



ANTIBIOTIQUES ET SUJET ÂGÉ : QUELLES PARTICULARITÉS ?

Dr Cyril Leven
Pharmacologue biologiste

Vendredi 3 octobre 2025

Table des matières

I. Contexte

II. Pharmacocinétique

III. Pharmacodynamie

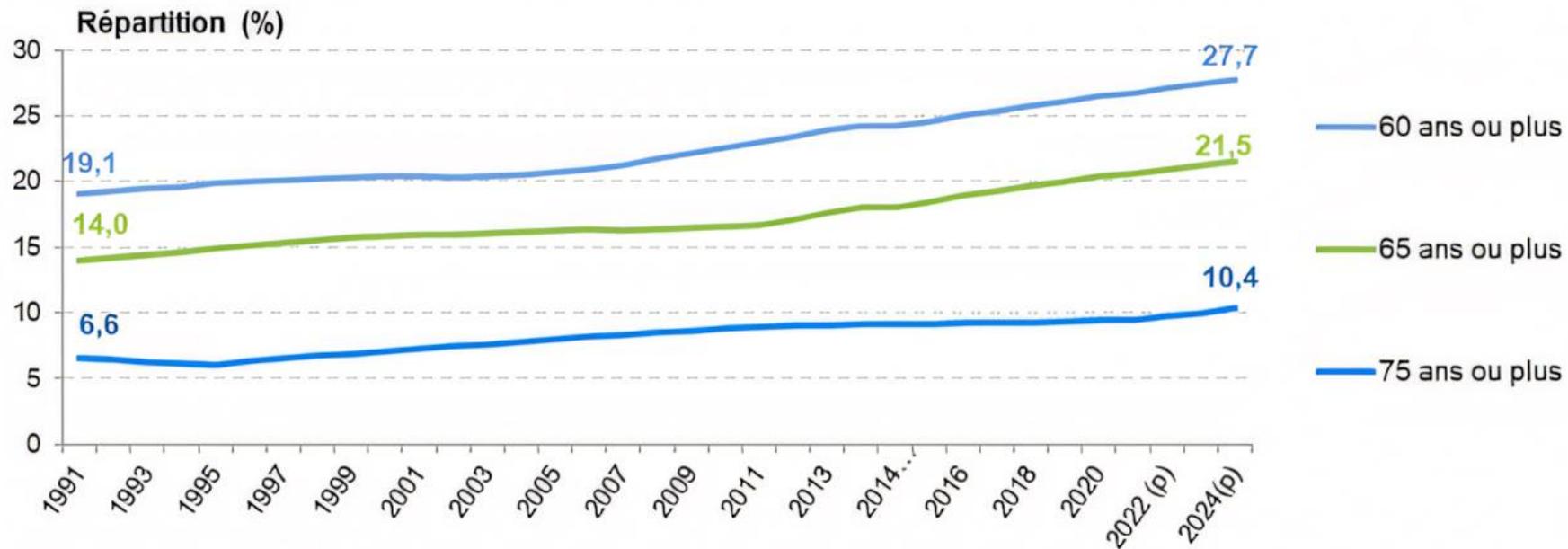
IV. Voies d'administration



I. CONTEXTE

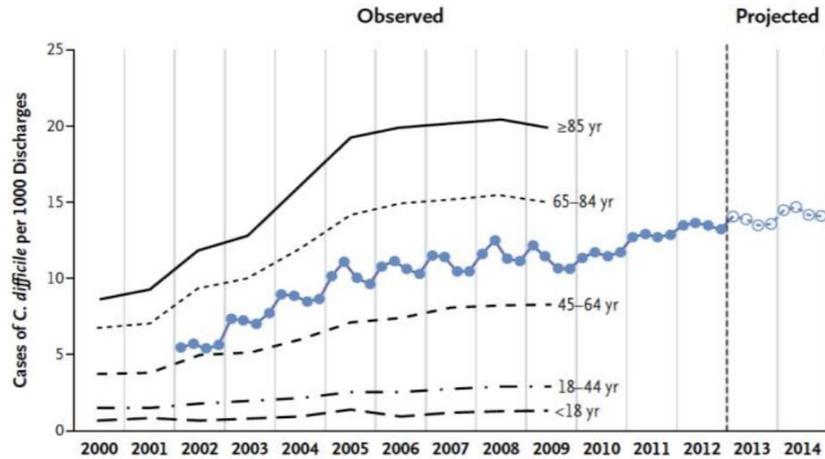
Démographie

- Part dans la population générale

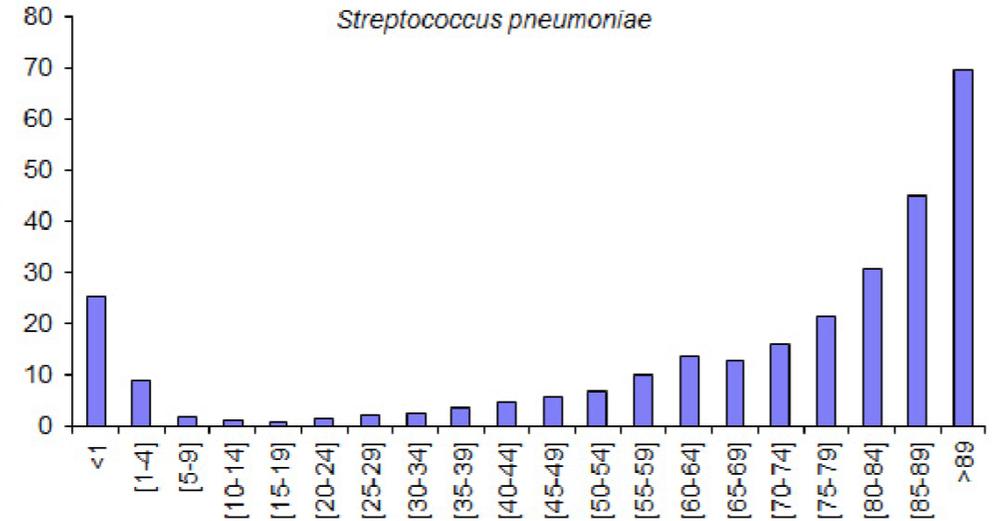


Source : Insee

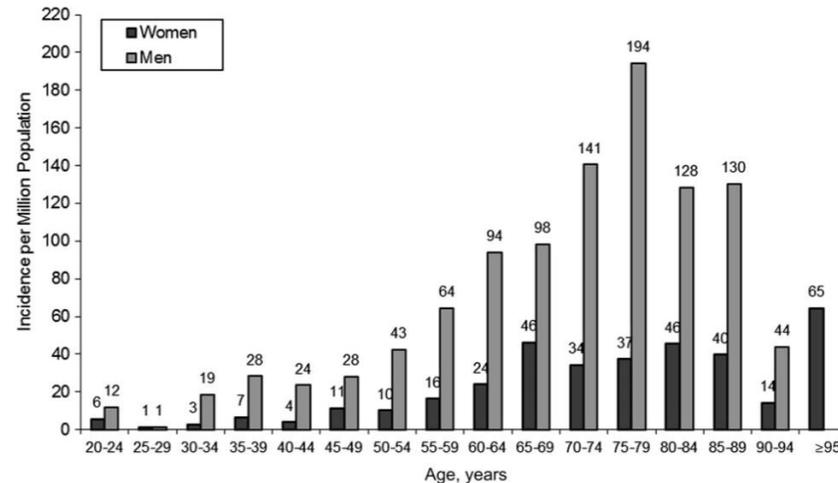
Risque infectieux



Infection à *C. difficile* Leffler, NEJM, 2015



Infections à *Streptococcus pneumoniae* Epibac 2015



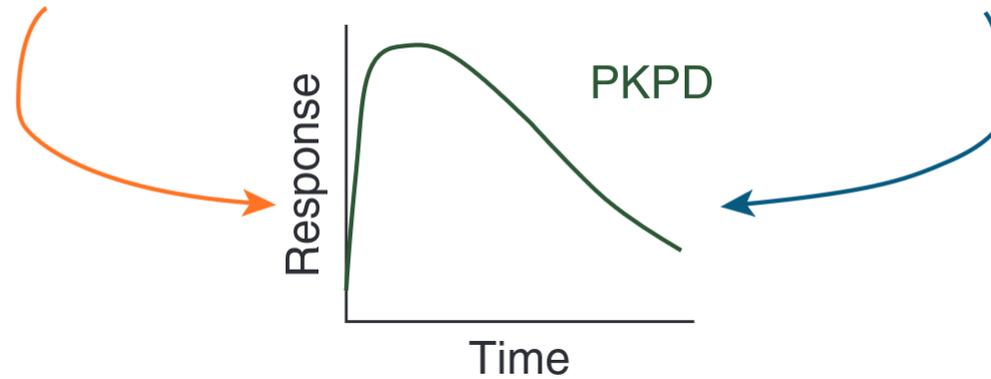
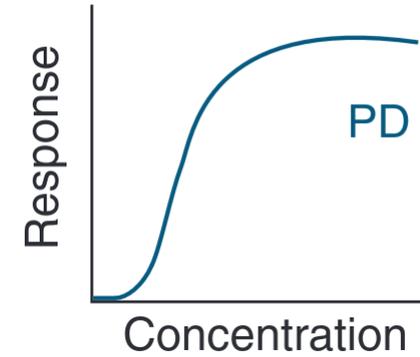
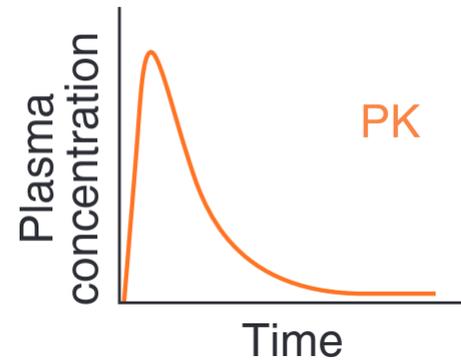
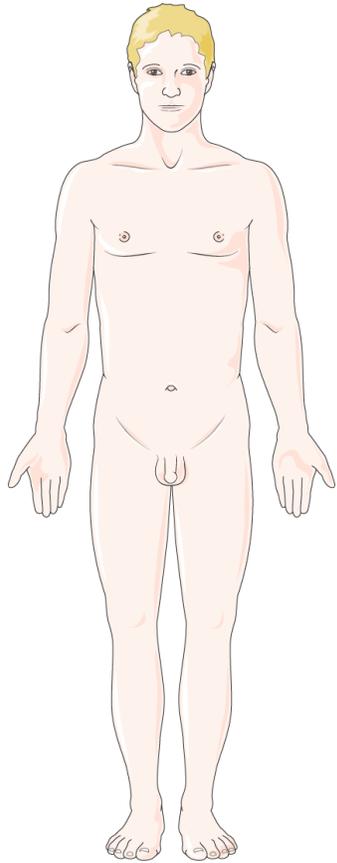
Endocardite infectieuse Selton-Sutty Clin Infect Dis 2012

Facteurs de risque d'infection

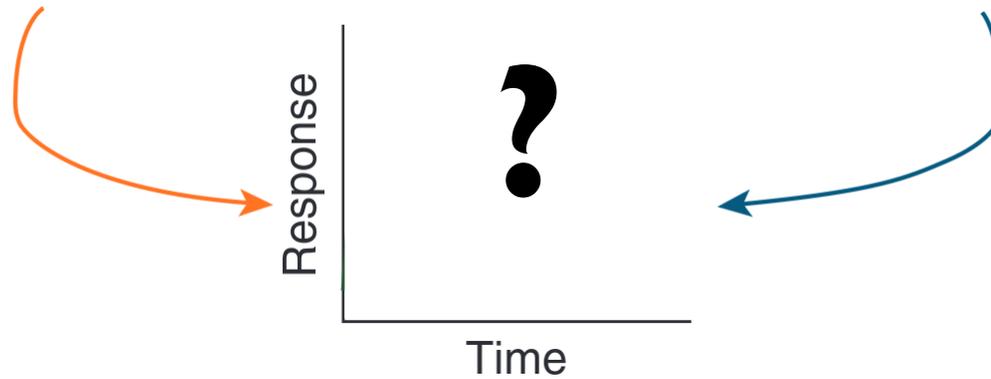
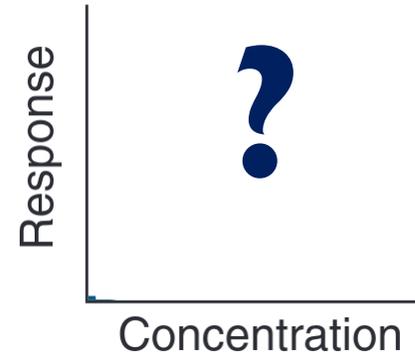
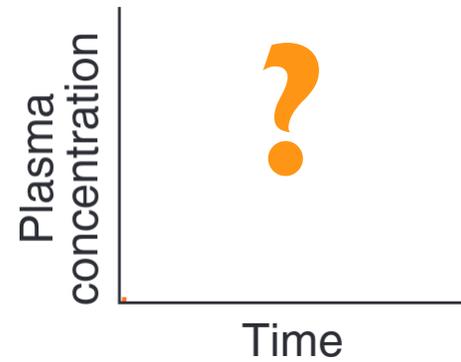
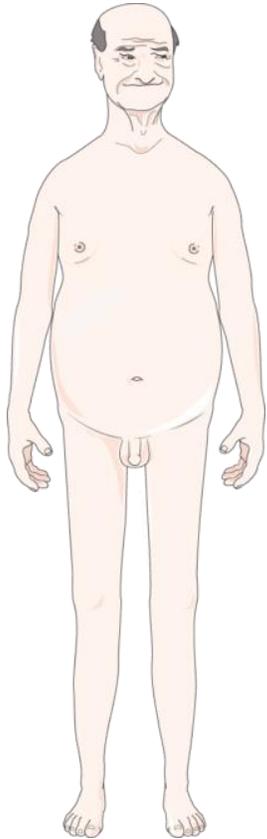
- Institutionnalisation
- Dépendance fonctionnelle
- Immunosénescence
- Comorbidités
- Dénutrition
- Iatrogénie
- Procédure invasive, matériel étranger

Gavazzi Lancet Infect Dis 2002
Yoshikawa J Am Geriatr Soc 2017

Pharmacocinétique — pharmacodynamie



Personne âgée

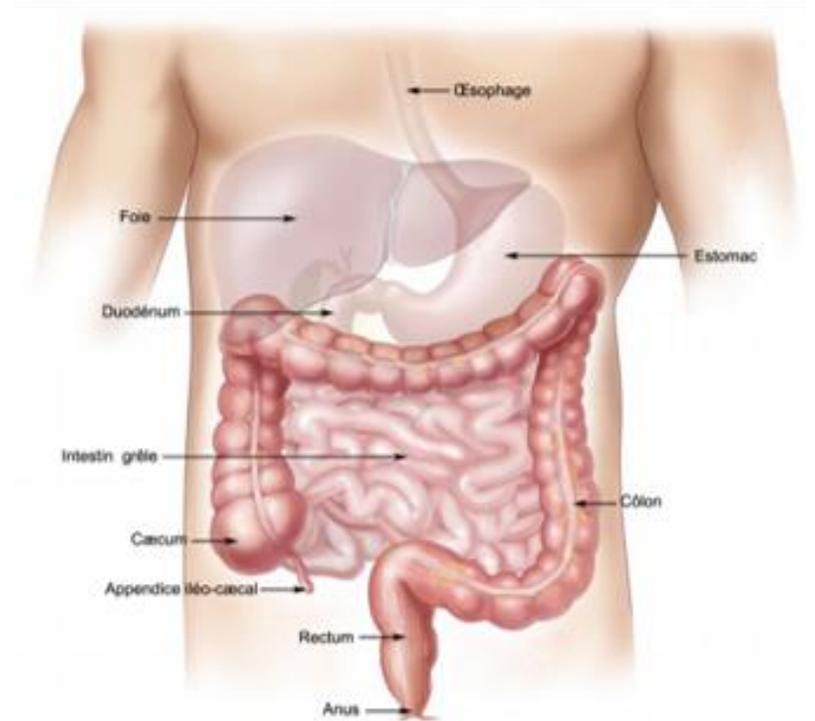


II. PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption

- Modifications minimales avec l'âge
- ↑ pH gastrique
- Retard vidange gastrique
- ↓ motilité digestive
- ↓ circulation splanchnique

