: 14J Si tentative de conservation du KT (strepto, entérocoque, BGN, SCN) Verrou PLUS antibiothérapie systémique: 10J
Pied diabétique Ostéite sans amputation: 6 semaines: Amputation complète sans inf peau/tissus mous: 48h post op Amputation complète avec inf peau/tissus mous: 7J post op	Bactériémies primaires non compliquées. BGN (entérobactéries, non fermentants), streptocoques, entérocoques: 7J <i>S. aureus</i> et <i>S. lugdunensis</i> : 14J
Infections osseuses natives Arthrite: 6 semaines (<i>S. aureus</i>), 4 sem (strepto), 7J (gonocoque) Arthrite de la main, post inoculation, récente (<4 sem): lavage chir, puis 14J Spondylodiscite sans matériel: 6 semaines	Endocardites Streptocoque S (CMI ≤ 0,123 mg/l) Valve native: 2 semaines si bithérapie / 4 semaines si monothérapie Valve prothétique: 6 semaines Streptocoque I/B (CMI > 0,123 mg/l) Valve native: 2 semaines de bithérapie PUIS 2 semaines de monothérapie Valve prothétique: 2 semaines de bithérapie PUIS 4 semaines de monothérapie Entérocoques Valve native: 2 semaines bithérapie PUIS 2 semaines monothérapie Valve prothétique: 2 semaines bithérapie PUIS 4 semaines monothérapie Valve native ou prothétique: 6 semaines si vancomycine + gentamicine (14J) Attention: l'association amoxicilline + ceftriaxone n'est active QUE sur <i>Enterococcus faecalis</i> (durée de l'association 6 semaines). S. aureus Valve native: 4 semaines de monothérapie Valve prothétique: 2 semaines de trithérapie PUIS 4 semaines de bithérapie
Infections urinaires Cystite aigüe simple: fosfomycine trométamol 1 seule dose, pivmécillinam ou nitrofurantoïne 3J Cystite aigüe sur sonde urinaire: 3J Cystite de la petite fille: 5J Cystite aigüe à risque de complications ou associée aux soins: cotrimoxazole 5J, autre molécule 7J (rappel: fluoroquinolones contre indiquées) Pyélonéphrite aigüe: fluoroquinolone ou bêta lactamine inj 7J. Autre molécule ou PNA grave ou à risque de complication ou associée aux soins ou enfant: 10J Infection urinaire masculine (cotrimoxazole ou fluoroquinolone): 14J	Infection de dispositif électronique cardiaque implantable. Infection précoce superficielle: 7J Infection du boîtier sans bactériémie: 7J après ablation de tout le matériel Bactériémie sans endocardite, ni infection de sonde: 14J si Gram+/ 7J si BGN Infection de sonde: 14J après ablation de tout le matériel Infection de sonde et ablation de matériel impossible: 6 semaines (dont les 2 premières avec de la gentamicine), puis ATB suppressive à discuter.
Infections génitales hautes et infections sexuellement transmises. Urétrite et cervicite: ceftriaxone 1 seule dose + doxycycline 7J (alternative azithromycine 1 g per os) Syphilis précoce: benzathine benzyl pénicilline: 1 seule dose. Si allergie: doxycycline 14J Infections génitales hautes non compliquées: ceftriaxone 1 seule dose + doxycycline ET métronidazole 10J Infections génitales hautes compliquées: ceftriaxone jusqu'à amélioration (max 7J) + doxycycline ET métronidazole 14J	Infections digestives: Diarrhée aigüe du voyageur: 1 dose OU 3J selon fièvre ou Si dysentérique Pédiatrie: Shigella/Campylobacter 3J; Yersinia 5J, salmonelle (si TT) 5J Fièvre typhoïde simple: 7J (fluoroquinolones) OU 5J (azithromycine) Infection à <i>C. difficile</i> : 10J Diverticulite en échec d'un traitement symptomatique: 7J Abcès hépatique: 28J Infection de liquide d'ascite: 5J Péritonites: Perforation digestive opérée dans les 24h: < 1j (ATB prophylaxie chirurgicale) Appendicite de traitement non chirurgical: 7J Péritonite localisée: 3J Péritonite généralisées: 4J Péritonite postopératoire: 8J Cholécystites Vésicule perforée ou grade III: 3J Drainage percutané, ou non opérée ou non drainée: 7J Angiocholite drainée: 3J post drainage
Neutropénie fébrile Sans documentation pbio ni orientation clinique Si hospitalisation: 3J min et arrêté si absence de signes de gravité ET patient stable ET apyrexie depuis 48h ET surveillance hospitalière de 24-48h (si la neutropénie persiste) Si ambulatoire: Arrêt quand PNNb>300/mm3 (on imagine que c'est moins de 7J) Sans documentation pbio ou orientation clinique 7J puis arrêté si apyrexie de plus de 4 jours et éradication microbiologique et résolution des signes cliniques d'infection (adapter selon site/pathogène)	
Infections de la peau et des tissus mous Furoncle compliqué ou morsure animale: 5J Furonculose, impétigo grave, dermo-hypodermite bactérienne non nécrosante (cellulite, érysipèle, ...): 7J	

<https://www.science-direct.com/science/article/pii/S266699192000238?via%3Dihub>

Pharmacocinétique

Les principes ADME



La pharmacocinétique explique ce que l'organisme fait avec le médicament

Phase d'absorption: Biodisponibilité (F)

- ▶ Biodisponibilité \equiv Fraction du principe actif (PA) qui arrive dans la circulation générale.
- ▶ En cas d'utilisation par voie parentérale la biodisponibilité (F) est de 100%.
- ▶ En cas d'administration par voie orale, le premier passage hépatique avec métabolisation, fait en sorte que la F peut être réduite.
- ▶ Permet de quantifier la phase d'absorption (comprise entre 0% et 100%)

Excellente entre 80 et 100%,
Bonne entre 60 et 80%,
Moyenne entre 40 et 60%
Mauvaise si < 40%.



- ▶ Certains antibiotiques ont une excellente biodisponibilité et la voie orale est équivalente à la voie parentérale, en dehors de problèmes de motilité gastrique du patient.

Phase d'absorption: Biodisponibilité (F)

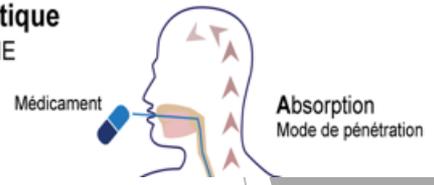
Antibiotiques (DCI)	Biodisponibilité (F) approximative p.os
Amoxicilline	74-92%
Amoxiclav	50-88%
Céfuroxime	52% (à condition que prise après repas)
Ciprofloxacine	55-85%
Clarithromycine	50%
Clindamycine	90%
Cotrimoxazole	>90%
Doxycycline	90% et plus
Erythromycine	40-65% (selon le sel)
Flucloxacilline	50-55%
Lévofloxacine	99-100%
Linézolide	100%
Métronidazole	90% et plus
Rifampicine	90-95%



Excellente entre 80 et 100%,
Bonne entre 60 et 80%,
Moyenne entre 40 et 60%
Mauvaise si < 40%.

Phase d'absorption: Biodisponibilité (F)

Pharmacocinétique
Les principes ADME



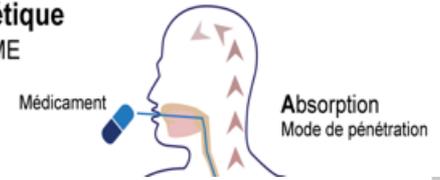
Médicament A	Médicament B	Effets
<p>Compléments minéraux: Mg, Ca, Fe, Zn, cations polyvalents</p>	<p>Certains antibiotiques (mino-, doxycycline, cipro-, levo-,moxifloxacine,..)</p>	<p>Formation de complexes/de sels insolubles → la résorption est réduite → Prendre médicament B au moins 1h avant Mg, Ca, Fe, Zn</p>
	<p>Biphosphonates (Fosamax®-alendronate, Actonel®-risédronate, Bonviva®-ibandronate)</p>	
	<p>Hormones thyroïdiennes (Euthyrox®, L-Thyroxine®, Novothyral®)</p>	
	<p>Prolopa®-lévodopa/benzérazide</p>	
	<p>Sels de Mg, Ca, Fe, Zn</p>	

Phase d'absorption: Biodisponibilité (F)

Médicament A	Médicament B	Effets
<p>Antiacides à base d'hydroxyde d'Al/Mg (Riopan[®], Maalox[®]) ou d'alginate/calcium/carbonate (Gaviscon[®]), chélateurs de phosphate (sévélamer-Renagel[®]/Renvela[®])</p>	<p>Certains antibiotiques (mino-, doxycycline, cipro-, levo-, moxifloxacine,..)</p>	<p>→ Résorption est réduite → prendre médicaments B. 1-2h avant l'antiacide ou le chélateur de P</p>
	<p>Biphosphonates (Fosamax[®]-alendronate, Actonel[®]-risédronate, Bonviva[®]-ibandronate)</p>	
	<p>Hormones thyroïdiennes (Euthyrox[®], L-Thyroxine[®], Novothyral[®])</p>	
	<p>Lanoxin[®]- digoxine</p>	
	<p>Sels de Fe</p>	

Pharmacocinétique

Les principes ADME



Phase d'absorption: Biodisponibilité (F)

- Respect des modalités d'administration pour garantir une bonne absorption et efficacité des anti-infectieux



DCI	Spécialités	Repas			Remarque
		Avant	Pendant	Après	
ACICLOVIR	Zovirax® 200mg CPR				
	Zovirax® 800mgCPR				
	Zovirax® 400mg/5mL SIR				
AMOXICILLINE	Clamoxyl® 250mg/5mL SIR				
	Clamoxyl® 500mg CAPS				
	Clamoxyl® 500mg SACH				
AMOXI + CLAV	Augmentin® SIR 250mg/62,5mg/5mL		X En début du repas		↑ absorption et tolérance gastro-intestinale (GI)
	Augmentin® 500/125mg CPR				
	Augmentin® CPR 875mg/125mg				
ATOVAQUONE	Wellvone®750mg/5mL SUSP		X		✗ Avec des aliments, graisse ↑ absorption ✗ Si patient incapable de manger, envisager alternative
AZITHROMYCINE	Zitromax® 200mg/5mL SUSP	1h		2h	
CEFADROXYL	Duracef®250mg/5mL SIR	Pas d'exigences particulières			Aux repas si troubles gastro-intestinaux
CEFUROXIME	Zinnat® 250mg/5mL SIR			X 15-30 ' après	✗ Prise de nourriture ↑ absorption ✗ Prendre l'antibiotique 2h à distance de l'acétylcystéine-Lysomucil®
	Zinnat® 500mg CPR				
CHLOROQUINE	Nivaquine® 100mg CPR			X	✗ Après le repas pour éviter nausées/vomissements ✗ De préférence après repas du matin ou de midi pour éviter troubles du sommeil
CIPROFLOXACINE	Ciproxine® 500mg CPR	X		X	✗ Prendre de préférence 2h après les repas ✗ 2h avant ou 2-6h après



SPILF

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE
DE LANGUE FRANÇAISE

CMIT

COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES
DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

SNMInf

SYNDICAT NATIONAL
DES MÉDECINS INFECTIOLOGUES

CON



SOYEZ ALERTÉ À CHAQUE ACTUALITÉ

Votre email

OK

Du 18.11.23 au 24.11.23

Gazette de l'infectiologie: Semaine mondiale
pour un bon usage des antibiotiques 2023

24.11.23

MMI Formation: Résultat du concours du
meilleur cas clinique 2023

Chaque année, le comité éditorial de MMI ...

21.11.23

Collection de livres pour enfants sur les
infections: les MINICROBES

Dans le cadre de la semaine mondiale pour un bon ...

