



Antibiothérapie et obésité : enquête de pratique auprès des membres de la SPILF et de la SNFMI

A. Therby, R. Meckenstock, A. Bourgarit, P. Tattevin

OBÉSITÉ : ÉPIDÉMIOLOGIE



- **Problème de santé publique**
 - « Stratégie mondiale » OMS
 - Augmentation constante (enfants et adolescents avec surmortalité précoce)
 - Facteurs génétiques, environnementaux, sociétaux ...
 - Morbi-mortalité (cardiovasculaire, musculo squelettique, cancers ...)

	IMC	% Poids idéal
Maigreur	< 18,5	< 80%
Poids normal	18,5 - 24,99	80 - 125%
Surpoids	25 - 29,99	126 - 190%
Obésité classe I	30 - 34,99	126 - 190%
Obésité classe II	35 - 39,99	126 - 190%
Obésité classe III (morbide)	40 - 49,99	> 190%

OBÉSITÉ : EPIDÉMIOLOGIE

- **Prévalence dans le monde**
 - Evolution entre 1975 et 2014 : méta-analyse 1698 études, 200 pays, 19,2 M adultes (NCD RisC - Lancet 2016 ; 387 : 1377)
 - H 3,2% à 10,8%
 - F 6,4% à 14,9%
 - En 2014 (chiffres OMS) :
 - 1,9 milliards individus en surpoids
 - 39% population adulte mondiale
 - 600 M obèses (13%)
 - 42 M enfants < 5 ans en surpoids ou obèses

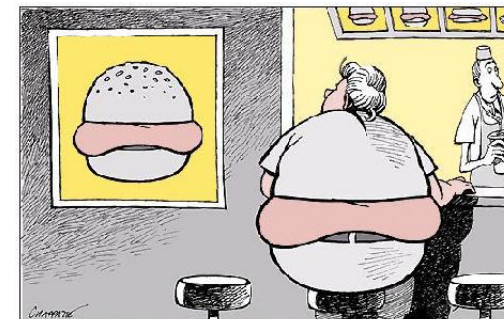


OBÉSITÉ : EPIDÉMIOLOGIE

- En France
 - ObÉpi (INSERM /Roche) : enquête épidémiologique tous les 3 ans depuis 1997, sous forme de questionnaire déclaratif
 - Entre janvier et mars 2012, 25 714 sujets de plus de 18 ans :
 - 32% surpoids, 15% obésité, 1,2% obésité morbide
 - Poids moyen : + 0,5 kg en 3 ans (+ 3,6 kg depuis 1997, $p < 0,01$)
 - IMC moyen en 2012 : 25,4 kg/m² (24,3 kg/m² en 1997, $p < 0,01$)
 - Prévalence HTA et dyslipémie x 2-3 /poids normal
 - Prévalence diabète 5,8% (H)