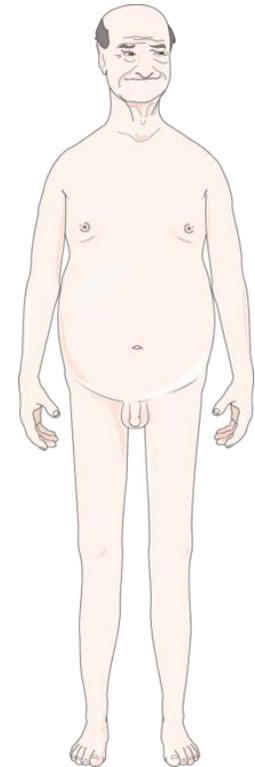
Faulkner Clin Infect Dis 2005
Cattaneo Ther Drug Monit 2022
Butranova Biomedicines 2023



Distribution

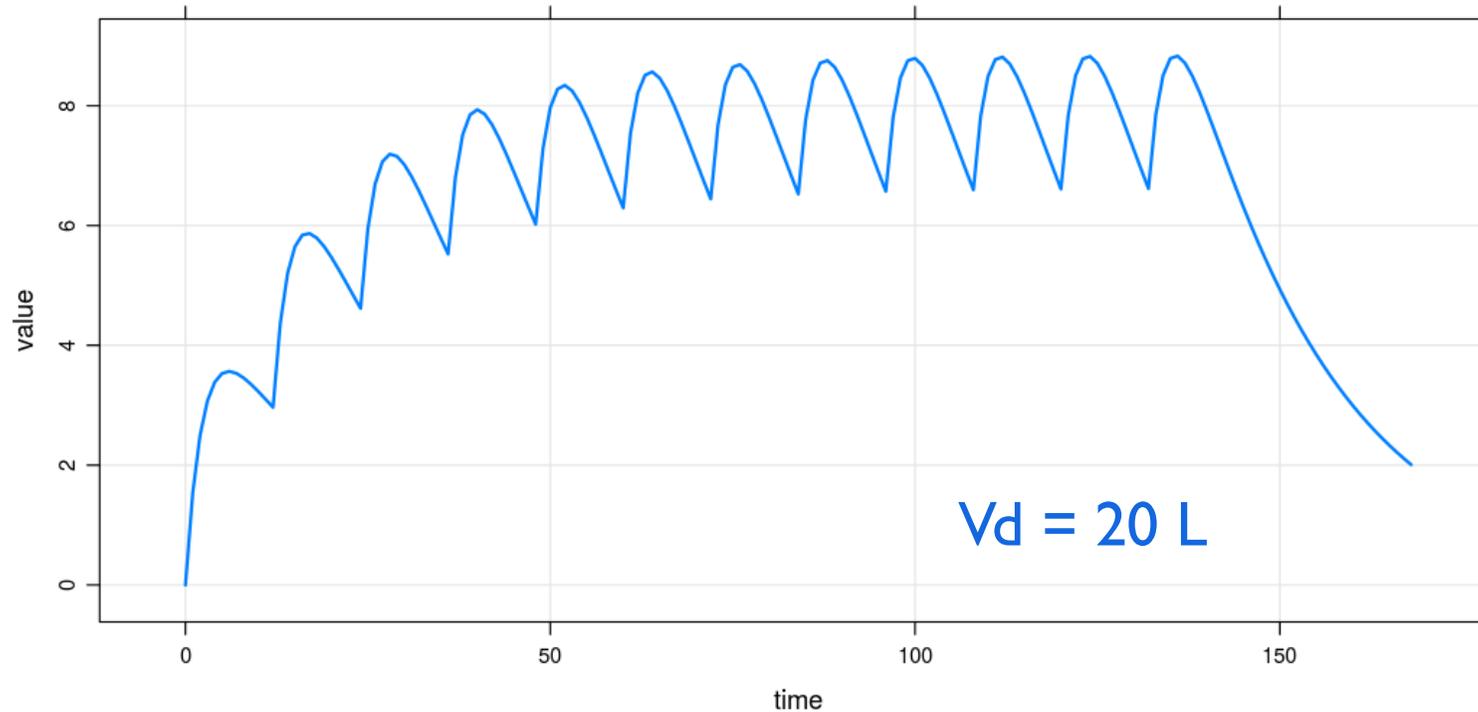
- ↑ masse grasse ↑ Vd ATB lipophiles
- ↓ eau corporelle ↓ Vd ATB hydrophiles

- Impact comorbidités > impact âge seul
 - Sarcopénie
 - Dénutrition
 - IC, IH : œdèmes, ascite etc.



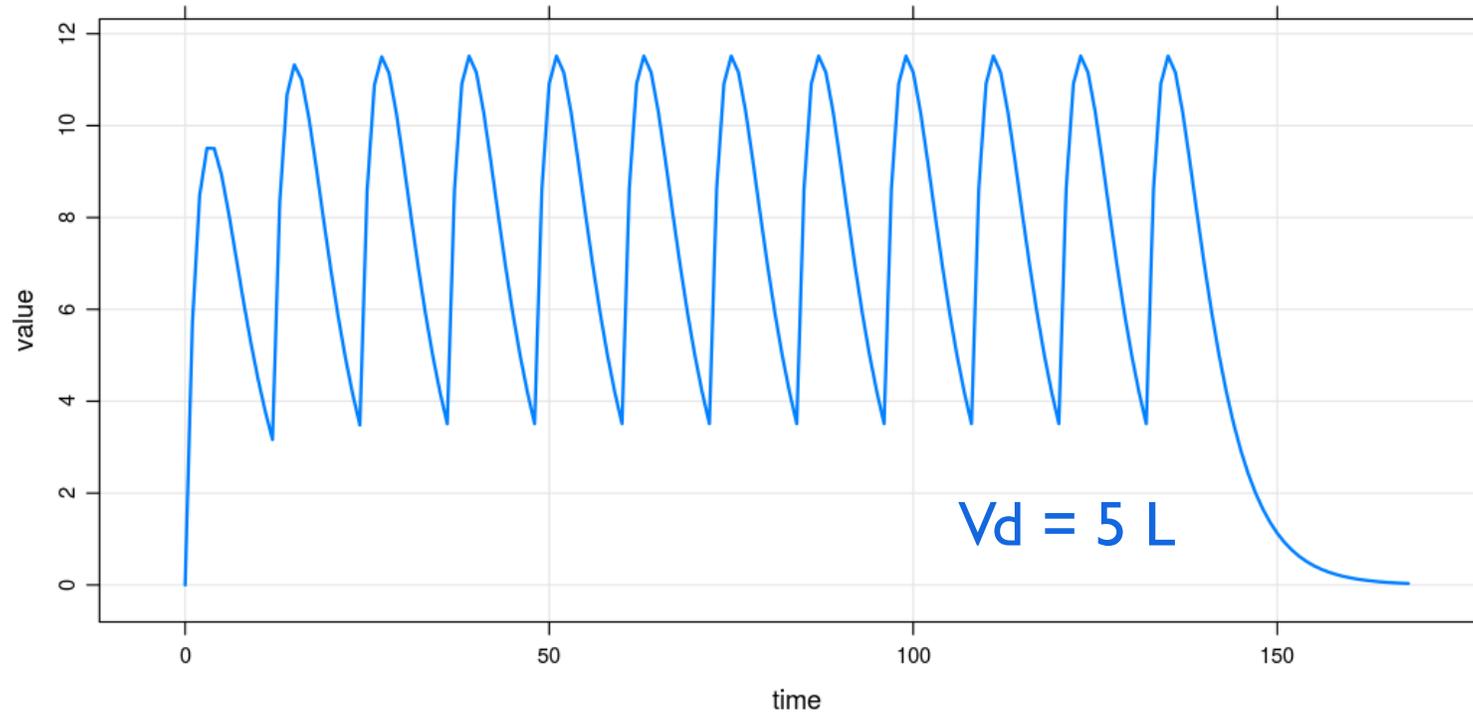
Distribution

- ↓ V_d ATB = plus grandes fluctuations de concentration



Distribution

- $\downarrow V_d \text{ ATB} = \text{plus grandes fluctuations de concentration}$



Hypoalbuminémie

Acbo Curr Pharmacol Rep 2025

- Albumine : rôle crucial transport médicaments liés PP

- ↓ albuminémie ↑ fraction libre :

$$f_{\text{unbound}} = (C_{\text{free}}/C_{\text{bound}})$$

Hypoalbuminémie

Acbo Curr Pharmacol Rep 2025

- Albumine : rôle crucial transport médicaments liés PP

- ↓ albuminémie ↑ fraction libre :

$$f_{\text{unbound}} = (C_{\text{free}}/C_{\text{bound}})$$

- Quel impact sur atteinte critères PK/PD ?
- Quel impact sur succès thérapeutique ?

Hypoalbuminémie

Acbo Curr Pharmacol Rep 2025

- Études cliniques qui rapportent ↑ échecs ↑ mortalité

Hypoalbuminémie

Acbo Curr Pharmacol Rep 2025

- Études cliniques qui rapportent ↑ échecs ↑ mortalité

Ceftriaxone liaison 96% PP

Arensman Antimicrob Agents Chemother 2024

Ackerman Antimicrob Agents Chemother 2020

Baalbaki J Pharm Technol. 2022

Steere Open Forum Infect Dis. 2023

Ertapénème liaison 85-95 % PP

Zusman Clin Microbiol Infect 2015

Vandorf Ann Pharmacother 2024

Gavaghan Open Forum Infect Dis 2022

Hypoalbuminémie

Acbo Curr Pharmacol Rep 2025

- Études cliniques qui rapportent ↑ échecs ↑ mortalité

Ceftriaxone liaison 96%

énème liaison 85-95 % PP

Arensman Antimicrob Agents Chem

in Microbiol Infect 2015

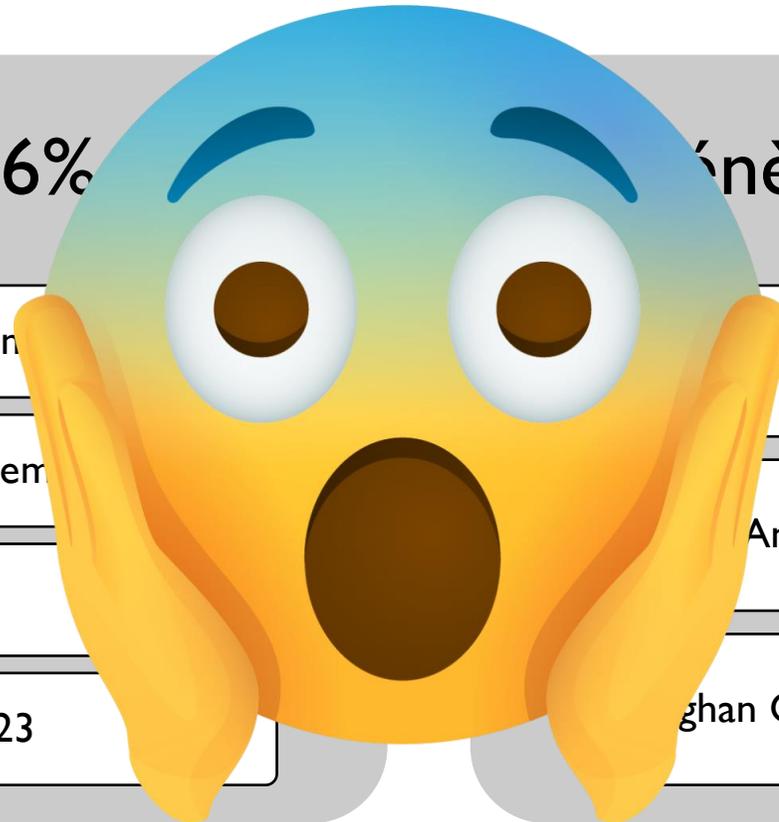
Ackerman Antimicrob Agents Chem

Ann Pharmacother 2024

Baalbaki J Pharm Technol. 2022

Steere Open Forum Infect Dis. 2023

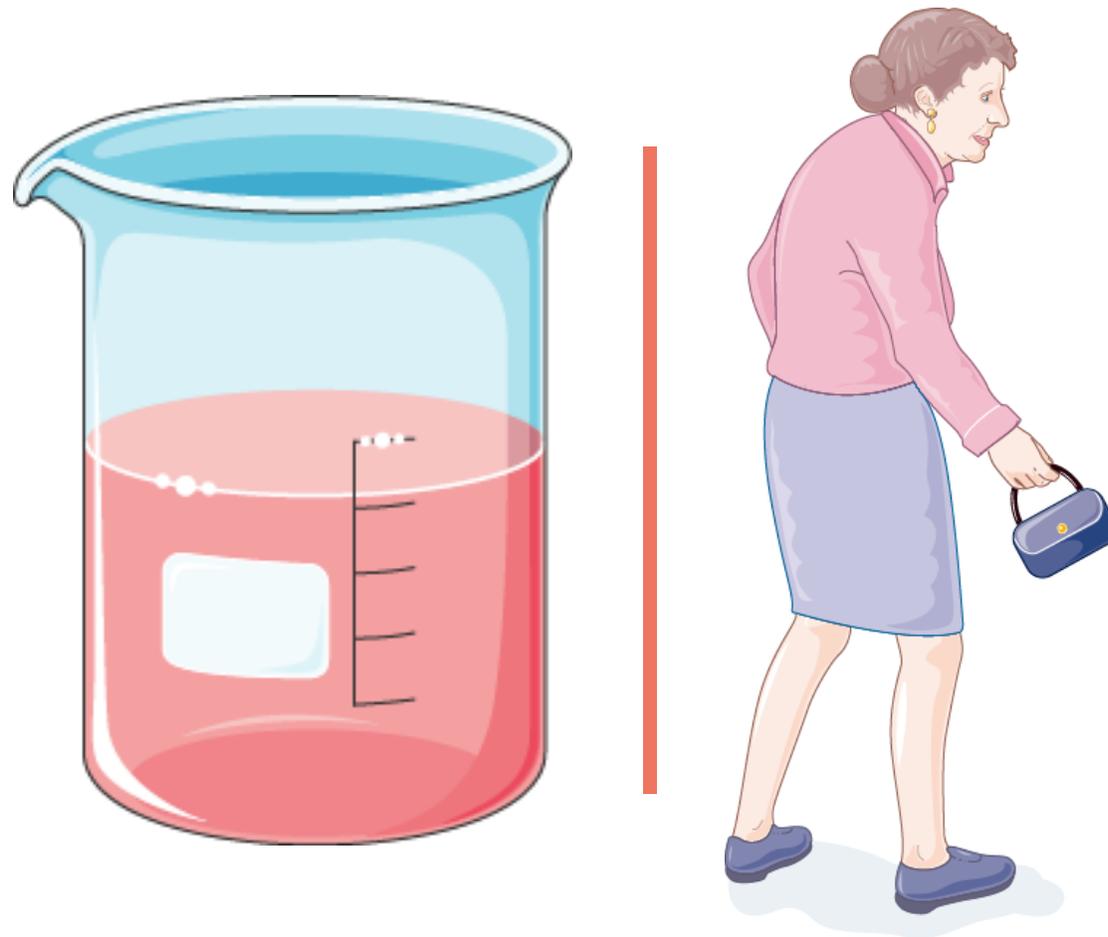
ghan Open Forum Infect Dis 2022



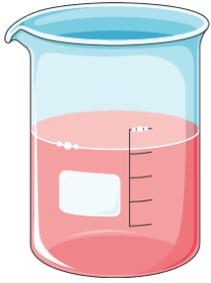
Hypoalbuminémie : considérations PK

- Albumine : réservoir *in vivo* médicaments liés
- Médicament non lié s'en détache et va exercer son action
 - Disponible pour la distribution
 - Disponible pour la clairance

Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications



PERSONNE ÂGÉE ≠ BÉCHER

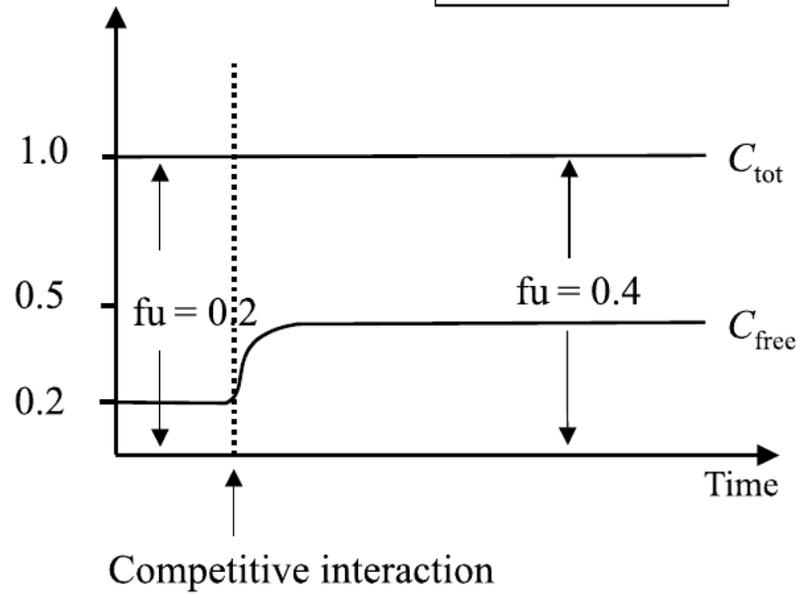


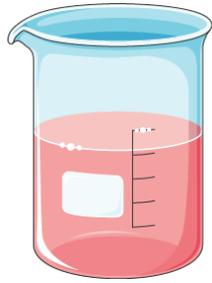
***In vitro* – closed system**

$$C_{ss, tot} = \text{Constant}$$

$$C_{ss, free} = fu \times C_{ss, tot}$$

if $fu \uparrow$ then $C_{free} \uparrow$

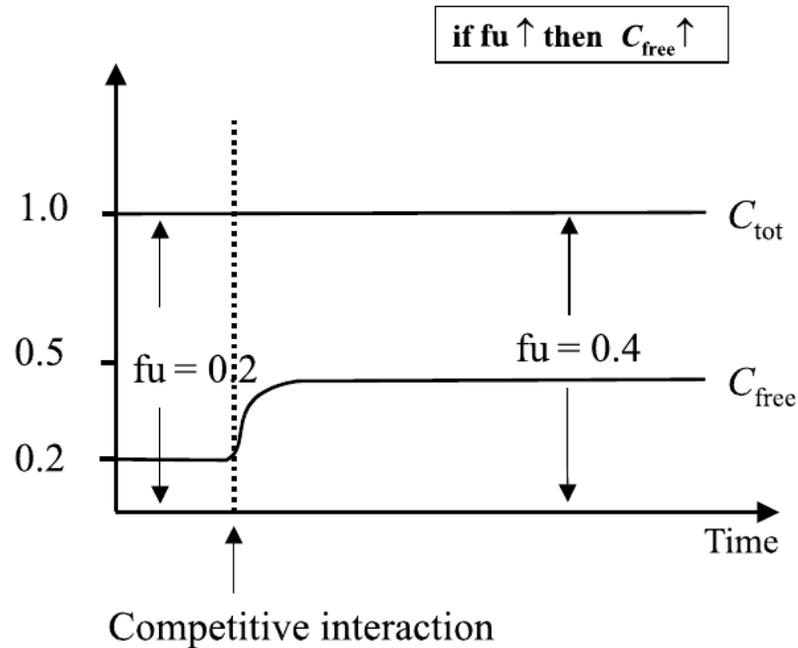




***In vitro* – closed system**

$$C_{ss, tot} = \text{Constant}$$

$$C_{ss, free} = f_u \times C_{ss, tot}$$

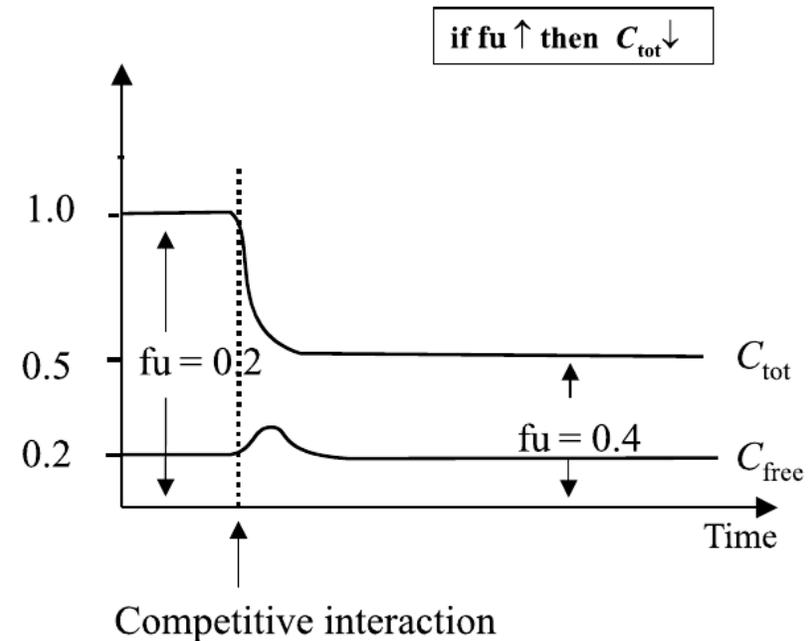


***In vivo* – Open system**

Drug with low extraction ratio

$$C_{ss, free} = \frac{\text{Perfusion rate}}{Cl_{int}} = \text{Constant}$$

$$C_{ss, tot} = \frac{1}{f_u} \times C_{ss, free}$$



Hypoalbuminémie

Toutain J Vet Pharmacol Ther 2002
Gandia Antibiot 2023

- ↓ liaison albumine ↓ liaison ATB mais pas d'impact sur C_{free}
- ↓ liaison albumine : pas d'impact sur C_{free} mais ↓ C_{total}

Hypoalbuminémie

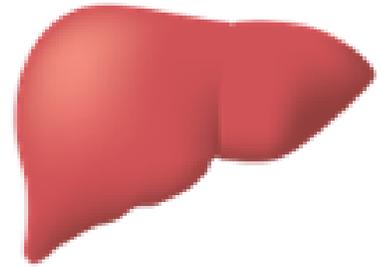
- Études actuelles : petits échantillons, large variabilité
- Pas différence stable et significative succès thérapeutique

Impact PK ATB (et clinique) ou simple marqueur de fragilité ?

Hypoalbuminémie ↑ mortalité patients hospitalisés Akirov Am J Med. 2017

Métabolisme

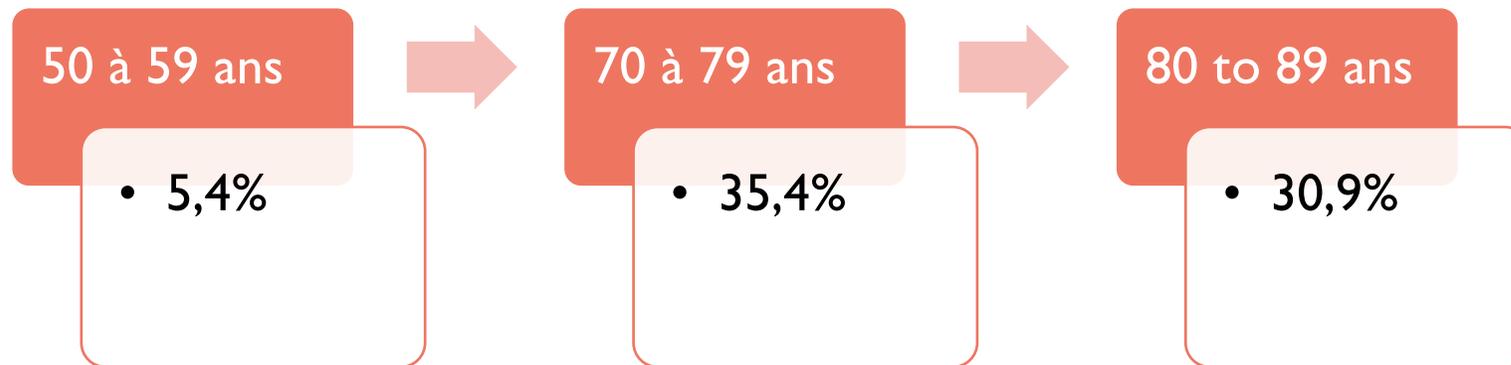
- ↓ flux sanguin hépatique ↓ masse du foie
- ↓ CYP450 possible (CYP3A4, CYP2D6)
- ↓ CYP450 si cachexie
- Peu ou pas d'impact sur enzymes de phase 2 (UGT...)



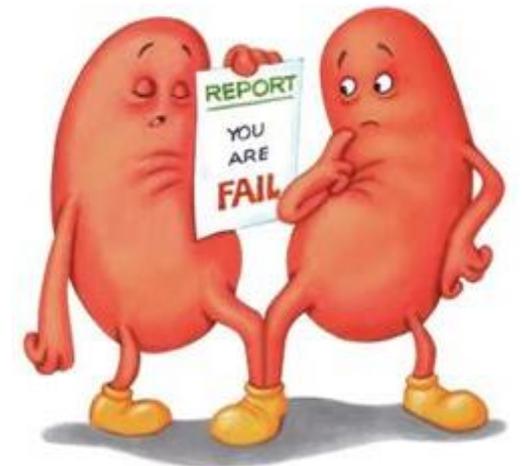
Effet âge souvent < effet DDI avec inducteur ou inhibiteur : la polymédication est un problème plus important

Élimination

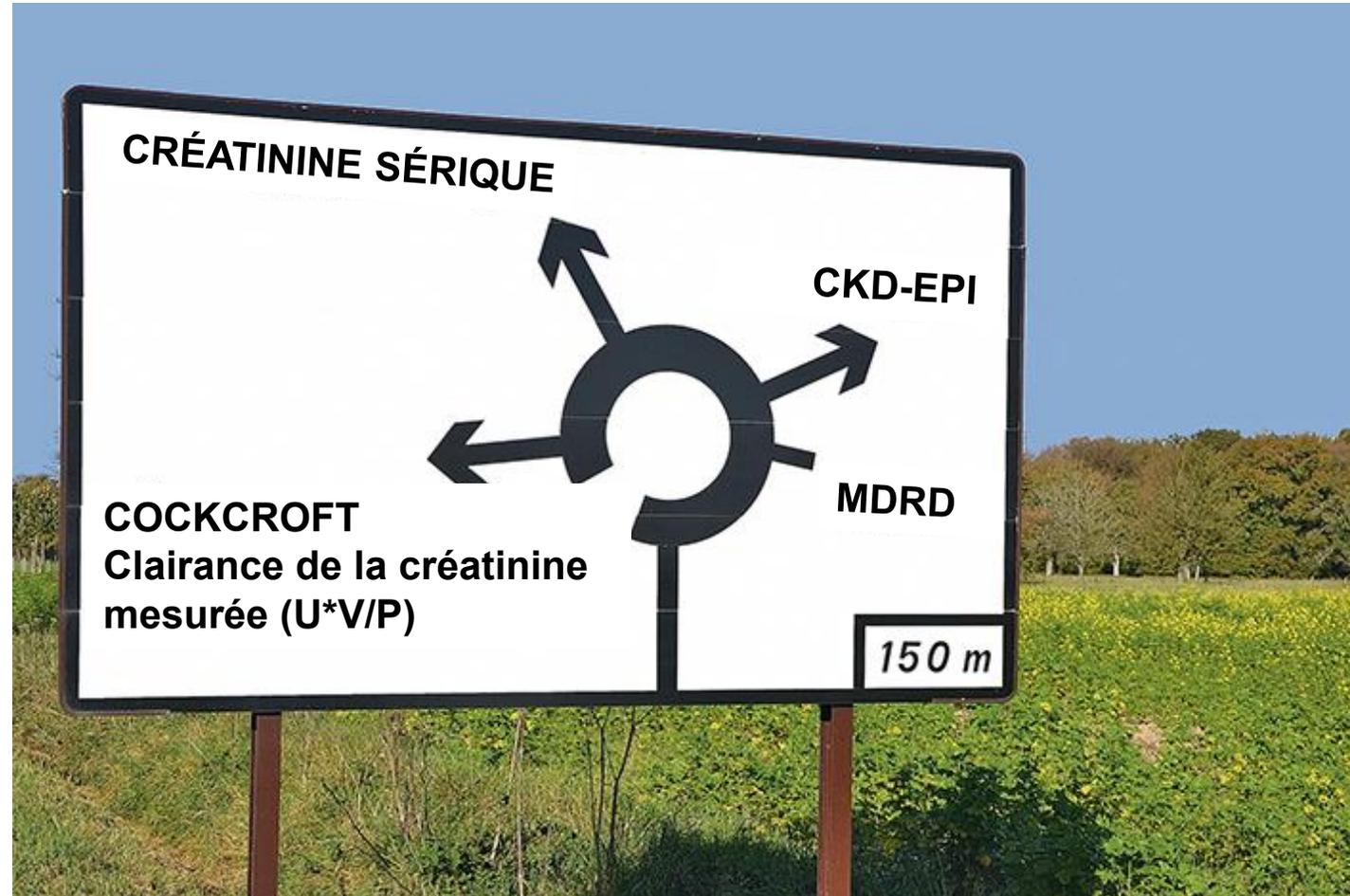
- Risque importance de clairance réduite : surtout reins
- ↑ risque IRA
- ↑ risque IRC



Proportion IRC stade 3-5 en fonction de l'âge



Fonction rénale, quelle fonction rénale ?



Débit de filtration glomérulaire (DFG)

- Mesuré : clairance de l'inuline, ^{51}Cr -EDTA
- Estimé : MDRD, CKD-EPI

Clairance créatinine ? Quelle différence ?

- Créatinine : une part de filtration, une part de sécrétion
- Pas superposable au DFG

Quelle formule d'estimation ?

Estimer parfaitement l'un ne permet pas d'estimer parfaitement l'autre

Élimination rénale

- Médicaments à élimination rénale totale
- Variabilité++ quantité éliminée
- La clairance rénale peut être >> DFG si sécrétion
- La clairance rénale peut être << DFG si réabsorption

Kidney clearance of example drugs in patients with normal kidney function

Drug	Proportion filtered at the glomerulus	Proportion secreted in the proximal tubule	Proportion reabsorbed in the distal tubule	Total kidney clearance (mL/min)
Benzympenicillin (48)	30–50%	50–70% (OATP)	Uncertain	500
Metformin (49)	30–50%	50–70% (OCT)	Uncertain	500
Fluconazole (50)	100%	Nil	80–90%	15

OATP, organic anion transporting polypeptide; OCT, organic cation transporter

Clin J Am Soc Nephrol 13: 1085–1095, July, 2018

Estimer la clairance d'un médicament

- En l'absence d'études spécifiques ?
 - Dossier d'AMM : jusqu'en 2010 que Cockcroft dans guidelines FDA
 - Majorité des médicaments : ClCr mesurée ou estimée

Recommandations actuelles

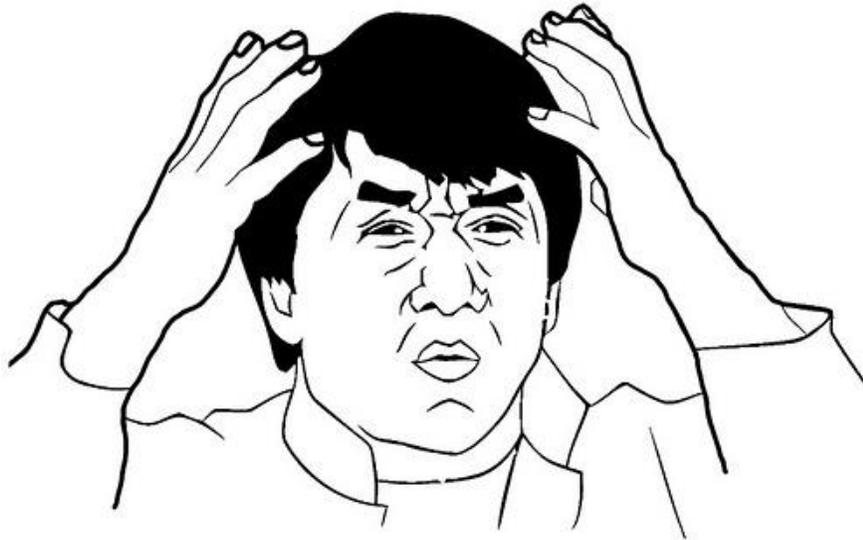
HAS 2012

- Utiliser la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP)

GPR 2018

- La position de la HAS est irrecevable, utiliser CKD-EPI (ou à défaut MDRD)
- Argument : une fraction seulement des RCP mentionnent spécifiquement la formule de Cockcroft ; extrapoler son usage à tous les médicaments est inapproprié CKD-Epi est un meilleur estimateur du DFG

Pourtant...



