

Quelles sont les particularités de l'antibiothérapie chez les patients obèses

Philippe Montravers

Département d'Anesthésie et Réanimation

CHU Bichat Claude Bernard

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

UFR Paris Denis Diderot, Université de Paris

Paris, France



Conflits d'intérêt

- Conférencier pour Astellas, Astra Zeneca, Menarini, MSD, Pfizer
- Participation à des groupes de réflexion pour Astra Zeneca, Bayer, Menarini, MSD, Parexel, Pfizer



Classification obésité	IMC
Amaigris	<18,5
Poids normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obèse classe I	30-34,9
Obèse classe II	35-39,9
Obèse classe III ou morbide	40-49,9
Super obèse	>50

Indice de masse corporelle (IMC) en $\text{kg/m}^2 = \text{Poids} / (\text{Taille})^2$

Situation devenue courante

3 établissements à Londres (2011-12)

Prévalence de patients obèses recevant une antibiothérapie

- 22% d'obèses (69% normaux ou surpoids et 9% maigres)
- Risque accru d'antibiothérapie « compliquée »
(Odds ratio 2,01 [1,75-3,45])

(≥2nd ligne d'antibiothérapie, AB IV, durée prolongée, plusieurs cycles AB pour une même infection, recours à un infectiologue)

Charani E et al. J Antimicrob Chemother 2015;70:2906-12

28 Réas au Canada, USA et Arabie Saoudite (1996-2008)

Impact du choc septique chez les patients obèses

8670 dossiers analysés, 33% d'obèses

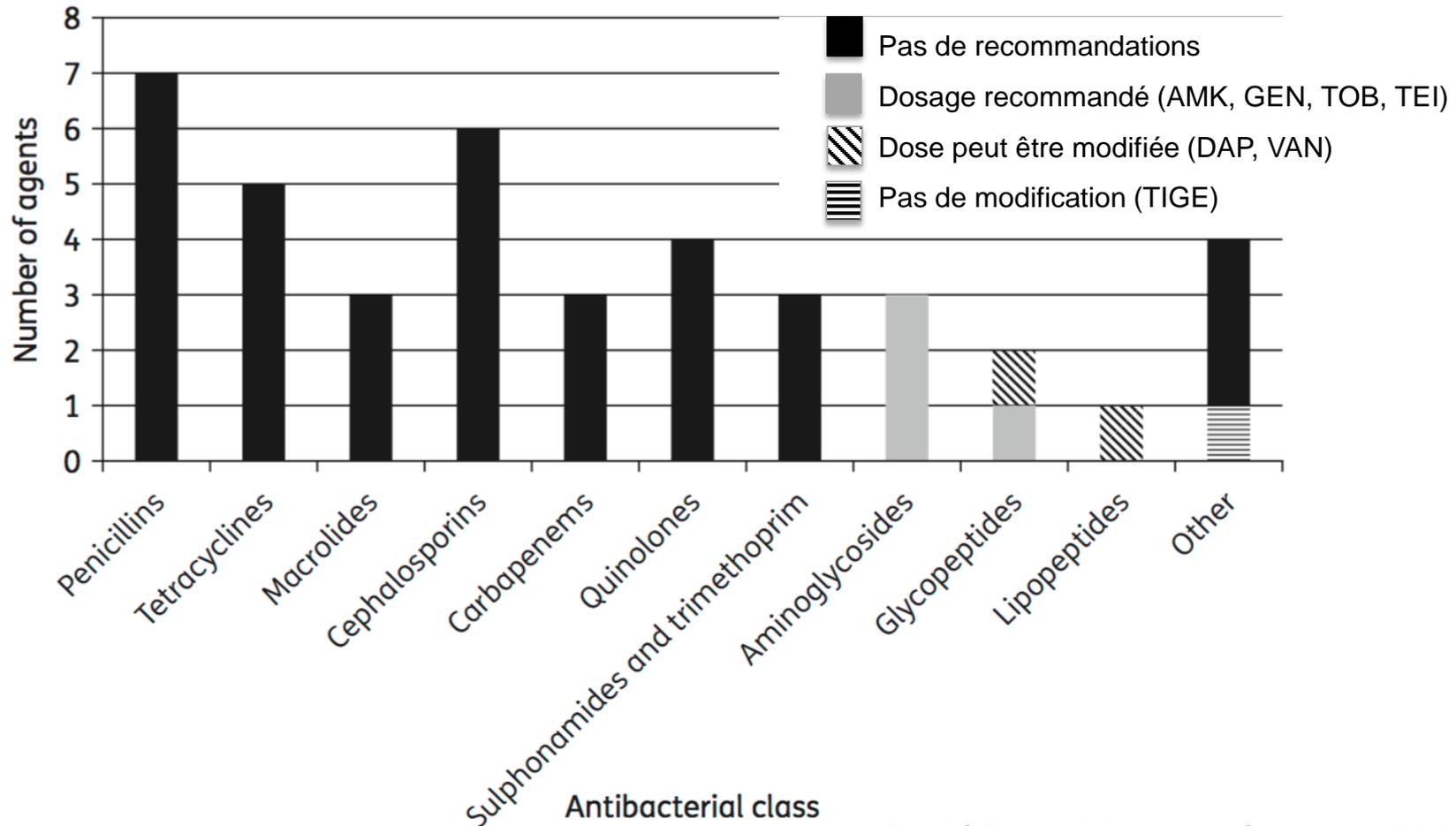
- Risque accru d'infection de la peau et des tissus mous et d'infection à G+
- Risque amoindri d'infection pulmonaire
- Pas d'impact sur la mortalité

Arabi YM et al. Crit Care 2013;17:R32

Peu d'informations disponibles

Analyse (printemps 2016) des recommandations publiées (summary of product characteristics) par les industriels

pour 42 des antibiotiques les plus fréquemment prescrits au Royaume Uni.