21.11.23

MMI Formation décembre 2023

Editorial Zoonoses : la porte ...

21.11.23

projet Happy Patient

Le projet Happy Patient (Health ...

Ce que vous avez besoin de savoir si un antibiotique vous a été prescrit

Quand prendre votre antibiotique?

Le matin L'après-midi Le soir

Juste avant de dormir Toutes les heures

Comment prendre votre antibiotique?

1h / 2h

Au moins 1 heure avant de manger ou 2 heures après

Après un repas ou une collation

Ne pas le prendre avec de l'alcool

Ne pas le prendre avec des produits laitiers

En position debout ou assise

Évitez l'exposition solaire

● Durée du traitement antibiotique:

Vous devez prendre votre antibiotique pendant jours et ensuite l'arrêter.

● Les effets secondaires possibles sont:

Diarrhée, nausées et vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, éruption sur la peau, mal de tête, vertiges, infections par des champignons (Candida).

● Voici les interactions possibles entre l'antibiotique et d'autres médicaments ou de la nourriture:

- ▶ Si vous prenez l'antibiotique avec d'autres médicaments ou de l'alcool, son efficacité peut être modifiée et le risque d'effets indésirables peut être augmenté.
- ▶ Demandez au pharmacien ou au médecin s'il y a des interactions potentielles avec un médicament ou un aliment.



La plupart des effets secondaires sont légers et temporaires. S'ils deviennent sévères, vous devez contacter un médecin.

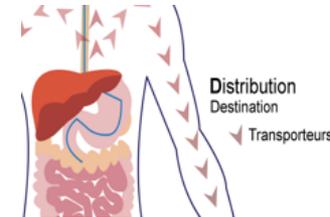


Les antibiotiques ne soignent PAS le Covid-19, le rhume, ni la grippe (dus à des virus !)
Ils soignent uniquement les infections bactériennes

Phase de distribution:

- Les **propriétés physico-chimiques** des antibiotiques conditionnent leur **solubilité**, leur **volume de distribution** et leur pouvoir de pénétration à différents sites d'infection.

Antibiotic	Solubility	Plasma Protein Binding	Clearance
Beta-lactams ^a	Hydrophilic	Low-moderate	Renal
Vancomycin	Hydrophilic	Moderate	Renal
Fluoroquinolones ^b	Lipophilic	Low-moderate	Renal
Aminoglycosides	Hydrophilic	Low	Renal

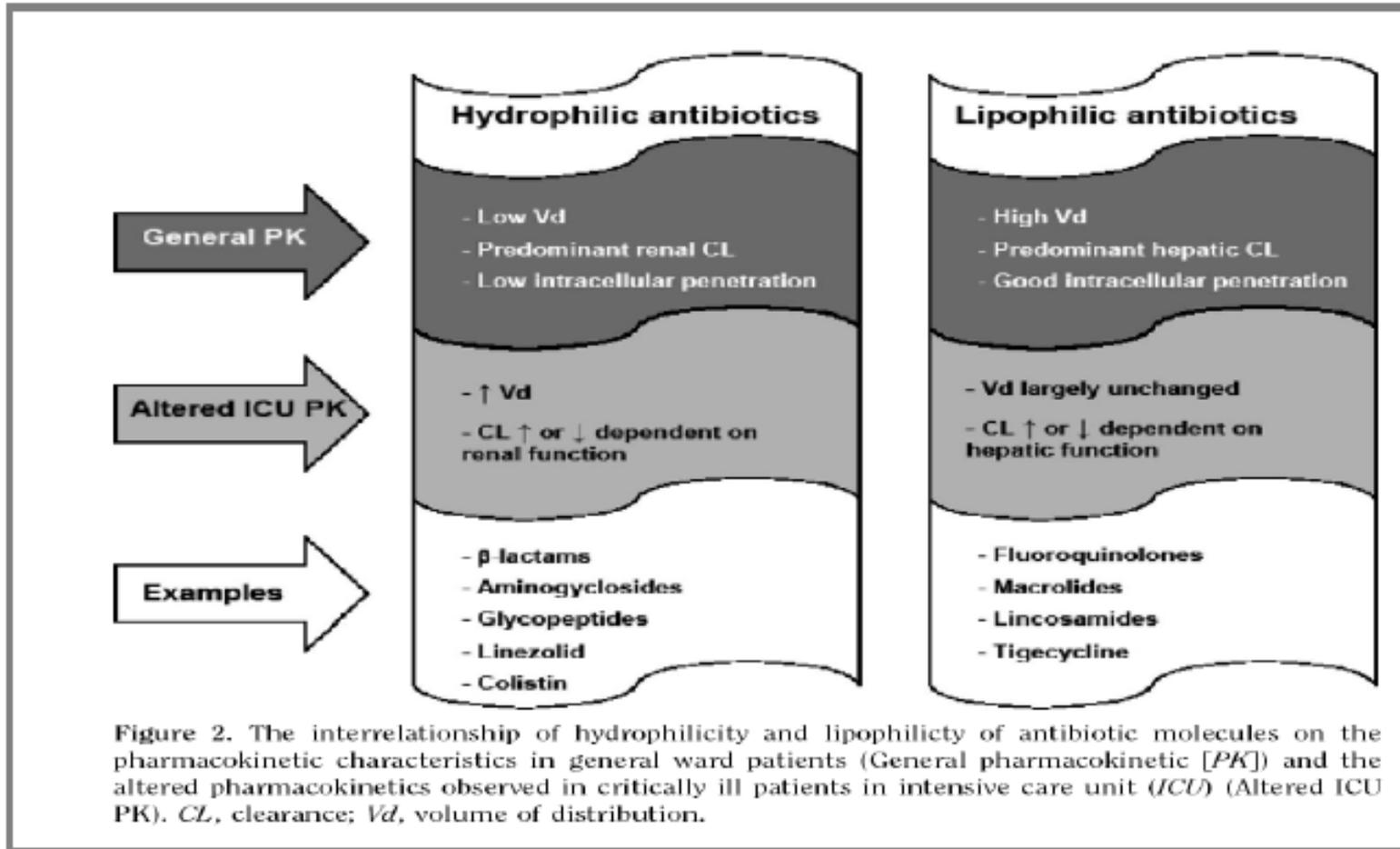


^aExceptions: cefazolin (highly protein bound), ceftriaxone (highly protein bound), ertapenem (highly protein bound), nafcillin/oxacillin (highly protein bound, hepatically cleared)

^bException: moxifloxacin (hepatically cleared)

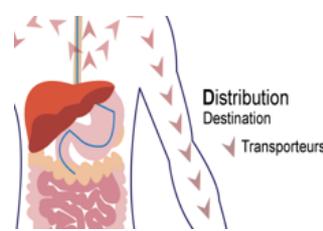
- Certains sites anatomiques sont difficiles d'accès. Les **molécules liposolubles diffusent mieux que les hydrosolubles** dans certains compartiments (prostate, os, système nerveux central, oeil).
- Endocardite:** AB doit pénétrer dans les végétations, inoculum élevé ± présence d'un biofilm → risque de sous-dosage en cas de non respect des posologies/fréquences d'administration.





Sepsis: fuite capillaire/hypovolémie → remplissage vasculaire, élimination rénale accrue → risque de sous-dosage des beta-lactamines, de la vancomycine et des aminoglycosides chez les patients septiques.

Phase de distribution:



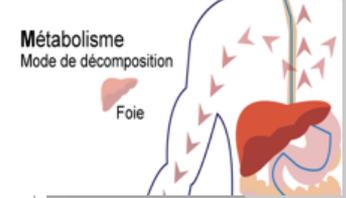
Infection Site, PK Considerations, and Adaptation of Dosing Regimen

Infection Site	PK Alteration	Potential Change to Dosing Regimen
Blood	Expanded V_d , Enhanced CL	Provision of LD, Increase frequency
Lung	Impaired permeability ^a	Increase dose ^a
Soft Tissue	Contingent on body composition	Increase dose in obesity
Bone	Impaired permeability	Increase dose, duration of therapy
CNS	Impaired permeability	Maximal dose

CL = clearance; LD = loading dose; V_d = volume of distribution

^aOf hydrophilic agents (beta-lactams, vancomycin, aminoglycosides)

Phase d'élimination: Métabolisation et Excrétion



- ▶ **Voies de métabolisation/excrétion:** peut être un critère de choix ou un critère d'exclusion.
- ▶ Une métabolisation hépatique expose l'antibiotique à un risque d'interaction médicamenteuse par **inhibition** ou **induction** enzymatique.

Médicament A	Médicament B	Effets 
<p>Clindamycine métabolisée principalement par le CYP3A4</p> <p>Clarithromycine métabolisé par CYP3A4</p>	<p>Inhibiteurs du CYP 3A4 :</p> <p>ritonavir, lopinavir, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, itraconazole clarithromycine, jus de pamplemousse</p>	<p>Métabolisation/clairance ralentie du médicament A associé</p>
<p><i>Nombreux autres médicaments sont un substrat du CYP3A4 (BDZ, certains antidépresseurs, méthadone, sildénafil, simva-, atorvastatine, ivabradine,</i></p>	<p>Inducteurs du CYP 3A4:</p> <p>rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne, etc.</p> 	<p>Métabolisation/clairance accélérée des AB associés → risque perte d'efficacité du médicaments associé</p>



Interaction Report

g
ember 2023

Treatment

Nirmatrelvir/ritonavir (5 days)

Co-medications

Clarithromycin

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.



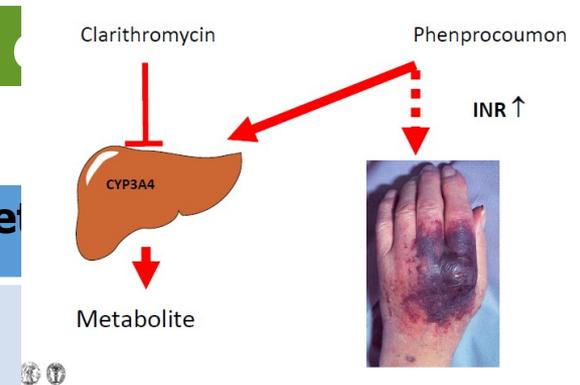
Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) + Clarithromycin

Coadministration with nirmatrelvir/ritonavir has not been studied. Coadministration with ritonavir increased clarithromycin AUC and C_{max} by 77% and 31%; AUC and C_{max} of 14-OH clarithromycin decreased by 100% and 99%. Due to the large therapeutic window of clarithromycin no dose reduction should be necessary in patients with normal renal function. Clarithromycin doses greater than 1 g per day should not be coadministered with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer. Product labels recommend a dose reduction of clarithromycin for patients with impaired renal function (Cl_{cr} 30-60 mL/min, dose reduce clarithromycin by 50%; CL_{cr} less than 30 mL/min, dose reduce clarithromycin by 75%). After stopping nirmatrelvir/ritonavir, the CYP3A4 inhibitory effect of nirmatrelvir/ritonavir is predicted to mostly disappear after 3 days.