Aucune preuve que CKDepi ne prédise systématiquement mieux la clairance des médicaments (cas par cas)

Actuellement, quasi aucun RCP ne mentionne spécifiquement CKDepi ou MDRD

PHARMACOCINÉTIQUE : synthèse

- Impact le plus important : élimination rénale
- Ne pas se laisser distraire par l'albumine

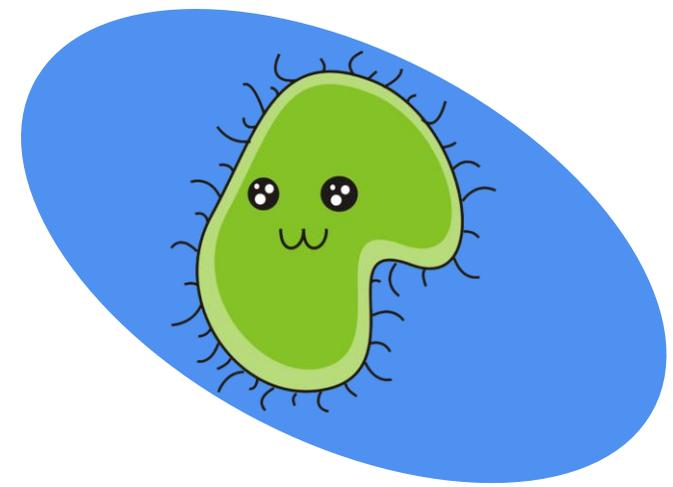
- CKD-epi fonction rénale du patient
- Cockcroft si adaptation à partir du RCP

- Suivi thérapeutique pharmacologique ?

III. PHARMACODYNAMIE

Efficacité

- Cible : bactérie



↑ proportion antibiorésistance avec âge, institutionnalisation
Rôle immunosénescence dans efficacité ATB ?

Bonomo Clin Infect Dis 2000
Liu Sig Transduct Target Ther 2023

Toxicité

- Effets indésirables et complications plus fréquents
 - Néphrotoxicité
 - Neurotoxicité
 - Thrombopénie
 - Atteinte hépatique
 - Rupture tendineuse



Toxicité

- Effets indésirables et complications plus fréquents

Néphrotoxicité

Neurotoxicité

Thrombopénie

Atteinte hépatique

Rupture tendineuse

Car surdosage ?

Car comorbidités ?

Car polymédication ?

... un peu de tout ça ?



PK-PD : suivi thérapeutique pharmacologique

- Aminosides

Raveh QJM 2002

- 249 patients, 75 ans moy.
- Gentamicine, amikacine
- $C_{min} < 1.1$ mg/L prévient néphrotoxicité

Sadeghi Eur J Hosp Pharm 2021

- 33 patients ICU > 65 ans
- Amikacine
- $C_{min} < 3$ mg/L prévient néphrotoxicité

Raveh QJM 2002

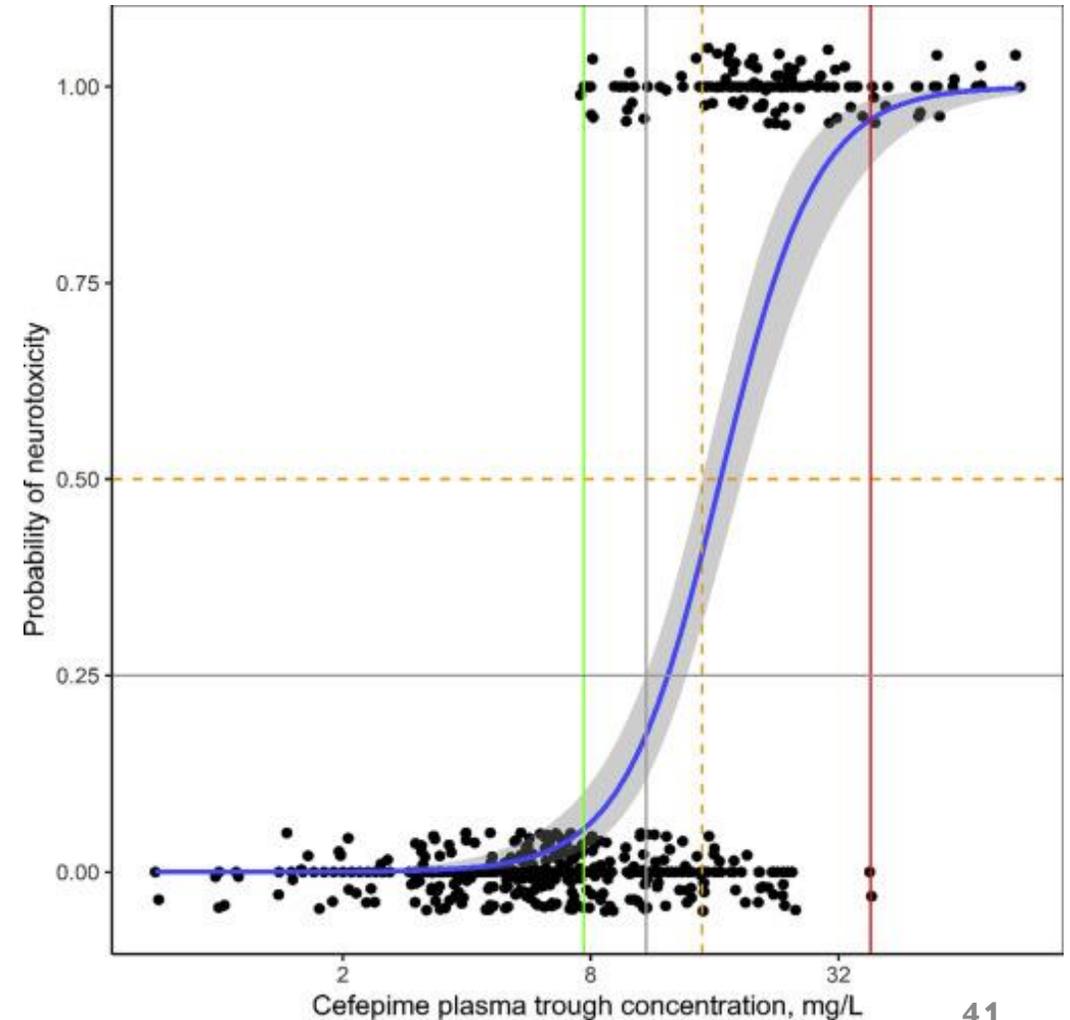
Sadeghi Eur J Hosp Pharm 2021

PK-PD : suivi thérapeutique pharmacologique

- Céfépime

Boschung-Pasquier Clin Microbiol Infect 2020

- 318 patients
- 74 patients symptômes neuro
- \uparrow Cmin \uparrow neurotoxicité
- Pas d'effet âge



PK-PD : suivi thérapeutique pharmacologique

- Pipéracilline

TABLE 2 Logistic regression analysis of risk factors for piperacillin neurotoxicity in critically ill patients ([Table view](#))

Risk factor of neurotoxicity	Odds ratio (95% CI)	P value
Multivariate analysis		
eGFR of <30 ml/min/1.73 m ²	1.37 (0.31-5.97)	0.6769
Vasopressive comedications	1.78 (0.37-8.54)	0.4705
Sepsis	2.36 (0.52-10.66)	0.2656
Calcemia of <2 mM	3.55 (0.78-16.18)	0.1013
Piperacillin concn of ≥157.2 mg/liter	14.86 (1.27-173.23)	0.0313

Age median	
neurotox	65 (61.5–71.5)
pas de neurotox	71.5 (64.3–79.5)

Quinto 2017 AAC

PK-PD : suivi thérapeutique pharmacologique

- Linézolide : $C_{min} > 8 \text{ mg/L}$ ↑ risque cytopénies

Age	Linezolid Trough $>8 \text{ mg/L}$ (%)	Linezolid Trough (mg/L) Overall (1540)
Younger than 50 yrs	23%	5.8 ± 5.6 (271)
50–59 yrs	27%	7.1 ± 7.2 (162)*
60–69 yrs	45%	9.3 ± 8.8 (380)**
70–79 yrs	51%	10.9 ± 8.9 (338)**
80–89 yrs	63%	12.9 ± 9.9 (293)**
Older than 90 yrs	77%	16.0 ± 10.0 (96)**

Cattanao Clin. Pharmacokinet 2021

PK-PD : suivi thérapeutique pharmacologique

- Vancomycine

Mikozami Clin Interv Aging 2013

- 94 patients, 82 ans moy.
- pneumonies SARM
- cible AUC [250-450]
- hors cible : mortalité OR = 23

Wang Clin Interv Aging 2021

- 349 patients 88 ans méd.
- Néphrotoxicité ↑
 - Cmin > 15 mg/L
 - traitement > 15 jours
 - + aminosides

Mikozami Clin Interv Aging 2013
Wang Clin Interv Aging 2021

PK-PD : suivi thérapeutique pharmacologique

Intérêt STP pour limiter la toxicité

- Aminosides
- Bêta-lactamines
- Vancomycine
- Linézolide

Pas de cibles PK-PD
spécifiques des sujets âgés

Points clefs

Falcone J Glob Antimicrob Resist 2020

Changements
physiologiques âge
modifient PK ATB

Clairance rénale :
paramètre le plus
important

Posologie inadaptée
> événements
indésirables

Peu d'études
disponibles

Suivi thérapeutique
pharmacologique



IV. VOIES D'ADMINISTRATION

VOIE ORALE

- Facile
- Confortable
- Ne favorise pas l'alitement
- Ne favorise pas l'hospitalisation



Mais...

- Troubles de la déglutition
- Adhésion au traitement

VOIE ORALE

- Troubles de la déglutition fréquents en gériatrie (> 30%)

AVC, Parkinson,
troubles neuro-
cognitifs majeurs

Bouche sèche :
déshydratation,
médicaments

Mauvais
positionnement

VOIE ORALE

Bonne position



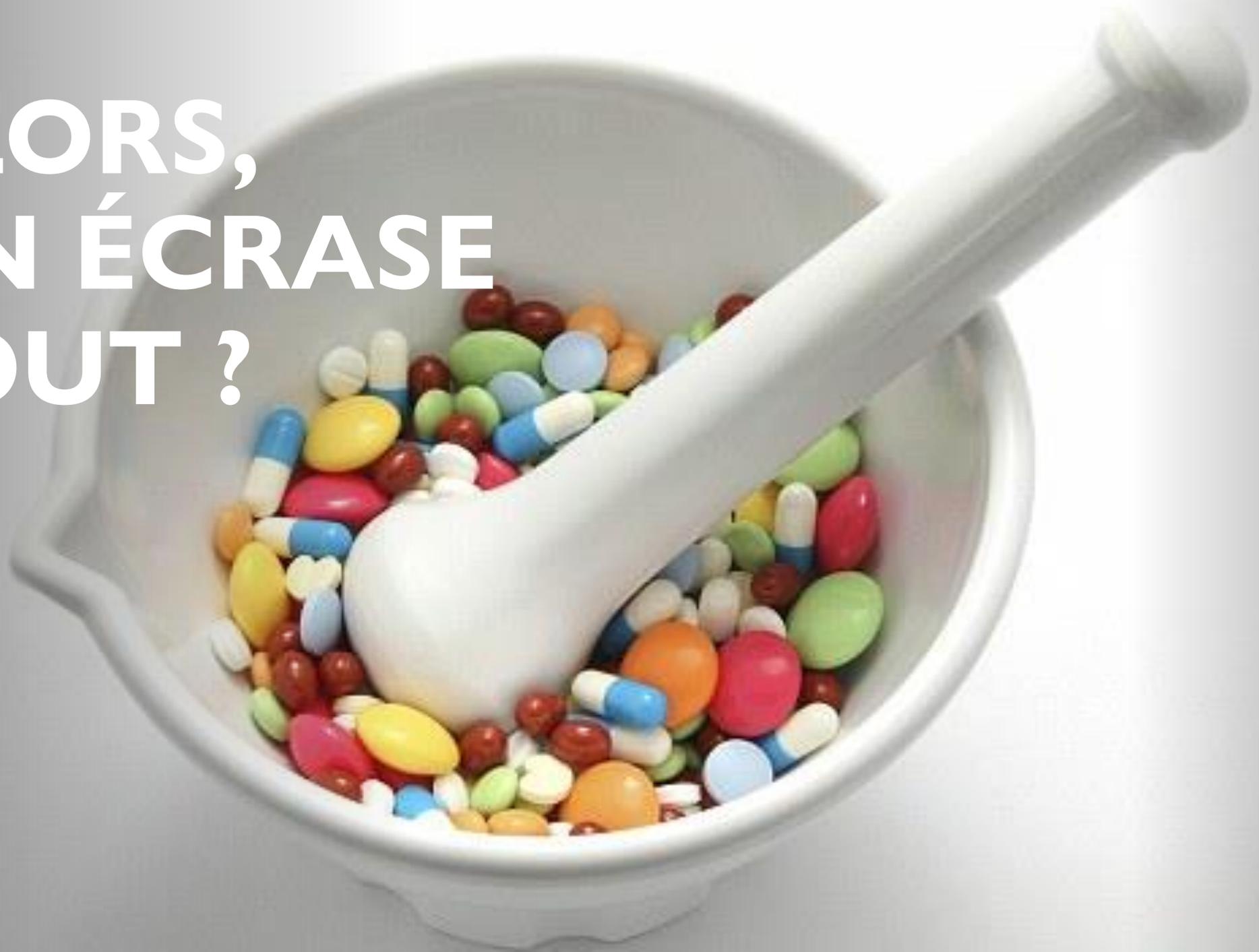
Position déconseillée



Préserver la voie entérale

- Formes liquides : conditionnements souvent pédiatriques
- Formes orodispersibles, effervescente, rectale : ATB ?
- ...

**ALORS,
ON ÉCRASE
TOUT ?**



Écraser, couper, ouvrir

- Usage très fréquent : "Pouf dans la compote"
- Risques à garder à l'esprit



Dose ?

- Mieux absorbé
- Moins bien absorbé
- Perte de médicament

Mauvais goût

- ↓ adhésion traitement

Exposition soignants

Écraser, couper, ouvrir

- Usage très fréquent : "Pouf dans la compote"
- Risques à garder à l'esprit



Dose ?

- Mieux absorbé
- Moins bien absorbé
- Perte de médicament

Mauvais goût

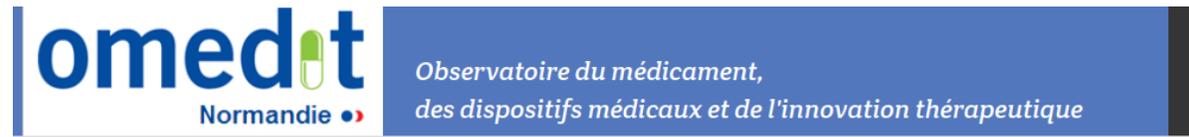
- ↓ adhésion traitement

Exposition soignants

Prescription médicale 

Où trouver l'information ?