Photographie des pratiques

CHU A. Béclère 2012

70 patients chirurgicaux IMC > 30 kg/m² ayant reçu des ATB

61% IMC 30-35

16% IMC 35-40

23% IMC >40

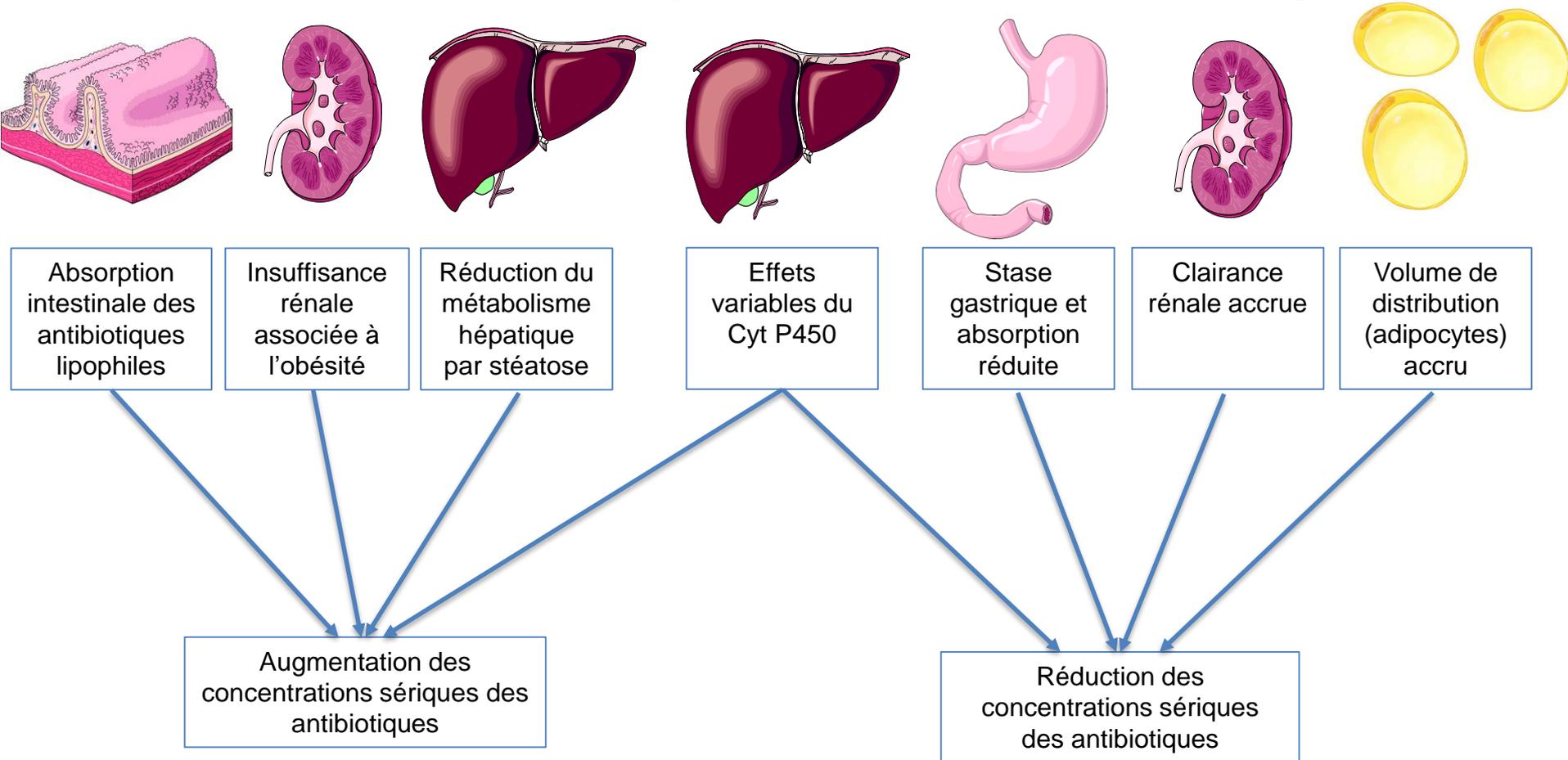
135 prescriptions:

- 16% aminosides
6/21 cas basés sur poids corrigé
monitorage dans 3 cas
- 4% vancomycine
1/5 cas basé sur le poids idéal
monitorage dans 2 cas
- 48% pénicillines (identiques aux non-obèses)
- 13% fluoroquinolones (identiques aux non-obèses)
- 8% céphalosporines (identiques aux non-obèses)
- 3% macrolides (identiques aux non-obèses)
- 2% rifampicine (identiques aux non-obèses)

Modifications pharmacocinétiques

	Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
Exemples	β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) Aminosides Vancomycine Colistine	Fluoroquinolones Macrolides Tigecycline

Modifications pharmacocinétiques



Prédictions des résultats difficiles du fait de variations contradictoires et selon l'agent considéré

Modifications pharmacocinétiques

	Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
Exemples	β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) Aminosides Vancomycine Colistine	Fluoroquinolones Macrolides Tigecycline
Pharmacocinétique	Volume de distribution réduit Clairance rénale Faible pénétration tissulaire	Grand volume de distribution Clairance hépatique Grande pénétration tissulaire

Case-Control Study of Drug Monitoring of β -Lactams in Obese Critically Ill Patients

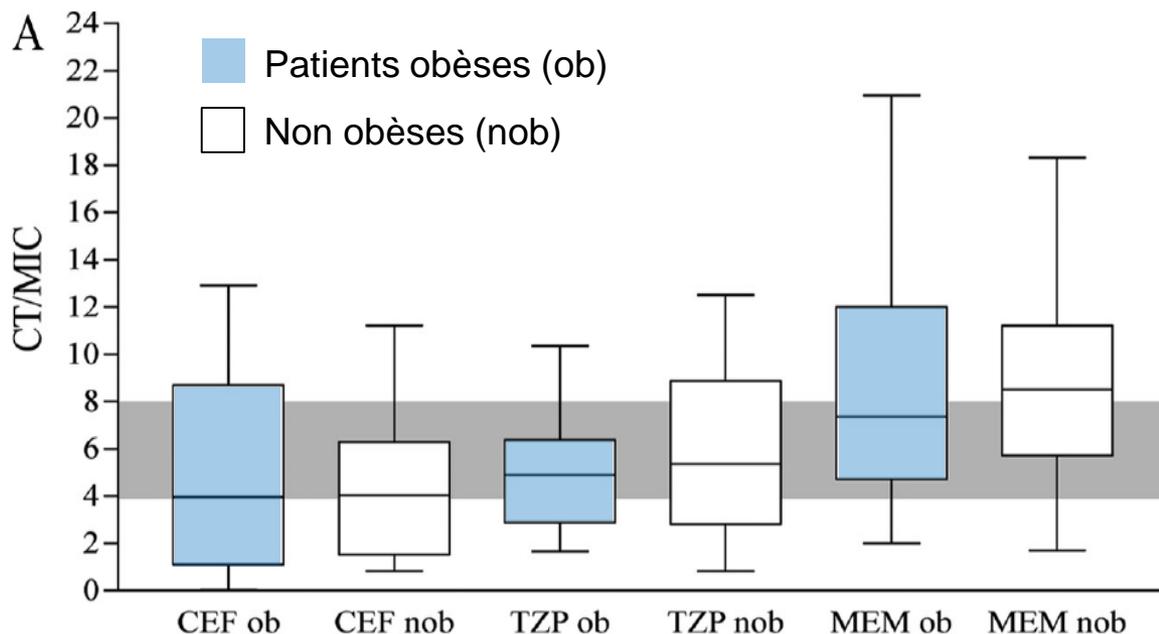
49 patients obèses (IMC 40 (ext 30-60) comparés à 59 non obèses (IMC 22 (15-25))

Traitement pour infection sévère en réanimation

12 CEF : céfépime 2 g puis dose médiane journalière 6 [2-6]

19 TZP: pipéracilline/tazobactam 4g – 16 [12-16]

37 MEM: méropénème 1g – 3 [2-3]



Concentration cible /CMI = ratio concentration / CMI entre 4 et 8 fois la CMI à 70% du temps entre deux doses pour CEF, 50% pour TZP et 40% pour MEM (Breakpoints for *P aeruginosa*)

