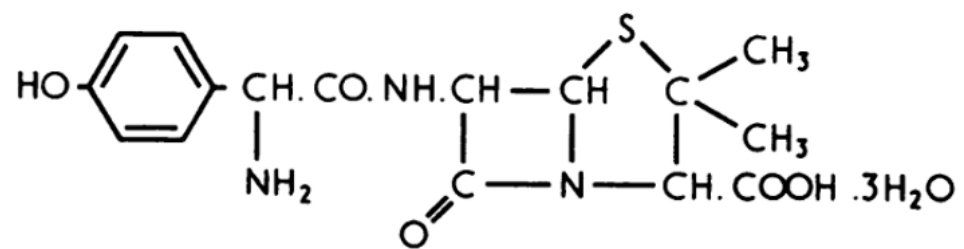
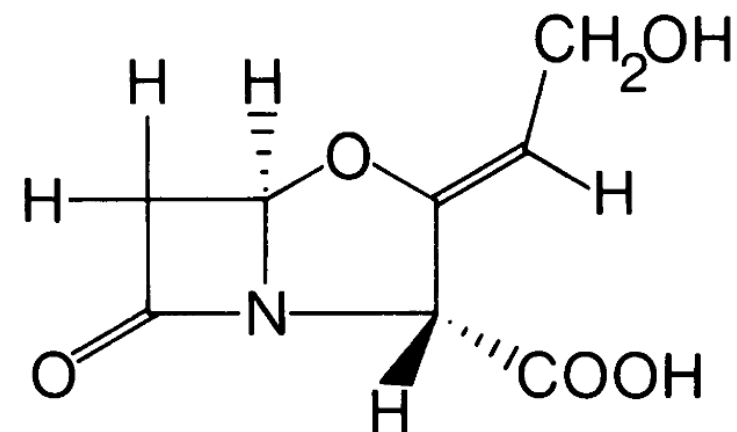


« Une molécule banale, un update extraordinaire »

Séminaire des praticiens
27.11.2025



+



Histoire

Amoxicilline

- penicilline semi-synthétique
- Synthèse en 1972 depuis ampicilline (1961)
- Biodisponibilité > ampicilline

Acide clavulanique (clavulanate)

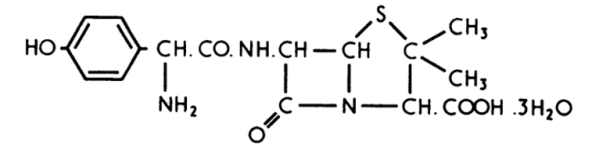
- Inhibiteurs de beta-lactamase → se lient à lui plutôt qu'à l'amoxicilline
- Produit naturellement par *Streptomyces clavuligerus*
 - *clavula* = diminutif de clava, « massue », « petit bâton »
 - *-gerus* = « qui porte », « qui produit », de gerere (« porter »)

Amoxycillin: A new Semi-synthetic Penicillin

R. SUTHERLAND, E. A. P. CROYDON, G. N. ROLINSON

British Medical Journal, 1972, 3, 13-16

ampicillin after oral administration produces serum concentrations of



Mol. wt. 419.46

Amoxycillin, BRL 2333

D(-)-α-amino-p-hydroxybenzylpenicillin trihydrate

FIG. 1—Structure of amoxycillin.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 1977, p. 852-857
Copyright © 1977 American Society for Microbiology

Vol. 11, No. 5
Printed in U.S.A.

Clavulanic Acid: a Beta-Lactamase-Inhibiting Beta-Lactam from *Streptomyces clavuligerus*

C. READING AND M. COLE*

Beecham Pharmaceuticals Research Division, Brockham Park, Betchworth, Surrey, RH3 7AJ, England

