

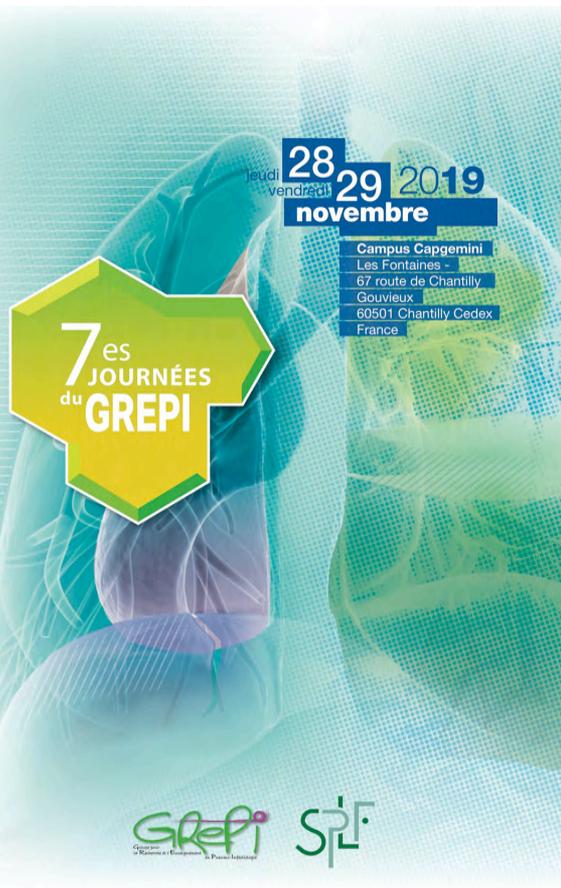
# Quelle posologie antibiotique si mon patient est obèse?

François JEHL

Plateau Technique de Microbiologie

Laboratoire de Bactériologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



# Liens d'intérêts

- Pas de liens d'intérêts pour cette communication

# Qu'est ce qui définit la posologie d'un antibiotique?

- La question des posologies découle de la question des paramètres prédictifs de l'efficacité des antibiotiques.
- Les paramètres prédictifs: ils sont donnés par la pharmacodynamie des antibiotiques

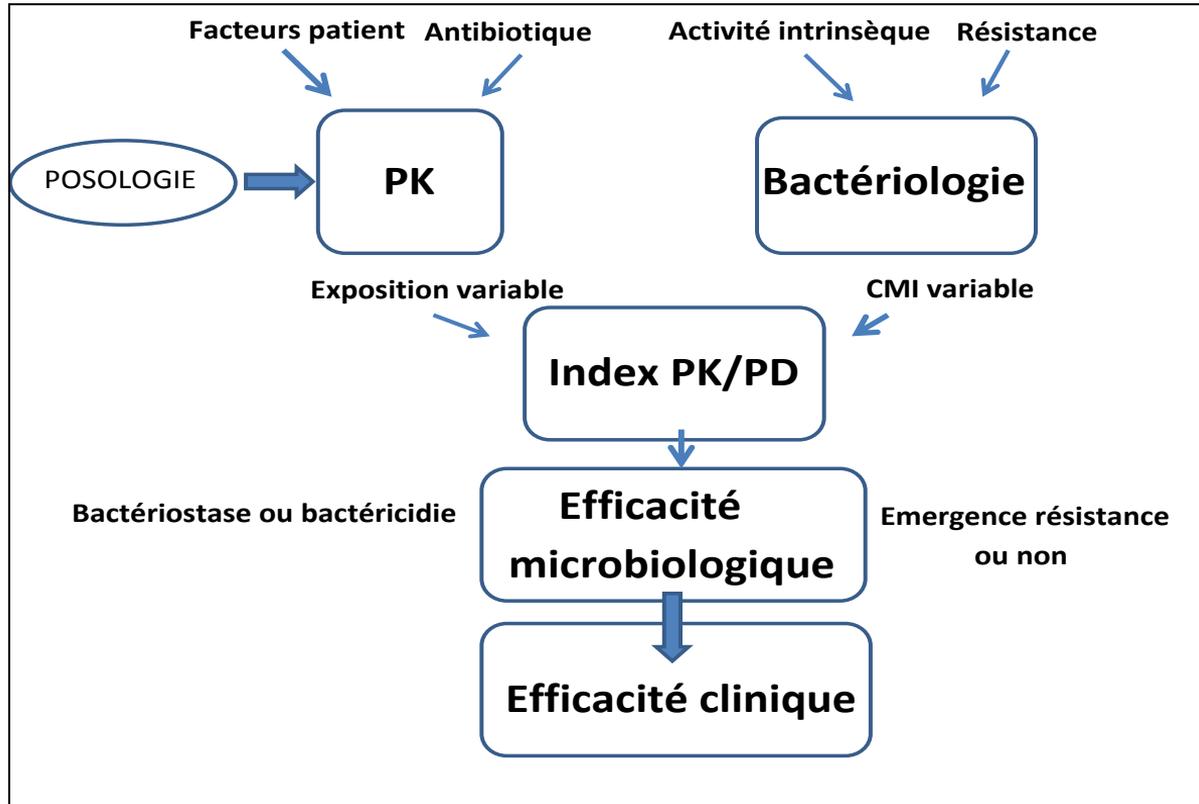
(pharmacodynamie vs pharmacocinétique)