Concentrations adéquates pour

25% Céfépime

47% Pipéracilline/tazobactam

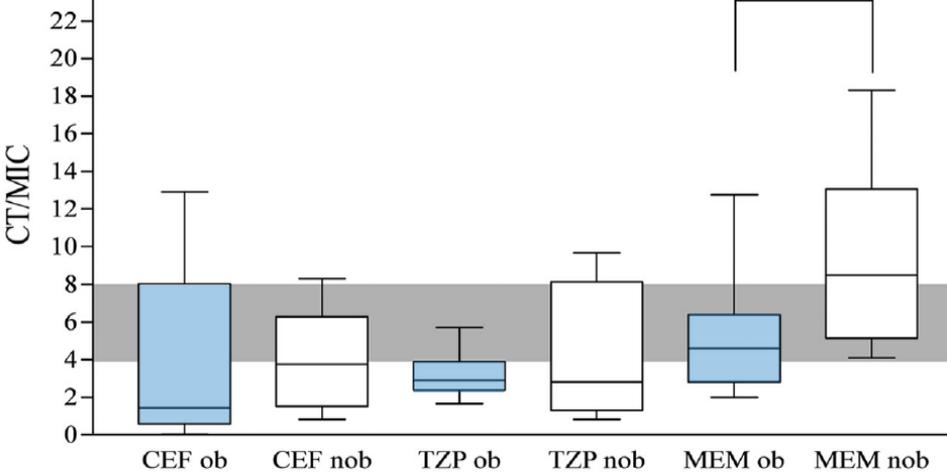
49% Méropénem

Au total

Sous dosage chez 32%

Surdosage chez 25%

B

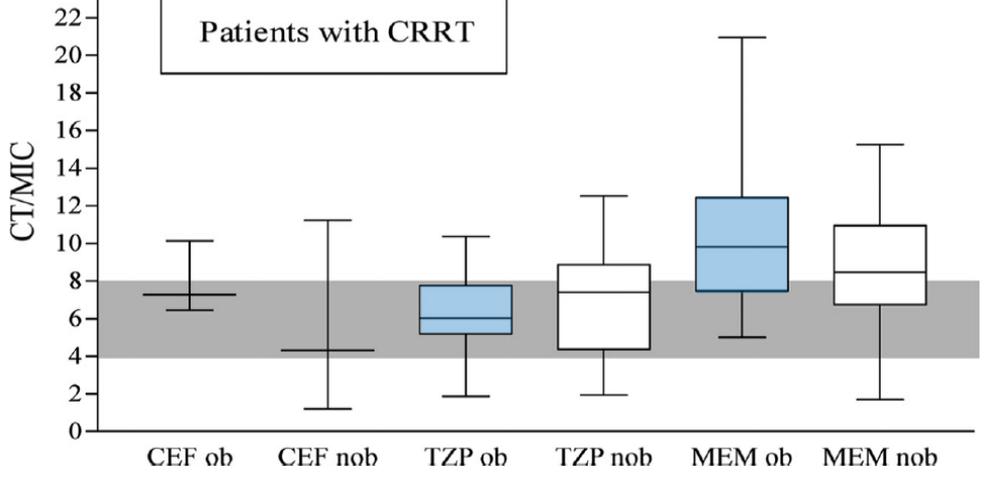


Patients
sans épuration extrarénale

■ Obèses
□ Non obèses

Concentration cible = ratio concentration / CMI entre 4 et 8 fois la CMI à 70% du temps entre deux doses pour CEF, 50% pour TZP et 40% pour MEM (Breakpoints for *P aeruginosa*)

C



Patients
avec épuration extrarénale

Posologies quotidiennes pour atteindre la cible thérapeutique

Population totale

Drug	Obese	Nonobese	<i>P</i> value
MEM	2 (1–9)	2 (1–7)	0.433
TZP	12 (6–76)	12 (4–76)	0.422
CEF	4 (2–18)	10 (2–30)	0.419

Population avec ou sans épuration extra-rénale

Drug	Patients avec épuration extra-rénale			Patients sans épuration extra-rénale		
	Obese	Nonobese	<i>P</i> value	Obese	Nonobese	<i>P</i> value ^b
MEM	1 (1–2)	1 (1–7)	0.272	3 (1–5)	2 (1–3)	0.011
TZP	8 (4–76)	12 (4–16)	0.921	24 (8–40)	20 (4–76)	0.674
CEF	2 (2–4)	6 (2–12)	0.127	12 (2–24)	12 (2–30)	0.757

Dose quotidienne minimale en grammes exprimée en médiane et extrêmes
 MEM:méropénème;TZP: pipéracilline-tazobactam ; CEF: cefépime

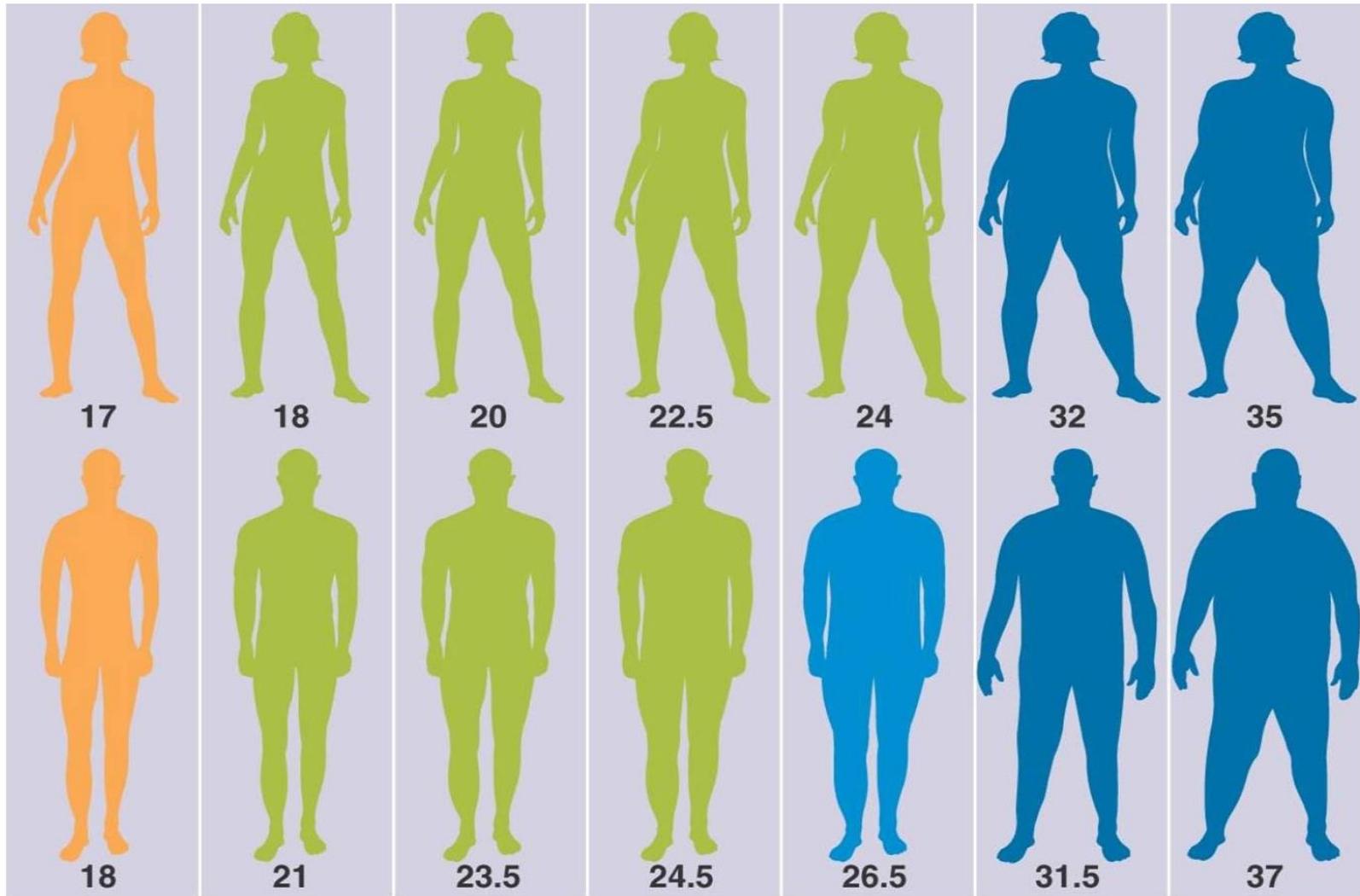
Concentration cible /CMI = ratio concentration / CMI entre 4 et 8 fois la CMI à 70% du temps entre deux doses pour CEF, 50% pour TZP et 40% pour MEM (Breakpoints for *P aeruginosa*)