Received for publication 29 December 1976

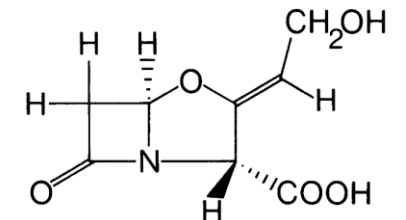
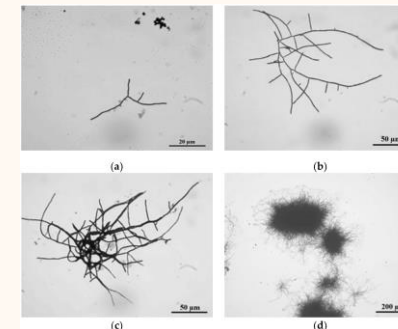
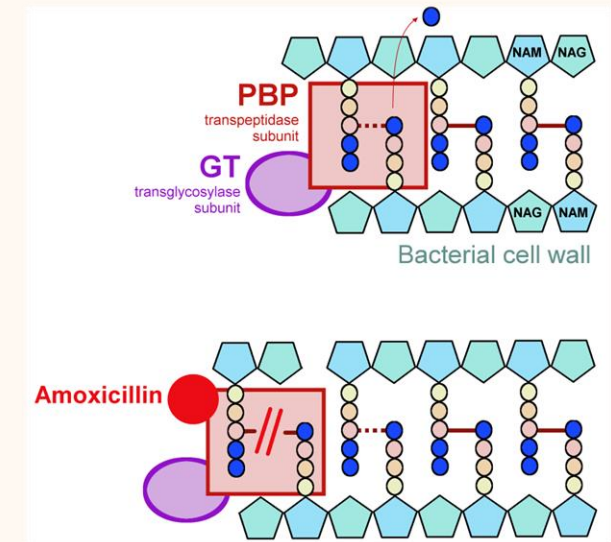


FIG. 1. Structure of clavulanic acid, Z-(2R,5R)-3-(β-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptane-2-carboxylic acid.

Mécanisme d'action

Amoxicilline

Liaison PBP 1A → inhibition synthèse peptidoglycan → lyse cellulaire

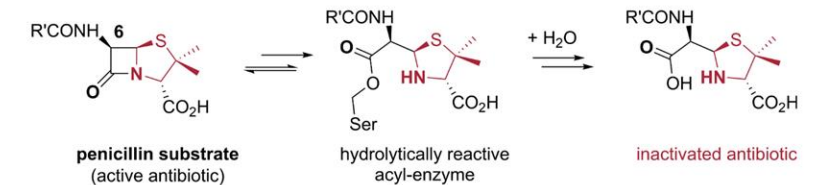


Acide clavulanique

Agit comme un « kamikaze »: plus grande affinité pour les beta-lactamases → liaison → inactivation

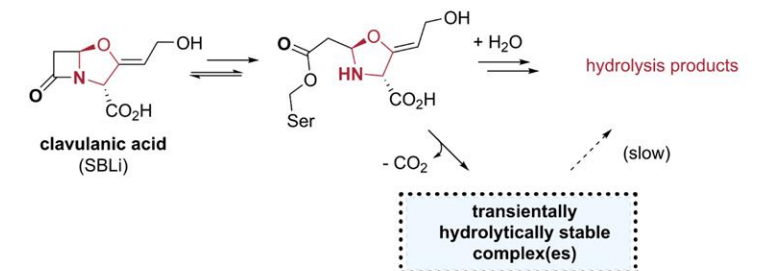
A

Serine β -lactamase substrate hydrolysis



B

Serine β -lactamase inhibition by clavulanic acid



Spectres antibiotiques

Amoxicilline

- **Gram +**
 - Streptocoques (**CAVE**: *S. pneumoniae* d'affinité réduite, rares)
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Listeria monocytogenes*
- **Gram –**
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Pasteurella multocida*
 - *Haemophilus influenzae* (**CAVE**: ~ 40% de résistance)
- **Anaérobies**
 - *Clostridium* spp
 - *Actinomyces* spp
 - *Prevotella* spp, *Peptostreptococcus* spp

Amoxicilline-clavulanate (en plus)

- **Gram +**
 - MSSA
- **Gram –**
 - Certains *Enterobacteriaceae* (groupes 0-2)
 - *Haemophilus influenzae* (**CAVE**: ~ 20% de résistance)
 - *Moraxella catarrhalis*
- **Anaérobies**
 - *Bacteroides fragilis* (**CAVE**: ~ 20% de résistance)

Propriétés pharmacologiques

Pharmacocinétique (PK)

Amoxicilline (sujet jeune en bonne santé)

- Demi-vie: 1h
- Vd: 20L
- Liaison protéines: 20%
- Biodisponibilité: ~ 70-80% (absorption saturable)
- Excrétion: majoritairement urinaire

Acide clavulanique

- Demi-vie: 1h
- Vd: ~ 20L
- Liaison protéines: ~30%
- Biodisponibilité: variable (globalement estimée 40-60%)
- Excrétion: majoritairement hépatique, ~40% urinaire

Pharmacocinétique/Pharmacodynamique (PK/PD)

Amoxicilline

Antibiotique temps-dépendant

- cible PK/PD = %fT_{MIC}
- typiquement 40% fT_{MIC} pour *S. pneumoniae* et *H. influenzae*
- *Enterobacterales* ?