- Liste nationale SFPC (groupe gériatrie) OMEDIT Normandie



accueil / Boîte à outils / Bon usage / Liste des médicaments écrasables / Liste des médicaments écrasables

Liste OMEDIT Normandie des médicaments écrasables en partenariat avec la SFPC

Retrouvez la dernière version de la Liste des médicaments écrasables produite par l'OMEDIT Normandie en partenariat avec la SFPC

Principes actifs	Forme galénique	Libellé ATC3	Libellé ATC4	Gé	Médicament	Stabilité	Autre	Méthode d'administration	Alternative	Informations RCP, notice patient et Thérapie	Disponibilité laboratoires réunies	DRM
ABACAVIR 150 mg (Ziagen) LAMIVUDINE 300 mg (Ziagen)	Comprimé	Z05AF02	Antirétroviraux à action directe	Antirétroviraux pour le traitement des infections au VIH en association	Antirétroviraux	Non	Écrasable	Antirétroviraux	Solutions buissables	La biodisponibilité des comprimés de Ziagen est nettement supérieure à celle des comprimés pelliculaires.	GGP, 20 (03/2022), écrasement déconseillé car pas d'étude	1606202
ABACAVIR LAMIVUDINE F ZINCALONE 300/300 mg (Ziagen)	Comprimé	Z05AF04	Antirétroviraux à action directe	Antirétroviraux pour le traitement des infections au VIH en association	Antirétroviraux	Non	Écrasable	Antirétroviraux	Solutions buissables	A prendre de préférence au coucher.	GGP, 20 (03/2022), écrasement déconseillé car pas d'étude	1606202
ABACAVIR LAMIVUDINE 300/300 mg (Ziagen)	Comprimé	Z05AF02	Antirétroviraux à action directe	Antirétroviraux pour le traitement des infections au VIH en association	Antirétroviraux	Non	Écrasable	Antirétroviraux	Solutions buissables	GGP, 20 (03/2022), écrasement déconseillé car pas d'étude	GGP, 20 (03/2022), écrasement déconseillé car pas d'étude	1606202
ABACAVIR 300 mg (Ziagen)	Comprimé	Z05AF02	Antirétroviraux à action directe	Antirétroviraux pour le traitement des infections au VIH en association	Antirétroviraux	Non	Écrasable	Antirétroviraux	Solutions buissables	Intégrabilité à une petite quantité de nourriture ou de liquide. Administration immédiate.		1606202
ACAMPROMISATE 333 mg (Acampro)	Comprimé GI	N07BA01	Médicaments des troubles de l'addiction	Médicaments utilisés en cas de dépendance à l'alcool	Antirétroviraux	Non	Écrasable	Antirétroviraux	Non	A prendre de préférence en dehors des repas et bonne tolérance digestive.		1606202
ACARBOSE 50 et 100 mg (Diacor)	Comprimé ou comprimé soluble	A08AF03	Hémodépresseurs autres que les insulines	Inhibiteurs de l'α-glucosidase	ACP	Non	Écrasable	ACP	Non	Doit être avalé avec un peu d'eau ou croûte. A prendre au début des repas.		1606202
ACEBUTOLOL 200 et 400 mg (Cetacel)	Comprimé	C02AB04	Bêta-bloquants	Bêta-bloquants sélectifs	ACP	Non	Écrasable	ACP	Solution buissable			1606202
ACEBUTOLOL LP 500 mg (Cetacel LP)	Comprimé LP	C02AB04	Bêta-bloquants	Bêta-bloquants sélectifs	ACP	Non	Écrasable	ACP	à l'usage LP			1606202
ACENOCUMAROL 1 et 4 mg (Mavacum, Sincum)	Comprimé soluble	B01AC07	Antithrombotiques	Anticoagulants K	ACP	Non	Écrasable	ACP	Non	A prendre 1 heure fin de préférence le soir.		1606202
ACEZOLAMIDE 250 mg (Daxid)	Comprimé soluble	N02CB01	Antiglaucomeux et myotiques	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	ACP	Non	Écrasable	ACP	Non	A prendre de préférence pendant les repas pour masquer l'amertume.	Cooper, 22 (03/2022), écrasement déconseillé car pas d'étude	1606202
ACETYLSALICYLENE 500 mg (Cetamol)	Comprimé	N02BA04	Antalgiques	Antalgiques	ACP	Non	Écrasable	ACP	Non		Base, 16 (03/2022), écrasement déconseillé car pas d'étude	1606202
ACLOLOVIN 200 et 500 mg (Ziagen)	Comprimé	Z05AB01	Antirétroviraux à action directe	Nucléotides et nucléosides sauf inhibiteurs de la transcriptase inverse	Antirétroviraux	Non	Écrasable	Antirétroviraux	Suspension buissable			1606202
ACIDE ALKANOÏNIQUE F CHOLECALCIFEROL 100000 et 200000 (Rocaltrol)	Comprimé	N02BA03	Médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse	Diphosphonates en association	ACP	Non	Écrasable	ACP	Non	À prendre avec un grand verre d'eau (1-2 litres) pour améliorer la tolérance. Prendre ensuite à 30 min avant de manger, boire, fumer ou prendre d'autres médicaments.		1606202

Mise à jour septembre 2025

Informations fournies par la SFPC

	<u>G</u> : goût désagréable		<u>E</u> : écrasement possible		<u>NE</u> : ne pas écraser ni croquer
	<u>E</u> : prise possible avec de l'eau (colonne J)		<u>J</u> : prise possible avec un jus d'orange		<u>L</u> : prise possible avec du lait

	<u>O</u> : ouverture possible		<u>NO</u> : ne pas ouvrir		<u>D</u> : délitement possible (colonne G)
	<u>C</u> : prise possible avec une compote		<u>Y</u> : prise possible avec un yaourt		<u>V</u> : prise immédiate après préparation

+ forme galénique alternative, si elle existe

Principe actif	Forme galénique	Code ATC	Libellé ATC3	Libellé ATC4	Goût	de préparatio	des modalité	Autre source	Méthode d'administration si médicament écrasé, ouvert ou délité	Alternatives galéniques
AZITHROMYCINE 250 et 600 mg (Zithromax)	Comprimé	J01FA10	Macrolides, lincosamides et streptogramines	Macrolides			Réponse laboratoire			Comprimés dispersibles, poudre pour suspension buvable
CIPROFLOXACINE 250, 500 et 750 mg (Ciflox)	Comprimé sécable	J01MA02	Quinolones antibactériennes	Fluoroquinolones			RCP			Granulés pour suspension buvable
CLARITHROMYCINE 250 et 500 mg (Zeclar)	Comprimé	J01FA09	Macrolides, lincosamides et streptogramines	Macrolides			Réponse laboratoire			Granulés pour suspension buvable
CLINDAMYCINE 75, 150 et 300 mg (Dalacine)	Gélule	J01FF01	Macrolides, lincosamides et streptogramines	Lincosamides			RCP	Ouvrable selon HUG 03/2023		Non
DOXYCYCLINE 50 et 100 mg (Doxy, Doxypalu, Doxylis, Granudoxy)	Comprimé sécable	J01AA02	Tétracyclines	Tétracyclines			RCP			Non
FDAXOMICINE 200 mg (Dificlir)	Comprimé	A07AA12	Antiseptiques intestinaux	Antibiotiques			RCP	Ecrasable selon HUG 03/2023		Granulés pour suspension buvable
ISONIAZIDE / PYRAZINAMIDE / RIFAMPICINE 50/300/120 mg (Rifater)	Comprimé	J04AM05	Antituberculeux	Antituberculeux en associations			Réponse laboratoire	Ecrasable selon HUG 03/2023		Non
JOSAMYCINE 500 mg (Josacine)	Comprimé	J01FA07	Macrolides, lincosamides et streptogramines	Macrolides			Réponse laboratoire			Comprimés dispersibles, granulés pour suspension buvable
LEVOFLOXACINE 500 mg (Tavanic)	Comprimé sécable	J01MA12	Quinolones antibactériennes	Fluoroquinolones			RCP	Ecrasable selon HUG 03/2023		Non
LINEZOLIDE 600 mg (Zyvoxid)	Comprimé	J01XX08	Autres antibactériens	Autres antibactériens			Notice patient	Ecrasable selon HUG 03/2023		Granulés pour suspension buvable
MOXIFLOXACINE 400 mg (Izilox)	Comprimé	J01MA14	Quinolones antibactériennes	Fluoroquinolones			Thériaque 03/2023	Ecrasable selon laboratoire		Non
SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIME 400/80 et 800/160 mg (Cotrimoxazole, Bactrim, Bactrim Forte)	Comprimé	J01EE01	Sulfamides et triméthoprime	Associations de sulfamidés et de triméthoprime, y compris des dérivés			Réponse laboratoire	Ecrasable selon HUG 03/2023		Suspension buvable

Autres sources d'information

- Hôpitaux universitaires de Genève HUG

https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/tab_couper_eccraser

- "Don't rush to crush" Advanced Pharmacy Australia

www.shpa.org.au/publications-resources/drtc

VOIE INTRA-VEINEUSE

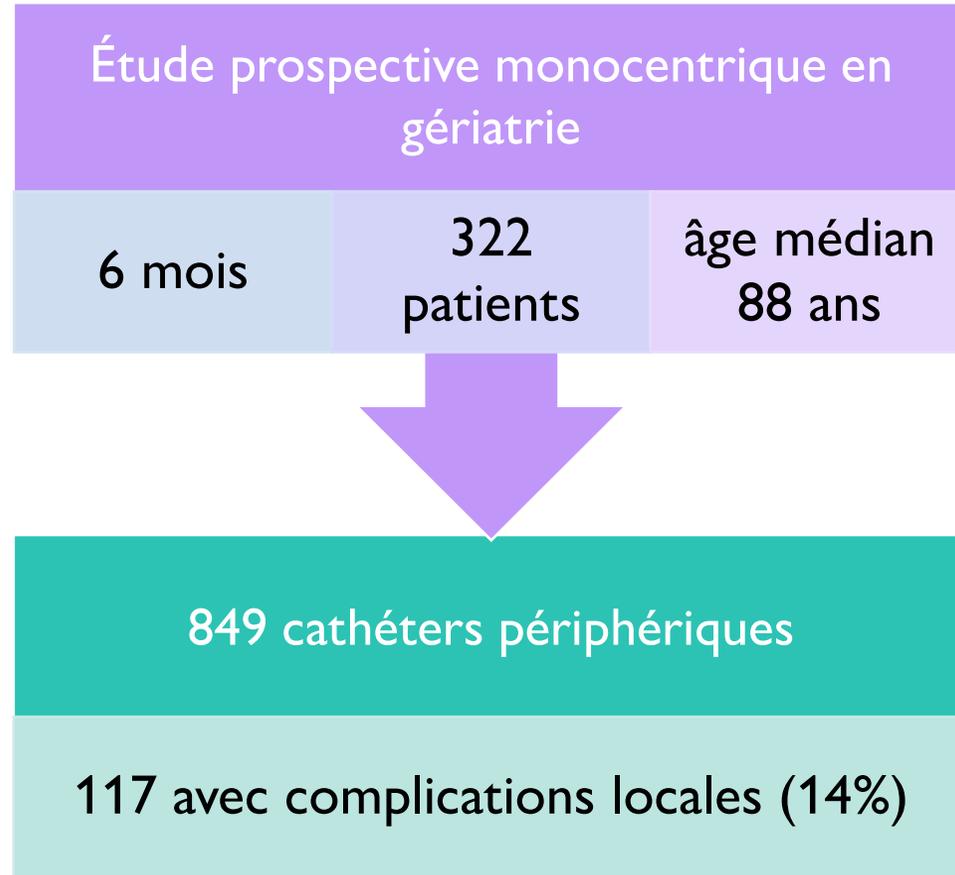
- Nécessaire dans l'urgence
- Adhésion au traitement



Mais...