Modifications pharmacocinétiques

	Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
Exemples	β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) Aminosides Vancomycine Colistine	Fluoroquinolones Macrolides Tigecycline
Pharmacocinétique	Volume de distribution réduit Clairance rénale Faible pénétration tissulaire	Grand volume de distribution Clairance hépatique Grand pénétration tissulaire
Changements dus à l'obésité	Volume de distribution peu modifié Clairance rénale accrue (sauf In Rn)	Volume de distribution accru Effets variables sur la clairance hépatique



Le « problème » des définitions et du poids « idéal »



Indice de masse corporelle

Le « problème » des définitions et du poids « idéal »



Le « problème » des définitions et du poids « idéal »

Poids idéal théorique (Ideal Body Weight)

Devine⁵

IBW in males = 50 kg + 2.3 kg/in for height over 5 ft

IBW in females = 45.5 kg + 2.3 kg/in for height over 5 ft

Robinson et al.⁷

IBW in males = 50 kg + 1.9 kg/in for height over 5 ft

IBW in females = 49 kg + 1.7 kg/in for height over 5 ft

Devine BJ. Drug Intell Clin Pharm. 1974; 8: 650-5.

Robinson JD et al. Am J Hosp Pharm. 1983; 40:1016-9.

**Devine et Robinson dérivent
des tables des compagnies d'assurance**

Le « problème » des définitions

- Poids réel
- Poids idéal théorique : PIT (Ideal body weight)
 $= X + 0,91 \times (\text{taille cm} - 152,4)$
 $X = 50 \text{ homme} \quad X = 45 \text{ femme}$
 $PIT \approx \text{taille} - 100 \text{ (H)} \text{ ou } 110 \text{ (F)}$
- Poids ajusté ou poids corrigé : PA (Adjusted weight)
 $= \text{Poids idéal théorique}$
 $+ \text{Facteur de correction} \times (\text{Poids réel} - \text{Poids idéal théorique})$
**Facteur de correction très variable
pour les agents hydrophiles (0,37 à 0,58)**
- Masse maigre (Lean body mass LBM)
 $= 1,10 \times \text{Poids réel} - 120 \times (\text{Poids réel} / \text{taille en cm})^2$

$$\text{LBM in males} = 1.10 \text{ TBW}^a - 120 (\text{TBW}/\text{height in cm})^2$$
$$\text{LBM in females} = 1.07 \text{ TBW} - 148 (\text{TBW}/\text{height in cm})^2$$

TBW = total body weight = poids réel

Variabilité des valeurs selon les définitions

Exemple : homme de 180 cm / poids réel = 150 kg

$$P \text{ idéal} = 50 + 0,91x (180-152,4) = 75 \text{ kg}$$

$$P \text{ ajusté} = 75 + [0,5 x (150-75)] = 112,5 \text{ kg}$$

Facteur de correction 0,5

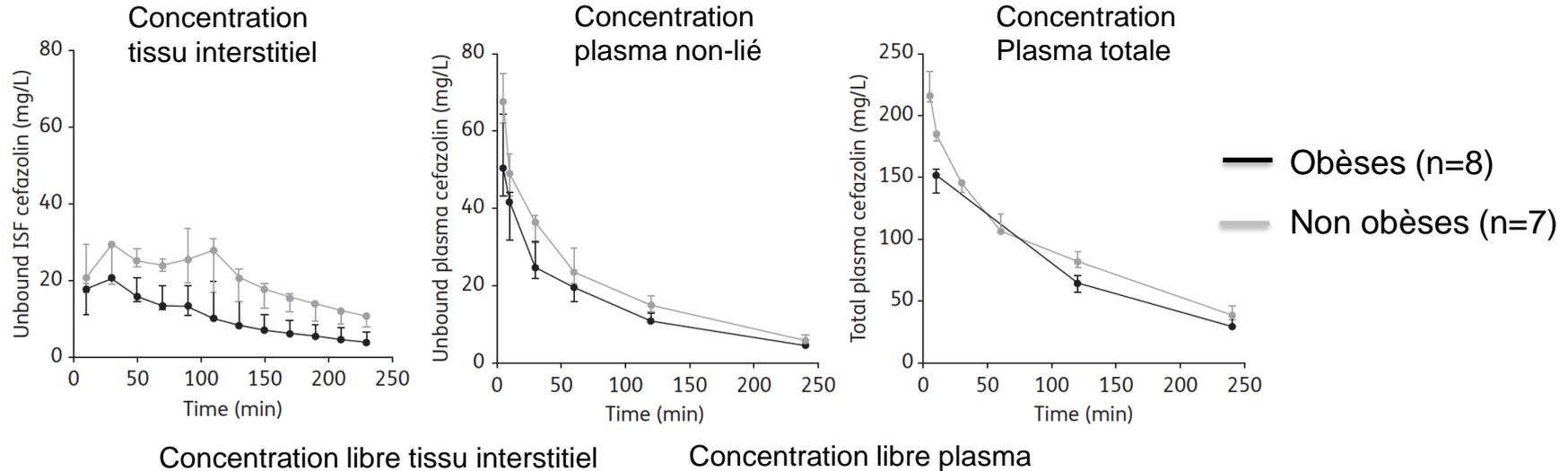
$$M \text{ Maigre} = 1,10 X 150-120 (150/180)^2 = 81,7 \text{ kg}$$