# Pharmacodynamie

- ..... elle a permis de définir des paramètres PD, prédictifs de
  - *l'efficacité bactério-clinique*
  - *de la prévention de l'émergence de résistance*
- ....par famille d'antibiotiques.
- Ces paramètres intègrent
  - la pharmacocinétique (concentrations et ASC)
  - la microbiologie (CMI)

PK/

# Pharmacocinétique et pharmacodynamie



# Quels paramètres pour prédire quoi?

- Les paramètres PK/PD sont prédictifs de
  - l'efficacité bacterio-clinique et/ou
  - de la capacité à prévenir l'émergence de résistance

*à la condition qu'ils atteignent a minima des pré-requis bien définis*

Quels sont ces paramètres

**T > CMI** : temps pendant lequel les concentrations **sériques** sont > CMI

**ASIC** : ASC/CMI (aire sous la courbe des concentrations **sériques**)

**QI**: Concentrations / CMI: quotients inhibiteurs divers (max, min, sériques, tissulaires)

# Les paramètres utiles par familles

	T>CMI	ASC/CMI	Cmax /CMI	C rés /CMI
Bêta-lactamines	<b>E</b> (50-60%)	<b>E R</b> (250)		<b>E</b> (4-8)
Aminosides			<b>E R</b> (10)	
Fluoroquinolones		<b>E</b> (125-250)	<b>R</b> (12)	
Glycopeptides		<b>E R</b> (400-600)		<b>E</b> (8)

**E = Efficacité** **R = Prévention de la résistance**

Jehl- 7<sup>ème</sup> GREPI - 2019

# Importance de la concentration de l'antibiotique

- Au-delà de la CMI, fondamentale dans l'efficacité d'un antibiotique, tous les paramètres PK/PD font intervenir la (les) concentration(s) d'une façon ou d'une autre (ASC, Temps pendant lequel les concentrations sont  $>$  CMI, pics, résiduelles...).
- Impact de l'obésité  
Quelles sont les répercussions des différents degrés d'obésité sur la pharmacocinétique de l'antibiotique et , donc, sur les posologies à ado(a)pter ?
- **Le volume de distribution: paramètre clef**