- Agitation : arrachage
- Accès veineux difficile
- Infections
- Thromboses

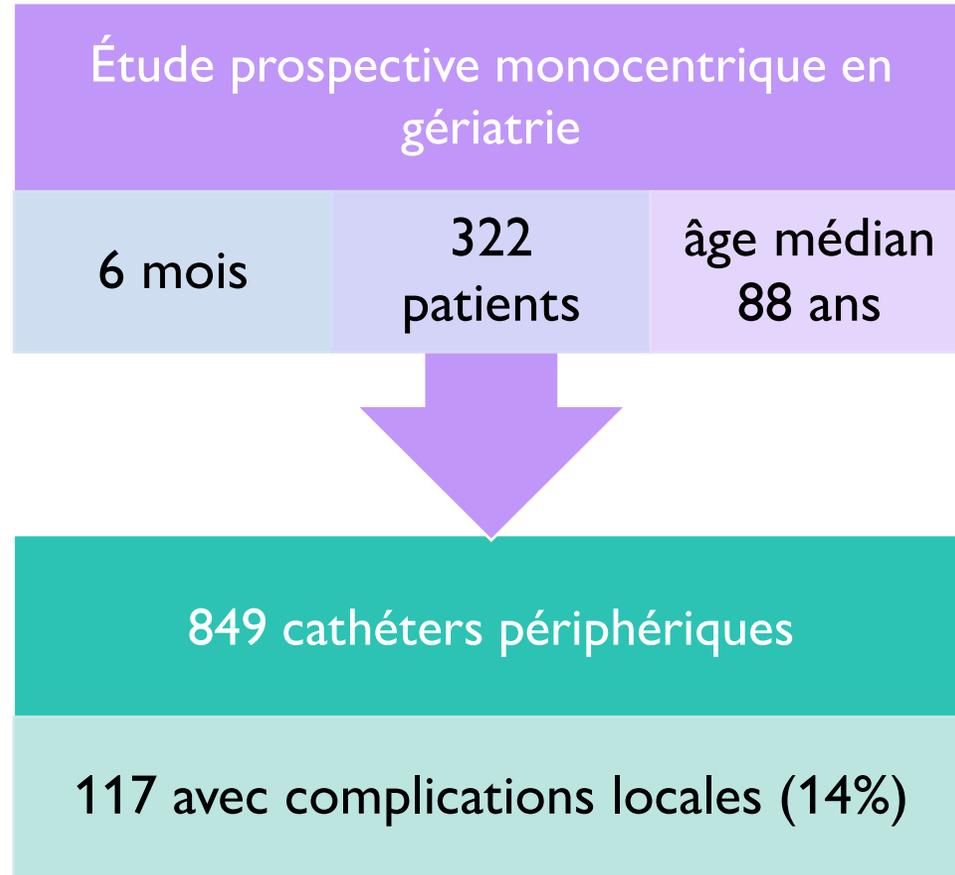
VVPAge Study - Gras J Clin Nurs 2023



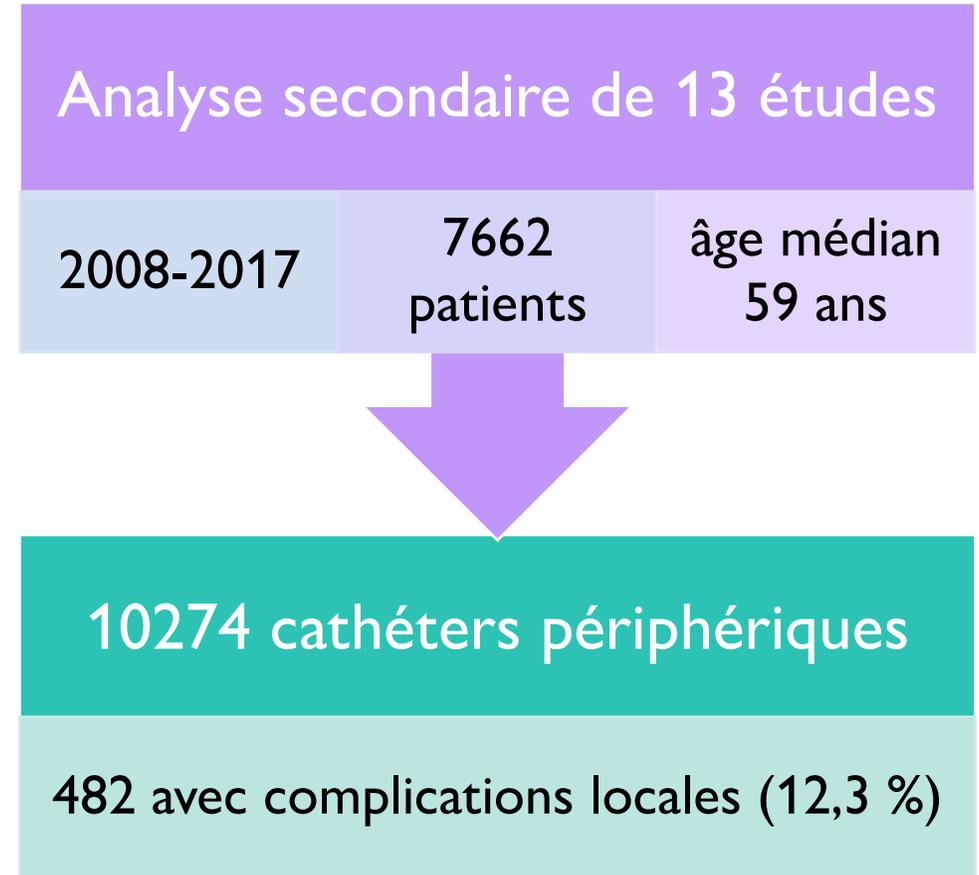
COMPLICATIONS LOCALES DES VOIES VEINEUSES PÉRIPHÉRIQUES

- 13 dermo-hypodermites
- 3 abcès

VVPAge Study - Gras J Clin Nurs 2023



Ullman Int J Nurs Stud 2018



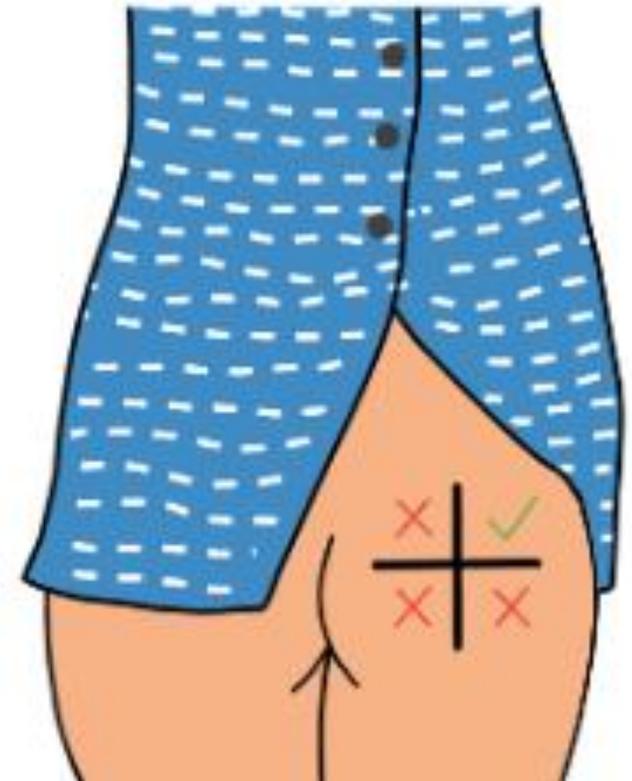
Dans les deux cas : Incidence des complications locales 50/1000 cathéter-jour

VOIE INTRA-MUSCULAIRE

- Adhésion traitement
- Ne favorise pas l'alitement
- Ne favorise pas l'hospitalisation

Mais...

- Dououreux
- Quid amyotrophie ?
- CI anticoagulants



VOIE SOUS-CUTANÉE

Ruiz-Hernandez JAMDA 2021

- Combine avantages voies orales et parentérales

- Facile à réaliser
- Confort
- Utile si tb déglutition
- Utile si agitation
- Ne favorise pas l'alitement
- Ne favorise pas l'hospitalisation



- Administration fluides continu
- ↓ thromboses, infections vs IV
- Pas CI anticoagulants ≠ IM

VOIE SOUS-CUTANÉE

Ruiz-Hernandez JAMDA 2021

- Douleur, inflammation, œdème
- ↓ biodisponibilité, sous-dosage
- Risque nécrose cutanée



pH très haut
pH très bas
Osmolarité très élevée



VOIE SOUS-CUTANÉE

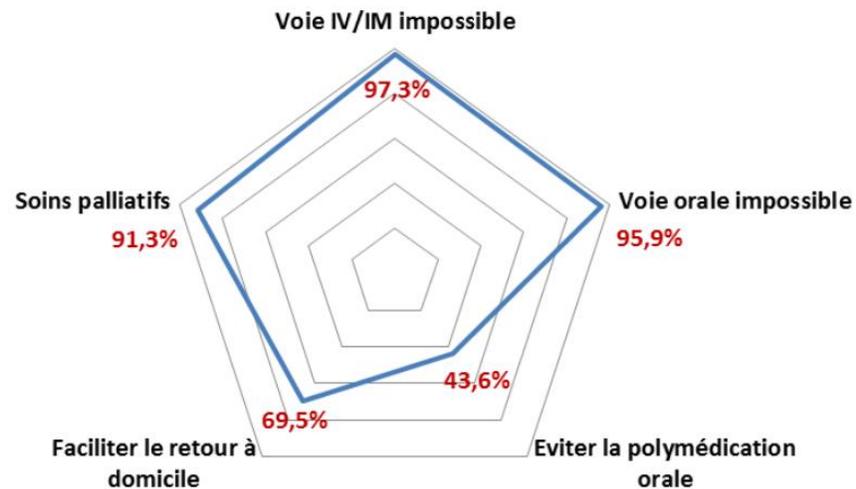
- Hydratation
- Insuline
- Héparine
- Vaccins
- Immunoglobulines
- Anticorps monoclonaux
- Morphine etc.



Largement utilisée pour d'autres classes de médicaments

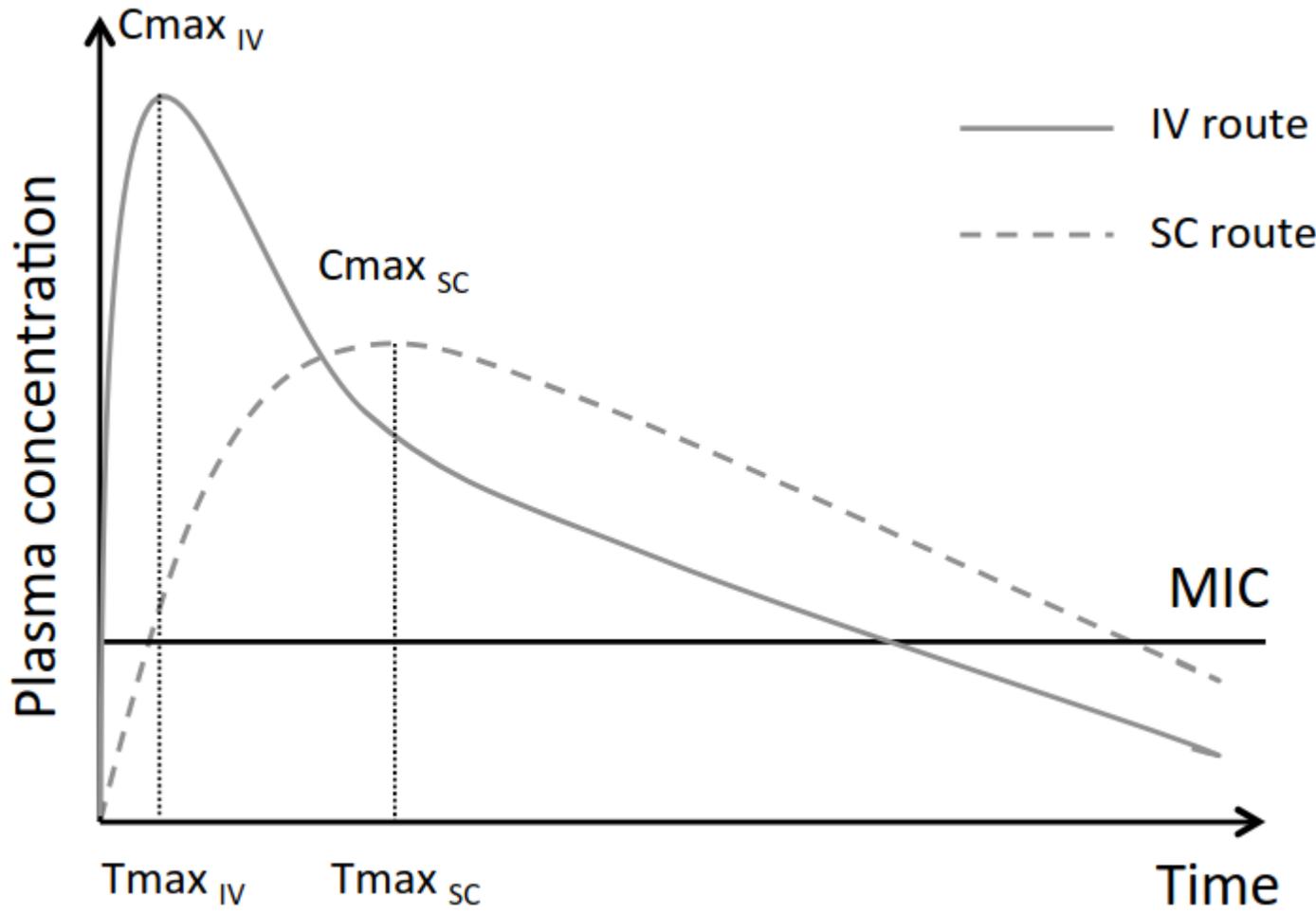
Antibiotiques par voie SC

- Enquête SPILF / SFGG 2015 : fréquent (en France)
 - 382 répondants infectiologues et gériatres
 - 96% des interrogés pratiquaient les ATB S.C.