Facteurs de correction des aminosides

Reference	No. of subjects	Aminoglycoside	%IBW	Correction factor
Schwartz et al. ^[49]	6	Gentamicin	176 ^a	0.40
	6		100	
	7	Tobramycin	161 ^a	0.40
	7		100	
Blouin et al. ^[50]	9	Tobramycin	225	0.58 ± 0.22
Bauer et al. ^[51]	7	Amikacin	255	0.38 ± 0.18
Korsager ^[52]	17	Gentamicin	183	0.43
	10		104	
Sketris et al. ^[53]	30	Gentamicin	151*	0.30
	30		95	
Bauer et al. ^[22]	12	Gentamicin	>190	0.45 ± 0.24
	12		NR ^b	
	10	Tobramycin	>190	0.37 ± 0.19
	10		NR ^b	
	8	Amikacin	>190	0.42 ± 0.20
8		NR ^b		
Leader et al. ^[23]	100	Gentamicin	151*	0.55
	100		103	
Traynor et al. ^[54]	524	Gentamicin/tobramycin	>125	0.43
	1119		75-124	

Diffusion tissulaire

Cefazoline 2 g IVL avant incision Microdialyse tissu interstitiel et tissus graisseux



Diffusion interstitielle réduite de 25% chez l'obèse

Brill MJE. J Antimicrob Chemother 2014;69:715-23

Posologie de 3 g suffisante pour césarienne

Swank ML et al. Am J Obstet Gynecol 2015;213:415.e1-8

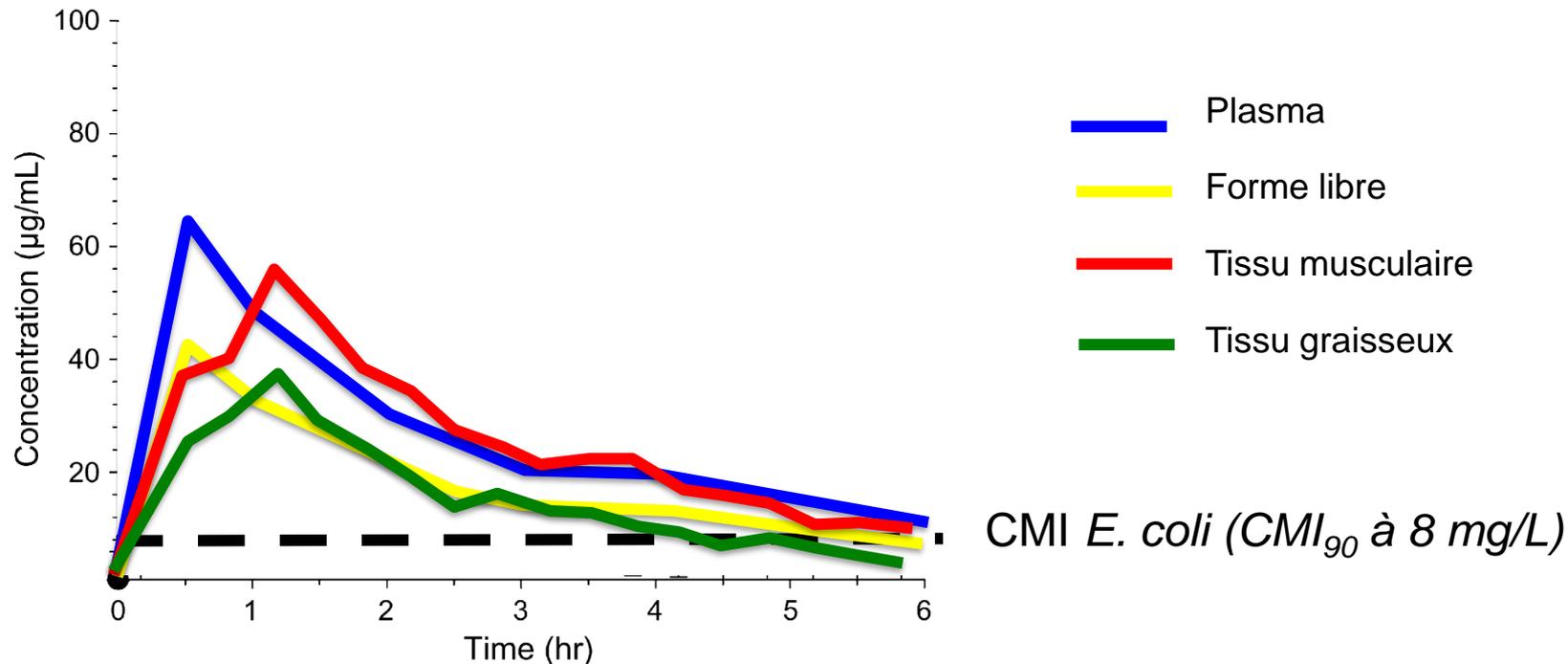
Posologies de 2 et 3 g insuffisantes pour césarienne

Young OM et al. Am J Obstet Gynecol 2015;213:541.e1-7

Diffusion tissulaire

Cefuroxime 1,5 g IVL 1 heure avant incision

Microdialyse muscle et tissus graisseux



Barbour Int J Antimicrob Agents 2009;34:231-5

Conclusion des auteurs :

- Concentrations correctes pour prévenir des infections à Cocci à Gram positif
- Insuffisantes pour la prévention des infections à bacilles à Gram négatif

Céfoxitine 2 g concentration tissulaires insuffisantes

Toma O et al. Anesth Analg 2011;113:730-7

Cefoxitine 40 mg/kg poids réel IVL (30 patients)

Echantillon 3 heures après injection

IMC moyen $45,9 \pm 8.0$ kg/m² (extrêmes 35,0 – 76,7 kg/m²)

Posologie médiane céfoxitine 5 g (extrêmes 4,0 – 7,5 g) administré sur 5 min

**Dans le serum,
≥ 90% des patients ont atteint leur cible**

Dans les tissus, les cibles n'ont jamais été atteintes.

La dose de 40 mg/kg donne de meilleurs résultats qu'une dose fixe de 2 g

Moine P et al. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:5885-93

Les fortes doses

Est ce si bien toléré que cela ?????