# Les indices

Variables	Formules
Indice de masse corporelle (IMC)	$IMC = (TBW / taille)^2$
Surface corporelle (BSA)	$BSA = TBW^{0,425} \times taille(cm)^{0,725} \times 0,007$
Poids idéal (IBW)	$IBW = K + 2,3 \times [(taille/2,54) - 60]$ $k = 50 \text{ (H)} \quad 45,5 \text{ (F)}$
Masse maigre (LBW)	$LBW = 1,1 \times TBW - 0,013 \text{ IMC (H)}$ $LBW = 1,07 \times TBW - 0,0148 \text{ IMC (F)}$
Poids normal prédit (PNWT)	$PNWT = 1,57 \text{ TBW} - [TBW \times BMI \times 0,0183] - 10,5 \text{ (H)}$ $PNWT = 1,75 \text{ TBW} - [TBW \times BMI \times 0,0242] - 12,6 \text{ (F)}$



# Impact du surpoids sur la pharmacocinétique des antibiotiques

- Le «3 ème compartiment grasseux » a vécu.
- DISTRIBUTION
  - l'augmentation du débit cardiaque entrainant une augmentation de la diffusion tissulaire ne concerne que **5% du débit sanguin** total dans la masse grasse
  - fixation protéique: albumine stable vs alpha1- glycoprotéine: **Vd diminué**  
lipoprotéines + cholestérol + AGlibres fixent protéines :**Vd augmenté**
- METABOLISME
  - Stéatose, fibrose et cirrhose : **effets?**
- ELIMINATION: **augmentation de la clairance par:**
  - hyperfiltration glomérulaire (+ néphrons)
  - augmentation débit sanguin rénal

Prédiction du Vd et de la clairance extrêmement difficile

# Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques

- Le surpoids conditionne la diffusion tissulaire : tissu adipeux: « que » 30% d'eau
- Molécules hydrophiles vs lipophiles
- Le Volume de Distribution(Vd):
  - AB hydrophiles: Vd estimé à partir de l'IBW
  - AB lipophiles: Vd estimé à partir du TBW

Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
Bêta-lactamines (toutes)	Fluoroquinolones
Aminosides	Macrolides, Lincosamides, Streptogramines
Glycopeptides	Rifamycines
Polymyxines	Linézolide, tédizolide
Fosfomycine	Tétracyclines Co-trimoxazole

# Aminosides

Concentrations dépendants:

- objectif:  $C_{max}/CMI = 10$  (efficacité / résistance) (1ère dose)

Hydrophiles:

- risque de surdosage si posologie basée sur le TBW chez le patient en surpoids
- risque de sous-dosage si posologie basée sur l'IBW

Utiliser un facteur de correction pour l'excès de masse % IBW = 0,4

$$\text{DONC: } ABW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$$

( revient à dire qu'on ne prend en compte que 40% de l'excès de poids)

# Aminosides: exemple de l'impact sur la dose

- Patient: TBW = 140 kg et IBW = 75 kg
  - Calcul posologie :  $75 + 0,4 (140 - 75) = 101$  kg
  - Gentamicine 3 mg/kg: 303 mg au lieu de
    - 420 mg basé sur le TBW
    - 225 mg basé sur l'IBW
- Dosage au pic?
- Mesure de la CMI et calcul du  $C_{max} / CMI$  (cible = 10) ?

# Bêta-lactamines: beaucoup de données contradictoires

Petites cohortes de patients obèses étudiées. Rapports fragmentaires. Beaucoup de suppositions...

- Molécules hydrophiles, diffusion relative dans les graisses.
- « Généralement », les rapports font état de concentrations plus basses (mais faiblement) chez le patient obèse que non obèse (pénicillines; céfazoline; carbapénèmes, aztréonam)
- Calcul de l'ABW tient compte de la fraction aqueuse dans le tissu adipeux:
- $ABW = IBW + 0,30 (TBW - IBW)$

Patient:  $TBW = 140$  kg et  $IBW = 75$  kg

- Calcul posologie :  $75 + 0,3 (140 - 75) = 94,5$  kg

- Oxacilline 100mg /kg: 9,5 g/j au lieu de

- 14 g basé sur le TBW
- 7,5g basé sur l'IBW

# Bêta-lactamines: beaucoup de données contradictoires

Petites cohortes de patients obèses étudiées. Rapports fragmentaires. Beaucoup de suppositions...