Phase d'élimination: Métabolisation & Excrétion



Médicament A	Médicament B	Effet
--------------	--------------	-------

Phenprocoumon-
Marcoumar® (substrat du
CYP3A4, CYP2C9)

Acenocoumarol-Sintrom®
(substrat du CYP2C9/2C19)

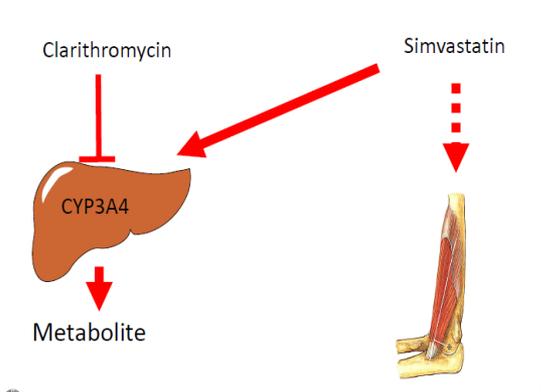
NOAC (rivaroxaban,
apixaban) (substrat du
CYP3A4, P-gp)

Inhibiteur du CYP3A4:
Clarithromycine,
érythromycine, doxycycline

Inhibiteur du CYP2C9:
Fluconazole, voriconazole,
itraconazole, métronidazole
(inh. faible)

Réduction/ralentissement
du métabolisme du
médicament A → risque
accru de surdosage

Statines
(substrat du CYP3A4)



Réduction/ralentissement
du métabolisme →
risque accru d'effets
indésirables

Ciclosporine-Sandimmun®
Optoral, everolimus-
Certican®/Afinitor®,
tacrolimus-
Prograft®/Advagraf®
(substrat du CYP3A4)

Réduction/ralentissement
du métabolisme →
risque accru de
surdosage, monitorer
taux plasmatiques,
réduire posologie du
médicament associé.

Tableau 1**Antibiotiques avec effet inhibiteur ou inducteur enzymatique***

Substances actives	Enzyme impliqué (CYP 450)	Substances concernées
Rifampicine (Rifampicine Labatec)	Inducteur 2C8, 2C9, 2C19, 3A4/5	Nombreuses! Diminue l'effet de nombreuses substances, par exemple des coumarines, œstrogènes, anticalciques, clopidogrel, méthadone, certains antiviraux (par exemple: amprénavir, indinavir), certaines statines (atorvastatine, simvastatine), certains antidiabétiques oraux (par exemple: rosiglitazone, glimépiride), médicaments antirejet (par exemple: ciclosporine)
Clarithromycine (Klacid) Erythromycine (Erythrocline) (l'azithromycine n'interagit pas avec les cytochromes)	Inhibiteur 3A4/5	Augmente l'effet de nombreuses substances, par exemple certains benzodiazépines et antidépresseurs, méthadone, certains azoles (antifongiques), médicaments antirejet (par exemple: ciclosporine), sildénafil, certaines statines (atorvastatine, simvastatine), coumariniques Risque de toxicité!
Doxycycline (Vibramycine)	Inhibiteur 3A4/5	Comme la clarithromycine Risque de toxicité!
Fluconazole (Diflucan)	Inhibiteur 2C9, 2C19, 3A4/5, 2D6	Comme la clarithromycine, en plus augmente l'effet du torasémide, de la phénytoïne Risque de toxicité!
Itraconazole (Sporanox), Kétoconazole (Nizoral)	Inhibiteur du 3A4	Comme la clarithromycine Risque de toxicité!
Ciprofloxacine (Ciproxine)	Inhibiteur 1A2	Ralentit l'élimination de la théophylline, de la caféine, de la méthadone
Métronidazole (Flagyl)	Inhibiteur 2C9	Augmente l'effet des coumariniques, du torasémide, de la phénytoïne, de certains AINS
Terbinafine (Lamisil)	Inhibiteur 2D6	Augmente l'effet de certains bêtabloquants (métoprolol), tricycliques, certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, duloxétine)



Do Not Coadminister

Nirmatrelvir/ritonavir (5 days)

Rifampicin (Rifampin)

Quality of Evidence: Very Low

Summary:

Coadministration of nirmatrelvir/ritonavir with rifampicin is contraindicated as it may cause large decreases in nirmatrelvir/ritonavir concentrations which may in turn significantly decrease the nirmatrelvir/ritonavir therapeutic effect. Due to the persisting inducing effect upon discontinuation of a strong inducer, consider an alternative COVID-19 treatment.

Description:

Coadministration is contraindicated. Decreased plasma concentrations of nirmatrelvir/ritonavir may lead to loss of virologic response and possible resistance. Rifampicin is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of nirmatrelvir/ritonavir and potential loss of virologic response.

Paxlovid Summary of Product Characteristics, Pfizer Ltd, October 2022.

Co-administration may decrease nirmatrelvir/ritonavir concentrations. Paxlovid is contraindicated with drugs that are potent CYP3A inducers where significantly reduced nirmatrelvir or ritonavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance. Paxlovid cannot be started immediately after discontinuation of rifampin due to the delayed offset of the recently discontinued CYP3A inducer. Alternate antimycobacterial drugs such as rifabutin should be considered.

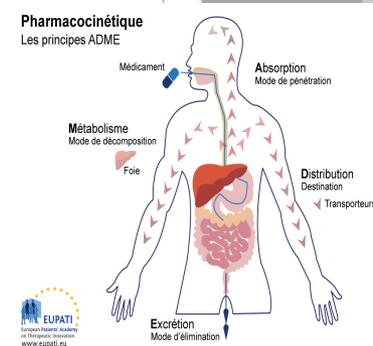
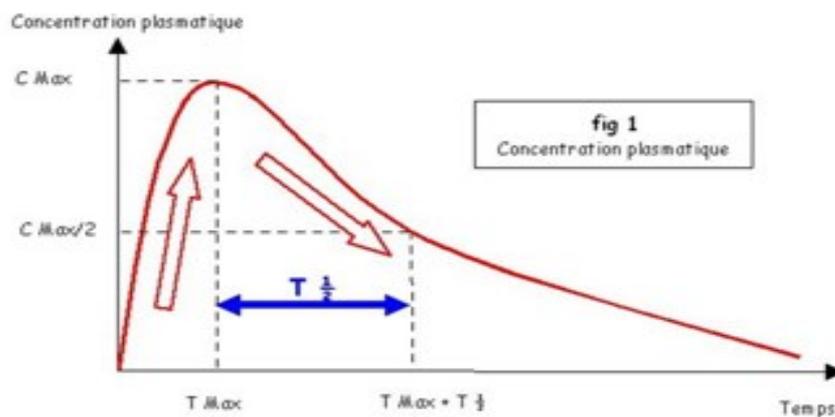
Paxlovid US Prescribing Information, Pfizer Inc, May 2023.

Phase d'élimination: Excrétion

Elle est majoritairement **rénale** ou **hépatobiliaire**, avec comme conséquences :

- ▶ l'adaptation nécessaire des posologies chez les insuffisants rénaux ou hépatocellulaires
- ▶ la prise en compte de la voie d'élimination pour le traitement de certains sites infectieux
- ▶ la prise en compte des paramètres pharmacocinétiques: Clairance et **temps de demi-vie** d'élimination

Demi-vie: $T_{1/2}$



La **demi-vie** des antibiotiques est variable et **conditionne le rythme d'administration** (surtout pour les AB temps dépendant sans effet post-exposition).

courte : <4h ex. penicilline G, amoxicilline, flucloxacilline, amoxiclav, meropenem

moyenne : 4-12h ex. : ceftriaxone (8h), vancomycine (6h), cipro-/levofloxaxine (3-6h/7h), clarithromycine 3-7h, linézolide (5h), daptomycine 88-9h)

longue : >12h ex. : azithromycine , teicoplanine, moxifloxacine (14h)

Phase d'élimination: Métabolisation et Excrétion

La demi-vie des AB éliminés principalement par voie rénale sera prolongée en cas d'insuffisance rénale et nécessite une **réduction de la posologie ou une augmentation de l'intervalle d'administration.**

Ex. pipéracilline/tazobactam

Insuffisance rénale

Ajuster la dose intraveineuse de la manière suivante, en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter les signes de toxicité de la substance; ajuster en conséquence la dose du médicament et la fréquence d'administration).

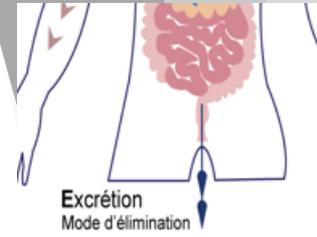
Clairance de la créatinine (ml/min)	Pipéracilline/Tazobactam EG (dose recommandée)
> 40	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire
20 – 40	Dose maximale suggérée: 4 g / 0,5 g toutes les 8 heures
< 20	Dose maximale suggérée: 4 g / 0,5 g toutes les 12 heures

Pour les patients sous hémodialyse, administrer une dose supplémentaire de 2 g de pipéracilline / 0,25 g de tazobactam après chaque séance de dialyse, car l'hémodialyse élimine 30 à 50 % de la pipéracilline en 4 heures.

Ex. ceftriaxone

Patients insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone en cas d'insuffisance rénale, à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g par jour.



<https://sitegpr.com/fr/>

ETABLISSEMENTS DE SANTE : GPR DEVIENT PAYANT , Cliquez pour souscrire

Plus fiable que les
données des RCP



Estimation
fonction rénale



Adaptation
posologique



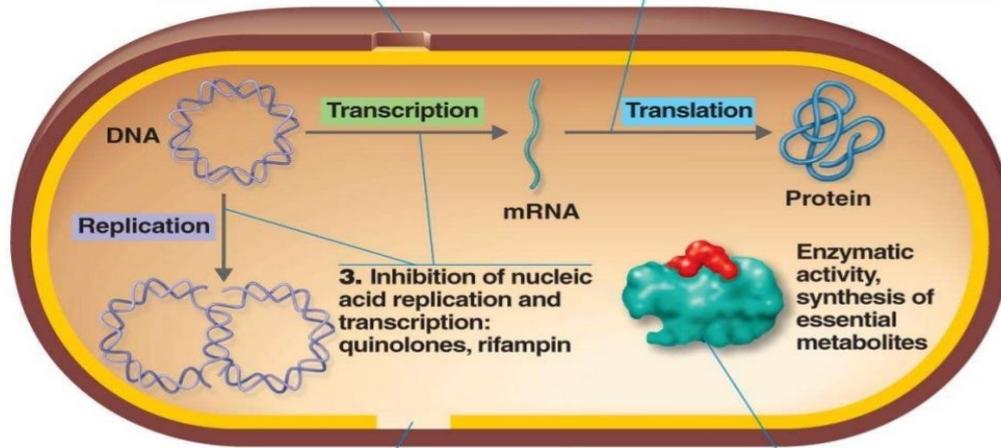
Toxicité rénale



ACTION OF ANTIBIOTICS ON BACTERIAL CELL

1. Inhibition of cell wall synthesis: penicillins, cephalosporins, bacitracin, vancomycin

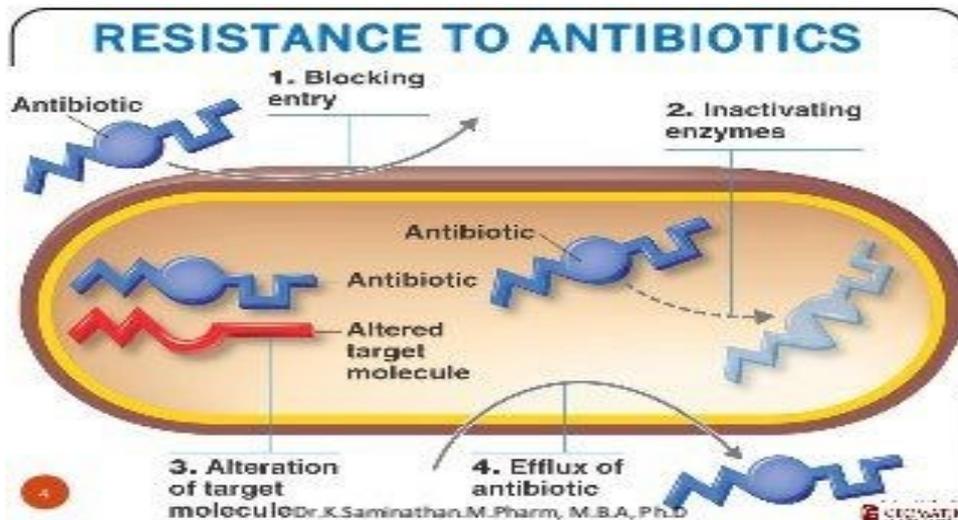
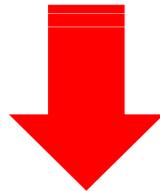
2. Inhibition of protein synthesis: chloramphenicol, erythromycin, tetracyclines, streptomycin