Recommandations de Pratiques Professionnelles

communes à la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements)
et à la Société Française d'Anesthésie et Réanimation



OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES

2018

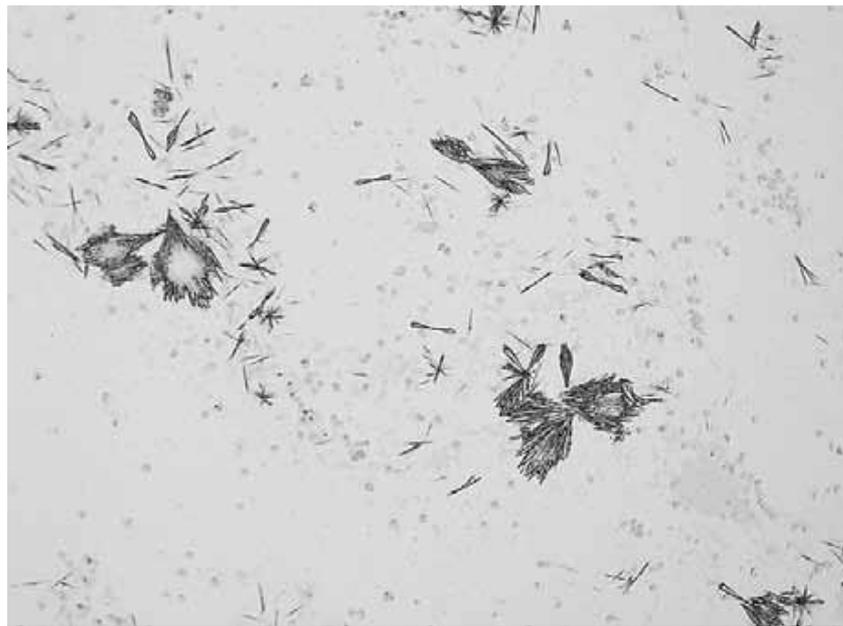
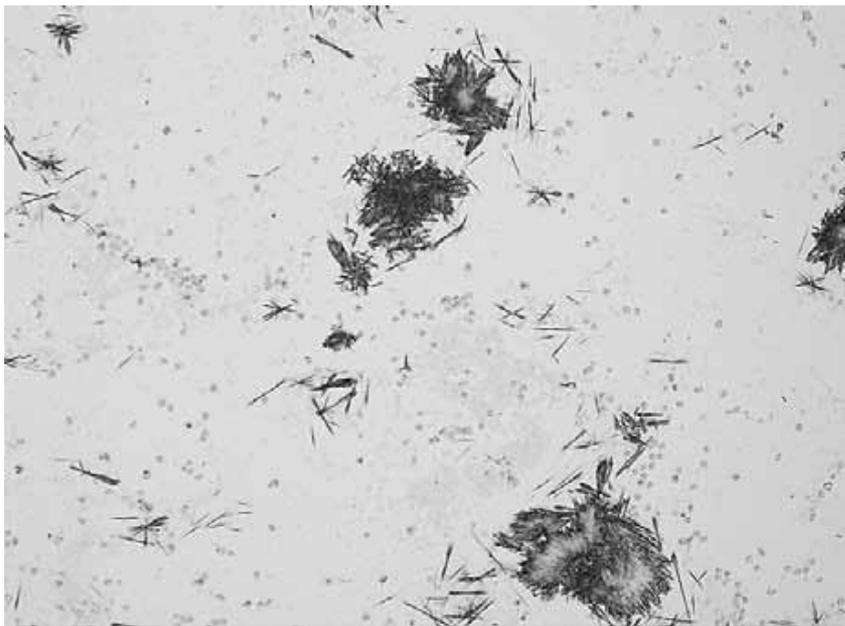
Neurotoxiques à forte dose

bêta-lactamine	Puissance relative (référence: pénicilline G=100)
Céfazoline	294
Céfépime	160
Pénicilline G	100
Imipénème	71
Aztreonam	42
Ampiciline	21
Ceftazidime	17
Méropénem	16
Ceftriaxone	12
Pipéracilline	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

Tableau 1. Propriétés pro-convulsivantes des différentes bêta-lactamines comparées à la pénicilline G, d'après (1,5).

Massive amoxicillin crystalluria causing anuric acute renal failure

Labriola L¹, Jadoul M, Daudons M, Pirson Y, Lambert M.



Cristalluries rapportées avec

- Sulfadiazine
- Ampicilline
- Amoxicilline
- Ciprofloxacine

Observations en Belgique, Suède, Allemagne, Italie, Pays Bas et USA

Facteurs favorisants

- Surdosage
- Déshydratation
- Hypoalbuminémie (augmentation de la fraction libre)
- pH urinaire bas (<4) ou élevé (>7) urine pH

Manifestations cliniques

- Asymptomatique
- Hématurie macroscopique
- Insuffisance rénale anurique

Rapportées à la précipitation intra-tubulaire d'amoxicilline

Récupération spontanée

Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic

Zeller V et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:3248

Observation monocentrique rétrospective (Diaconesses/Croix St Simon, Paris)

Entre 2004 et 2014 2348 pts traités pour infection ostéo-articulaire

228 patients ont reçu amoxicilline à fortes doses (6-16g/j)

<1 cas par an de cristallurie et insuffisance rénale

09/2014-10/2015 56 patients traités par amoxicilline >8g/j
10 pts (18%) insuffisance rénale aiguë avec cristallurie

Age médiane (ext) 70 (47-86) ans

Poids 58 (45-116) kg

Créatinine initiale 58 (45-116)µmol/L

Posologie amoxicilline 12 g (n=8), 9 g (n=1), 15 g (n=1)

