

# Le bon usage des anti-infectieux

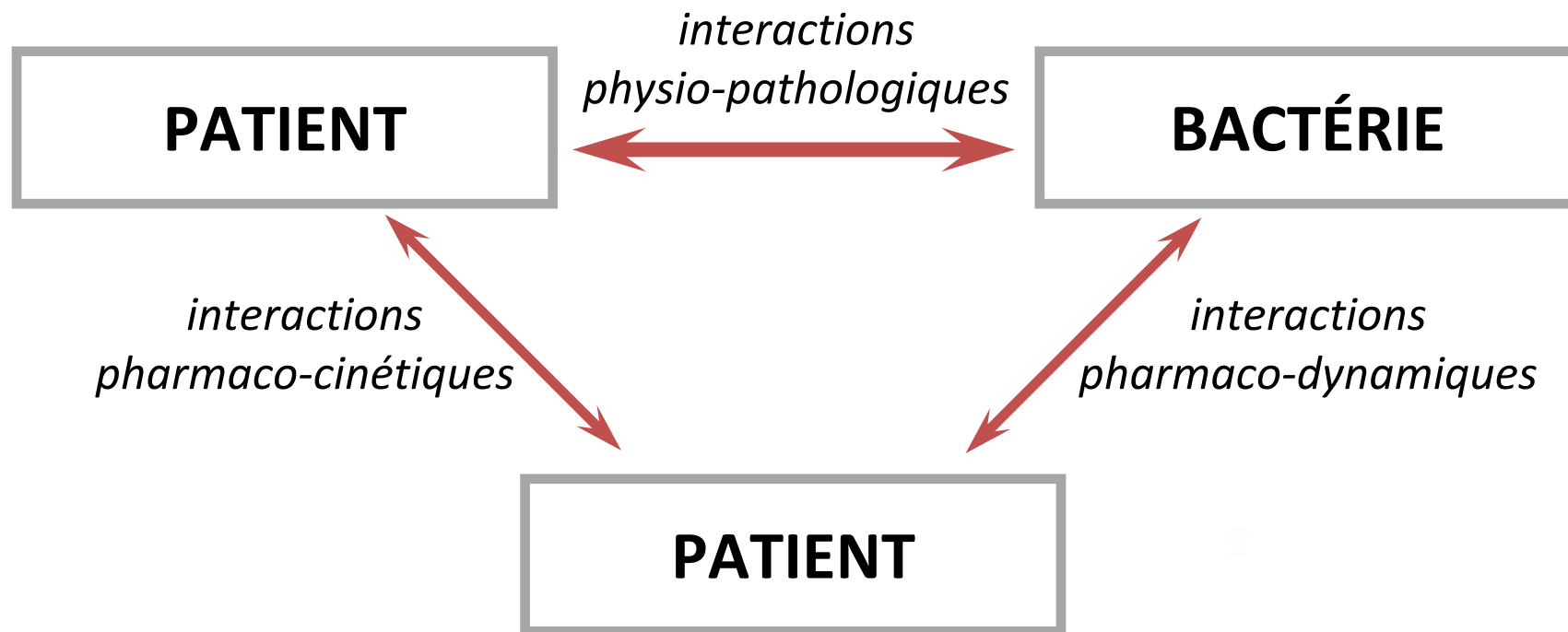
## - Obésité et antibiothérapie : quelles adaptations posologiques ? -

◆ Dr F. BASTIDES (*Médecin PH - Pilote de la CRAI – CHRU Tours*)