7 juin 2016



Enquête ObÉpi 2012

RÉPARTITION DES NIVEAUX D'IMC EN 2012

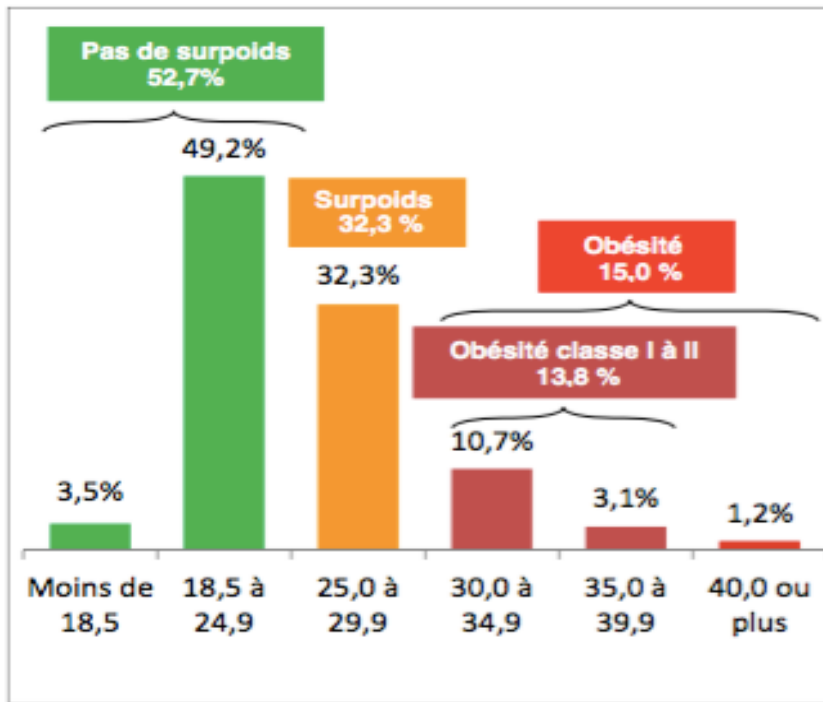


Figure 12 : Répartition de la population en fonction du niveau d'IMC

En 2012, 15 % des Français présentent une obésité et 32,3% un surpoids

ÉVOLUTION DE L'IMC EN FONCTION DU SEXE ET DE L'ÂGE

• Hommes

Chez les hommes, après l'âge de 25 ans, on observe une augmentation de la prévalence de l'obésité.

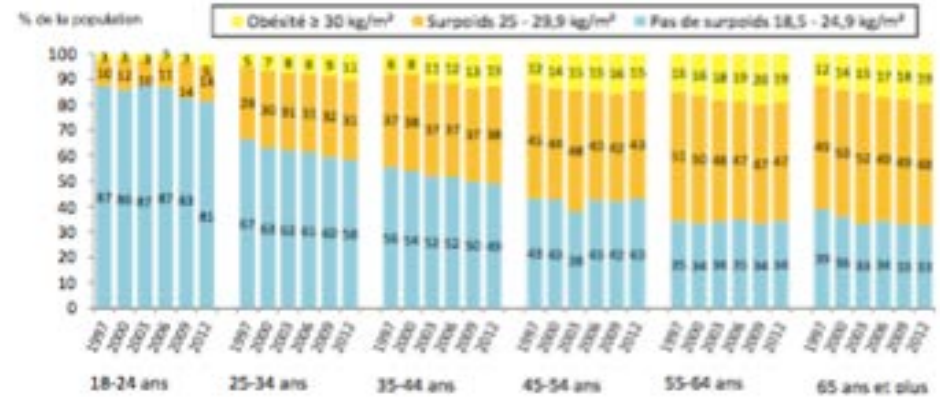


Figure 26 : Répartition de la population masculine par niveau d'IMC et par tranche d'âge depuis 1997

• Femmes

L'augmentation de la prévalence de l'obésité est de +4% depuis 2009, +15,4% depuis 2006, +31,9% depuis 2003, + 57% depuis 2000 et +89,2% depuis 1997.