3. Inhibition of nucleic acid replication and transcription: quinolones, rifampin

4. Injury to plasma membrane: polymyxin B

5. Inhibition of synthesis of essential metabolites: sulfanilamide, trimethoprim



La pharmacodynamie explique ce que le médicament fait avec l'organisme

Efficacité clinique et paramètres y contribuant

Spectre d'activité de l'AB
Sensibilité du germe à l'AB
Défense immunitaire du patient

Capacité de pénétration au lieu d'infection
Bactéricidie/bactériostase
± Effet post-exposition

Âge, poids
Fonction rénale/hépatique
Morbidité (service normale vs.réa)
Respect modalités d'administration

CMI

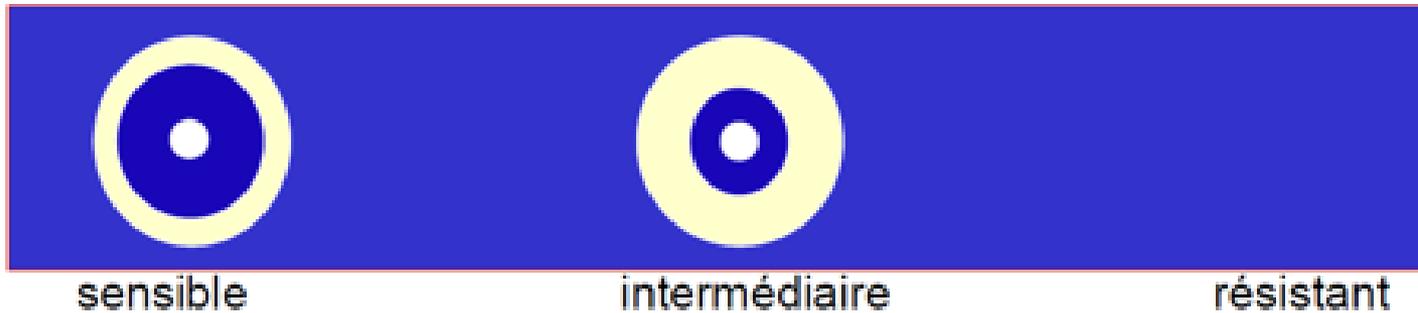
Concentration de l'antibiotique au lieu d'infection

Dose/posologie et mode d'administration

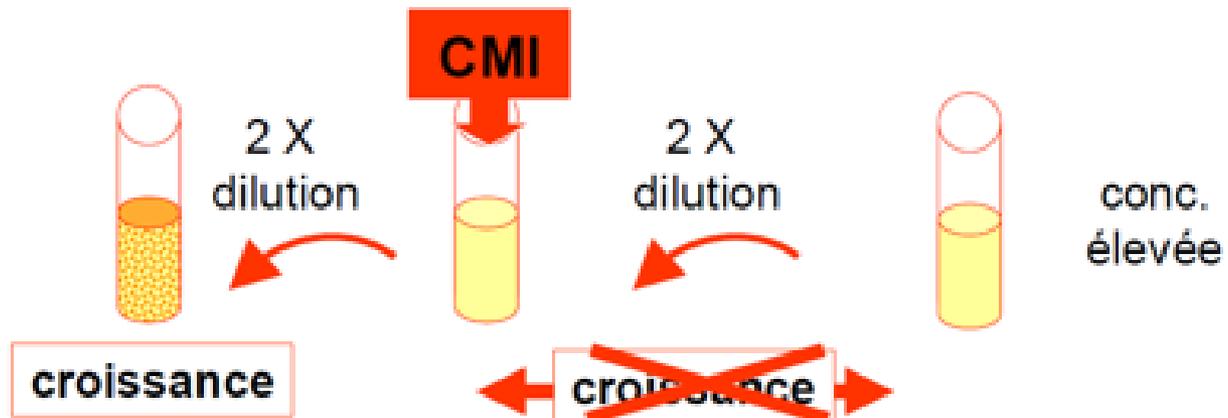
Pharmacodynamie

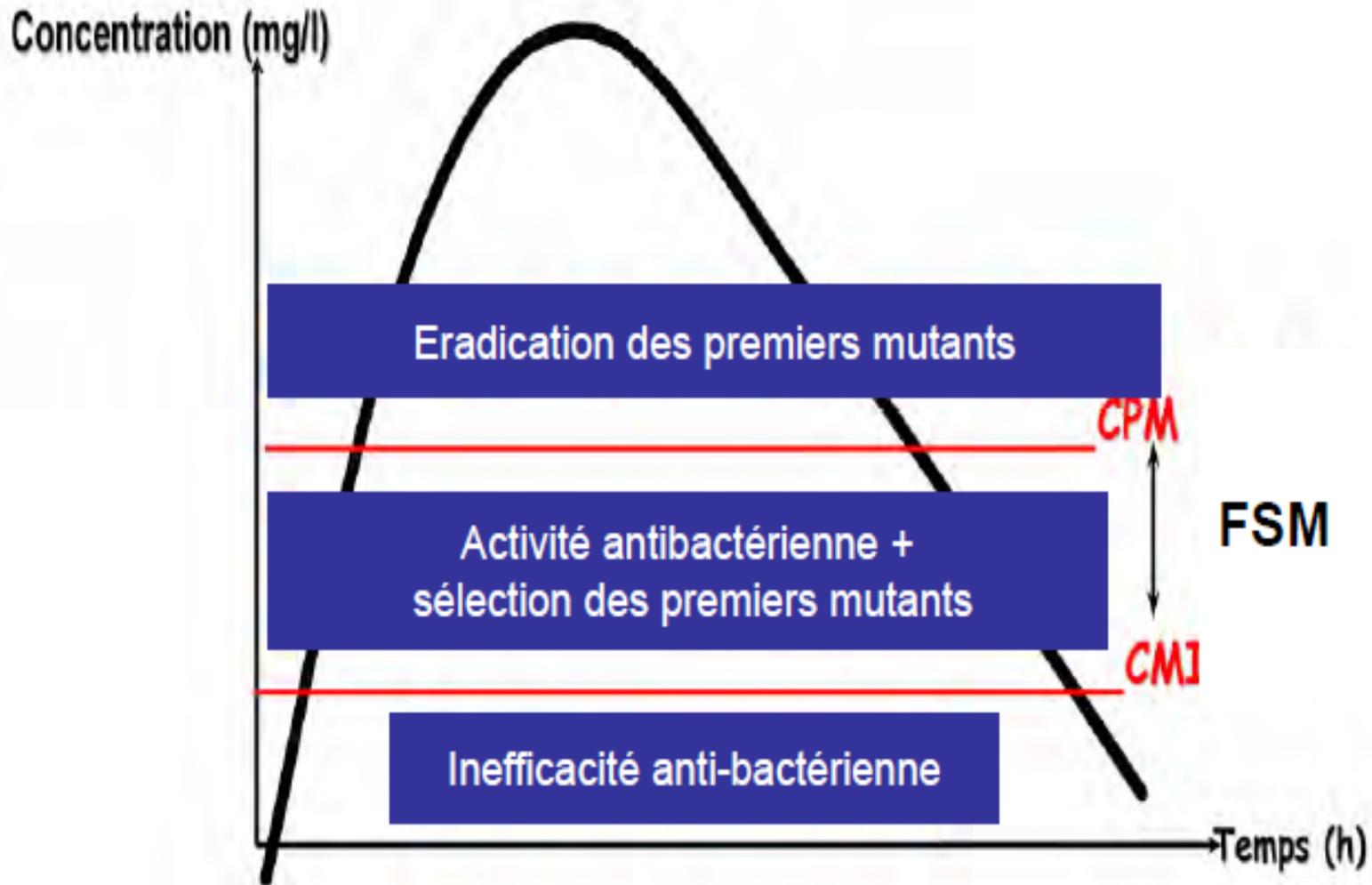
- La sensibilité d'une bactérie vis-à-vis d'un antibiotique est caractérisée par la **CMI = concentration minimale inhibitrice**, déterminée in vitro selon les critères d'EUCAST.

Antibiogramme: évaluation approximative de la sensibilité



CMI (concentration minimale inhibitrice):





Antibiotika-Dosierungen für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren

Antibiogramme werden europaweit nach den Empfehlungen von EUCAST interpretiert (www.eucast.org), für die ab 2019 folgende Empfehlungen gelten:

S = Sensibel bei Standardexposition = zu erwartende Wirksamkeit einer Antibiotika-Therapie, wenn die **niedrigere Dosierung** aus der nachfolgenden Tabelle gewählt wird;

I = Sensibel bei erhöhter Exposition = zu erwartende Wirksamkeit einer Antibiotika-Therapie, wenn die **höhere Dosierung** aus der nachfolgenden Tabelle gewählt wird;

R = Resistent, wahrscheinlich keine Wirksamkeit einer Therapie mit diesem Antibiotikum.

Bei einigen Erregern (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) ist in den meisten Fällen die höhere Dosierung indiziert, hierzu bitte die Anmerkungen beachten. Bei bestimmten Indikationen (z.B. Harnwegsinfekte) kann auch ein mit I gekennzeichnetes Antibiotikum in der niedrigen Dosierung zur Anwendung kommen, wenn es sich am Infektionsort gut anreichert. Auch hierauf wird in den Anmerkungen hingewiesen.

Antibiotika	Dosierung*		Anmerkungen
Penicilline	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Penicillin (i.v.; Benzylpenicillin)	4 x 1 Mio. IE i.v.	4-6 x 2-5 Mio IE i.v.	
Penicillin (oral; Phenoxymethylpenicillin)	3-4 x 0,5-2 Mio IE p.o.	Keine	
Flucloxacillin (i.v.)	4 x 2 g i.v.	6 x 2 g i.v. oder 3 x 4 g i.v.	Mittel der Wahl zur Behandlung einer <i>Staphylococcus aureus</i> -Blutstrominfektion (cave: bei eingeschränkter Leberfunktion ist Cefazolin zu bevorzugen).
Flucloxacillin (oral)	3 x 1 g p.o.	4 x 1 g p.o.	Wegen einer relativ schlechten oralen Bioverfügbarkeit ist die orale Formulierung nicht zur Therapie einer <i>Staphylococcus aureus</i> -Blutstrominfektion geeignet.
Ampicillin (i.v.)	3 x 2 g i.v.	4 x 2 g i.v.	Bei Meningitis: 6 x 2 g i.v.
Ampicillin/Subactam (i.v.)	3 x (2 g Ampicillin + 1 g Subactam) i.v.	4 x (2 g Ampicillin + 1 g Subactam) i.v.	
Sultamicillin (oral; Unacid PD)	2 x 375 mg p.o.	2 x 700 mg p.o.	
Amoxicillin (oral)	3 x 500 mg	3 x 750-1000 mg	Bei Infektionen durch Enterobakterien und <i>Haemophilus influenzae</i> soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Amoxicillin/Clavulansäure (oral)	3 x (500 mg Amoxicillin + 125mg Clavulansäure)	3 x (875 mg Amoxicillin + 125mg Clavulansäure)	Bei Infektionen durch Enterobakterien und <i>Haemophilus influenzae</i> soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Piperacillin (i.v.)	3 x 4 g i.v.	4 x 4 g i.v.	Bei Infektionen durch <i>Pseudomonas</i> spp. sollte die höhere Dosierung gewählt werden.
Piperacillin/Tazobactam (i.v.)	3 x (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i.v.	4 x (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i.v.	Bei Infektionen durch <i>Pseudomonas</i> spp. soll die höhere Dosierung gewählt werden.
(Piv-)Mecillinam (oral)	3 x 200 mg p.o.	3 x 400 mg p.o.	Die Substanz soll ausschließlich für unkomplizierte Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.
Cephalosporine	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
1. Generation			
Cefazolin (i.v.)	3 x 2 g i.v.	Keine	
2. Generation			
Cefaclor (oral)	3 x 250-500 mg p.o.	3 x 1 g p.o.	Bei Infektionen durch Staphylokokken soll die Dosierung mindestens 3 x 500 mg betragen.
Cefuroxim (i.v.)	3 x 750 mg i.v.	3 x 1,5 g i.v.	Bei Infektionen durch Enterobakterien soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Cefuroxim (oral)	2 x 250-500 mg p.o.	Keine	Schlechte orale Bioverfügbarkeit
3. Generation			
Cefixim (oral)	2 x 200-400 mg p.o.	Keine	Bei Gonorrhoe: 400 mg als Einmalgabe
Cefotaxim (i.v.)	3 x 1 g i.v.	3 x 2 g i.v.	Bei Infektionen durch <i>Staphylococcus aureus</i> soll die höhere Dosierung gewählt werden. Bei Meningitis: 4 x 2 g i.v.
Cefpodoxim (oral)	2 x 200 mg p.o.	Keine	
Ceftriaxon (i.v.)	1 x 2 g i.v.	2 x 2 g i.v.	Bei Infektionen durch <i>Staphylococcus aureus</i> und bei Meningitis soll die höhere Dosierung gewählt werden.