## PENICILLINES

- Pipéracilline-tazobactam:
  - obèse : VD augmenté, clairance augmentée. Mais peu d'incidence
  - Cependant, lorsque l'exigence PK /PD est élevée ( $T > 4CMI = 100\%$ ), la probabilité d'atteindre les pré-requis est plus faible
  - particulièrement vérifié avec l'usage de l'administration discontinue
- Perfusion continue

# Bêta-lactamines: beaucoup de données contradictoires

Petites cohortes de patients obèses étudiées. Rapports fragmentaires. Beaucoup de suppositions...

- Posologie : 4,5g x 4 en discontinu:
  - patient normal: PTA (probability of target attainment) = 100%
  - patients obèses, non critiques: PTA= 68-84%
  - patients obèses morbides: PTA = 60%
- L' allongement de la durée de perfusion couplée aux fortes posologies semblent être bénéfique:
  - 3,375 g x 3 (perfusion prolongée): PTA non atteinte
  - 4,5g x 3: ( perfusion prolongée): PTA >90%
  - perfusion continue: 12g /24h:PTA >90% (CMI = 16 et 32 mg/l)
  - mais pas à CMI = 32 mg/l

# Bêta-lactamines: beaucoup de données contradictoires

Petites cohortes de patients obèses étudiées. Rapports fragmentaires. Beaucoup de suppositions...

## CEPHALOSPORINES - CARBAPENEMES - AZTREONAM

Antibiotique	Posologies envisageables chez le patient obèse	Commentaires
Céfépime; Ceftazidime	2g x 3	Pré-requis exigeant (T>4CMI = 100%) Surtout si CMI élevée Perf continue ?
Ceftazidime / avibactam	(2g+1g) x 3	Idem
Ceftolozane / tazobactam	(1g+0,5g) x 3    (2g+1g) x 3	Forte posologie si idem
Imipenème	0,5g x 4    1g x 4	Privilégier forte posologie Augmenter la durée de perfusion si pré-requis exigeant
Méropénème	1g x 3    2g x 3	
Aztréonam	1g x 3    2g x 4	

# FLUOROQUINOLONES

Molécules lipophiles, pourtant diffusion modérée dans le tissu adipeux

**Ciprofloxacin**:  $ABW = IBW + 0,45 (TBW - IBW)$

- 800mg IV x 2 : obtention de  $AUC / CMI = 125$  et  $Pic / CMI = 10$
- 400mg IV x 3 : la PTA décroît de 50 à 140 kg  
et devient  $< 80 \%$  au-delà de 140kg

**Levofloxacin**:

- la posologie chez l'obèse dépend de la Clcr IBW
- Simulations de Monte carlo (68 patients; obésité morbide; BMI >40):
  - 750 mg / j pour Clcr 60-110 ml/min.
  - > 750 mg/j pour Clcr > 110 ml/mn

# COLISTINE

Recommandation du fabricant:

- usage du IBW pour le calcul de la posologie
- l'usage du TBW est associé à une néphrotoxicité plus fréquente

Etude de PK de population (214 patients; jusqu'à 120kg):

- dose de charge: cible (mg/l) x 2 x IBW
- dose d'entretien: cible (mg/l) x  $10^{(0,0048 \times \text{Clcr}) + 1,825}$

Avec un maximum de 360 mg ( 4,5 millions UI) selon les auteurs.

Question : cible sérique?

Dosages si possible: 2-3 mg/l

# VANCOMYCINE

PATIENT OBESE:

- augmentation du Vd
- augmentation de la Cl<sub>vanco</sub> (corrélée Cl<sub>cr</sub>)

Un BMI élevé associé à une forte proportion de  
Crésiduelle < 20mg/l

MAIS

Le Vd normalisé au poids **n'est pas proportionnel** entre l'obèse et l'obèse morbide.