Acide clavulanique

Considéré comme temps-dépendant

Cible PK/PD plutôt fT>threshold

- typiquement 40% fT> 0.5 mg/ml pour *Enterobacterales*

Effets indésirables fréquents

Amoxicilline

- Rash
- Epigastralgies, nausées, vomissements

Acide clavulanique

- Rash
- Diarrhées
- Perturbation des tests hépatiques
- Risque de *C. difficile*
- Sélection de germes résistants au niveau individuel et collectif (notamment entérobactéries)

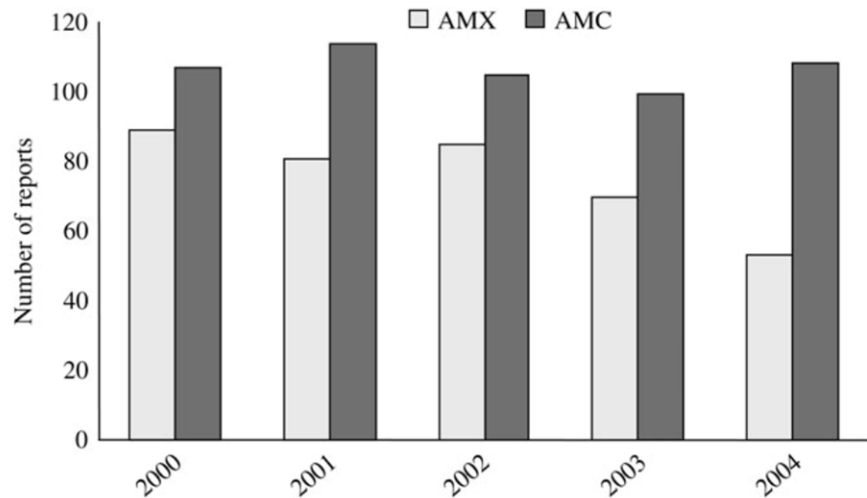


Figure 1. Number of reports related to amoxicillin/clavulanic acid (AMC) and amoxicillin alone (AMX) in the six Italian regions (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardy, Sicily, the Veneto and the Provincia Autonoma di Trento) over the 5 year period 2000–04.

Formulations

Histoire

- Première formulation PO = 2:1 → amoxicilline 250 mg – acide clavulanique 125 mg
→ contrer les beta-lactamases de bas grade de *H. influenzae* et *M. catarrhalis* dans les infections respiratoires non sévères
→ utilisation dans les infections à *Enterobacterales* = dérivée
- Ensuite doses d'amoxicilline montées progressivement: 4:1, 7:1, 14:1, 16:1
→ contrer les *S. pneumoniae* avec PBP d'affinité diminuée (clavulanate n'a plus d'intérêt ici)

Actuellement

Formulations disponibles en Suisse (comprimés PO pour adultes)

1. 625 mg → 4:1 = 500 mg amoxicilline et 125 mg acide clavulanique
2. 1g → 7:1 = 875 mg amoxicilline et 125 mg acide clavulanique

Quelle dose? Quelle fréquence?

Quelle dose? Quelle fréquence?

Posologie/Mode d'emploi

La dose dépend de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient, ainsi que du degré de sévérité de l'infection.

Posologie usuelle

Adultes et enfants de plus de 40 kg

Pour les infections légères, modérées et sévères, la posologie usuelle est de 3 x 625 mg (500/125) par jour.

Dans des cas particuliers (sinusites aiguës, pneumonies contractées en ambulatoire, exacerbations aiguës d'une bronchite chronique, pyélonéphrites et infections urinaires compliquées), 2 x 1 g (875/125) ou 3 x 625 mg (500/125) par jour.

