

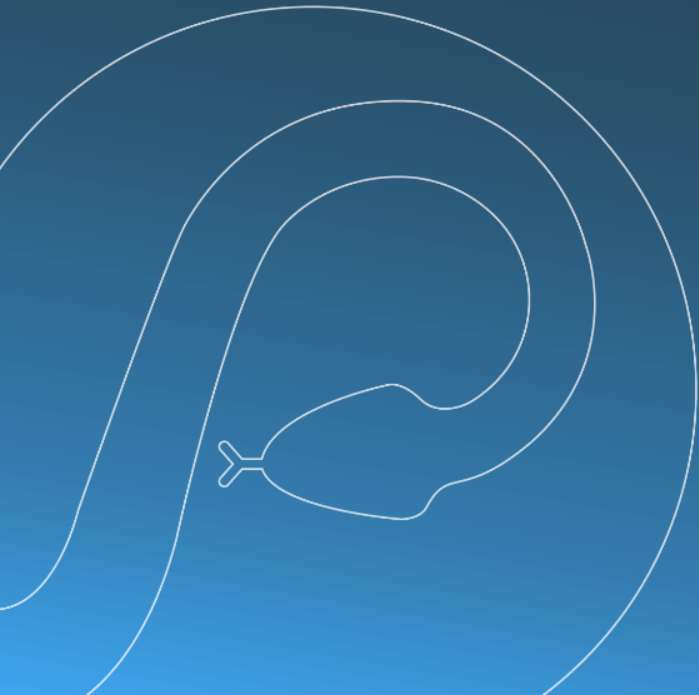


phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique



Flash-Infos médicaments
Pédiatrie

Antibiotiques et interactions



MAJ: MR 03/2024

Interactions pharmacocinétiques: Absorption et formation de cations

Interaction physico-chimique avec formation de complexes lors d'association avec calcium, fer, magnésium (Gaviscon[®], Rennie[®], Gyno-Tardiferonl[®], Magnesiocard[®], produits laitiers etc.).

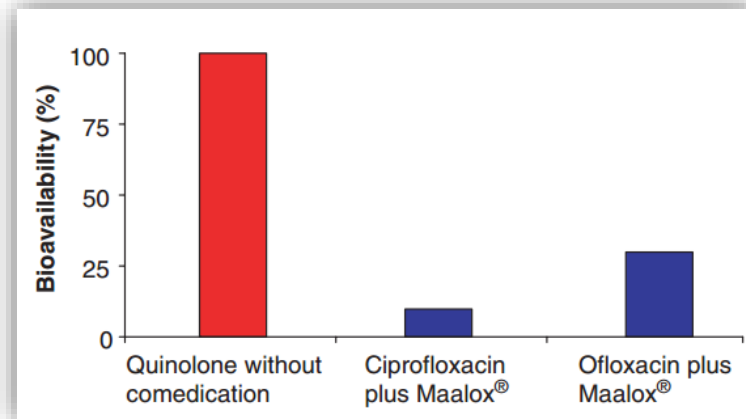
Antibiotiques à risque: Tétracyclines (doxycycline, minocycline) et Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine)



∨ biodisponibilité, ∨ efficacité → risque d'échec du traitement

-  Administration séparée: 2 heures avant ou 4 à 6 heures après l'antiacide, les compléments de fer, calcium, magnésium, produits laitiers