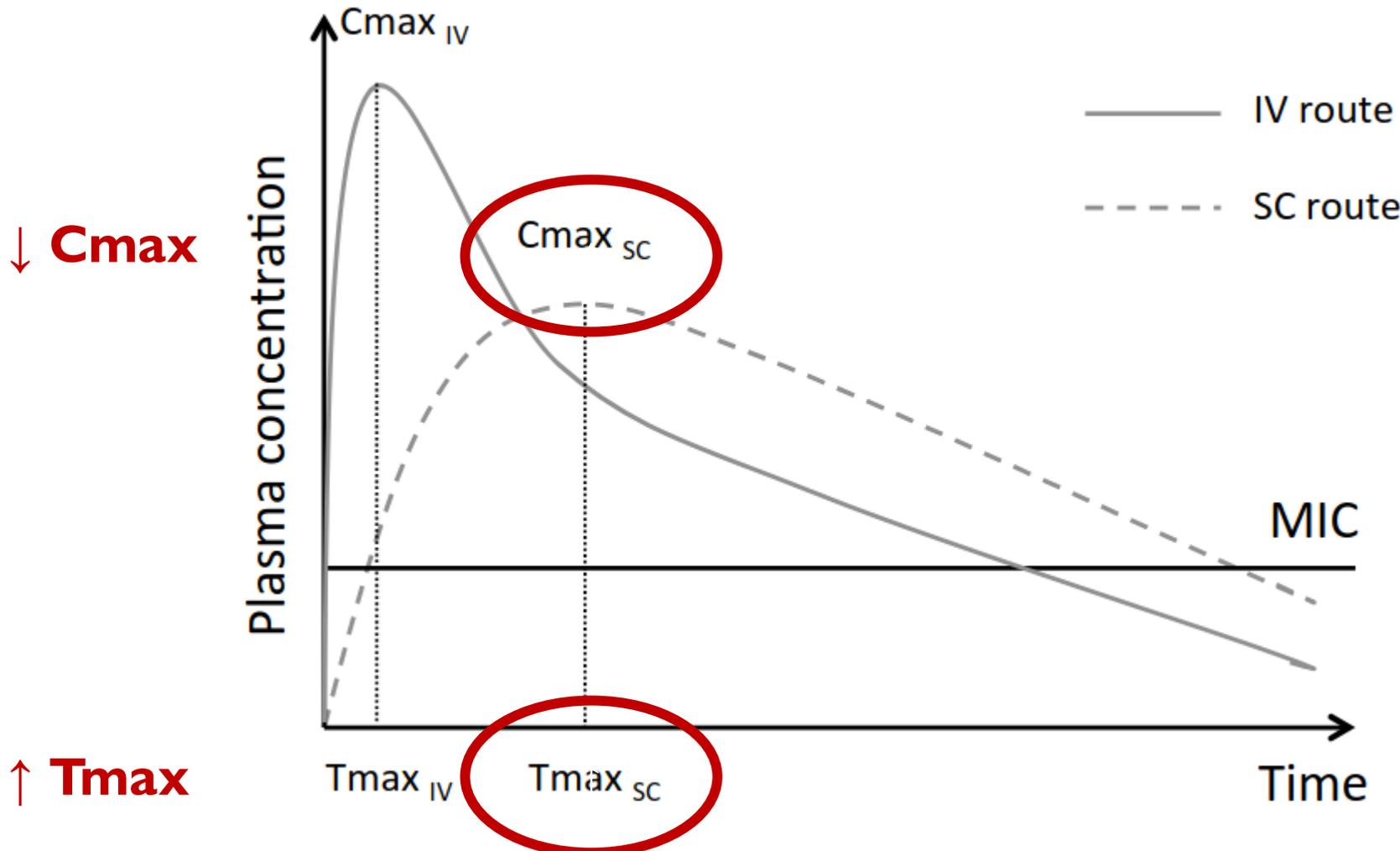


Forestier Clin Microbiol Infect 2015

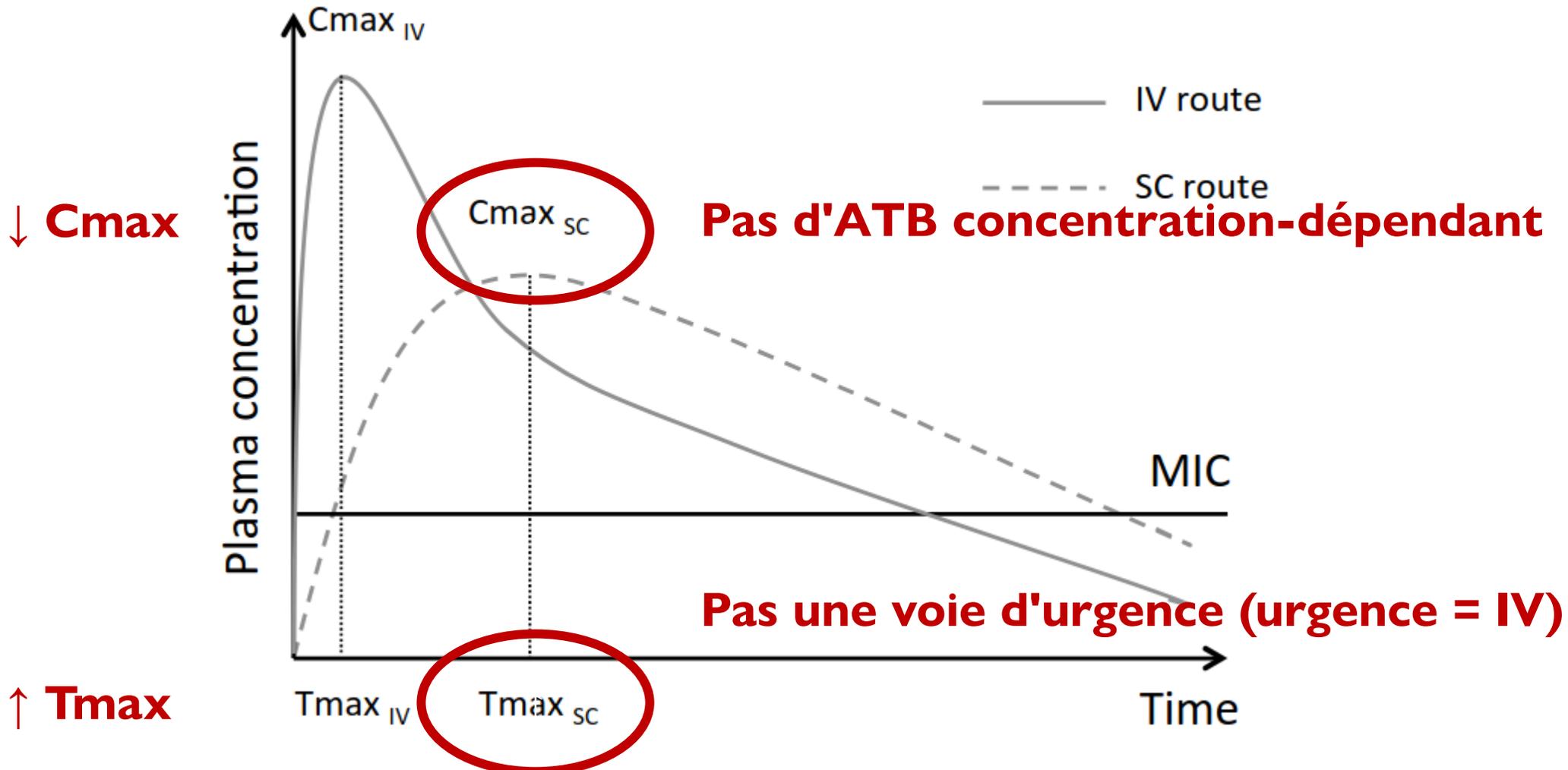
Absorption depuis tissu sous-cutané



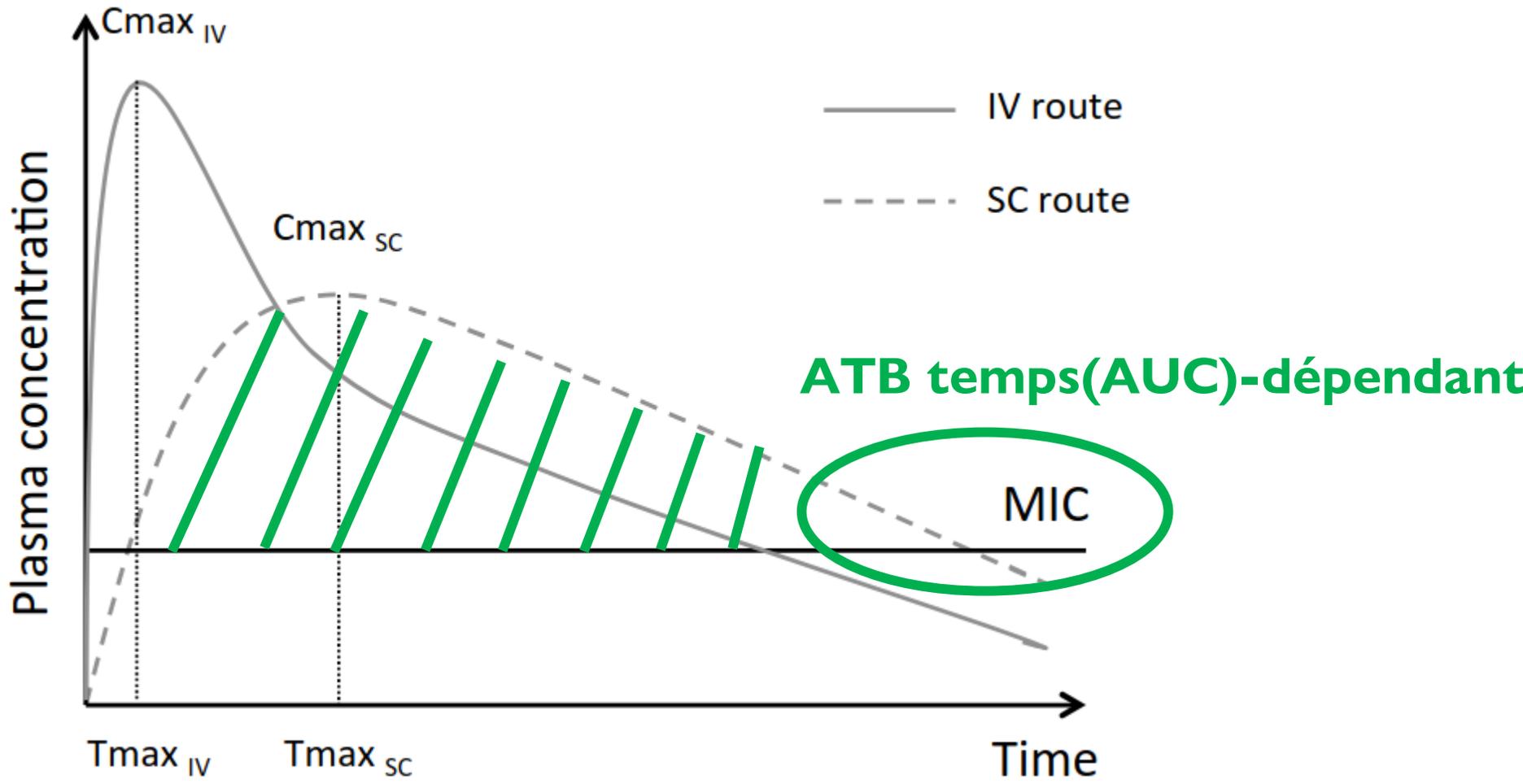
Absorption depuis tissu sous-cutané



Absorption depuis tissu sous-cutané



Absorption depuis tissu sous-cutané



Ceftriaxone

- AMM voie SC retirée en 2015
- Pharmacocinétique ? Sécurité ?



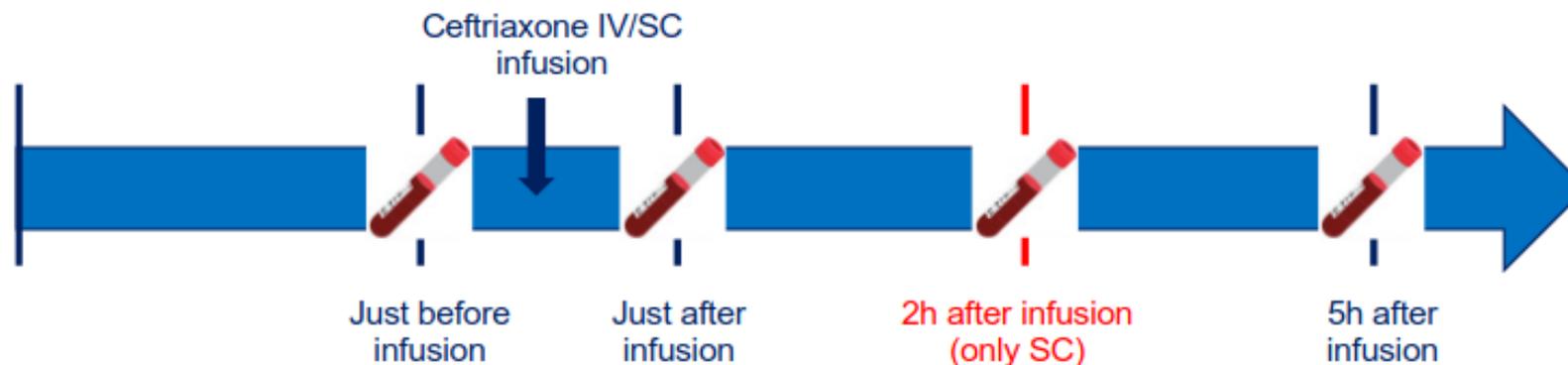
Pharmacokinetics and Safety of
Antimicrobial Agents Administered by
Subcutaneous Route in Patients AGEd
Over 65 Years - **PhASAge**

Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents Administered by Subcutaneous Route in Patients AGEd Over 65 Years - **PhASAge**

Multicentrique

≥ 65 ans

Ceftriaxone I.V. ou S.C. 1 g depuis ≥ 48 heures

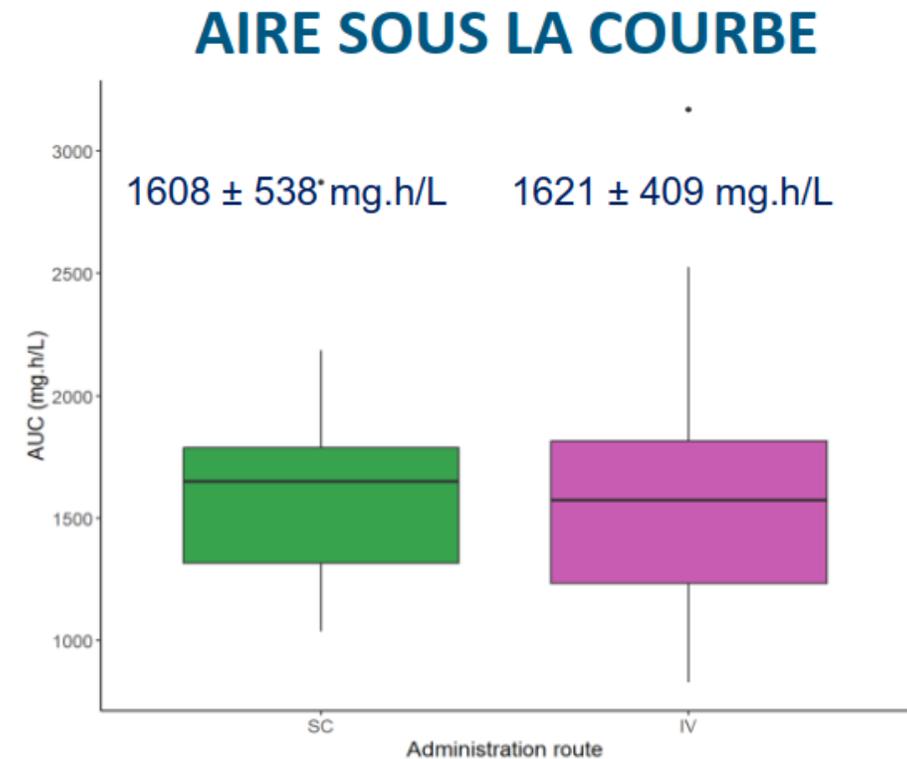
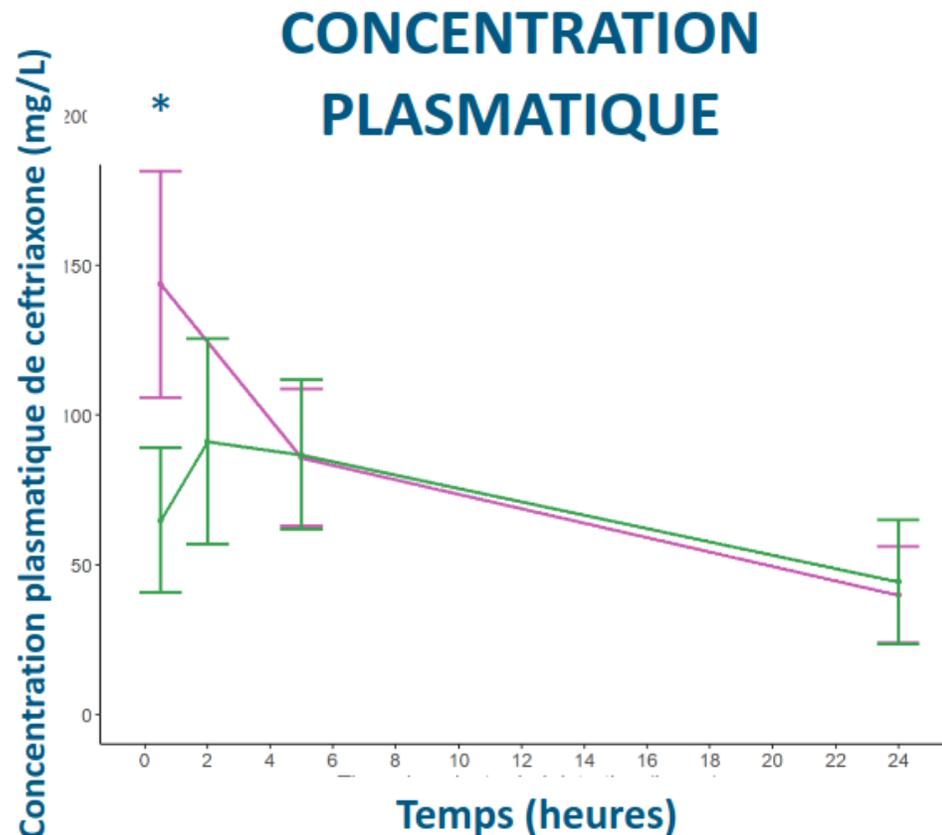


Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents Administered by Subcutaneous Route in Patients AGEd Over 65 Years - **PhASAge**

	IV - N = 23	SC - N = 24
Age (ans)	85.5 ± 7.9	85.5 ± 7.5
Poids (kg)	65.4 ± 12.6	69.2 ± 15.8
Sexe féminin	12 (52%)	12 (50%)
Fonction rénale (ml/min) *	54.2 ± 20.4	60.8 ± 31.6
Charlson's Comorbidities index	7.0 [5.0; 9.0]	7.0 [5.0; 9.0]
Albumine g/L	30.8 (4.7)	31.5 (5.1)

* Cockcroft-Gault

Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents Administered by Subcutaneous Route in Patients AGEd Over 65 Years - **PhASAge**



Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents Administered by Subcutaneous Route in Patients AGEd Over 65 Years - **PhASAge**

Sécurité d'emploi

- 11 évènements indésirables locaux
- Œdèmes mineurs et transitoires
- 13% des administrations SC

Ceftriaxone SC : sécurité d'emploi

- Étude rétrospective entrepôt de données CHU Rennes

Méthode

- Étude rétrospective
- Patients > 75 ans
- Sécurité IV versus SC

Population

- I.V. n = 3387
- S.C. n = 402
- Âge médian 84 ans

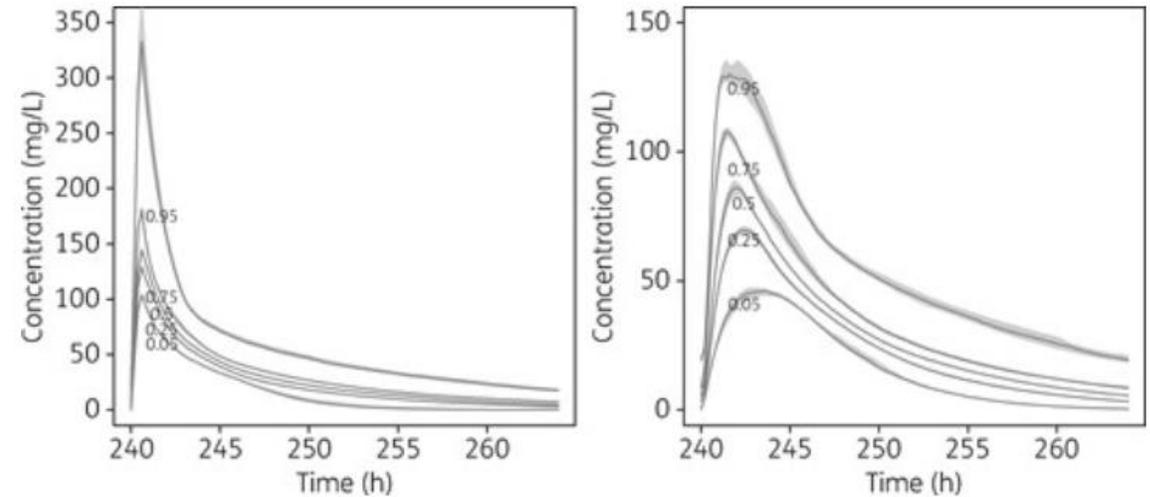
Sécurité d'emploi

- "Au moins un EI" : 18 % (S.C.) versus 40 % (I.V.)
- RR = 2.21

Ertapénème

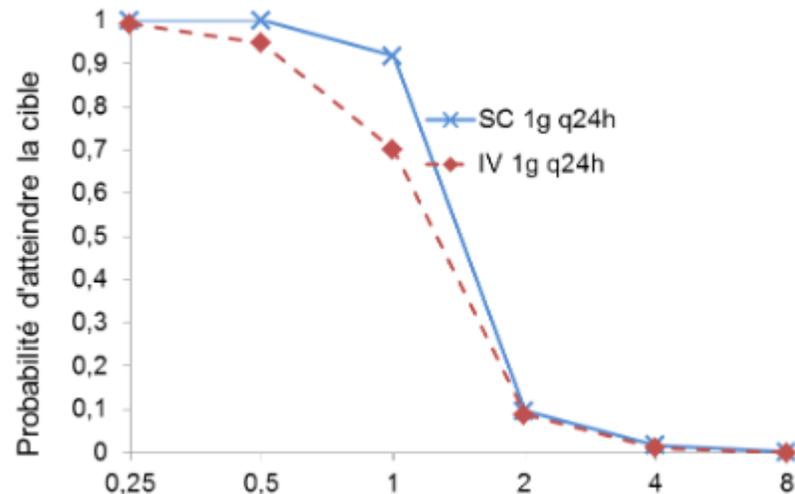
- Infection ostéo-articulaire
- Simulations I.V. et S.C.
- Biodisponibilité ~ 100 %

- 31 patients 133 concentrations
- Âge médian 58 ans, Cockcroft médian 127 mL/min
- Profiles PK : 13 I.V. et 33 S.C.