Au besoin, ces doses peuvent être doublées (jusqu'à 3 x 1 g (875/125) par jour au maximum).

En réalité, ceci dépend des germes et des infections

Quelle dose? Quelle fréquence?

Distribution des CMI

Différences selon les germes

MIC distributions for Streptococcus pneumoniae, 2025-11-20

Species: Streptococcus pneumoniae (Method: MIC)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF	Confidence interval
Amoxicillin	2	150	1474	2717	2455	245	210	104	156	372	301	45	32	11	0	0	0	0	0	12	8274	0.06	0.016 - 0.06
Ampicillin	0	16	169	391	97	37	18	12	17	10	28	9	4	1	0	0	0	0	0	5	809	0.06	0.008 - 0.25

MIC distributions for Haemophilus influenzae, 2025-11-20

Species: Haemophilus influenzae (Method: MIC)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF	Confidence interval
Amikacin	0	0	0	0	0	0	0	0	5	7	184	670	830	98	5	0	0	0	0	2	1799	ID	
Amoxicillin	0	0	0	0	9	36	698	7885	11398	2915	1361	518	459	740	2269	195	46	8	1	17	28538	2	0.5 - 2
Amoxicillin-clavulanic acid (fixed)	0	0	0	0	0	0	29	135	294	126	77	21	14	2	5	0	0	0	254	4	957	(2)	0.5 - 8
Ampicillin	0	0	0	2	19	159	2570	6965	12215	2773	1294	610	3178	433	686	437	19	17	270	21	31647	1	0.5 - 1

MIC distributions for Escherichia coli, 2025-11-20

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF	Confidence interval
Amikacin	0	0	0	2	1	0	1	28	329	4723	15660	6316	1134	191	56	36	4	5	45	21	28531	8	4 - 8
Amoxicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	9	94	735	1614	511	24	6	718	611	53	275	19	4650	8	8 - 16
Amoxicillin-clavulanic acid (fixed)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	419	2121	3316	1786	997	501	313	230	389	65	3	10137	(8)	2 - 64
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	6	21	152	5308	30179	28801	4002	749	16843	11012	1527	6687	196	53	105483	8	4 - 16

Quelle dose? Quelle fréquence?

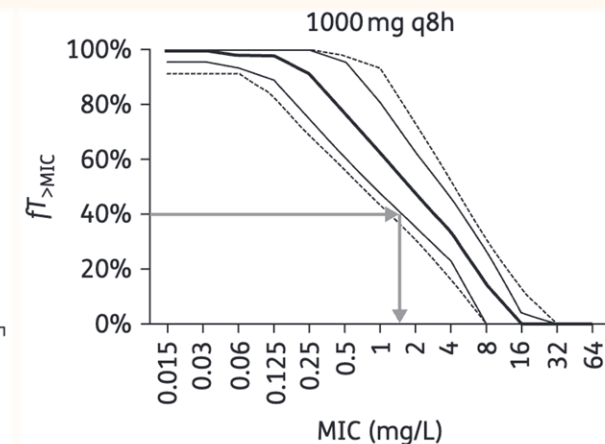
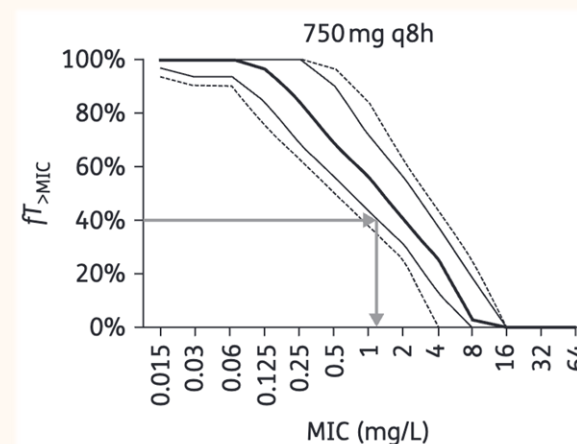
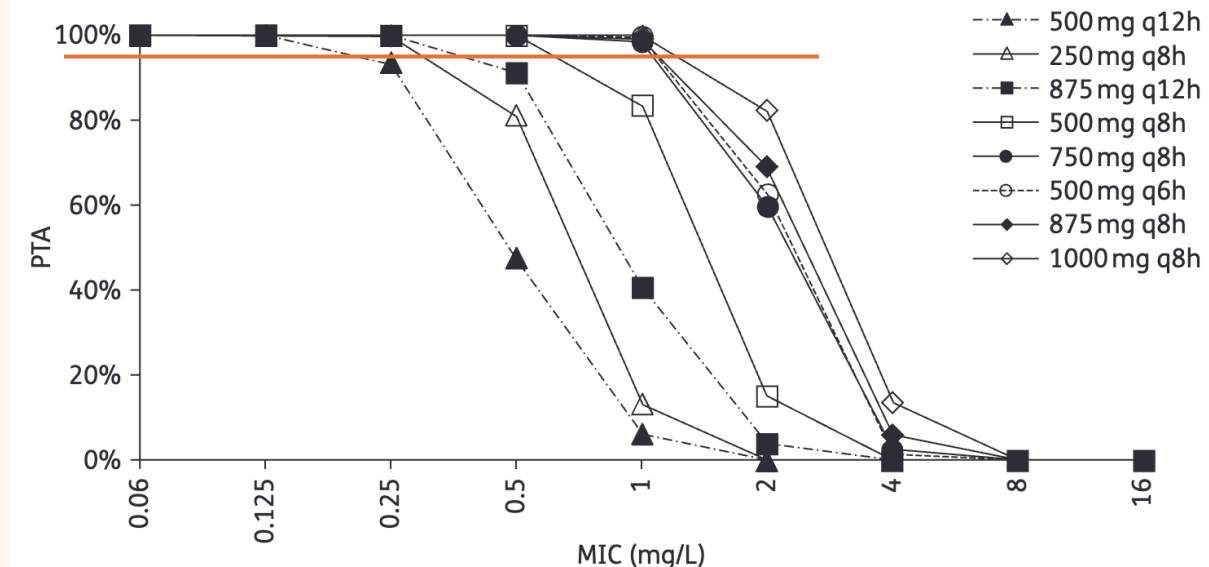
PK/PD