Effet d'un antiacide (Maalox[®]) sur la biodisponibilité de deux FQ

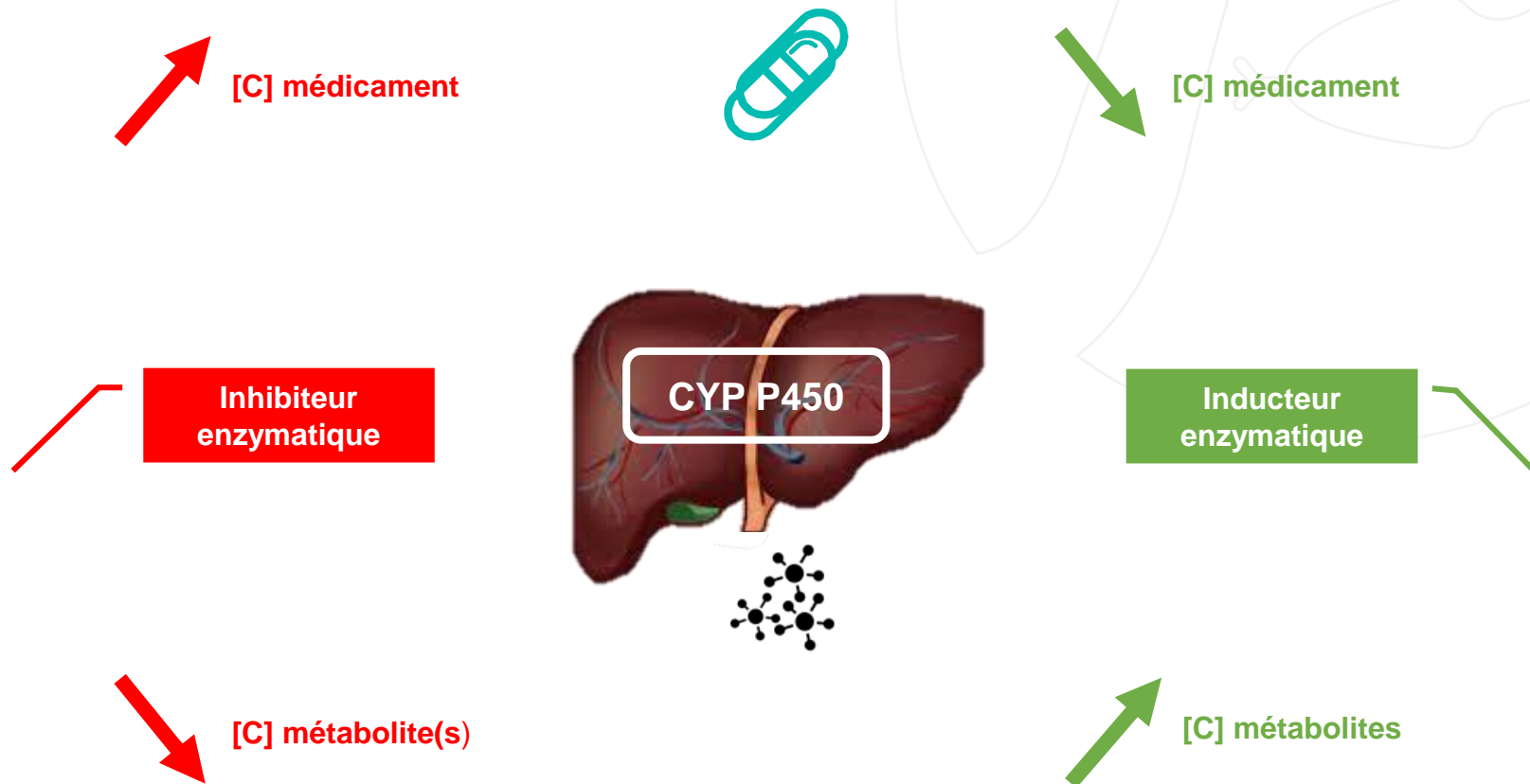


Diminution biodisponibilité des FQ:
-ciprofloxacin (87%);
-levofloxacin (45%);
-moxifloxacine (40%)

Composition Maalox[®]: aluminium hydroxyde magnésium hydroxyde

Interactions pharmacocinétiques

Métabolisation et CYP3A4



Interactions pharmacocinétiques

Métabolisation et CYP3A4

Inhibiteurs enzymatiques: ↗ **des concentrations**

- Macrolides: clarithromycine, erythromycine (> azithromycine)
- Quinolones: ciprofloxacine
- Tétracycline: doxycycline
- Acide fusidique

Risques d'accumulation et de toxicité: apparaît en 2-3 jours après le début du traitement

Durée: 4 à 5x t_{1/2} vie

Inducteur enzymatique: ↘ **des concentrations**

- Rifampicine

Risque d'échec du traitement: impact maximum en quelques jours à 2-3 semaines

Effet max après 2 semaines, et perdue 2 semaines après l'arrêt du ttt

Antibiotiques et contraception



- Prise d'un ATB **inducteur enzymatique** expose à une diminution de l'efficacité contraceptive
 - **Rifampicine: reconnu!**





➔ **Induction enzymatique possible jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement!**

- Autres antibiotiques? «alertes» rapportées avec des tétracyclines et pénicillines. Explication théorique → **perturbation de la flore intestinale** → **altération du cycle entéro-hépatique nécessaire à la libération et réabsorption du métabolite actif de l'éthinylestradiol.**
 - Interaction suspectée mais controversée car absence de données cliniques solides
 - Contraception orale: reste à risque d'échec sous ATB!