# INFECTION BACTÉRIENNE

## Critères de succès thérapeutiques



# Classification OMS

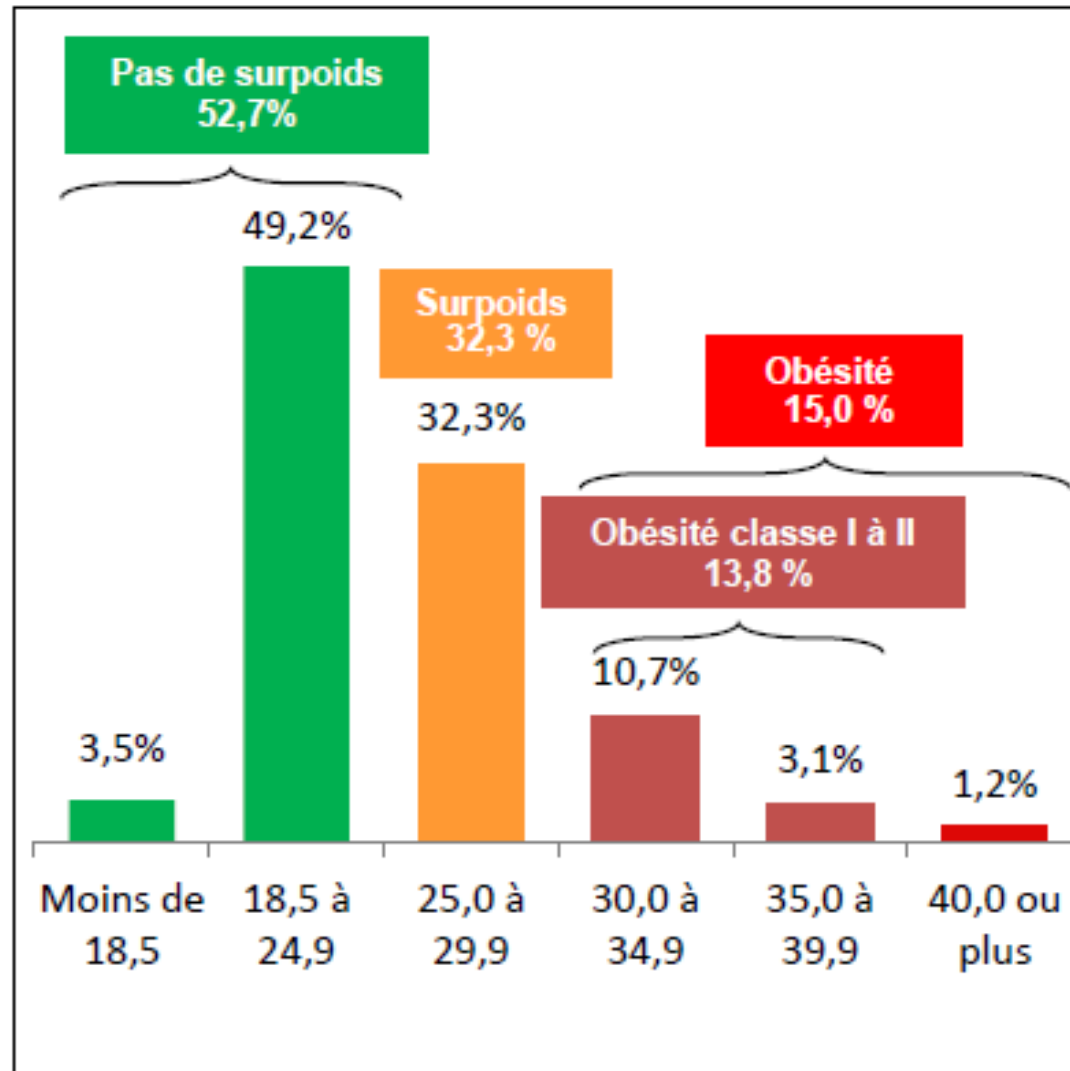
$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (en m)}}$$

Classification	
Maigreur	< 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Surpoids	25,0 - 29,9
Obésité modérée	30,0 - 34,9
Obésité sévère	35,0 - 39,9
Obésité massive	≥ 40,0

WHO Report of a WHO Consultation on obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva, 3-5 June 1998

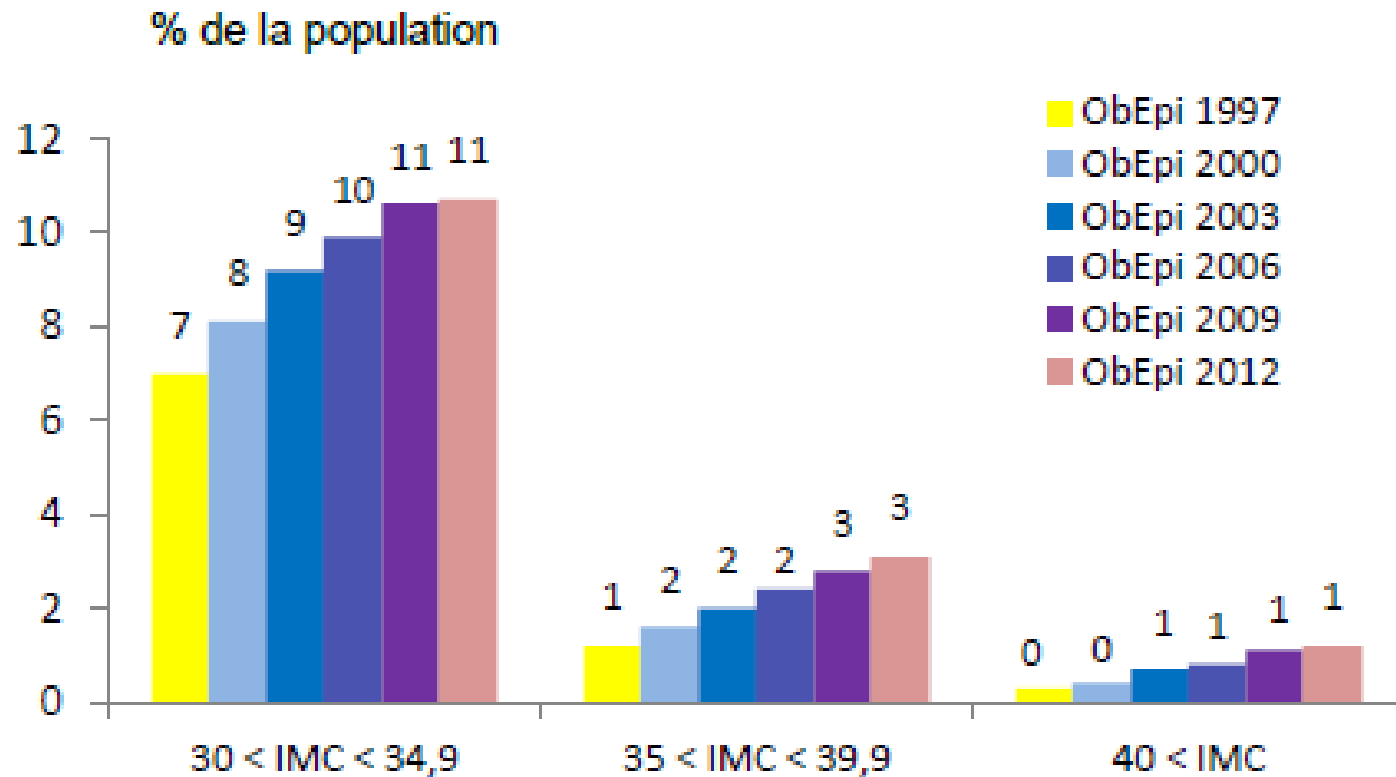
Remarque : > 50 kg/m<sup>2</sup> : super-obèse, > 60 kg/m<sup>2</sup> : super-super-obèse