Mode d'administration 3, 4, ou 6 perfusions de 60 à 120 min

Dose unitaire 4, 3, 2 et 2,5 g

3 génériques différents

Signes cliniques **hématurie 100%, oligurie 70%,**

brulures mictionnelles 30%, douleurs lombaires 20%

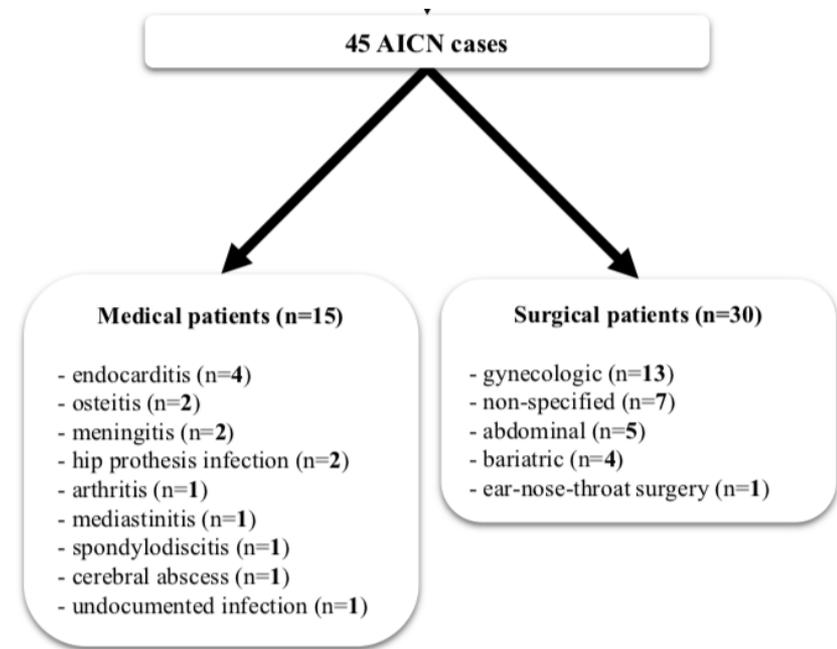
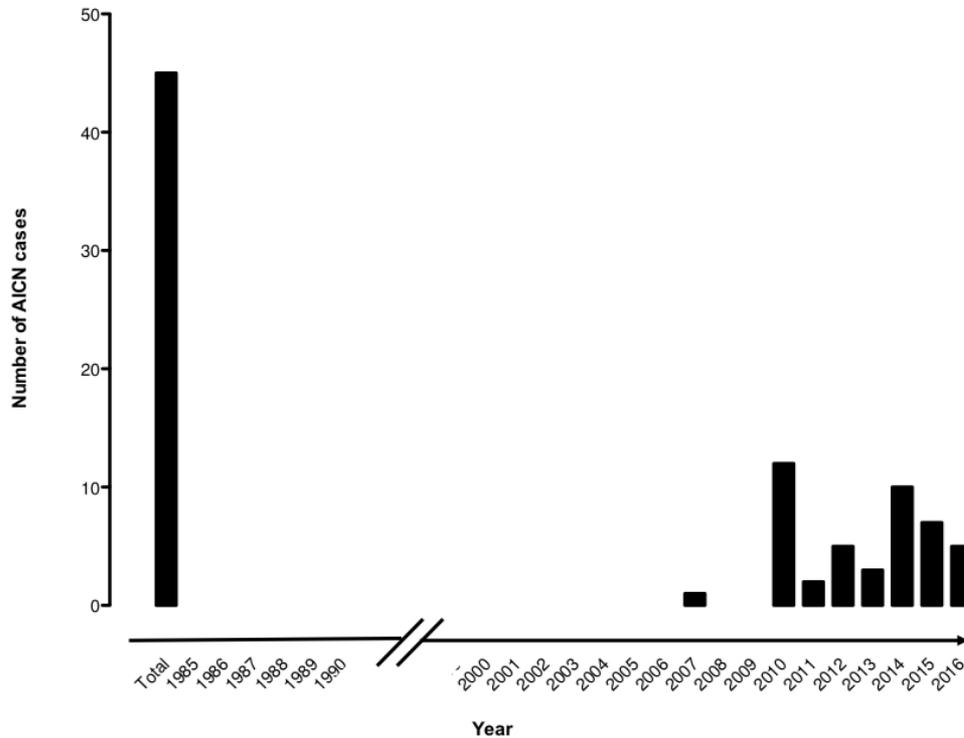
Délai de survenue 15 (1-27) jours

Récupération complète chez 100% dans un délai de **13 (1-24) jours**

Dramatic increase of amoxicillin induced crystal nephropathy: a cohort study from the French pharmacovigilance.

Vodovar D^{1,2,3,4}, Thomas L⁵, Mongardon N^{6,7,8,4}, Lepeule R^{9,4}, Lebrun-Vignes B¹⁰, Biour M¹¹, Netzer F¹², Haouache H^{6,4}, Le Beller C¹³, Dhonneur G^{6,7,4}.

Rapports de pharmacovigilance Paris Ile de France 1985-2016



Parameter	Value(s) for group:			P value
	Total (n = 45)	Medical (n = 15)	Surgical (n = 30)	
Median (IQR) age (y; n = 45)	56 (44–73)	74 (70–85)	47 (38–57)	<0.0001
Median (IQR) weight (kg; n = 41)	74.0 (60.0–86.0)	79.0 (68.0–90.0)	73.0 (58.5–84.5)	0.28
BMI				
Median (IQR) BMI (kg/m ² ; n = 38)	26.1 (21.2–29.6)	28.0 (24.5–32.5)	25.8 (20.5–29.4)	0.16
No. (%) of patients with BMI between ≥25 and <30	13 (34)	3 (37)	10 (33)	1.0
No. (%) of patients with BMI of ≥30	9 (24)	3 (37)	6 (20)	0.36
Amoxicillin [median (IQR)]				
Dose, in g/day (n = 45)	4 (3.0–11.0)	12.0 (10.0–15.0)	3.5 (2.8–4.0)	<0.0001
Dose, in mg/kg/day (n = 41)	65 (43–110)	160 (127–200)	54 (33–66)	<0.0001
Time, in days [median (IQR)]				
From amoxicillin challenge to AICN onset (n = 45)	1 (1–3)	4 (3–8)	1 (1–1)	<0.0001
From AICN onset to amoxicillin discontinuation (n = 45)		2 (1–3)		
From AICN onset to kidney function recovery (n = 41)	4 (2–6)	6 (5–8)	3 (2–5)	<0.01
Median (IQR) baseline creatinine level (μmol/liter; n = 45)	58 (59–72)	65 (59–80)	68 (58–71)	0.9
Median (IQR) baseline GFR (ml/min/1.73 m ² ; n = 45)	95 (79–114)	83 (77–111)	96 (84–117)	0.1
Median (IQR) maximum creatinine level (μmol/liter; n = 41)	319 (221–498)	425 (250–571)	304 (203–464)	0.1
Median (IQR) minimal GFR (ml/min/1.73 m ² ; n = 41)	14 (9–26)	12 (7–17)	15 (11–29)	0.2
No. (%) of patients by KDIGO stage (n = 45; in case of missing maximal creatinine, a >26.5-μmol/liter increase was noted in all cases)				
1	30 (66)	13 (87)	17 (56)	0.05
2	4 (10)	0 (0)	4 (14)	0.3
3	11 (24)	2 (13)	9 (30)	0.28
No. (%) of patients with life-threatening complications and/or need for emergent dialysis requiring ICU admission	12 (26)	6 (0.4)	6 (0.2)	0.17

Pharmacocinétique des médicaments

- **Biodisponibilité orale non modifiée**
→ pas de problème pour voie orale
 - **Voie sous-cutanée**
→ à éviter car imprévisible (délai et durée d'action)
 - **Evaluer la fonction rénale par**
 - Formule de Cockroft non valide chez l'obèse (surestime la FR)
 $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}] \times k$ (avec $k = 1,23$ chez l'homme, $k = 1,04$ chez la femme)
 - Formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) (Levey, 2000)
 $186.3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203}$ (x 0,742 si sexe féminin, x 1,21 si peau noire)
- <http://clairance-creatinine.fr>
- Clairance mesurée est la valeur idéale

Aminosides

Le poids réel surestime le volume de distribution =

surdosage

Le poids idéal sous estime le volume de distribution =

sous-dosage

Taccone F. Crit Care 2010; 14:R53

Montmollin E. Intensive Care Med 2014;40:998-1005

Dose de charge sur la masse maigre

Ross AL et al. Adv Pharmacol Sci 2013;2013:194389

Pai MP et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:4006–4011

Dose de charge sur la base du poids ajusté

Bearden DT et al. Clin Pharmacokinet 2000;38:415-26

Falagas M et al. Lancet 2010;375:248-251

Lemaitre F et al. Lettre de l'Infectiologue 2011; 26:140-144

Velissaris D et al. J Clin Med Res 2014;6 :227-233

OMEDIT centre 2014

Suivi du concentrations au pic pour la dose de charge et les injections suivantes

des concentrations résiduelles pour les injections suivantes

Vancomycine

Le poids ajusté n'est pas recommandé pour la dose de charge

Erstad BL. Am J Health-Syst Pharm 2002; 59:2105-10

Le poids réel est recommandé pour la dose de charge pour éviter les sous dosages

Cheyamol G. Clin Pharmacokinet 2000;39:215-31

Wurtz R et al. Clin Infect Dis 1997; 25:112-8

Al-Dorzi H et al. Curr Opin Infect Dis 2014;27:165-173

OMEDIT centre 2014

Dose de charge de poids réel 10-15 mg/kg

Penzack SR Ther Drug Monitor 1998;20:261-5

Bauer LA. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:621-5

15-20 mg/kg

OMEDIT centre 2014

25-30 mg/kg

Al-Dorzi H et al. Curr Opin Infect Dis 2014;27:165-173

Dose d'entretien continu de 30 mg/kg/j

Erstad BL. Intensive Care Med 2004;30:18-32

Grace E et al. J Antimicrob Chemother 2012;67:1305-10

Dose 20 mg/kg (poids ajusté)