➔ **Principe de précaution: Aborder le sujet avec la patiente si pertinent...**

Interactions pharmacodynamiques

ex: Potentialisation du risque QT

AVAILABLE TDP RISK CATEGORIES	
<i>You can select multiple categories.</i>	
 Known Risk of TdP	<i>Definition of this Category</i>
 Possible Risk of TdP	<i>Definition of this Category</i>
 Conditional Risk of TdP	<i>Definition of this Category</i>
 Drugs to Avoid in Congenital Long QT	<i>Definition of this Category</i>

- **Macrolides**

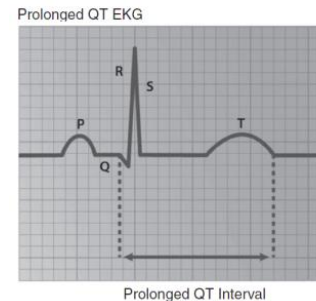
- erythromycine
- azithromycine
- clarithromycine

- **Fluoroquinolones**

- Ciprofloxacin
- Moxifloxacin
- Norfloxacin

EN CAS DE RISQUE:

- Choisir une alternative à l'ATB
- Effectuer un ECG de contrôle avant et en cours de traitement
- Suivi (facteurs de risque)



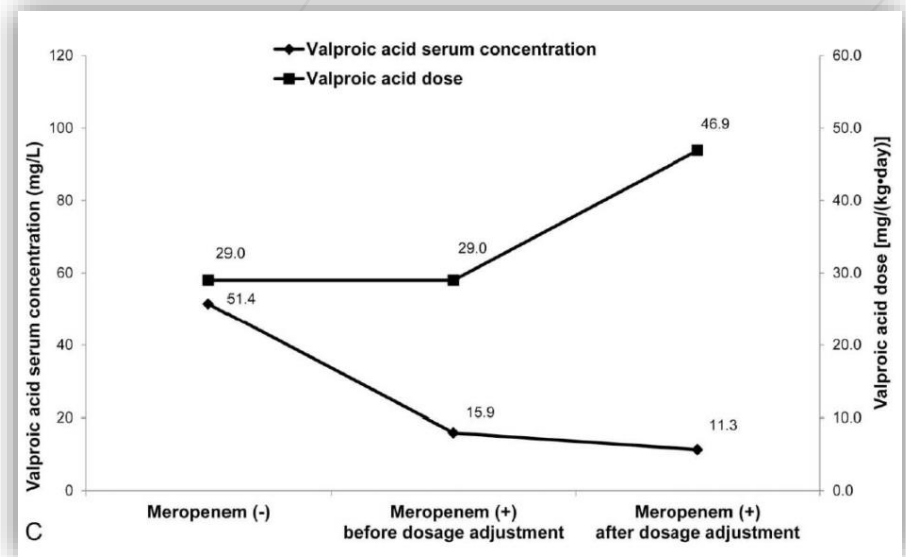
Risque de prolongement du QT → torsade de pointes

Antibiotiques et antiépileptiques:

- **Baisse du seuil épiléptogène par certains ATB**
 - B-lactames, quinolones
 - Rare aux doses thérapeutiques
 - Dépend des facteurs de risques (antécédents de convulsions, équilibre du traitement, âge avancé,...)

Carbapénèmes: méropénème; ertapénème; imipénème: → Réduction d'environ 60 % des concentrations d'acide valproïque en 24 heures.

- Mécanisme: reste encore inconnu, interaction PK?
- Durée: T élimination carbapénèmes + nécessité de refaire la flore intestinale impliquée dans l'absorption du valproate → difficile à prévoir
- **Eviter cette association:** changer d'ATB si possible! Sinon: ajout d'une molécule antiépileptique durant le traitement? → Avis neuro
- **Pas de possibilité de contrer cette interaction malgré une augmentation des doses d'acide valproïque**



Amoxicilline – acide clavulanique, quelle problématique?