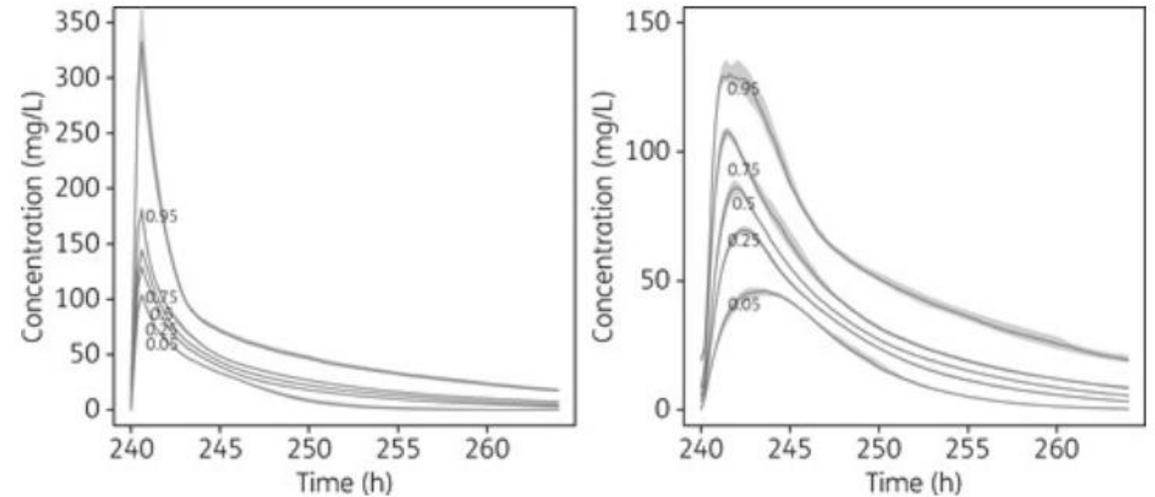


Ertapénème

- Infection ostéo-articulaire
- Simulations I.V. et S.C.
- Biodisponibilité ~ 100 %



Goutelle J Antimicrobial Chemother 2017



- PTA I.V. et S.C.
- Probabilité [ertapénème] > CMI plus de 40% du temps

Teicoplanine

- Réanimation n = 12, âge médian 49 ans
- Gériatrie n = 86, âge médian 83 ans

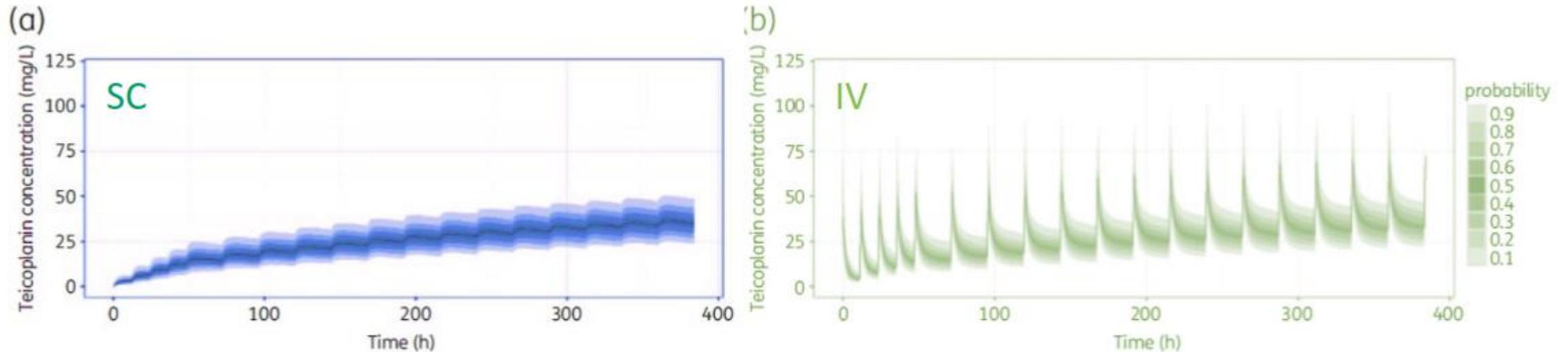


Figure 2. Simulated concentration profile of teicoplanin associated with a standard dosing regimen (400 mg every 12 h for 48 h followed by 400 mg every 24 h for 13 days) administered by sc (a) and iv (b) routes.

Teicoplanine



↓ AUC dose de charge
↓ AUC/CMI dose de charge

- Réanimation n = 12, âge médian 49 ans
- Gériatrie n = 86, âge médian 83 ans

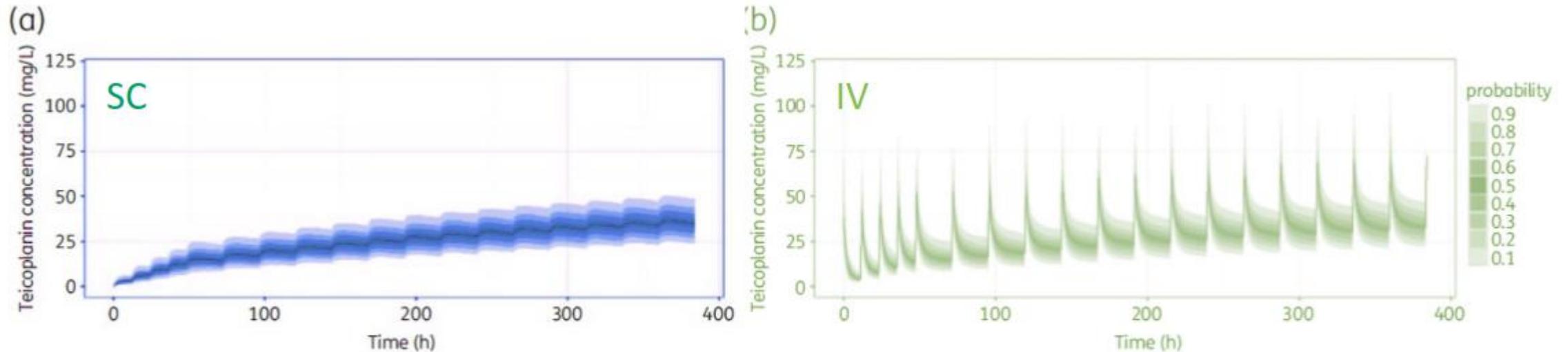


Figure 2. Simulated concentration profile of teicoplanin associated with a standard dosing regimen (400 mg every 12 h for 48 h followed by 400 mg every 24 h for 13 days) administered by sc (a) and iv (b) routes.

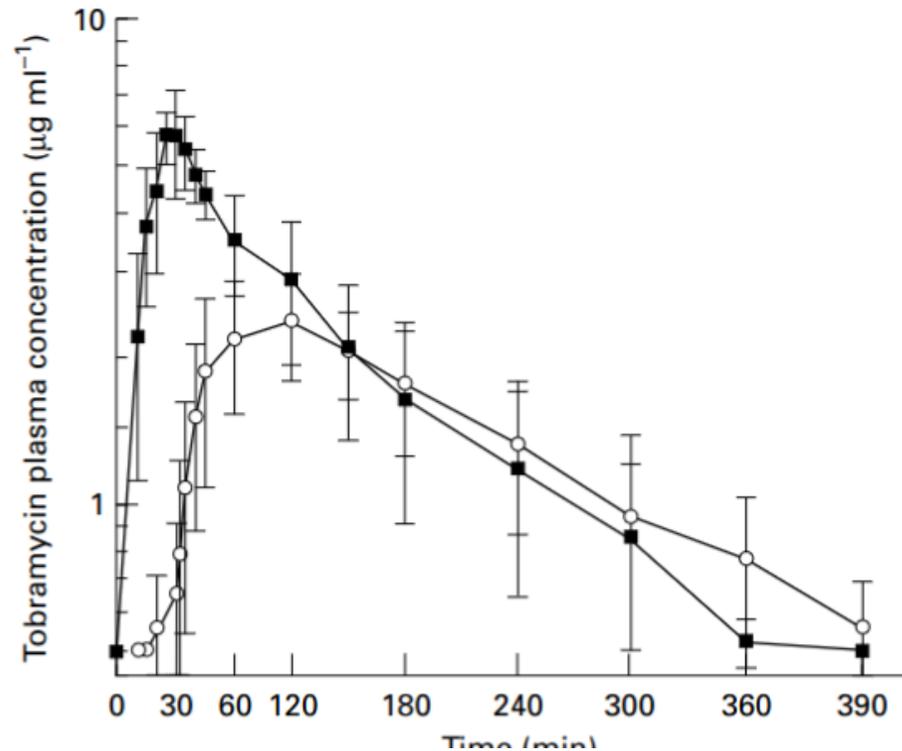
Aminosides

Champoux BJCP 1996

- Sécurité : plusieurs cas publiés de nécrose cutanée



↓ Cmax
↑ Cmin



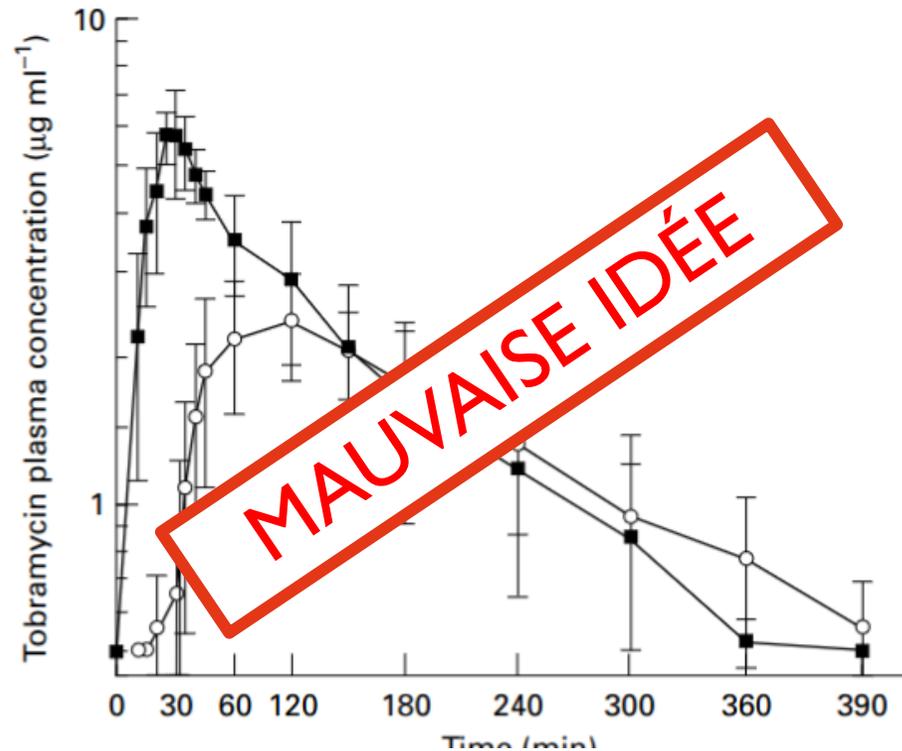
Aminosides

Champoux BJCP 1996

- Sécurité : plusieurs cas publiés de nécrose cutanée



↓ Cmax
↑ Cmin



VOIE SOUS-CUTANÉE : synthèse

- Ceftriaxone, Ertapénème, Teicoplanine (I.V. puis S.C.)
- Pas d'aminosides
- Prescription hors-AMM



That's all Folks!

DIAPOS BONUS

+

●

○

Conséquences de la fixation protéique

Exemple historique :

1. Augmentation de l'effet anticoagulant de la warfarine en association à la phénylbutazone
2. Warfarine fortement liée aux protéines plasmatiques (97% liaison albumine)
3. En présence de phénylbutazone, la warfarine est déplacée de ses sites de fixation, la fraction libre plasmatique de la warfarine augmente

+

●

○

Conséquences de la fixation protéique

Exemple historique :

1. Augmentation de l'effet anticoagulant de la warfarine en association à la phénylbutazone
2. Warfarine fortement liée aux protéines plasmatiques (97% liaison albumine)
3. En présence de phénylbutazone, la warfarine est déplacée de ses sites de fixation, la fraction libre plasmatique de la warfarine augmente

Hypothèse : le déplacement des sites de fixation est responsable de l'augmentation de l'effet anticoagulant

N Engl J Med 1967; 276:496-501

doi: 10.1056/NEJM196703022760904

+

●

○

Conséquences de la fixation protéique

Exemple historique :

1. Augmentation de l'effet anticoagulant de la warfarine en association à la phénylbutazone
2. Warfarine fortement liée aux protéines plasmatiques (97% liaison albumine)
3. En présence de phénylbutazone, la warfarine est déplacée de ses sites de fixation, la fraction libre plasmatique de la warfarine augmente

~~Hypothèse : le déplacement des sites de fixation est responsable de l'augmentation de l'effet anticoagulant~~

En fait : inhibition enzymatique de la biotransformation de la warfarine par la phénylbutazone

Vancomycine IV discontinue : suivi de l'AUC

PharmacOracle

Home | A priori dosing | A posteriori dosing

Vancomycin: Patient TDM Data | **MAP-BE Estimation Results** | Optimal Dose Selection | Optimal Dose Results | PPK model

Parameter	Value
Cl	4.03
Vc	60.79
Vp	40.24
Q	6.50

AUC from (time in h): 60

AUC until (time in h): 84

Target trough concentration (mg/L): 10

671.1 mg.h/L
AUC for the selected time frame

102.4 h
Time required to reach the target Cmin after the last dose

Vancomycine IV discontinue : suivi de l'AUC



Home

A priori dosing

- Amikacin
- Gentamicin
- Meropenem
- Vancomycin
- Vancomycin CI
- Daptomycin
- Levofloxacin

A posteriori dosing

- Amikacin
- Gentamicin
- Meropenem
- Vancomycin**
- Daptomycin
- Levofloxacin

Vancomycin: Patient TDM Data MAP-BE Estimation Results Optimal Dose Selection **Optimal Dose Results** PPK model

960 mg / 12 hours
Optimal dosing selection

Target: 500 mg.h/L
Target AUC over 24 hours, starting at time = 144 hours