# Population française en 2012 répartition en fonction de l'IMC



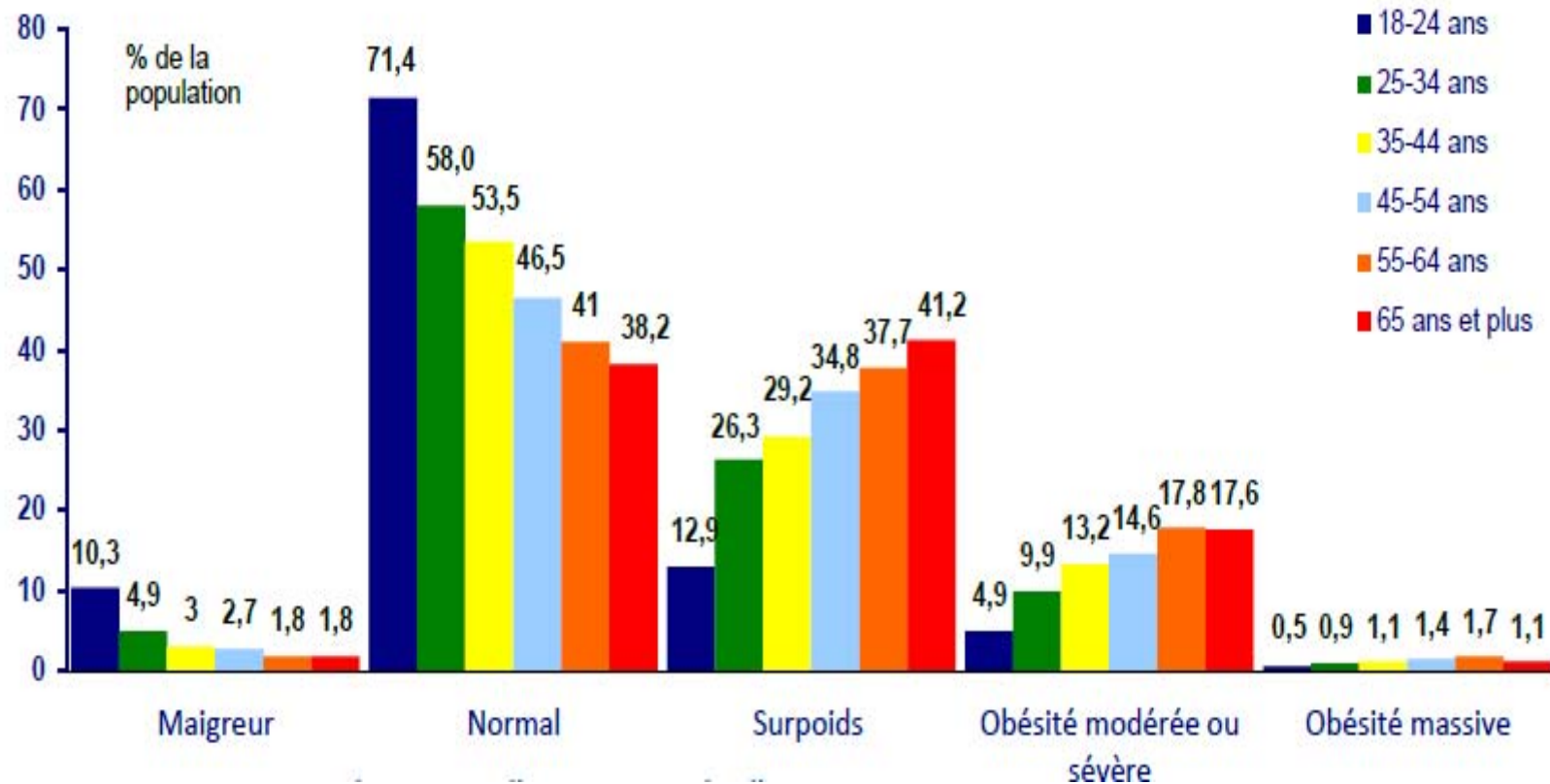
USA > 30%

## IMC et obésité évolution depuis 1997



Une augmentation modeste de la prévalence de l'obésité entre 2009 et 2012 démontre un ralentissement significatif de sa progression

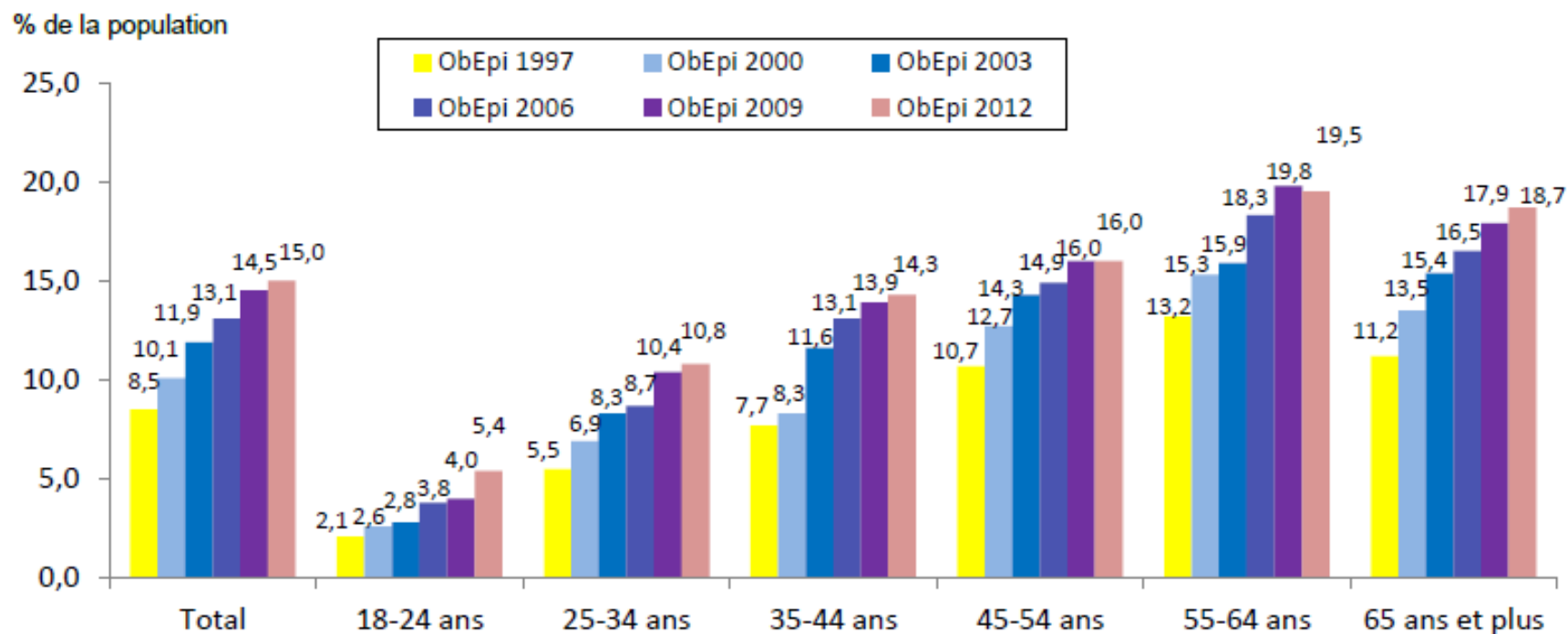
# Variation de l'IMC avec l'âge



L'IMC augmente avec l'âge

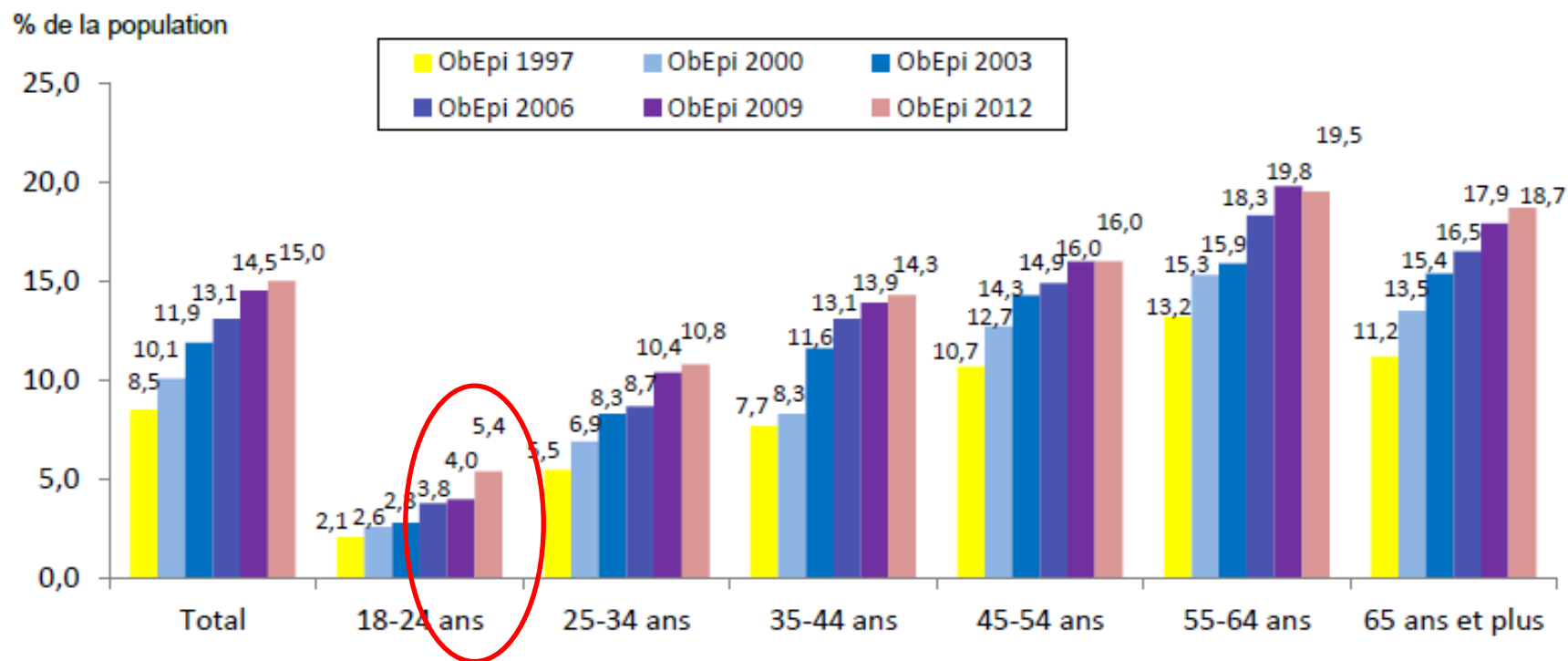
Davantage de surpoids chez l'homme : 39% vs 26%, mais moins d'obésité : 14.3% vs 15.7%

# Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge (IMC >30)



La prévalence de l'obésité croît avec l'âge

# Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge (IMC >30)



La prévalence de l'obésité croît avec l'âge

Plus forte augmentation 2009-2012 : 18-24 ans = +35%





# Obésité

## Prévalences et variations régionales

	Prévalence 1997	Prévalence 2012	variation
France	8.5%	15%	+76.5%
Région Centre	9.8%	16.9%	+ 72.5%
Région Parisienne	7.0%	14.4%	+ 105.7%
Auvergne	11.1%	14.4%	+ 29.7%





## Surpoids et obésité Comorbidités

- Comparaisons à une population non obèse
- Risque relatif :
  - Traitement pour HTA . Surpoids : x 2.3  
. Obésité : x 3.6
  - Dyslipidémie traitée . Surpoids : x 2.2  
. Obésité : x 2.7
  - Diabète traité . Surpoids : x 3  
. Obésité : x 7
  - 3FDR traités . Surpoids : x 5  
. Obésité : x 14

**Autres associations : insuffisance respiratoire, cancers, NASH.....**



# Obésité

- Impacts en pathologies infectieuses :
  - Incidence
  - Pronostic



Research article

Open Access

## Obesity and smoking are factors associated with poor prognosis in patients with bacteraemia

Reetta Huttunen<sup>\*1,2</sup>, Janne Laine<sup>1</sup>, Jukka Lumio<sup>1</sup>, Risto Vuento<sup>3</sup> and Jaana Syrjänen<sup>1,2</sup>

**Results:** Nineteen patients (12.8%) died of bacteraemia. We found obesity ( $p = 0.002$ , RR 9.8; 95% CI 2.3 to 41.3), smoking ( $p < 0.001$ , RR 16.9; 95% CI 2.1 to 133.5), alcohol abuse ( $p = 0.008$ , RR 3.9; 95% CI 1.3 to 11.28), COPD ( $p = 0.01$ , RR 8.4; 95% CI 1.9 to 37.1) and rheumatoid arthritis ( $p = 0.045$ , RR 5.9; 95% CI 1.2 to 28.8) to be significantly associated with case fatality in bacteraemia in univariate model. The median BMI was significantly higher among those who died compared to survivors (33 vs. 26,  $p = 0.003$ ). Obesity and smoking also remained independent risk factors for case fatality when their effect was studied together in a multivariate model adjusted with the effect of alcohol abuse, age (continuous variable), sex and causative organism.

Analyse multivariée : FDR mortalité

- obésité : RR : 6.4 p=0.03
- tabagisme : RR: 23.0 p=0.02



# Obésité

## mécanismes du sur-risque

### *Respiratory tract*<sup>22</sup>

- Pulmonary restriction
- Decreased pulmonary volumes
- Ventilation-perfusion mismatching
- Obstructive sleep apnea
- Risk of pulmonary embolism
- Dysregulated immune response in the lung

### *Skin and soft tissues and bone*<sup>23</sup>

- Disrupted micro- and macrocirculation
- Decreased wound healing
- Lymphedema<sup>93</sup>

### *Immune system*<sup>14</sup>

- Impaired chemotaxis
- Altered differentiation of macrophages
- Dysregulated cytokine production
- Imbalanced cross-talk between immune system and adipose cells

### *Obesity-related comorbidities*

- Diabetes mellitus
- Atherosclerosis

### *Pharmacological issues*<sup>7</sup>

- Limited or no data on the right dosing of antimicrobials in obesity
- Altered protein binding, metabolism and volume of distribution of antimicrobials

# Obésité

## mécanismes du sur-risque

### *Respiratory tract*<sup>22</sup>

- Pulmonary restriction
- Decreased pulmonary volumes
- Ventilation-perfusion mismatching
- Obstructive sleep apnea
- Risk of pulmonary embolism
- Dysregulated immune response in the lungs

### *Skin and soft tissues and bone*<sup>23</sup>

- Disrupted micro- and macrocirculation
- Decreased wound healing
- Lymphedema<sup>93</sup>

### *Immune system*<sup>14</sup>

- Impaired chemotaxis
- Altered differentiation of macrophages
- Dysregulated cytokine production
- Unbalanced cross-talk between immune system and adipose cells

### *Obesity-related comorbidities*

- Diabetes mellitus
- Atherosclerosis

### *Pharmacological issues*<sup>7</sup>

- Limited or no data on the right dosing of antimicrobials in obesity
- Altered protein binding, metabolism and volume of distribution of antimicrobials


**Difficulté de l'examen clinique  
Difficulté dans la réalisation et  
l'interprétation des examens paracliniques**



## Obésité et médicaments en pratique

- Changements physiologiques chez l'obèse :
  - Augmentation du débit cardiaque
  - Augmentation de la masse adipeuse
  - Augmentation de la masse grasse

Ces modifications (ADME) entraînent des modifications **pharmacocinétiques** et **pharmacodynamiques** des traitements :

- Exposition aux xénobiotiques
  - Réponse pharmacologique
- 



## Risques thérapeutiques

- Sous-dosages :
  - Si utilisation aux doses habituelles
- Sur-dosages :
  - Si utilisation du poids réel lors d'une prescription en mg /kg
  - Marges thérapeutiques







ELSEVIER

The  
American Journal of  
Emergency Medicine

www.elsevier.com/locate/ajem

## Brief Report

# Underdosing of common antibiotics for obese patients in the ED☆☆☆

Jada L. Roe MD<sup>a</sup>, Joseph M. Fuentes MD<sup>b</sup>, Michael E. Mullins MD<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Washington University School of Medicine, Campus Box 8072, Saint Louis, MO 63110, USA

<sup>b</sup>Division of Emergency Medicine, Washington University School of Medicine, Campus Box 8072, Saint Louis, MO 63110, USA

**Table 1** Recommended antibiotic dosing for patients with BMI greater than 40 kg/m<sup>2</sup> and body mass more than 100 kg

Cefazolin	CrCl ≥30, 2 g IV, every 8 h	CrCl 10-29 mL/min, 2 g, IV, every 12 h	CrCl <10, 2 g, IV, every 24 h
Cefepime	CrCl ≥60	CrCl 30-59 mL/min	CrCl <30
Serious infections <sup>a</sup>	2 g, IV, every 8 h	2 g, IV, every 12 h	2 g, IV, every 24 h
Other infections	2 g, IV, every 12 h	2 g, IV, every 24 h	2 g, IV, every 24 h
Ciprofloxacin	CrCl ≥30	CrCl <29	
IV	800 mg, IV, every 12 h	800 mg, IV, every 24 h <sup>b</sup>	
PO	750 mg, PO, every 12 h	750 mg, PO, every 24 h <sup>c</sup>	

IV indicate intravenous; PO, per os.

Sources: References [4-6].

<sup>a</sup> Febrile Neutropenia; type 1  $\beta$ -lactamase-producing strains; *Pseudomonas aeruginosa*; cystic fibrosis.

<sup>b</sup> Or 400 mg, IV, every 12 hours.

<sup>c</sup> Or 500 mg, PO, every 12 hours.

Suivi des recommandations 1<sup>ère</sup> dose : cefepime 8%, cefazoline 3%, ciprofloxacin 1.2%



## Exemples

### *Infection risk*

Pneumonia<sup>8-11</sup>

Helicobacter pylori  
infection<sup>122-127</sup>

Fungal infections  
(no studies)

Tropical infections  
(no studies)

Tuberculosis<sup>128-130</sup>

Influenza (no studies)

Viral hepatitis (no studies)

Bacteremia and  
sepsis<sup>43,57,58,65,74,87,131</sup>

HIV (no studies)

Acute pancreatitis<sup>88</sup>

### *Infection outcome*

Pneumonia<sup>6,115-121</sup>

Helicobacter pylori infection  
(no studies)

Nosocomial and surgical-site  
infections<sup>86,87</sup>

Periodontitis (no studies)

Urinary tract infections (no studies)

Skin infections<sup>99</sup>

Influenza viruses other than H1N1<sup>(ref. 37)</sup>

Bacteremia and sepsis.<sup>44,132</sup>

HIV<sup>133-140</sup>



## Les poids théoriques adaptation posologique « pondérée »

- TBW (Total Body Weight) : poids réel mesuré
- IBW (Ideal Body Weight) : poids idéal , sert à définir  
EBW (Excess Body Weight) =  $TBW - IBW$
- LBW (Lean Body Weight) : poids maigre (sans le tissu adipeux)
- ABW (Adjusted Body Weight) : poids ajusté avec facteur  
d'ajustement
- PNW (Predicted Normal Weight) : poids normal prédit
- Surface corporelle (SC) : chimiothérapie



**Table 1. Common formulas used in obesity calculations**

Measure	Formula
BMI	$BMI = TBW / [Ht(m) \times Ht(m)]$
IBW (Devine)	$IBW = 45.4 + [0.89 \times (Ht(cm) - 152.4)]$ (+4.5 if male)
EBW	$EBW = TBW - IBW$ (environ 30% d'eau)
LBW (Janmahasatian)	Males: $LBW = (9270 \times TBW) / [6680 + (216 \times BMI)]$ Female: $LBW = (9270 \times TBW) / [8780 + (244 \times BMI)]$
FFM	Males: $FFM = (TBW \times 0.285) + [12.1 \times Ht(m)^2]$ Females: $FFM = (TBW \times 0.287) + [9.74 \times Ht(m)^2]$
ABW	$ABW = IBW + [DWCF \times (TBW - IBW)]$ $ABW = IBW + [DWCF \times EBW]$
PNW	Males: $PNW = (TBW \times 1.57) - (TBW \times BMI \times 0.0183) - 10.5$ Females: $PNW = (TBW \times 1.75) - (TBW \times BMI \times 0.0242) - 12.6$
BSA Dubois and Dubois	$BSA = TBW^{0.425} \times Ht(cm)^{0.725} \times 0.007184$
BSA Mosteller	$BSA = \sqrt{[(Ht(cm) \times Wt) / 3600]}$



## Cas clinique

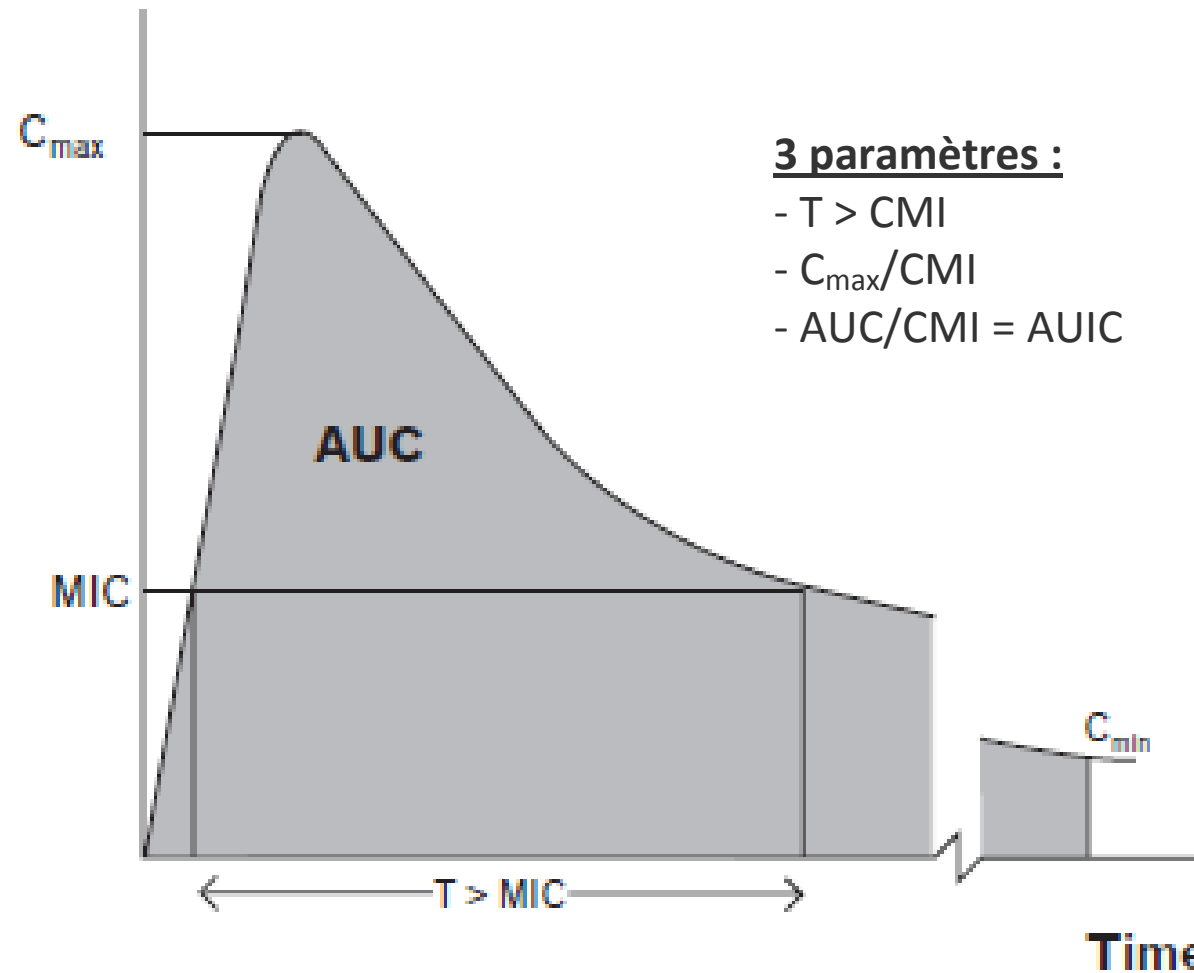
Un homme de 40 ans , pesant 140 kg pour 160 cm de taille à une infection urinaire que vous voulez traiter. Quel poids allez-vous utiliser ?

- BMI (Body Mass Index) ou IMC :  $140/1.6^2 = 54.7 \text{ kg/m}^2$
- TBW : **140 kg**
- IBW :  $49.9+(0.89 \times [160-152.4]) = 57 \text{ kg} \rightarrow \text{EBW} : 140-57 = 83 \text{ kg}$
- LBW :  $(9270 \times 140)/(6680+(216 \times \text{BMI})) = 70 \text{ kg}$
- PNW :  $(140 \times 1.57)-(140 \times 54.7 \times 0.0183)-10.5 = 69 \text{ kg}$
- ABW :  $57+(FC \times [140-57]) = 90 \text{ kg}$  (si FC = 0.4)
- SC :  $2.33 \text{ m}^2$  par Dubois

FC : facteur de correction pour les médicament diffusant dans le tissu graisseux

# Pharmacodynamie-1

Concentration



**3 paramètres :**

- $T > CMI$
- $C_{max}/CMI$
- $AUC/CMI = AUIC$



## Pharmacodynamie-2

Paramètres	Bactéricidie	Antibiotiques	En pratique
<b>T &gt; CMI</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Temps-dépendance dès que <math>[C^*] &gt; 2-4 \times \text{CMI}</math></li><li>- peu ou pas d'EPA</li><li>- * attention dépend du VD</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- B-lactames</li><li>- oxazolidinone</li><li>- clindamycine</li><li>- glycopeptides</li></ul>	<b>Maximiser ce temps (dose / perfusion continue)</b>
<b><math>C_{\max}/\text{CMI}</math></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- concentration-dépendance</li><li>- EPA important</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- aminosides</li></ul>	<b>Optimiser le pic</b>
<b>AUC/CMI</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- bactéricidie rapide dépendant de la [C]</li><li>- idem pour le EPA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- fluoroquinolones</li></ul>	

Favoriser le dosage des antibiotiques





# Antibiotiques

## études spécifiques chez l'obèse

- Aminosides
- Vancomycine
- Daptomycine
- Linézolide







## Bêta-lactamines : pénicillines

- **Amoxicilline** : peu de données
  - Aucune diffusion dans le tissu adipeux
  - Empirique :  $IBW + 0.3(ABW - IBW)$  (**82 kg**)
  - pour certains : TBW
  - Pondération par les valeurs de CMI
  - Dosages sériques possibles / perfusion continue
  - Fragmenter les doses totales importantes
  - Idem oxacilline
- **Pipéracilline-tazobactam** : augmenter les posologies jusqu'à 20-24 g/24 h



## Bêta-lactamines : autres

- Céphalosporines :
  - Augmentation des posologies (ceftriaxone / céfotaxime)
  - Attention en prophylaxie : répéter les injections /3 h
    - Céfazoline : 2 g/3 h
    - Céfamandole : 2 g/3 h
  
- Pénem : aucune donnée sur Imipénem
  - Ertapénem : dépend de la CMI du germe (0.25-0.5 µg/ml)
  - Méropénem : privilégier la posologie la plus forte 2 g/8 h
  
- Aztréonam :
  - Posologie maximale 2 g/6 h





## Aminosides

- Si ABW : surdosage
- Si IBW : sous-dosage
- Utilisation d'un facteur de correction de poids :
  - Poids ajusté =  $IBW + FC(ABW - IBW)$ 
    - FC gentamycine : 0.43 (93 kg)
    - FC amikacine : 0.38 (89 kg)
- Intervalle de dose identique
- Toxicité rénale accrue
- Dosages sériques indispensables pour ajustement ultérieur





## Fluoroquinolones

- Ciprofloxacin : posologies variables
  - Localisation de l'infection
  - Dosage possible
  - Augmentation de la dose totale :
    - IV : jusqu'à 800 mg/12 h
    - ABW :  $IBW + 0.4(TBW - IBW)$  (90 kg)
- Lévofoxacin :
  - Ne pas dépasser 750 mg/j





# Vancomycine

- Particularités pharmacodynamiques

- Bactéricidie lente
- Augmentation des CMI :
  - Dose de charge à 15-20 mg/kg sur TBW (2 g - 3 g)
  - Posologie journalière J1 à 30 mg/kg/j et avec ABW
    - $ABW = IBW + 0.4(TBW - IBW)$  (90kg)
  - Dosage sérique : concentration cible





# Daptomycine

## ■ Enjeux importants

- Résistances
- Tolérance
- Variations de la posologie prescrite
  - 6 mg/kg/j
  - 10 mg/Kg /j
- Poids : TBW
  - Exposition : + 25-30%
- Données dossier pharmaceutique : 56-147 Kg





## Linézolide

- Posologie standard : 600 mg/12 h
  - Quel que soit le poids
  - La conserver tant que CMI < 4 µg/ml
  - Sinon discuter 600 mg/8 h
  - Risque de toxicité accrue +++
  - Si IV : proposer perfusion continue à posologie standard





## Autres antibiotiques

- Macrolides : clarithromycine
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ)
- Antituberculeux

On s'en remet au poids idéal

Avec une possibilité d'augmenter les doses

Surveillance de la tolérance







## Conclusions

- Enjeux thérapeutique et pronostique importants : document de référence
- Lien sous-dosage et résistance
- Des données peu fiables
- Une incidence de l'obésité croissante
- Un vrai sujet de pharmacie clinique
- Mesurer le poids



## Résumé

Antibiotiques	Poids pour calcul de la posologie
Bêta-lactamines*	Poids théorique + 0,30 $\Delta$ poids
Gentamicine*	Poids théorique + 0,43 $\Delta$ poids
Amikacine*	Poids théorique + 0,38 $\Delta$ poids
Vancomycine*	Poids constaté (charge)
Sulfamides	Poids théorique
Ciprofloxacine*	Poids théorique + 0,45 $\Delta$ poids
Macrolide	Poids théorique
Anti-tuberculeux*	Poids théorique

$\Delta$  poids = Poids constaté - Poids théorique