DONC: **la dose de charge est plus basse chez l'obèse morbide**

Cohorte de 334 patients, obtention de résiduelles acceptables:

- BMI 30-39: 30 mg/kg TBW / jour
- BMI > 40: 20-25 mg/kg TBW / j

**Vancomycine: DOSAGE +++**

# ANTI-TUBERCULEUX

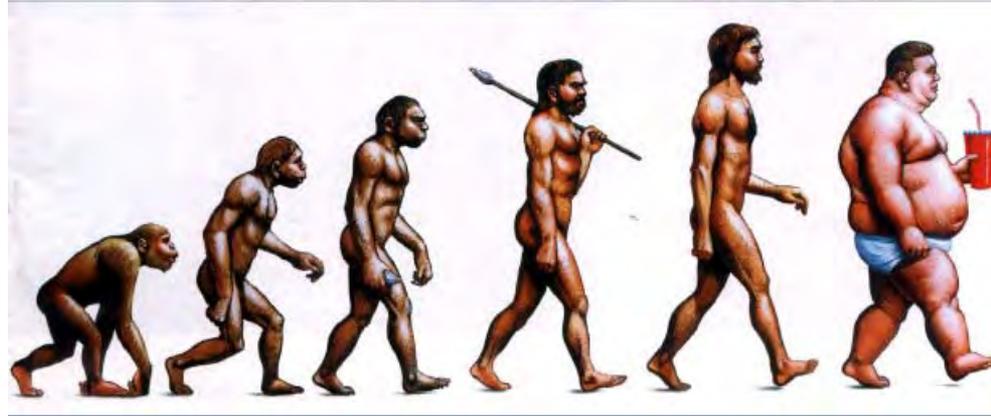
Antibiotique	Index PK/PD	Dose max guidelines	Doses max obèses	Remarques
Rifampicine	E: ASC/CMI P: pic / CMI	600 mg 10 mg/kg (IBW)	1200 mg >10 mg/kg ABW)	20 mg/kg ou 1200 mg tolérance?
Isoniazide	E: ASC / CMI	300 mg (5mg/kg IBW)	300 mg (5mg/kg IBW)	Impact du poids sur l'acétylation?
Pyrazinamide	E: ASC/CMI P: T>CMI	2 grammes 15-30 mg/kg (IBW)	2g 20-30mg/kg (ABW)	Etudes PK/PD: il faut certainement plus que 2g (étude à 40 -60 mg/kg sans tox)
Ethambutol	E: ASC/CMI P: T>CMI	1,6g (15-20 mg/kg) IBW	1,6g 15-20 mg/kg (ABW)	idem
Levofloxacin	E: ASC/CMI	1000 mg Pas d'ajustement/ poids	1000 mg Pas d'ajustement	Etude actuelles évaluent influence du BMI. Mais TBW?
Moxifloxacin	E: ASC/CMI	400mg. Pas d'ajustement /	400mg. Pas d'ajustement /	800 mg serait nécessaires (PK/PD) Toxicité?

# CONCLUSIONS

- Tenir compte des formules si posologie pondérales
- Autrement:
  - privilégier les fortes posologies (si possible):  
Recommandations CA-SFM: [www.sfm-microbiologie.org](http://www.sfm-microbiologie.org)
  - veiller à optimiser la voie d'administration  
(Bêta-lactamines; vancomycine: perfusion continue)
- Si possible
  - mesure des CMI
  - dosages +++

# Références bibliographiques utiles

- 1. Lemaitre F et al .**  
Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids.  
La lettre de l'Infectiologue. 2011; 4: 140-145
- 2. Janson et al.**  
Dosing of antibiotics in obesity.  
www.co-infectiousdiseases.com. 2012; 25: 634-644
- 3. Meng L et al.**  
Comprehensive guidance for antibiotics dosing in obese adults.  
Pharmacotherapy. 2017; 37: 1415-1431
- 4. Hall RG .**  
Evolving larger: dosing anti-tuberculous (TB) drugs in an obese world.  
Current Pharmaceutical Design. 2015; 21: 1-4



MERCI POUR VOTRE ATTENTION