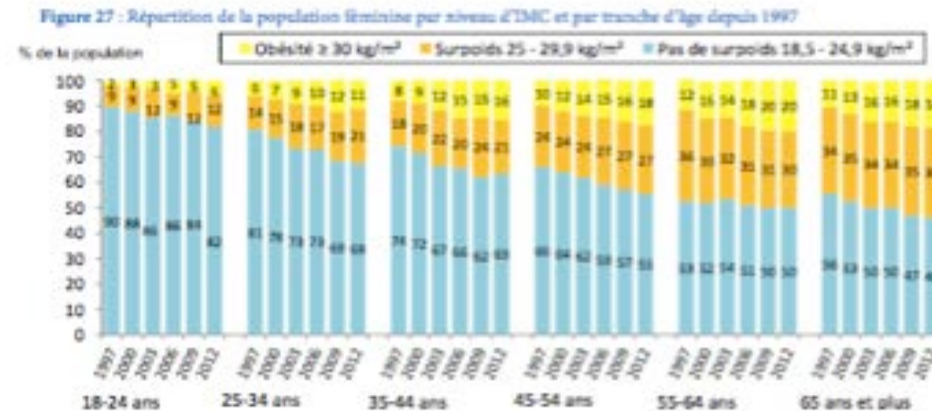
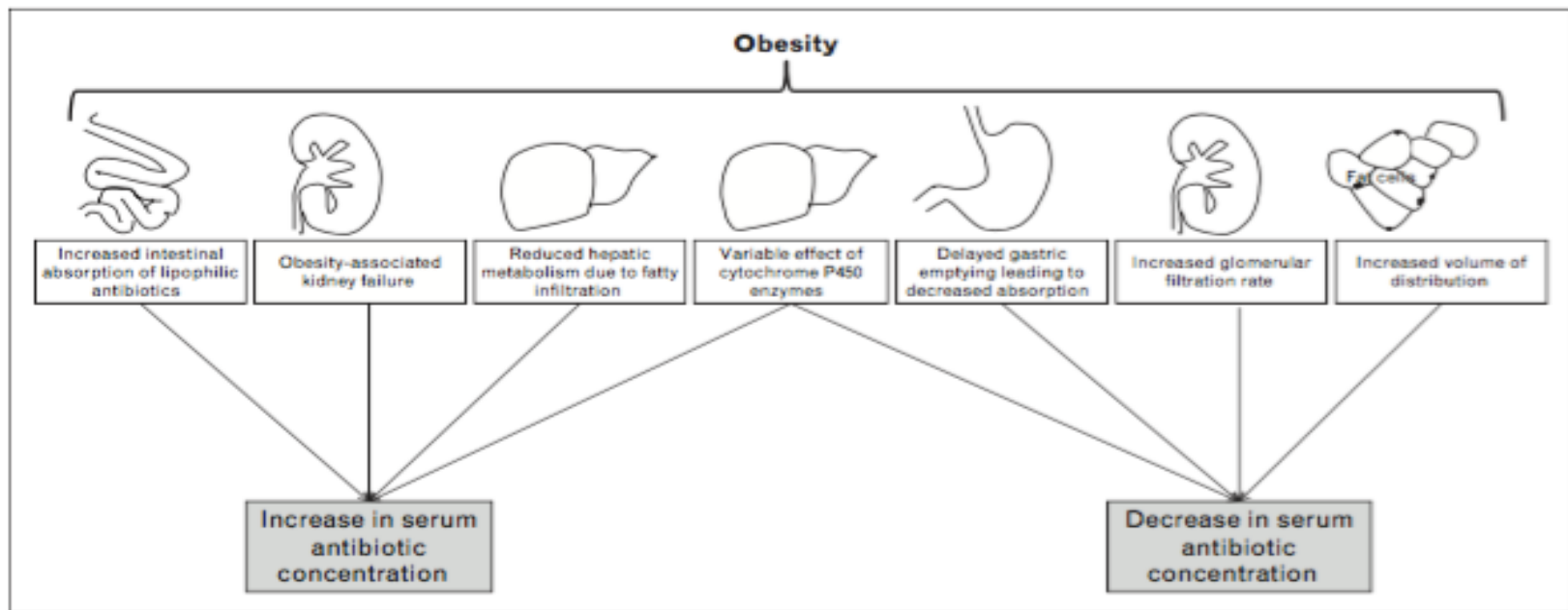


Figure 27 : Répartition de la population féminine par niveau d'IMC et par tranche d'âge depuis 1997

OBÉSITÉ & ANTIBIOTHÉRAPIE

- **Modifications physiologiques**

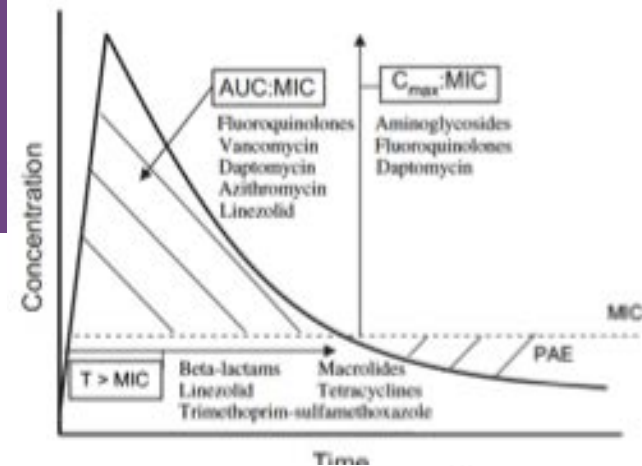
- PK PD : \uparrow Vd, \uparrow clairance, métabolisme hépatique (CYP) ...
- Mais nb variables : selon ATB (lipo-hydrophilie, fixation prot...), co morbidités (stéatose, fonction rénale ...)