Antibiotika-Dosierungen für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren

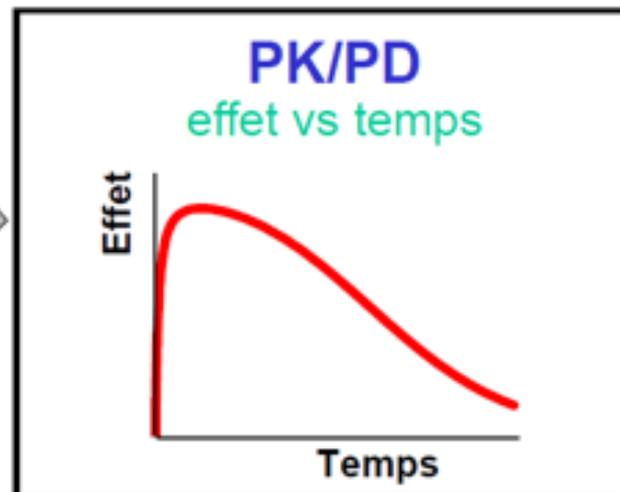
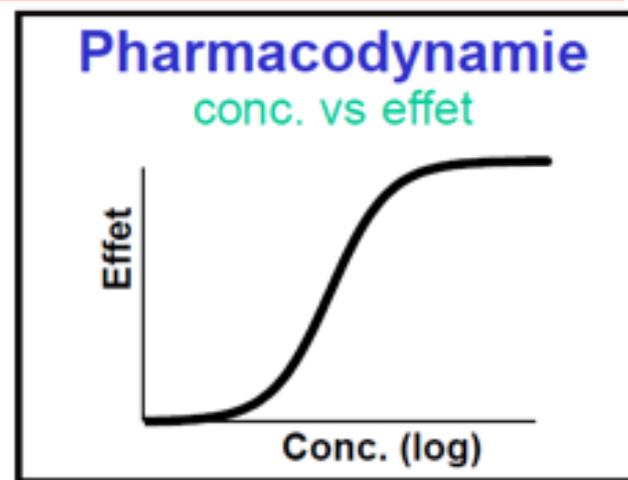
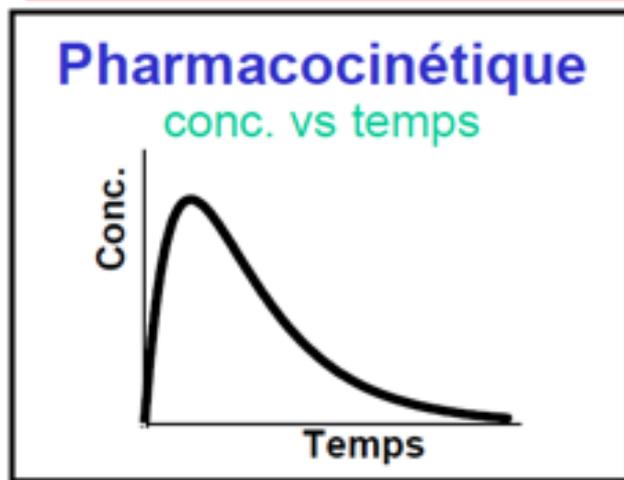
Antibiotika	Dosierung*		Anmerkungen
Fluorchinolone	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Ciprofloxacin (i.v.)	2 x 400 mg i.v.	3 x 400 mg i.v.	Bei Infektionen durch <i>Pseudomonas</i> spp. soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Ciprofloxacin (oral)	2 x 250-500 mg p.o.	2 x 750 mg p.o.	Bei Infektionen durch <i>Pseudomonas</i> spp. soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Levofloxacin (i.v./oral)	1 x 500-600 i.v./p.o.	2 x 500 mg i.v./p.o.	Bei Infektionen durch Streptokokken und <i>Pseudomonas</i> spp. soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Moxifloxacin (i.v./oral)	1 x 400 mg i.v./p.o.	Keine	
Aminoglykoside	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Amikacin (i.v.)	1 x 20 mg/kg Körpergewicht i.v.	1 x 30 mg/kg Körpergewicht i.v.	Bei Infektionen durch Enterobakterien, <i>Pseudomonas</i> spp. und <i>Acinetobacter</i> spp. soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Gentamicin (i.v.)	1 x 5 mg/kg Körpergewicht i.v.	1 x 7 mg/kg Körpergewicht i.v.	Bei Infektionen durch Enterobakterien, <i>Pseudomonas</i> spp. und <i>Acinetobacter</i> spp. soll die höhere Dosierung eingesetzt werden.
Tobramycin (i.v.)	1 x 5 mg/kg Körpergewicht i.v.	1 x 7 mg/kg Körpergewicht i.v.	Bei Infektionen durch Enterobakterien, <i>Pseudomonas</i> spp. und <i>Acinetobacter</i> spp. soll die höhere Dosierung eingesetzt werden.
Glykopeptide	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Vancomycin (i.v.)	2 x 1 g i.v.	Nach Serum-Talspiegel (Tagesdosis: 2 x 15 mg/kg Körpergewicht i.v.)	Eine Therapie soll unter Serumspiegelkontrollen erfolgen und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Ziel-Talspiegel: 15-20 mg/L.
Vancomycin (oral)	4 x 125 mg p.o.	4 x 500 mg p.o.	Orales Vancomycin soll ausschließlich zur Therapie von <i>Clostridium difficile</i> -Infektionen eingesetzt werden.
Teicoplanin (i.v.)	1 x 400 mg i.v.	1 x 800 mg i.v.	
Makrolide und Lincosamide	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Azithromycin (i.v./oral)	1 x 500 mg i.v./p.o.	Keine	Bei Gonorrhoe: 2 g Azithromycin als Einzeldosis
Clarithromycin (i.v./oral)	2 x 250 mg i.v./p.o.	2 x 500 mg i.v./p.o.	
Erythromycin (i.v./oral)	2-4 x 500 mg i.v./p.o.	4 x 1 g i.v./p.o.	
Roxithromycin (oral)	2 x 150 mg p.o.	Keine	
Clindamycin (i.v.)	3 x 600 mg i.v.	3 x 900 mg i.v.	Höchstdosis: 4 x 1200 mg i.v.
Clindamycin (oral)	2 x 300 mg p.o.	4 x 300 mg p.o.	
Tetrazykline	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Doxycyclin (oral)	1 x 100 mg p.o.	1 x 200 mg p.o.	Bei Therapie der Syphilis (z.B. bei Unverträglichkeit von Penicillin) hohe Dosis von 300 mg täglich erforderlich
Minocyclin (oral)	2 x 100 mg p.o.	Keine	
Tigecyclin (i.v.)	2 x 50 mg i.v. nach einer loading dose von 100 mg	2 x 100 mg i.v.	Der Einsatz von Tigecyclin war in Pneumonie-Studien mit einer Übersterblichkeit assoziiert.
Oxazolidinone	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Linezolid (i.v./oral)	2 x 600 mg p.o./i.v.	Keine	Bei durch Antibiotika-Spiegelbestimmung verifizierter Unterdosierung auf Intensivstationen kann eine individuelle Dosiserhöhung notwendig sein.
Verschiedene Wirkstoffe	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Chloramphenicol (i.v.)	4 x 1 g i.v.	4 x 2 g i.v.	Bei Meningokokken-Meningitis soll die höhere Dosierung gewählt werden.
Colistin (i.v.)	2 x 4,5 Mio IE i.v. nach einer loading dose von 9 Mio IE	3 x 4,5 Mio IE i.v.	
Daptomycin (i.v.)	1 x 4 mg/kg Körpergewicht i.v.	1 x 6-10 mg/kg Körpergewicht i.v.	
Fosfomycin (i.v.)	3 x 4 g i.v.	Bis zu 3 x 8 g i.v.	
Fosfomycin (oral)	1 x 3 g als Einzeldosis	Keine	Orales Fosfomycin soll ausschließlich für unkomplizierte Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.
Metronidazol (i.v.)	3 x 500 mg i.v.	3 x 750 mg i.v.	
Metronidazol (oral)	3 x 400 mg p.o.	4 x 400 mg p.o.	
Nitrofurantoin (oral)	4 x 50 mg p.o. (Nitrofurantoin) oder 2 x 100 mg p.o. (Nitrofurantoin RT = Retardform)	Keine	
Nitroxolin (oral)	3 x 250 mg p.o.	Keine	Nitroxolin soll ausschließlich für unkomplizierte Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.
Rifampicin (i.v./oral)	2 x 300 mg oder 1 x 600 mg i.v./p.o.	Bis zu 2 x 600 mg i.v./p.o.	
Trimethoprim (oral)	2 x 160 mg p.o.	Keine	Nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Dosierung in Deutschland: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg. Höchstdosis: 2 x 200 mg
Cotrimoxazol (i.v./oral); Trimethoprim/Sulfamethoxazol)	2 x 960 mg i.v./p.o.	2 x 1440 mg i.v./p.o.	Bei Infektionen durch <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> soll die höhere Dosierung gewählt werden. Bei Infektionen durch <i>Pneumocystis jirovecii</i> sind deutlich höhere Dosierungen als die hier angegebenen erforderlich.

*Bitte beachten: Die hier aufgeführten Dosierungsempfehlungen stellen eine Interpretationshilfe für Antibiogramme dar und ersetzen nicht spezifische Leitlinien für bestimmte Krankheitsbilder. Anpassungen an Organdysfunktionen (z.B. Nieren- oder Leberinsuffizienz) sind in den angegebenen Dosierungen nicht berücksichtigt, sodass beim individuellen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Pharmacodynamie

- ▶ Les antibiotiques ont un effet :
 - **bactéricide** : c'est-à-dire sont capables de tuer les bactéries, ou
 - **bactériostatique** c'est-à-dire sont capables d'inhiber la croissance et la reproduction des bactéries
- ▶ L'effet **bactéricide/bactériostatique** peut dépendre du temps d'exposition à l'AB et/ou de la concentration plasmatique, ce qui explique les modalités/fréquence d'administration différentes selon l'antibiotique.
- ▶ Le choix du médicament en vue d'une efficacité optimale doit être fondé sur **l'évolution de la concentration du médicament p.r. à la CMI** (concentration minimale inhibitrice), et non sur son activité bactéricide ou bactériostatique.