1. Probabilité acceptable d'atteindre des taux sanguins suffisants pour certaines CMI en fonction des dosages:

- 0.125 mg/l = 500 mg q12h
- 0.250 mg/l = 250 mg q8h ou 875 mg q12h
- 0.5 mg/l = 500 mg q8h
- 1 mg/l = 750 mg, 875 mg, 1000 mg q8h ou 500 mg q6h

2. Pas de bénéfice de doses > 750 mg par prise → absorption saturable?

3. Les plus hautes doses exposent à plus de risque d'effets indésirables



Quelle dose? Quelle fréquence?

Breakpoints

Streptococcus pneumoniae

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Benzympenicillin (indications other than endocarditis and meningitis)	0.06	1	
Benzympenicillin (endocarditis and meningitis)	0.06	0.06	
Ampicillin (indications other than endocarditis and meningitis)	0.5	1	
Ampicillin iv (endocarditis and meningitis)	0.5	0.5	
Ampicillin-sulbactam ²	Note ^{1,3}	Note ^{1,3}	
Amoxicillin iv (indications other than endocarditis and meningitis)	Note ^{1,3}	Note ^{1,3}	
Amoxicillin iv (endocarditis and meningitis)	0.5	0.5	
Amoxicillin oral	0.5	1	
Amoxicillin-clavulanic acid iv ²	Note ^{1,3}	Note ^{1,3}	
Amoxicillin-clavulanic acid oral ²	0.5 ⁴	1 ⁴	

Haemophilus influenzae

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Benzympenicillin	IE	IE	
Benzympenicillin (screen only) ¹	NA	NA	
Ampicillin (indications other than endocarditis and meningitis) ²	1	1	
Ampicillin iv (endocarditis and meningitis) ²	IE	IE	
Ampicillin-sulbactam	1 ^{3,4}	1 ^{3,4}	
Amoxicillin iv (indications other than endocarditis and meningitis) ²	2	2	
Amoxicillin iv (endocarditis and meningitis) ²	IE	IE	
Amoxicillin oral ²	0.001	2	
Amoxicillin-clavulanic acid iv	2 ⁵	2 ⁵	
Amoxicillin-clavulanic acid oral	0.001 ⁵	2 ⁵	

Quelle dose? Quelle fréquence?