OBÉSITÉ & ANTIBIOTHÉRAPIE

$$ABW = IBW + [(C) \times (TBW - IBW)]$$

C = correction factor, for hydrophilic drugs (0.37–0.58), average 0.4



	Hydrophilic antibiotics	Lipophilic antibiotics
Pharmacokinetics	<ul style="list-style-type: none"> • Generally have low volume of distribution. • Are primarily cleared in kidneys. • Have lower intracellular and tissue penetration. 	<ul style="list-style-type: none"> • Generally have high volume of distribution. • Are primarily cleared in the liver. • Have higher intracellular and tissue penetration.
Changes in obesity	<ul style="list-style-type: none"> • Obesity has little effect of the antibiotic volume of distribution. • Renal clearance is generally increased in obesity unless renal impairment is present. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesity increases the antibiotic volume of distribution. • Obesity have variable effects on hepatic clearance.
Dosing in obesity	Ideal or adjusted body weight is generally used for dosing ^a .	Total body weight is generally recommended for dosing ^a .
Examples of antibiotics	β-lactams (penicillins, cephalosporins, carbapenems) Aminoglycosides Vancomycin Colistin	Fluoroquinolones Macrolides Tigecycline

OBÉSITÉ & ANTIBIOTHÉRAPIE

• Données actuelles

– Modèles PK, dosages pharmacologiques

- Blouin et al. AAC 1982, Allard et al. Clin Pharmacol Ther 1993, Ducharme et al. Ther Drug Monit 1994, Traynor et al. AAC 1995, Bauer et al. Eur J Clin Pharmacol 1998 ...

– Revues / adaptation des posologies au poids

- Wurtz et al. CID 1997, Bearden et al. Clin Pharmacokinetic 2000, Falagas ME et al. Lancet 2010, Janson B et al. Curr Opin Infect Dis 2012, Polso et al. J Clin Pharmacy Therapeutics 2014, Tucker CE et al. Clin Obes 2014, Al-Dorzi et al. Curr Opin Infect Dis 2014 ...
- F. Lemaître, La Lettre de l'Infectiologie, Tome XXVI, n° 4, juillet-août 2011

– Recommandations

- SFAR 2010
- OMEDIT Centre 2014
 - NHS UK Medicines Information (<http://www.evidence.nhs.uk>)



MISE AU POINT

Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids

Dosage of antibiotics in overweight patients

F. Lemaître*, M. Antignac*, C. Fernandez*, R. Farinotti*

La prescription des antibiotiques fait appel à un certain nombre de connaissances issues de spécialités différentes dont l'infectiologie, la bactériologie et la pharmacocinétique. Cette dernière spécialisée s'intéresse à l'optimisation de la posologie des antibiotiques chez les patients appartenant à des populations particulières : insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, femmes enceintes, brûlés, etc. Les patients en surpoids en sont un autre exemple notable. En effet, chez ces derniers, les modifications physiologiques influençant la pharmacocinétique des antibiotiques sont nombreuses. Les variations du débit de perfusion des organes, les modifications hémodynamiques du flux ainsi qu'il en résulte entraînent des variations du volume de distribution (Vd), de la clairance d'élimination, de la fixation tissulaire, etc. L'ensemble de ces variations rend extrêmement difficile la prédiction de la posologie qui permettra d'obtenir la concentration efficace de l'antibiotique adapté au site de

l'infection. Les bases de données sur le médicament ne sont pas très utiles et, heureusement pour les anesthésistes et la soins critiques, la littérature scientifique est peu abondante. Pourtant, l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population générale rend encore plus aigu ce problème. L'objectif de cet article est donc de faire le point sur les données actuelles de la littérature permettant d'adapter la posologie des antibiotiques chez les patients en surpoids.