«TRIO»





«TRIO FORTE»



«DUO»

Amoxicilline	125mg (25mg/ml) pour 5ml
Ac. clavulanique	31.25mg (6.25mg/ml) pour 5ml
Ratio amox/ac. Clav.	4 : 1
	3 prises par jour

Amoxicilline	250mg (50mg/ml) pour 5ml
Ac. clavulanique	62.5mg (12.5mg/ml) pour 5ml
Ratio amox/ac. Clav.	4 : 1
	3 prises par jour

Amoxicilline	400mg (80mg/ml) pour 5ml
Ac. clavulanique	57mg (11.4mg/ml) pour 5ml
Ratio amox/ac. Clav.	7 : 1
	2 prises par jour

Acide clavulanique

- Antibiotique bêta-lactame avec **action antibactérienne minime**, mais activité **d'inhibition enzymatique sur de nombreuses espèces bêta-lactamases**, fréquemment responsable des résistances aux antibiotiques.
- Acide clavulanique agit comme inhibiteur suicide en formant un complexe avec la bêta-lactamase → inactivation de la bêta-lactamase
- → Protection de l'amoxicilline de sa destruction par les bêta-lactamases

L'efficacité de l'acide clavulanique est obtenue avec des doses unitaires de 3.2mg/kg pour l'enfant (dose journalière: 6.4 – 10 mg/kg/j)

Les effets indésirables sont plus fréquents au dessus de 10mg/kg/j d'acide clavulanique chez les enfants

Effets indésirables de l'acide clavulanique

- **Diarrhées: 25% à 48%**
- Diarrhées aussi observées avec amoxicilline seule (10-17%) ou placebo (8-10%)
- Études sur la tolérabilité de la **co-amoxicilline (7:1) en comparaison avec la co-amoxicilline (4:1)**
 - Hoberman 1997: N= 868 enfants: statistiquement significative (fréquence et consistance): 26.7% diarrhées apparues dans le groupe (4:1) vs 9.6% dans le groupe (7:1) pour 10 jours de traitements.
- Avec l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, des doses de 80-90mg/kg/jour sont de plus en plus fréquentes, voire nécessaires
- Avec la spécialité DUO → moins d'effets indésirables GI car proportionnellement moins d'acide clavulanique



Que prescrire?

Fréquence 2 ou 3 fois par jour? → **Attention à la dose d'acide clavulanique!**

- En donnant le DUO en 3 doses, on risque de **sous-doser** l'acide clavulanique:
 - **À 50mg/kg/j** d'amoxi DUO en **3 doses**, on donne 3 x **2.4mg/kg/dose** d'acide clavulanique (efficacité dès 3.2mg/kg/dose)
 - **À 80mg/kg/j** d'amoxi DUO, on donne 3x **3.8mg/kg/dose** d'acide clavulanique
- En donnant le TRIO (3 doses) à 80mg/kg/j d'amoxicilline, risque de **surdoser** l'acide clavulanique → **20mg/kg/j d'acide clavulanique**

En pratique...

	50mg/kg/j amoxi	80mg/kg/j amoxi	90mg/kg/j amoxi	100mg/kg/j amoxi
DUO ratio 1:7	2x/j 7mg/kg/j ac. clav	2 ou 3x/j 11mg/kg/j ac. Clav	2 ou 3x/j 13mg/kg/j ac. clav.	2 ou 3x/j 14mg/kg/j ac. clav
TRIO ratio 1:4	3x/j 12.5mg/kg/j ac. clav	3x/j 20mg/kg/j ac. clav	3x/j 22.5mg/kg/j ac.clav	3x/j 25mg/kg/j ac. clav

- Prendre **pendant ou après le repas** pour améliorer la tolérance gastrique (diminution du peristaltisme) (Pas d'influence de la nourriture)
- **2 ou 3 fois par jour?**
 - Attention à la dose d'acide clavulanique
 - Amoxicilline = antibiotique **temps-dépendant** (efficacité dépend du temps passé au dessus de la CMI) → fractionner les doses?
 - **Compliance** de l'enfant?
 - Infection **sévère en milieu hospitalier**, privilégier 3x/j
 - **Volume** total à ingérer
 - Nbr de ml par dose en adéquation avec le système de dispensation

Attention aux ordonnances de sortie 😊

16 kg

- CO-AMOXI Mepha pdr 457 mg p susp (Acide clavulanique et Amoxicilline)
- 457 mg = 5 mL, PO, * Aux 12 h (8-20), 1 eo
- iusqu'au : 10.03.2024

15,8 kg

- Co-amoxicilline sirop
- 30 mg/kg/dose d'amoxicilline 3x/j
- Soit 240 mg 3x/j 400 mg 3x/j.
- Pendant 5 jours

Amoxicilline susp 500mg/5ml ?
750mg (25mg/kg) soit ~~7,5ml~~ 2x/jour pendant 6 jours



phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique