



Le bon usage des anti-infectieux

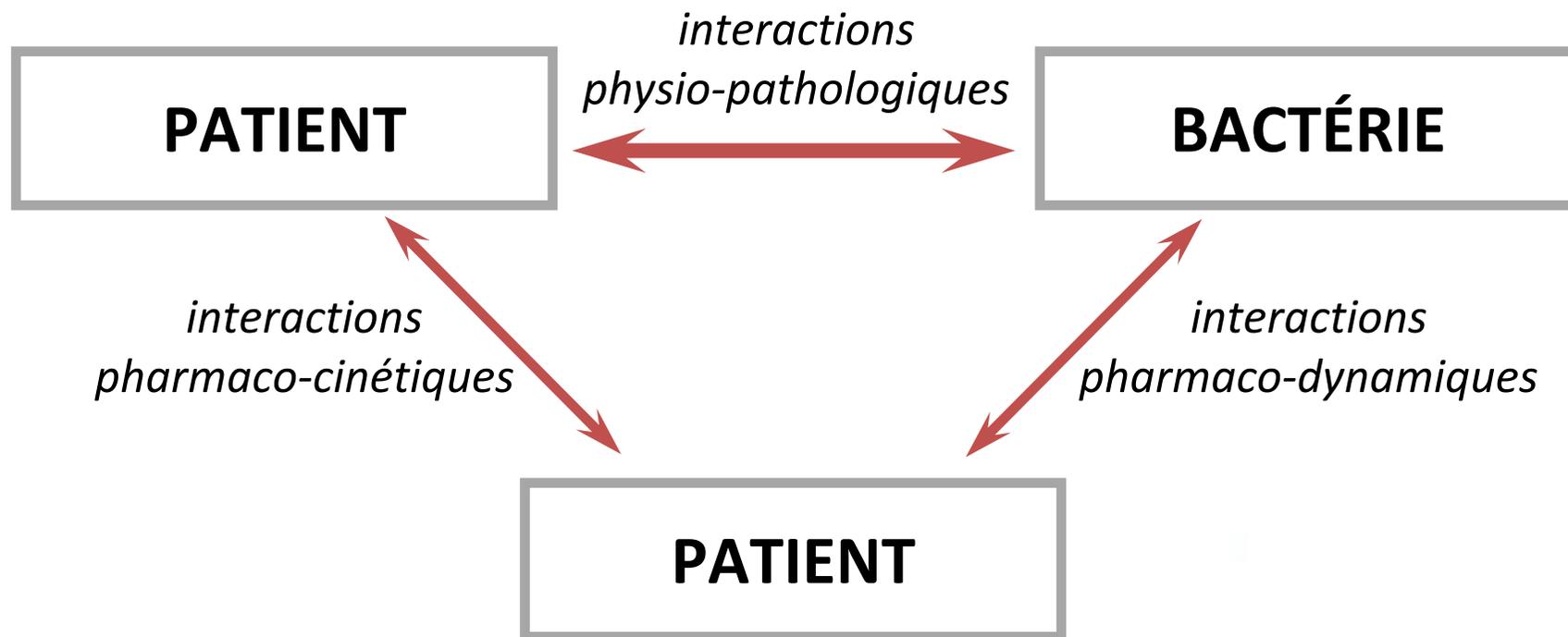
- Obésité et antibiothérapie : quelles adaptations posologiques ? -

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



INFECTION BACTÉRIENNE

Critères de succès thérapeutiques



Classification OMS

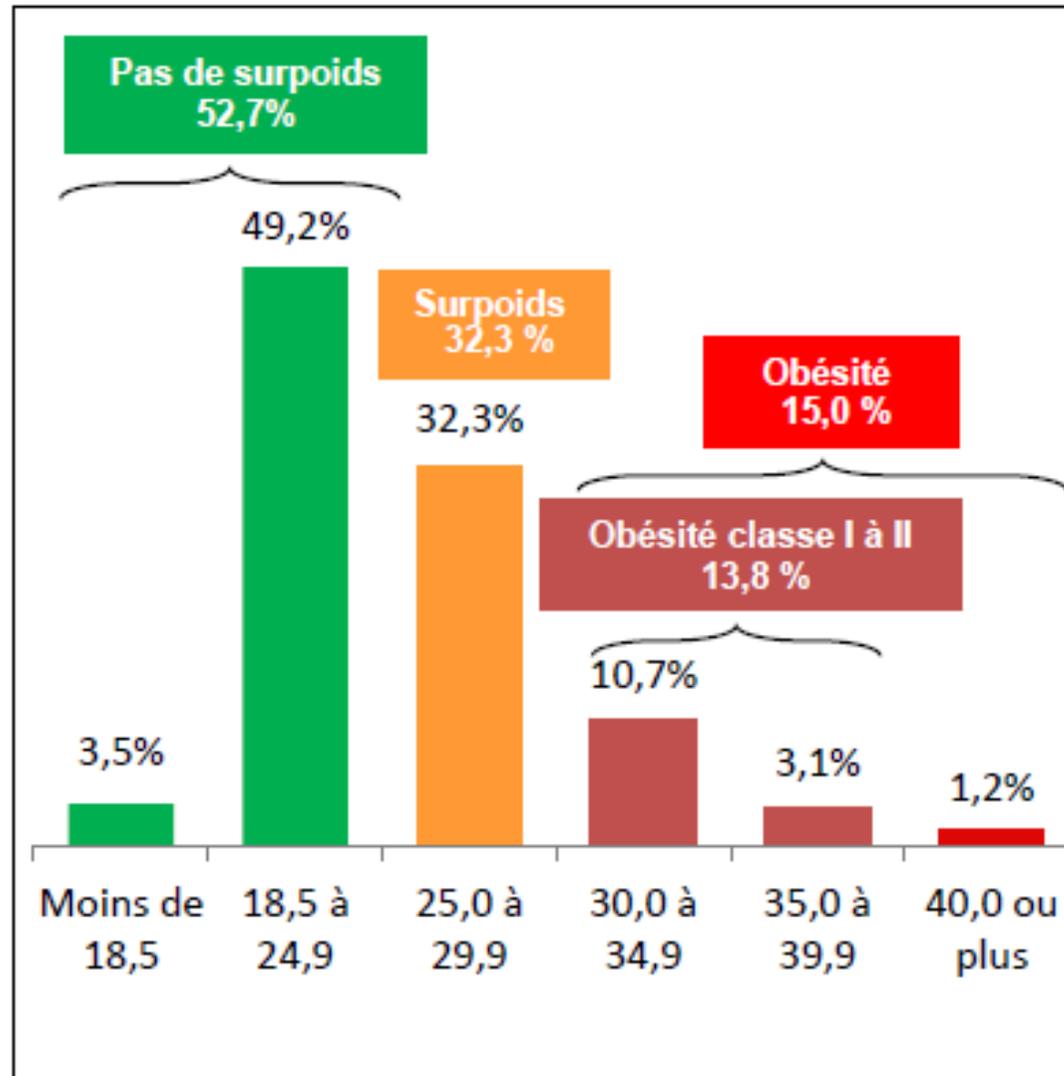
$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (en m)}}$$

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

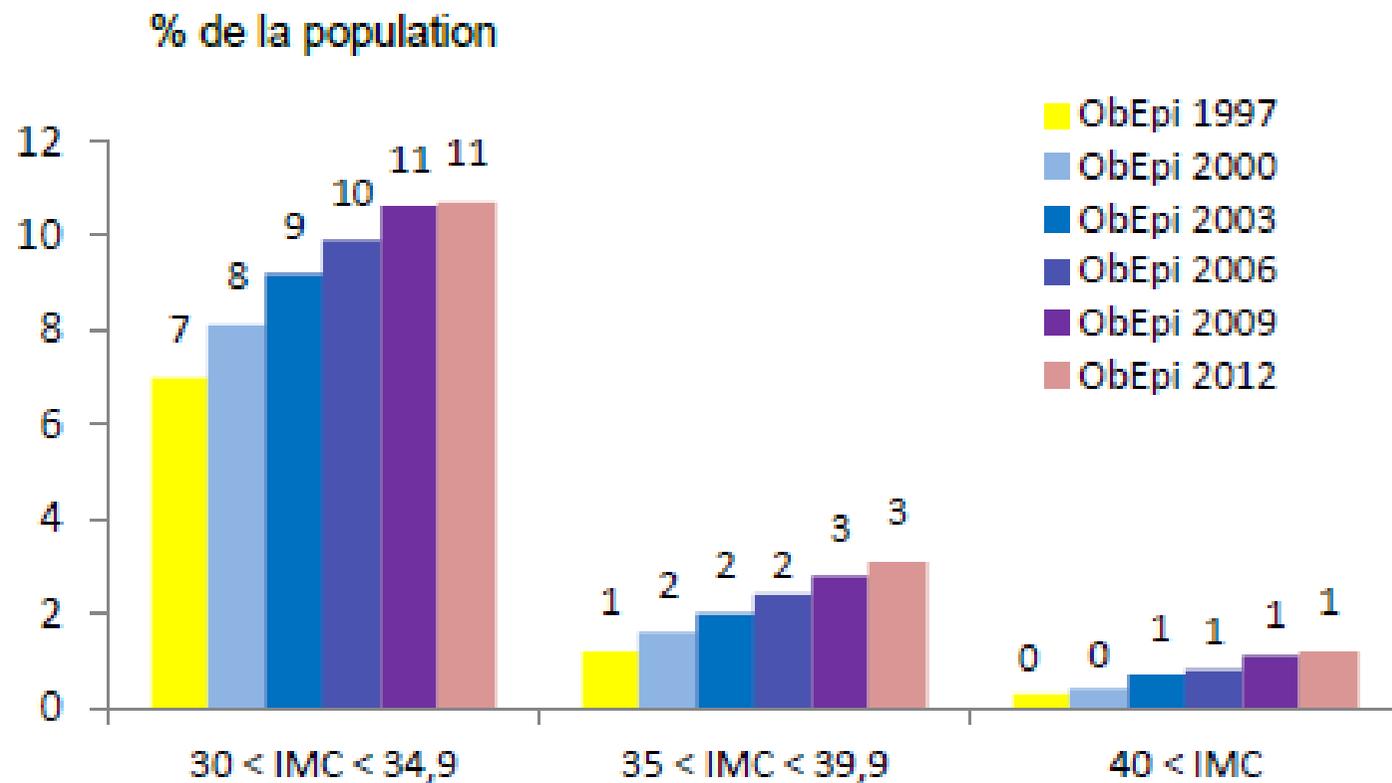
Remarque : > 50 kg/m² : super-obèse, > 60 kg/m² : super-super-obèse

Population française en 2012 répartition en fonction de l'IMC



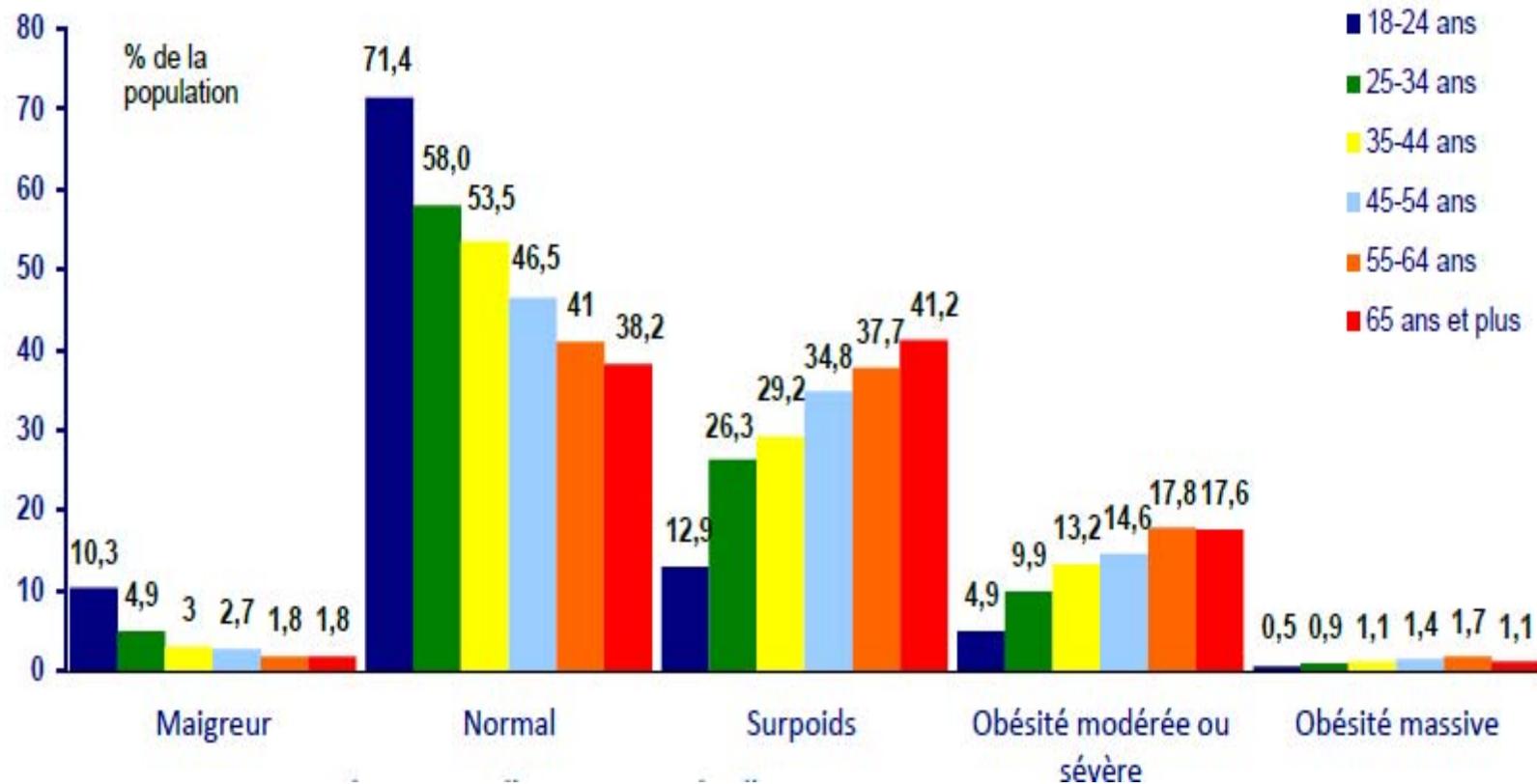
USA > 30%

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

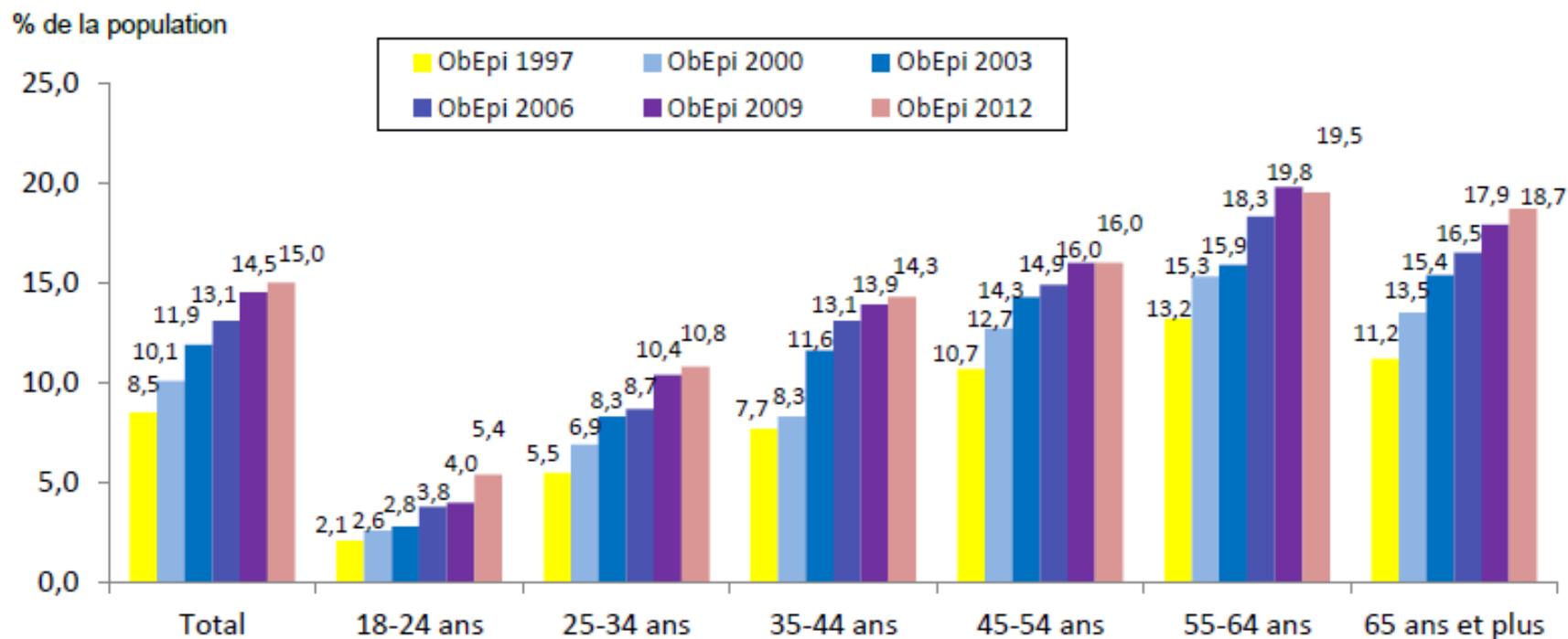
Variation de l'IMC avec l'âge



L'IMC augmente avec l'âge

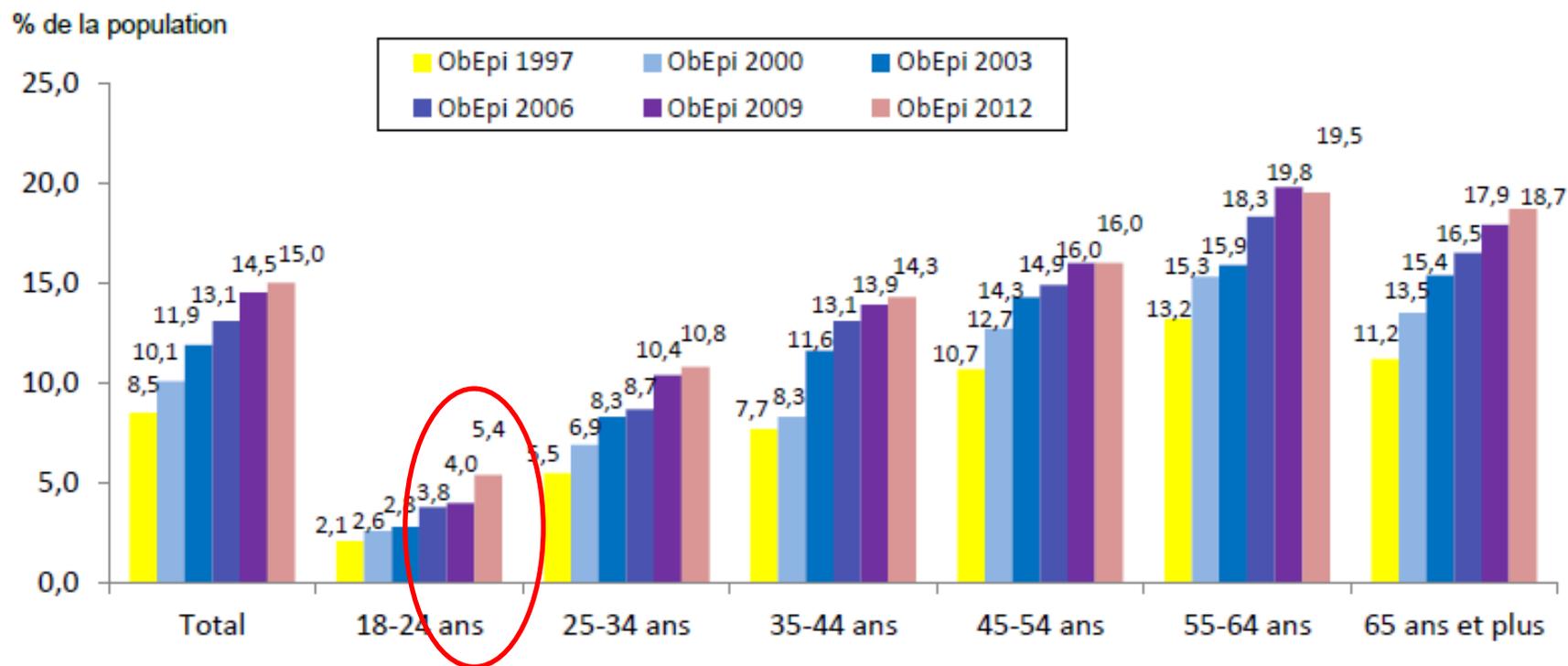
Davantage de surpoids chez l'homme : 39% vs 26%, mais moins d'obésité : 14.3% vs 15.7%

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^{*1,2}, Janne Laine¹, Jukka Lumio¹, Risto Vuento³ and Jaana Syrjänen^{1,2}

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*²²

- 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*²³

- Disrupted micro- and macrocirculation
- Decreased wound healing
- Lymphedema⁹³

*Immune system*¹⁴

- 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*⁷

- 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*²²

- 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*²³

- Disrupted micro- and macrocirculation
- Decreased wound healing
- Lymphedema⁹³

*Immune system*¹⁴

- 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*⁷

- 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

Brief Report

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

Jada L. Roe MD^a, Joseph M. Fuentes MD^b, Michael E. Mullins MD^{b,*}

^aWashington University School of Medicine, Campus Box 8072, Saint Louis, MO 63110, USA

^bDivision 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/m² 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 ^a	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 ^b	
PO	750 mg, PO, every 12 h	750 mg, PO, every 24 h ^c	

IV indicate intravenous; PO, per os.

Sources: References [4-6].

^a Febrile Neutropenia; type 1 β -lactamase-producing strains; *Pseudomonas aeruginosa*; cystic fibrosis.

^b Or 400 mg, IV, every 12 hours.

^c Or 500 mg, PO, every 12 hours.

Suivi des recommandations 1^{ère} dose : cefepime 8%, cefazoline 3%, ciprofloxacin 1.2%



Exemples

Infection risk

Pneumonia⁸⁻¹¹

Helicobacter pylori
infection¹²²⁻¹²⁷

Fungal infections
(no studies)

Tropical infections
(no studies)

Tuberculosis¹²⁸⁻¹³⁰

Influenza (no studies)

Viral hepatitis (no studies)

Bacteremia and
sepsis^{43,57,58,65,74,87,131}

HIV (no studies)

Acute pancreatitis⁸⁸

Infection outcome

Pneumonia^{6,115-121}

Helicobacter pylori infection
(no studies)

Nosocomial and surgical-site
infections^{86,87}

Periodontitis (no studies)

Urinary tract infections (no studies)

Skin infections⁹⁹

Influenza viruses other than H1N1^(ref. 37)

Bacteremia and sepsis.^{44,132}

HIV¹³³⁻¹⁴⁰



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

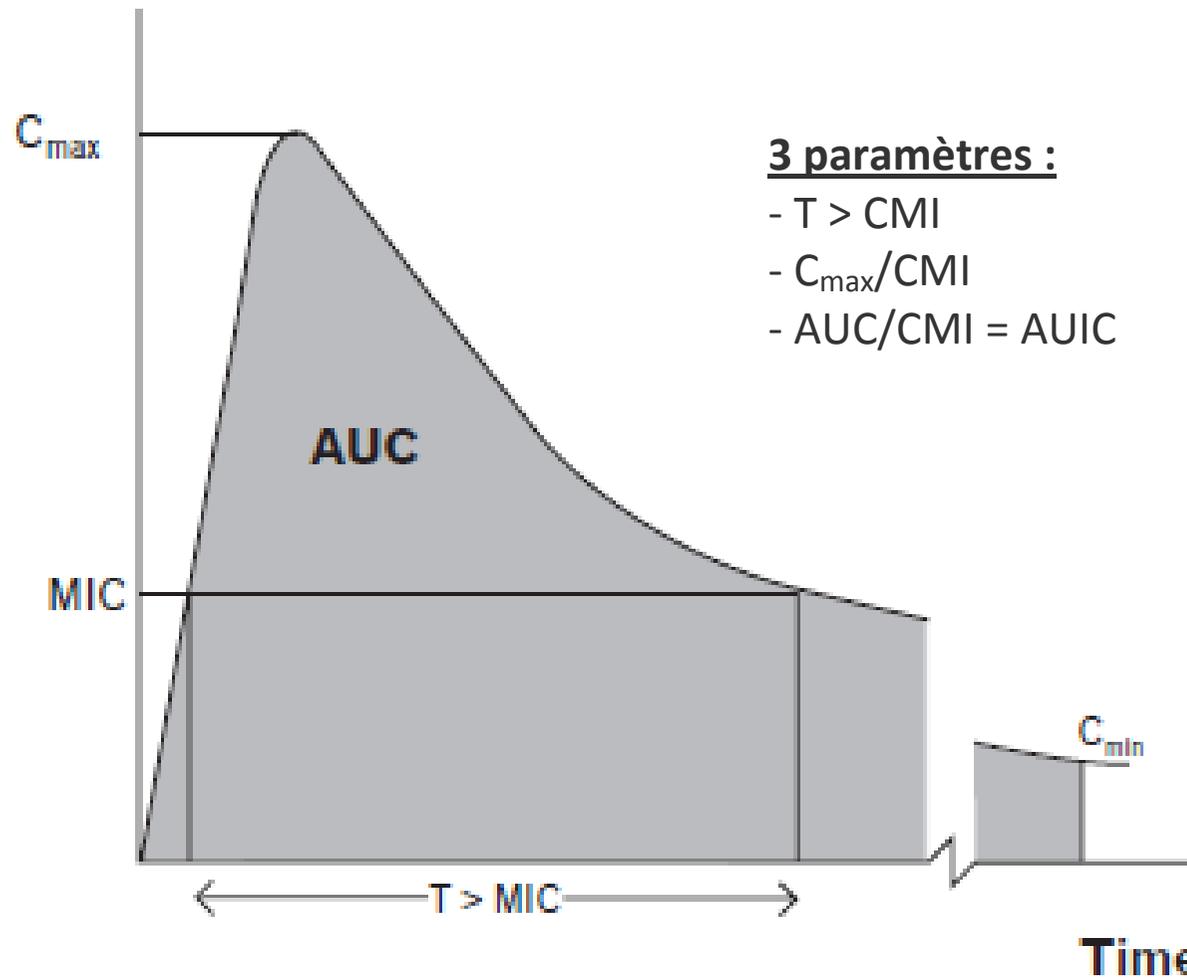
Un homme de 40 ans , pesant 140 kg pour 160 cm de taille à une infection urinaire que vous voulez traiter. Quel poids allez-vous utiliser ?

- 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 m^2 par Dubois

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

Pharmacodynamie-1

Concentration





Pharmacodynamie-2

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

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)
- Lévoﬂoxacin :
 - 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 Δ poids
Gentamicine*	Poids théorique + 0,43 Δ poids
Amikacine*	Poids théorique + 0,38 Δ poids
Vancomycine*	Poids constaté (charge)
Sulfamides	Poids théorique
Ciprofloxacine*	Poids théorique + 0,45 Δ poids
Macrolide	Poids théorique
Anti-tuberculeux*	Poids théorique

Δ poids = Poids constaté - Poids théorique