Surpoids : définition et modifications pharmacocinétiques

Marqueurs du surpoids et de l'obésité

La définition de "surpoids" n'est pas universelle, et il existe un certain nombre de marqueurs utilisés afin de statuer sur l'appartenance d'un patient aux groupes "surpoids" ou "obésité" (1). Il est possible de déterminer de manière directe la masse grasse d'un patient, et donc d'en déduire la quantité de muscle "gras", mais cette détermination directe fait appel à des techniques complexes et coûteuses qui ne sont pas disponibles dans la majorité des centres hospitaliers et donc, à plus forte raison, en cabinet de ville (hydrodensitométrie, DEXA [Dual Energy X-ray Absorptiometry], etc.). Chez pour quoi des méthodes de détermination indirectes de la composition en graisse de l'organisme ont été mises au point. En plus du poids total (Total Body Weight [TBW]), les principales formules utilisées en pratique clinique et dans les études pharmacocinétiques sont

*Service de pharmacie, grand centre de soins, hôpital, Nancy

Tableaux 1. Principales formules d'estimation du poids et de la surface corporelle utilisées en pratique clinique et en pharmacocinétique (2).

Variable	Formule
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m ²)	IMC = TBW/ha ² (m ²)
Surface corporelle (SC) (m ²)	SCA = TBW ^{0.725} × 720 ^{0.725} × 0,725
IMC idéal (IMC _{idéal}) (kg)	IMC _{idéal} = 22 × ha ² (m ²) (22,5-24 - IMC _{idéal} = 24 - 26 hommes et 21,5-23 femmes)
Masse grasse (MG) (kg)	MG = 1,7 × TBW - 0,213 × IMC (homme) MG = 1,57 × TBW - 0,218 × IMC (femme)
Masse normale poids (MNP) (kg)	MNP = 1,57 × TBW - 0,213 × IMC × 100 - 10,5 (homme) MNP = 1,25 × TBW - 0,202 × IMC × 100 - 12,6 (femme)

IMC : Total Body Weight, poids total du patient (kg).

GÉNÉRALITÉS

- L'**obésité** se définit comme un excès de masse adipeuse ou masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé. L'excès de poids entraîne un risque accru de maladies métaboliques (diabète), cardiaques, respiratoires, articulaires et de cancer.
- L'**Indice de masse corporelle (IMC)** permet une estimation de l'importance de la masse grasse.

$$\text{IMC (ou BMI)} = \text{Poids (en kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (en m)}$$

- Classification de l'obésité et du surpoids en fonction de l'IMC :

Classification	IMC (en kg/m ²)
Maigreur	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité modérée	30-34,9
Obésité sévère	35-39,9
Obésité massive	≥ 40

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

- Le patient obèse se caractérise par une **augmentation de sa masse grasse** et une **augmentation du débit cardiaque**. Ces modifications retentissent sur la **pharmacocinétique** des traitements entraînant :
 - des sous dosages si utilisation des traitements aux doses habituelles,
 - des surdosages si utilisation du poids réel lors d'une prescription en mg/kg ou lors de l'utilisation de médicaments à marge thérapeutique étroite.

COMMENT ÉVALUER LE POIDS

- Poids réel mesuré**

- Poids idéal**

- Homme → $49,9 + 0,89(\text{taille en cm} - 152,4)$
- Femme → $45,4 + 0,89(\text{taille en cm} - 152,4)$

Tient compte du sexe et de la taille mais pas de la composition corporelle

- Poids ajusté**

- Poids idéal + $F_c \cdot (\text{poids réel mesuré} - \text{poids idéal})$

Tient compte du sexe, de la taille et du poids en « enlevant » la masse

*F_c facteur de correction variable en fonction de l'antibiotique

ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'OBÈSE

- β lactamines** → poids ajusté = poids idéal + 0,3(poids réel mesuré – poids idéal)