Stratégies d'un traitement antibiotique



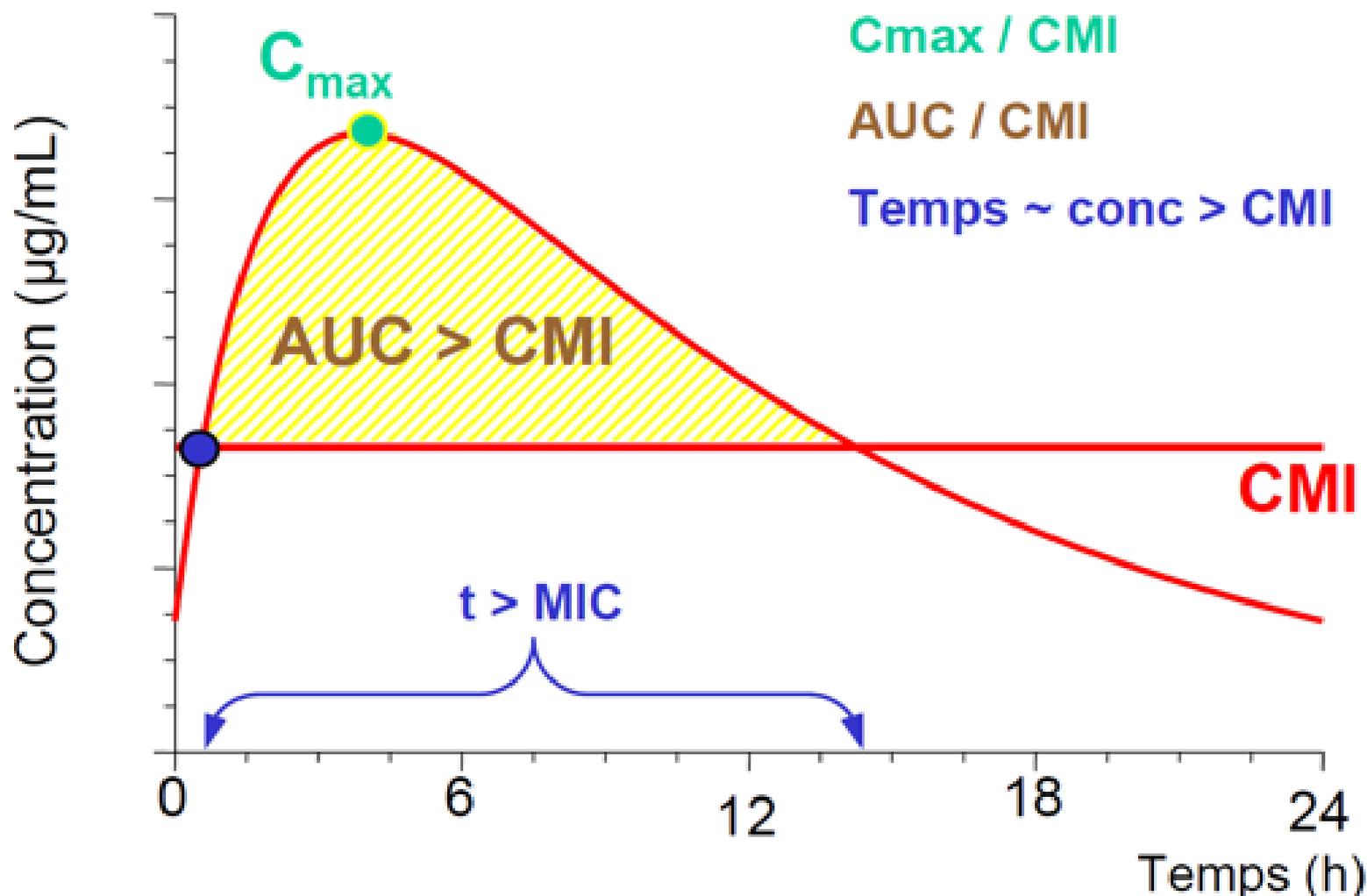
PK/PD décrit les taux plasmatiques nécessaires pour obtenir une bactériostase/bactéricidie, tout en limitant la toxicité et le risque de résistance bactérienne.



**PLAN NATIONAL
ANTIBIOTIQUES**
ONE HEALTH

Paramètres pharmacocinétiques/dynamiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être regroupés en 3 catégories générales selon leur pharmacocinétique optimisant l'activité antimicrobienne (pharmacodynamique):



Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

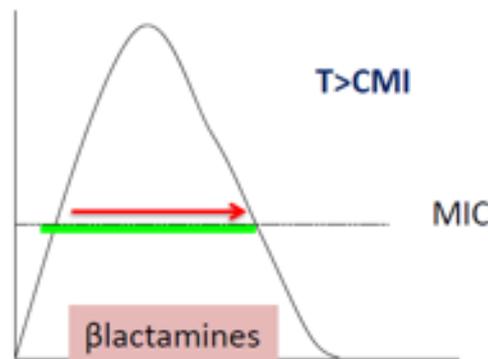
- activité dépendant du temps
- peu d'effet de la concentration
- peu ou pas d'effets persistants

Antibiotiques

Paramètre PK/PD

But

beta-lactames
clindamycine
oxazolidinones
macrolides



**Optimiser
la durée
d'exposition**

BUT: Maintenir la concentration plasmatique (CPM), le plus longtemps possible au-dessus de la CMI (4 x CMI) de la bactérie pour garantir une efficacité optimale.

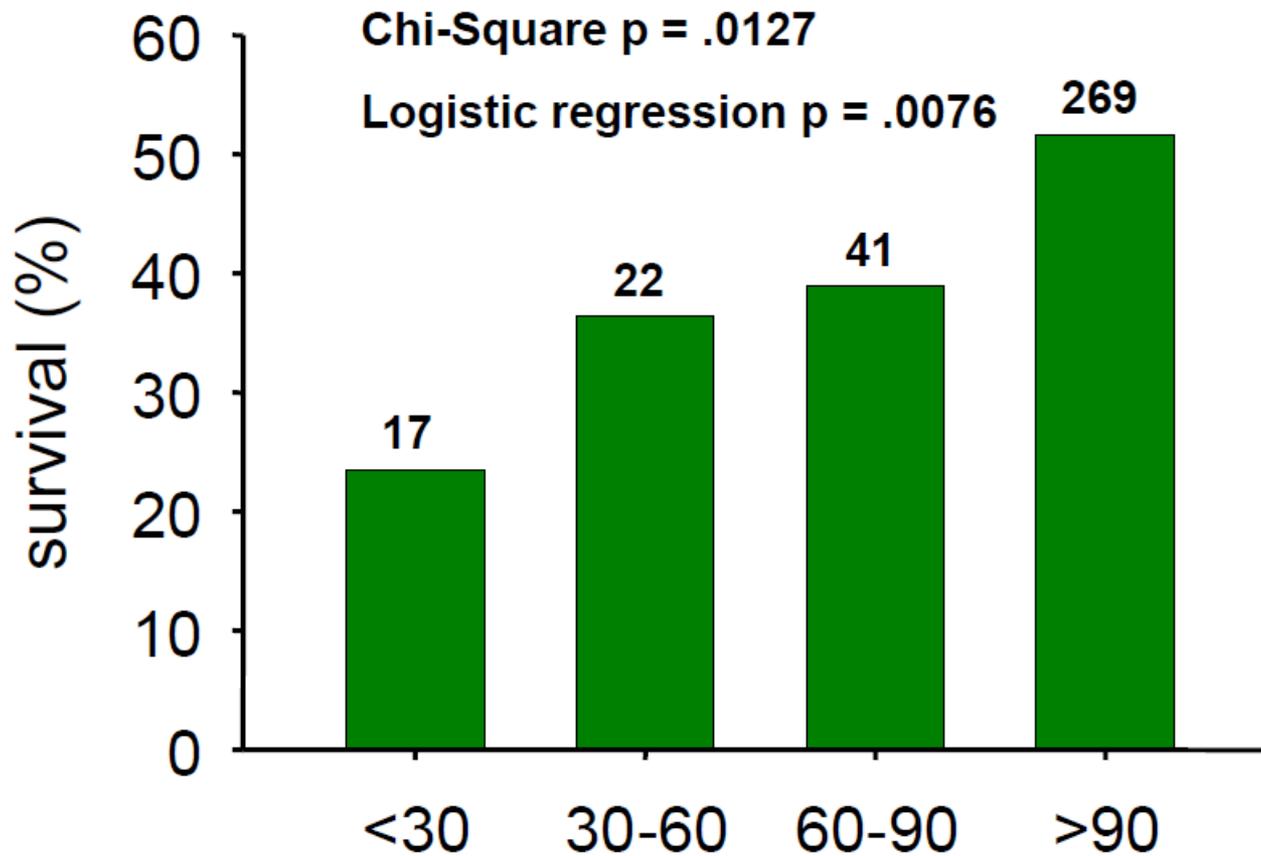
→ **T > CMI: 40-70%** du temps de l'intervalle thérapeutique

Respecter les intervalles d'administration:

- Toutes les 8h pour amoxicilline, amoxiclav, clindamycine
- Toutes les 4h pour amoxicilline/ampicilline en cas d'endocardite!!
- Toutes les 12h pour linézolide, clarithromycine

β -Lactam-Antibiotika

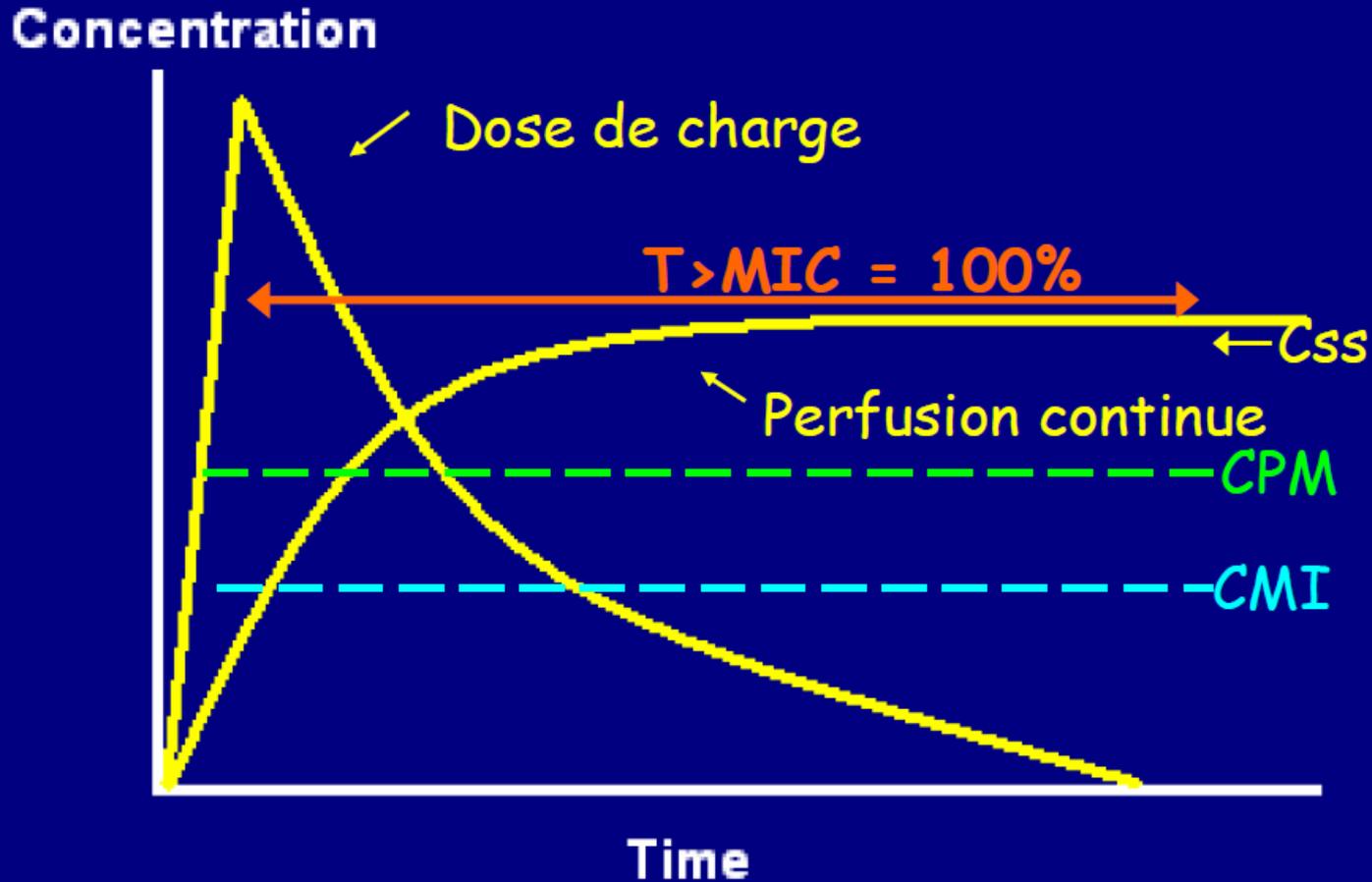
Septic shock, survival



Kumar, A, unpublished data, 2012

T > MIC (%)