OMEDIT centre 2014

Dose (60 à 90 min) 15-20 mg/kg/12H (poids réel) *Al-Dorzi H et al. Curr Opin Infect Dis 2014;27:165-173*

Concentrations résiduelles > 20 mg/L

Pipéracilline-tazobactam

Piperacillin-Tazobactam Dosage Regimen	Infusion Time, hrs	Piperacillin MIC, mg/L	Probability of Target Attainment, %
3.375 g every 8 hrs	0.5	16	100
		32	34
		64	0
3.375 g every 8 hrs	4	16	100
		32	29
		64	0
3.375 g every 6 hrs	0.5	16	100
		32	78
		64	0
3.375 g every 6 hrs	4	16	100
		32	62
		64	0
4.5 g every 8 hrs	0.5	16	100
		32	91
		64	0
4.5 g every 8 hrs	4	16	100
		32	93
		64	0
4.5 g every 6 hrs ^b	0.5	16	100
		32	100
		64	3
4.5 g every 6 hrs	4	16	100
		32	100
		64	1

MIC = minimum inhibitory concentration.

^aPharmacodynamic target was $\geq 50\%$ time above MIC of unbound drug.

Probabilité d'atteindre la cible en simulation de Monte Carlo

Sturm AW et al. Pharmacotherapy 2014;34:28–35

Utilisation de fortes doses (4 à 6 g X 4) sur 4 heures

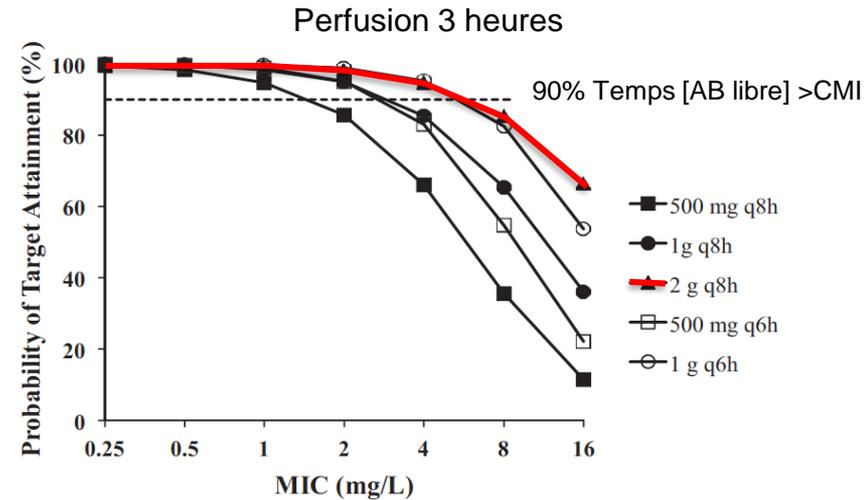
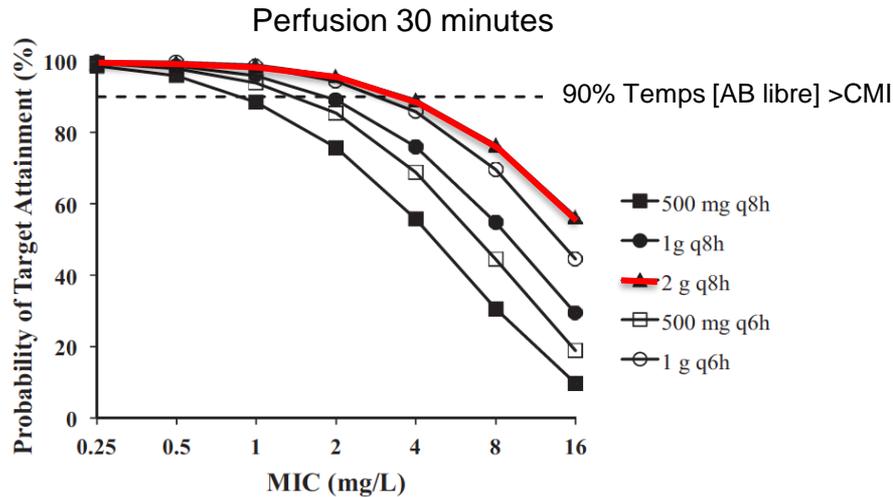
Deman H et al. J Antimicrob Chemother 2012; 67:782–783
Cheatham SC et al. Int J Antimicrob Agents 2013; 41:52–56
Al-Dorzi HM et al. Curr Opin Infect Dis 2014; 27:165–173
 OMEDIT centre 2014

Méropénème

9 patients obèses morbides $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Probabilité d'atteindre la cible 54% du temps >CMI pour agent non lié aux protéines

5 schémas posologiques administrés sur 30 minutes ou 3 heures



Cheatham SC et al. *J Clin Pharmacol* 2013;54:324-30

Plafond des doses « normales »
Administré sur 3 à 4 heures
pour les carbapénèmes (donc méropénème)

Taccone FS et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2129–2131.

Roberts JA et al. *Crit Care Med* 2013; 41:489–495.

Al-Dorzi HM et al. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:165–173

OMEDIT centre 2014

Fluoroquinolones

Moxifloxacin

Pas de modification pK liée à l'obésité

Pas de modification de posologie

Kees MG et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:2330-35

Levofloxacin

Pas d'ajustement

Luque S et al. J Antimicrob Chemother 2011; 66:1653–1654

Cook AM et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3240–3243

Poids ajusté

OMEDIT centre 2014

Ciprofloxacin

Augmentation des doses jusqu'à 800 mg X 2 /j

Janson B et al. Curr Opin Infect Dis 2012; 25:634–649.

Al-Dorzi H et al. Curr Opin Infect Dis 2014;27:165-173

OMEDIT centre 2014

Macrolides

Pas d'ajustement

Poids idéal

Al-Dorzi H et al. Curr Opin Infect Dis 2014;27:165-173

OMEDIT centre 2014

Conclusions

- Optimisation thérapeutique « difficile »
- Risques doubles de sur- et sous-dosages
- Intérêt du monitoring plasmatique des médicaments
(aminosides, glycopeptides,
(si possible colistine, pénicillines et céphalosporines
- Pas de mesures tissulaires en routine
- Les analyses pharmacocinétiques manquent pour
beaucoup d'antibiotiques pour faire des choix de posologie