Breakpoints

Enterobacterales

Enterobacterales *

Expert Rules and Expected Phenotypes

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Benzylpenicillin	-	-	
Ampicillin iv ¹	8	8	
Ampicillin oral (uncomplicated UTI only) ¹	8	8	
Ampicillin-sulbactam iv ¹	8 ²	8 ²	
Ampicillin-sulbactam oral (uncomplicated UTI only) ¹	8 ²	8 ²	
Amoxicillin iv ¹	8	8	
Amoxicillin oral (infections originating from the urinary tract) ¹	0.001	8	
Amoxicillin oral (uncomplicated UTI only) ¹	8	8	
Amoxicillin oral (other indications) ¹	(0.001) ³	(8) ³	
Amoxicillin-clavulanic acid iv ¹	8 ⁴	8 ⁴	
Amoxicillin-clavulanic acid oral (infections originating from the urinary tract) ¹	0.001 ⁴	8 ⁴	
Amoxicillin-clavulanic acid oral (uncomplicated UTI only) ¹	32 ⁴	32 ⁴	
Amoxicillin-clavulanic acid oral (other indications) ¹	(0.001) ^{3,4}	(8) ^{3,4}	

- On peut espérer atteindre des cibles PK/PD acceptables uniquement pour MIC ≤ 2 mg/ml
- « Aminopenicillins are also important for the treatment of infections originating from the urinary tract (...). These infections (...) can be managed with oral amoxicillin ± clavulanic acid as oral stepdown for instance. »
- « Maximum exposure with oral amoxicillin ± clavulanic acid is inadequate for other forms of systemic infection caused by *Enterobacterales*. **Clinical evidence as monotherapy is generally lacking** but they may still be used for a specific indication or in combination with another active agent or other measure (e.g. surgical intervention). »

Quelle dose? Quelle fréquence?

Essais cliniques



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

CLINICAL THERAPEUTICS

January 2005 Volume 49 Issue 1

<https://doi.org/10.1128/aac.49.1.153-160.2005>

Efficacy and Safety of Pharmacokinetically Enhanced Amoxicillin-Clavulanate at 2,000/125 Milligrams Twice Daily for 5 Days versus Amoxicillin-Clavulanate at 875/125 Milligrams Twice Daily for 7 Days in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis

Sanjay Sethi^{1,*}, John Breton², Brian Wynne²

¹ University of Buffalo, Buffalo, New York

² GlaxoSmithKline, Collegeville, Philadelphia, Pennsylvania

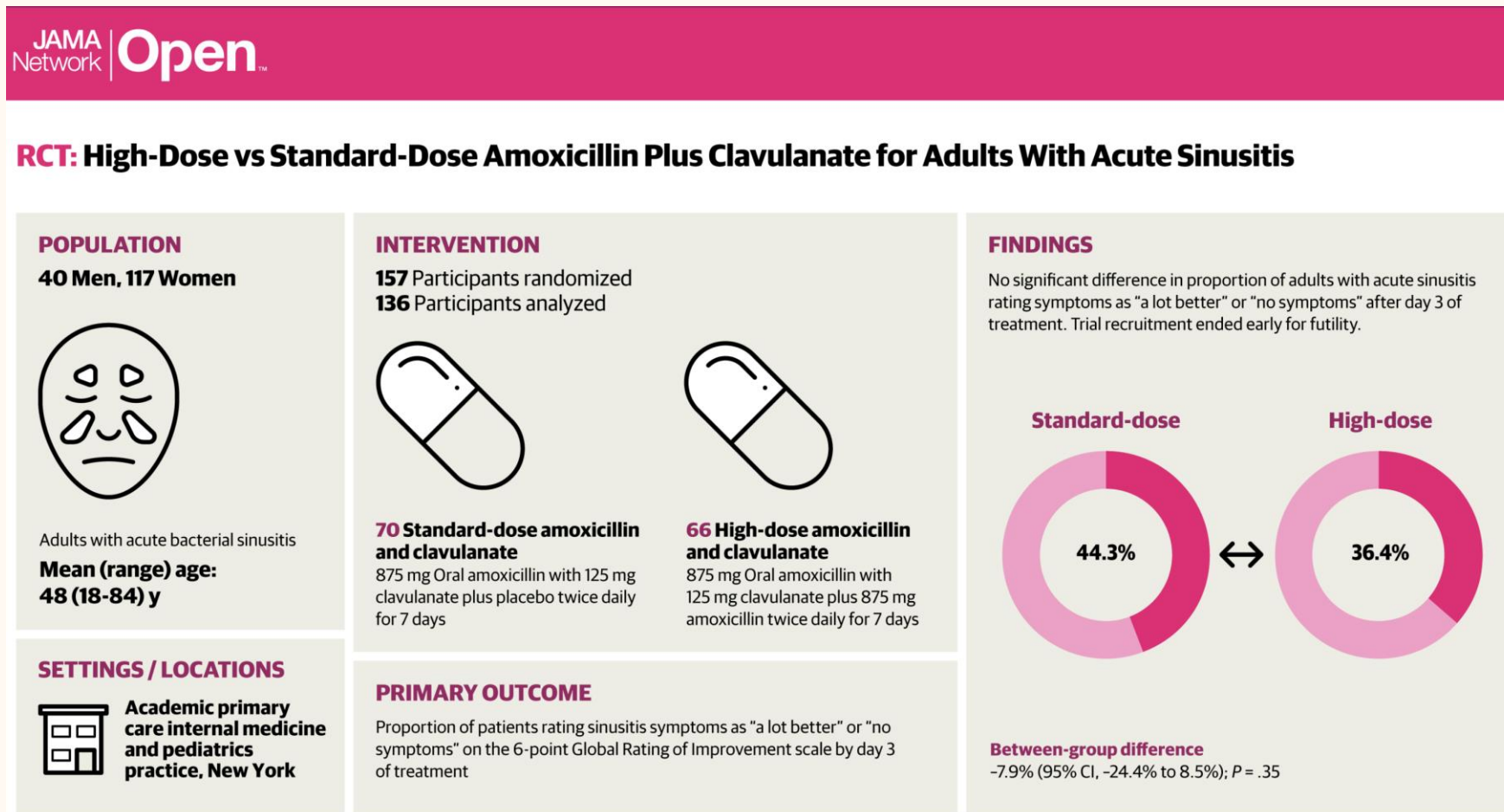
- Environ 900 patients
- Non-infériorité clinique à 30j. et microbiologique à 14-21j. (cultures d'expectorations)
- Diarrhées comparables (16:1 = 14% vs 7:1 = 17%)

CAVE

- Seulement ~30% de cultures positives
- Sponsorisé par industrie

Quelle dose? Quelle fréquence?

Essais cliniques



- Stoppé prématurément pour futilité

Conclusions

1. Lorsque l'on peut, privilégier amoxicilline seule

2. **Fréquence:** aux 8h (voire 6h idéalement)

3. **Doses:** pas de consensus → dépend des infections et de la sévérité

4. **Pour infections à Gram+**

- Le plus souvent, clavulanate non-nécessaire (hormis MSSA)
- Plus hautes doses d'amoxicilline peuvent être nécessaires (pour *S. pneumoniae*)

5. **Pour infections à Gram- ou mixtes**

- Garder à l'esprit le manque de données clinique pour son utilisation
- Clavulanate peut être insuffisant à contrer les beta-lactamases des *Enterobacterales* → privilégier un traitement alternatif ou si amoxicilline-clavulanate nécessaire, une formulation 4:1 (625 mg)

6. **Monter les doses** = principalement risques de diarrhées + possible absorption ralentie (futilité?)

Propositions

Pour les traitements exclusivement per os, en ambulatoire

- **Otite bactérienne**
- **Pharyngite bactérienne**
- **Sinusite bactérienne**
- **Pneumonie bactérienne non-sévère** sans facteur de risque de complication

Si indication à un antibiotique: amoxicilline PO 1g aux 8h (**plutôt que 3x/j**)

- **Pneumonie communautaire non-sévère** avec facteurs de risque de complication
- **Exacerbation de BPCO d'origine bactérienne**
- **Dermohypodermite, erysipèle**

amoxicilline-clavulanate PO 1g aux 8h

- **Infection urinaire haute** traitée en ambulatoire

1. Ciprofloxacin ou co-trimoxazole
2. **Ev. sur base d'antibiogramme:** amoxicilline-clavulanate PO 625 mg aux 8h