Développement du concept de l'administration en continu des certains antibiotiques



Développement du concept de l'administration en continu des antibiotiques

- Prérequis obligatoire pour une perfusion continue ou une perfusion prolongée de bêta-lactames ou d'autres AB: **stabilité physico-chimique** pendant une durée donnée à t° ambiante.
- Garantir une **stabilité microbiologique**: préparation des poches dans les services de soins doit se faire dans le respect des conditions aseptiques.
- Pour des **bêta-lactames définis** et pour la **vancomycine**, des études ont permis de montrer qu'après perfusion d'une dose de charge, la perfusion sur une durée prolongée permet d'augmenter l'efficacité, particulièrement en cas d'infection sévères.

**1 Selon publication : Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier*

Antibiotique (DCI)	Stabilité physico-chimique*1	Durée de perfusion standard	Durée de perfusion prolongée/ continue sur ..
Amoxicilline	8h	30'-1h	8h/non
Amoxiclav	na	30'	non/non
Flucloxacilline	na	30'	non/non
Céfotaxime	24h	30'	12h/non
Céfuroxime	/	30'	non/non
Ceftazidime	24h	15-30'	😊 8h/24h
Céfépime	8h	30'	6-8h/non
Méropénem	6-8h	15-30'	😊 3-4h/non
Piperacilline/tazobactam	24h	30'	😊 4-6h/non
Vancomycine	24h	1-2h	😊 2x12h/(24h)

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

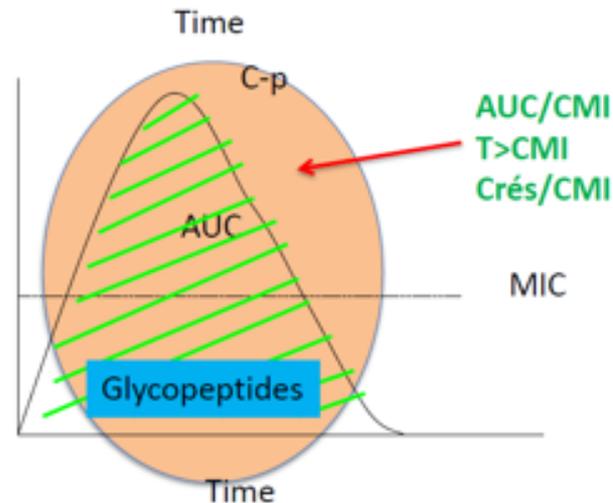
- activité dépendant du temps
- effets persistants prolongés

Antibiotiques

Paramètre PK/PD

But

glycopeptides
tétracyclines
streptogramines
azithromycine
ketolides



**Optimiser
la quantité**

Pour la **vancomycine la pharmacocinétique est variable d'un individu à l'autre et peut même varier pour un même patient.** Les paramètres influençant sont : fonction rénale et hépatique, poids, âge, sexe, etc. ceci rendant **un monitoring thérapeutique** indispensable pour garantir une efficacité.

En pratique : l'administration de la vancomycine peut se faire

- **Par perfusion intermittente** : 2x15mg/kg/jour sur 1-2h
(= *posologie standard, des doses plus élevées sont possibles*)



Red man syndrome:
à éviter si débit
max. 10mg/min!

- **Par perfusion prolongée/continue** : dose de charge de 15-30mg/kg, suivie par perfusion prolongée 2 fois 15mg/kg/jour sur 12h
(= *posologie standard, des doses plus élevées sont possibles*)

MONITORING THERAPEUTIQUE

Dans quel cas	<ul style="list-style-type: none">• Taux résiduel (seuil) : monitoring afin de garantir l'efficacité et éviter la toxicité rénale<ul style="list-style-type: none">◦ <u>24h après le début du traitement</u> si insuffisant rénal/patient à risque ou si obésité (clairance augmentée)◦ <u>48-72h après le début/modification</u> de la posologie (état d'équilibre atteint)• Taux pic : mesure PAS systématiquement recommandée, car l'efficacité de la vancomycine est temps-dépendante et non pas concentration-dépendante
PERFUSION INTERMITTENTE	Taux résiduel CIBLE (Cmin) : <ul style="list-style-type: none">• 10-15 mg/L• 15-20 mg/L pour infection sévère
PERFUSION CONTINUE	Taux CIBLE (Cmin) : 20-40 mg/L selon indication
REMARQUES	<ul style="list-style-type: none">• Prise de sang pour la mesure du seuil ou du taux cible (perfusion continue):<ul style="list-style-type: none">◦ 30 min. avant la prochaine perfusion ; commencer avant la 4^e-5^e dose• Prise de sang pour la mesure du pic :<ul style="list-style-type: none">◦ 1h après la fin de la perfusion intermittente◦ Taux pic CIBLE : 30-40 mg/L- maximum 50 mg/L



Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

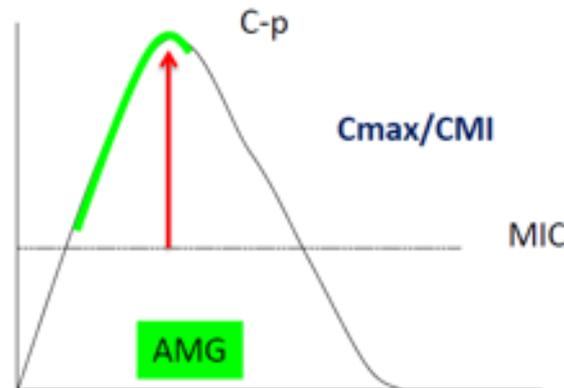
- activité dépendant de la concentration
- effets persistants prolongés

Antibiotiques

Paramètre PK/PD

But

aminoglycosides

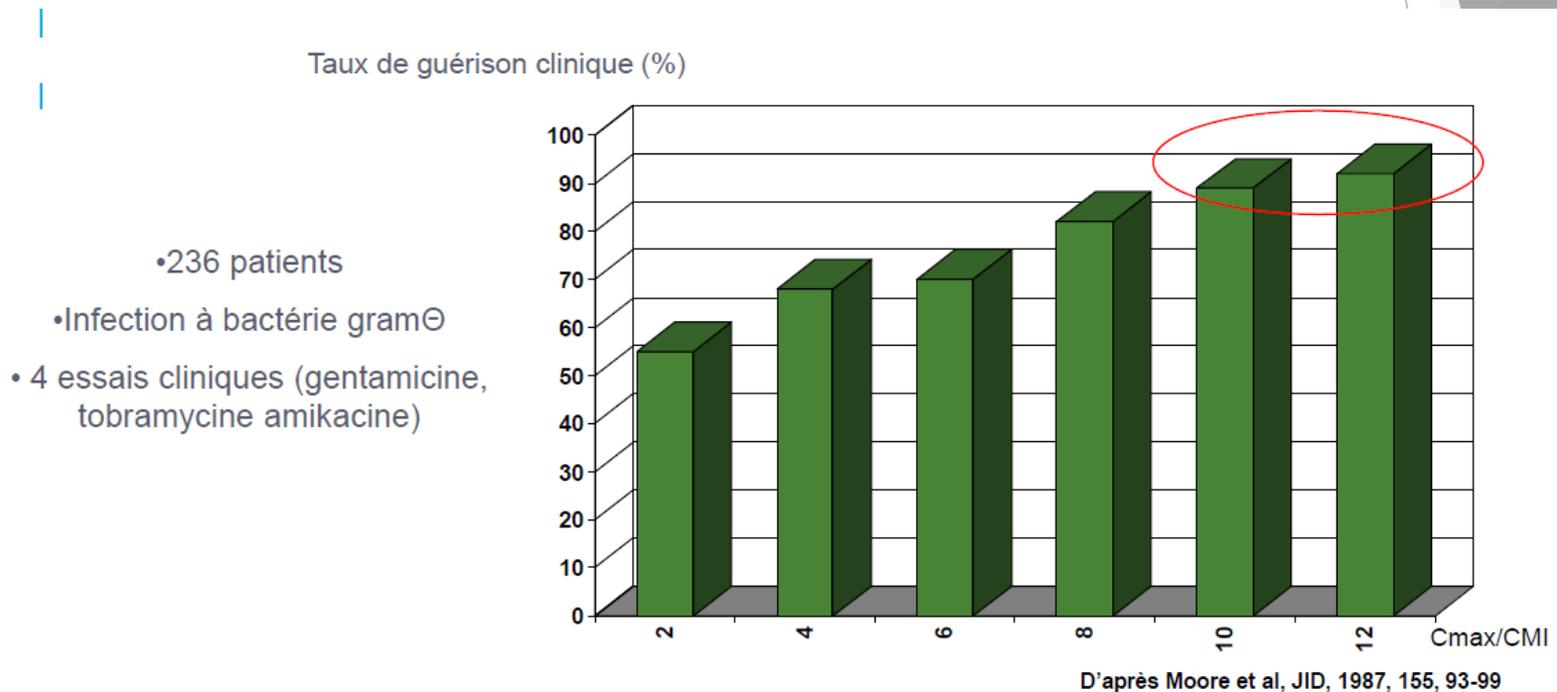


**Optimiser
la concentration**

Élimination rénale exclusive ; la néphro- et l'ototoxicité sont dépendantes de la concentration résiduelle !

Développement du concept de l'administration de la dose journalière totale en 1 prise.

- C_{max} élevée → ↗ bactéricidie et C résiduelle faible
- Toxicité réduite (moins capture par cortex rénal)
- ↘ mutants résistants
- Meilleure diffusion tissulaire



C_{Max}/CMI ≥ 10 = 90 % de réponse clinique

C_{Max}/CMI ≥ 8 prévient la recroissance de mutants résistants.

GENTAMICINE

DONNEES PHARMACOLOGIQUES	
POSOLOGIE ADULTE sur base du poids ajusté si obésité (calcul page 3)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>DE PREFERENCE EN DOSE UNIQUE JOURNALIERE (DUJ) :</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose de charge unique : Infection sévère <u>et</u> fct rénale intacte: 8mg/kg/j - Infection peu sévère, fct rénale réduite: 6mg/kg/j * SELON ANSM 2011 ✓ Posologie d'entretien : 1x 4-8mg/kg/j selon résultats monitoring et sévérité ✓ Monitoring thérapeutique indispensable si posologie élevée ou facteurs de risque (âge élevée, insuffisance rénale, durée >3j) • <u>ADMINISTRATION FRACTIONNEE</u>: 3-6mg/kg/j en 2 administrations
PRESENTATION	Flacon perfusion 240mg/80mL ≡ 3mg/mL
VOIE D'ADMINISTRATION	Uniquement perfusion IV
RECONSTITUTION	Prêt à l'emploi, solution incolore exempt de particules
TEMPS DE PERFUSION	Perfusion IV : 30min.- 1h

Si BMI>30kg/m²



PATIENTS OBESES		Calcul de la posologie selon « Poids ajusté (kg) » = Poids idéal + 0,4 x surcharge pondérale » <ul style="list-style-type: none"> • Surcharge pondérale = Poids actuel - Poids idéal • Poids idéal femme (kg)= 45,4+0,89x(taille en cm-152,4) • Poids idéal homme (kg) = 49,9+0,89x(taille en cm-152,4)
------------------------	--	--

Réponse aux pénuries

- Tensions amoxicilline et amoxicilline-acide clavulanique Propositions GPIP/SFP/AFP/SPILF 2022
- Ordonnances de dilution: amoxicilline < 12 kg - amoxicilline > 12 kg - amoxicilline-acide clavulanique 4-6 kg - amoxicilline-acide clavulanique > 7 kg

Outils d'adaptation des posologies.

- Chez l'insuffisant rénal: sitegpr.com
- En situation d'obésité: abxbmi.com
- Administration continue

Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité

Abx BMI a été réalisée

Votre patient

Sexe

Homme

Poids (en KG)

120

Taille (en cm)

170

Votre prescription

Gentamicine

À titre indicatif, la(les) équivalence(s) de Dose(s) usuelle(s) quotidienne(s) standard pour la DCI sélectionnée et pour un(e) patient(e) de BMI normal est (sont) :

- 6-7 mg/kg/j
- 5mg/kg 1 dose <=> 5mg/kg/dose

Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal :

en mg/kg/j

en mg/kg/dose

7

Recommandation en fonction du BMI de votre patient(e)

Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.

La dose de charge pour la Gentamicine doit être adaptée chez ce(cette) patient(e) en fonction de son poids ajusté (**87.7 Kg**). Un monitoring sérique en maintenance est dans tous les cas recommandé pour la Gentamicine en raison du faible index thérapeutique des aminosides.

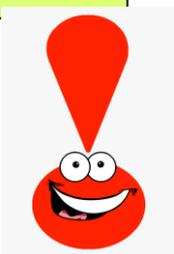
Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

Dose de charge : **Gentamicine 614mg/jour.**

Monitoring des concentrations sériques recommandé en maintenance.

Gentamicine

MONITORING THERAPEUTIQUE	
DANS QUELS CAS	<ul style="list-style-type: none">• Taux pic : dès 1^e dose si infection sévère et si modifications pharmacocinétiques attendues (risque de sous-dosage par augmentation du volume de distribution et/ou baisse de la diffusion tissulaire) ; nouveau contrôle après 48h si durée > 3j• Taux résiduel (seuil) :<ul style="list-style-type: none">○ si IR, sujet âgé, ass. à médicament néphrotoxique :<ul style="list-style-type: none">▪ 1^{er} dosage avant 2^e dose (mais état d'équilibre pas atteint)○ si durée > 3j et/ou modifications pharmacocinétiques attendues :<ul style="list-style-type: none">▪ 1^{er} dosage à effectuer après 48h de traitement ≡ avant 3^e dose (état d'équilibre atteint)▪ puis dosage 2x/semaine + suivi fonction rénale
TAUX PIC	<ul style="list-style-type: none">• Dose unique journalière (DUJ) : C_{MAX} : 30-40mg/L• Administration fractionnée : C_{MAX} : 4-10 mg/L
TAUX RESIDUEL	<ul style="list-style-type: none">• Dose unique journalière (DUJ) : C_{MIN} : <1 mg/L• Administration fractionnée : C_{MIN} : < 2 mg/L
REMARQUES	<ul style="list-style-type: none">• Prise de sang pour la mesure du pic :<ul style="list-style-type: none">◦ 30 min. après la fin de la perfusion sur 30 min.• Prise de sang pour la mesure du seuil :<ul style="list-style-type: none">◦ 30 min. avant la prochaine administration



Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

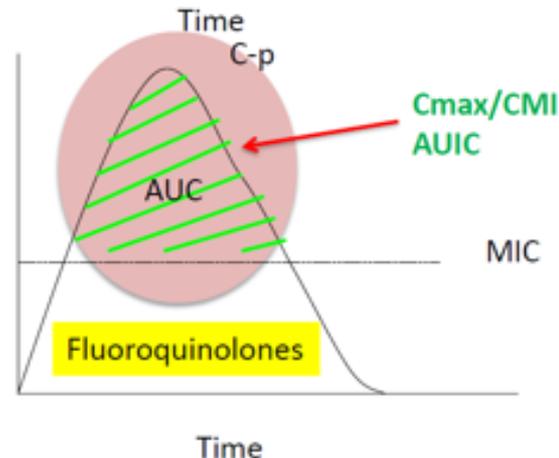
- activité dépendant de la concentration
- effets persistants moins prolongés

Antibiotiques

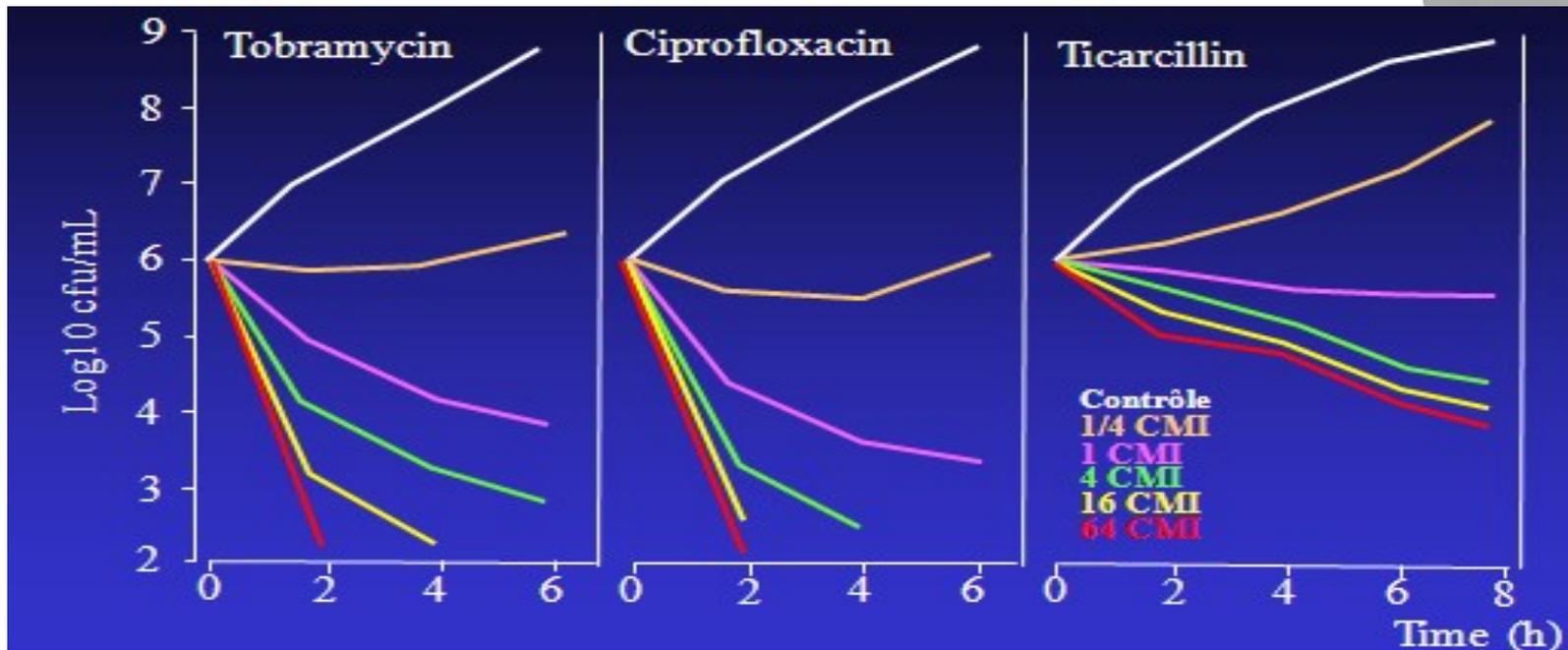
Paramètre PK/PD

But

fluoroquinolones



**Optimiser
la quantité
et
la concentration**



Exemple : Ciprofloxacine a un effet bactéricide concentration-dépendant, $C_{max}/CMI = 8-10$

Très bonne biodisponibilité orale.

Traitement oral dès le début ou switch IV/p.os dès que possible.

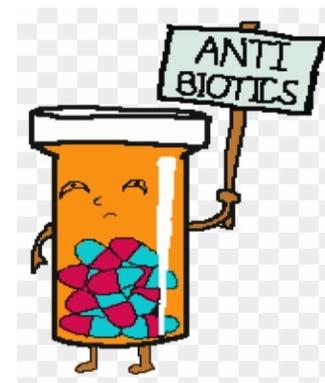
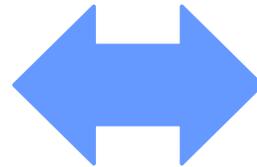
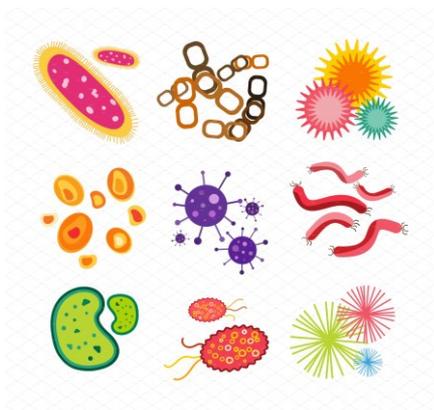
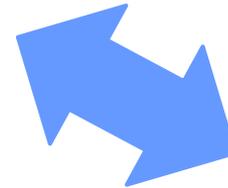
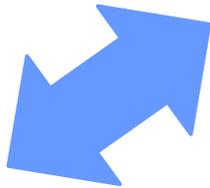
En cas d'adaptation de la posologie à la fonction rénale, maintenir la dose de 400mg/prise et espacer plutôt l'intervalle.

ex. 2x400mg/j en IV → 1x400mg/j est mieux que 2x200mg/j pour garder l'effet concentration-dépendant.

Paramètres étudiés	Bactéricidie concentration-dépendante	Bactéricidie temps-dépendante
Efficacité maximale	Concentration la plus élevée possible	Concentration supérieure au seuil d'efficacité
Vitesse de bactéricidie	Rapide (d'autant plus que la concentration est élevée)	Lente (et indépendante de la concentration)
Effet post-antibiotique (EPA)	Prolongé in vivo (1 à 4 h in vitro)	Absent ou court, sauf exception
Recroissance bactérienne secondaire	Retardée par l'existence d'un EPA	Effective dès que la concentration descend sous le seuil d'efficacité
Schéma posologique à favoriser	Administration rapide de fortes doses (si la tolérance le permet)	Maintien de concentrations efficaces (ex : perfusion continue)
Intervalle d'administration	Allongé, par rapport à celui suggéré a priori par la demi-vie d'élimination	Etabli selon le seuil d'efficacité, la dose et la demi-vie d'élimination
Critères d'efficacité • pharmacocinétique • PK-PD	C _{max} , C _{res} QI, AUIC	C _{res} Δt supra CMI
Adaptation de posologie	Priorité à l'allongement de l'intervalle de prise	Priorité à la diminution de la dose



**PLAN NATIONAL
ANTIBIOTIQUES**
ONE HEALTH



→ Les modalités d'utilisation optimales et le suivi thérapeutique permettent de garantir la sécurité et l'efficacité des antibiotiques.