Attention : il faut adapter à chaque molécule :

Amoxicilline/Oxacilline	A adapter en fonction des valeurs de CMI Fractionner les doses totales importantes
Pipéracilline-tazobactam	Augmenter les posologies jusqu'à 20-24 g/24 h
Céphalosporines	Augmentation des posologies (ceftriaxone/ céfotaxime) Attention en prophylaxie : répéter les injections toutes les 3 heures (céfazoline 2 g/3 h ; céfamandole 2 g/3 h)
Pénem	ertapénem : dépend de la CMI du germe méropénem : privilégier la posologie la plus forte 2 g/8 h
Aztréonam	Posologie maximale 2 g/8 h

- Aminosides** → poids ajusté = poids idéal + 0,4(poids réel mesuré – poids idéal)

Le suivi des pics et des résiduelles permettra de corriger les injections suivantes.

- Vancomycine**

→ Calcul de la dose de charge (15-20 mg/kg) → poids réel

→ Calcul de la dose d'entretien (20 mg/kg/j) → poids ajusté

= poids idéal + 0,4(poids réel mesuré – poids idéal)

Le suivi des taux permettra de corriger les injections suivantes.

- Fluoroquinolones** → poids ajusté = poids idéal + 0,45(poids réel mesuré – poids idéal)

- ciprofloxacine : Posologies variables en fonction de la localisation de l'infection
Dosage possible
Augmentation de la dose totale : IV : jusqu'à 800 mg/12 h

- lévofloxacine : Ne pas dépasser 750 mg/j

- Daptomycine** → poids réel

- 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

- Sulfamides**
 - Macrolides**
 - Anti-tuberculeux**
- } → poids idéal

BIBLIOGRAPHIE

- Site UKMI : <http://www.ukmi.nhs.uk/> → Medicines Q&A : Antibiotic dosing in obesity (10/01/2014)

QUESTIONNAIRE

- Enquête anonyme en ligne
- Membres de SPILF et SNFMI
 - Lien sur site des sociétés savantes et par mail
 - Entre septembre 2014 et décembre 2015
- Questionnaire
 - Type établissement, pratiques prescription, utilisation dosages, 3 situations cliniques
 - 1 questionnaire par établissement

ENQUÊTE ANTIBIOTHÉRAPIE PATIENTS OBÈSES

Chers collègues,

Dans notre pratique médicale, nous sommes amenés à prendre en charge de plus en plus souvent des patients obèses (IMC > 30), y compris pour des pathologies infectieuses. Or, très peu de recommandations sont actuellement disponibles pour l'adaptation des posologies des antibiotiques chez des patients obèses, à l'instar des traitements prophylactiques péri-chirurgicaux. Pour certains antibiotiques à administration parentérale (ex.: aminosides, vancomycine) ainsi que pour certaines indications (ex.: méningites, endocardites), les posologies sont calculées sur la base du poids mais le poids de référence (poids réel, poids idéal, poids idéal ajusté) n'est pas codifié.

Nous proposons une enquête pour mieux connaître les pratiques médicales dans l'antibiothérapie des sujets obèses, sans recourir à un recensement précis des données de vos patients. Le résultat de cette enquête ne pourra pas déboucher sur des recommandations mais alimenter une réflexion sur ce sujet actuellement peu exploré. Ces résultats seront communiqués à l'occasion d'un des prochains congrès de la SNFMI.

Merci pour votre collaboration !

Dr. Audrey Therby (Infectiologie)
Mail: atherby@ch-versailles.fr

Dr. Roderich Meckenstock (Médecine Interne)
rmeckenstock@ch-versailles.fr

Centre Hospitalier de Versailles
Service de Médecine Interne et de Maladies Infectieuses
177, Rue de Versailles, 78150 Le Chesnay
Tél. Secrétariat: 01 39 63 88 56

Quel est votre statut ?

- PUJPH / MCU
 PH
 Assistant
 Autre :

Quel est le type de votre établissement ?

- CHU
 CHG
 Privé
 Autre :

Nombre de lits MCO

- < 200
 200 - 400
 400 - 600

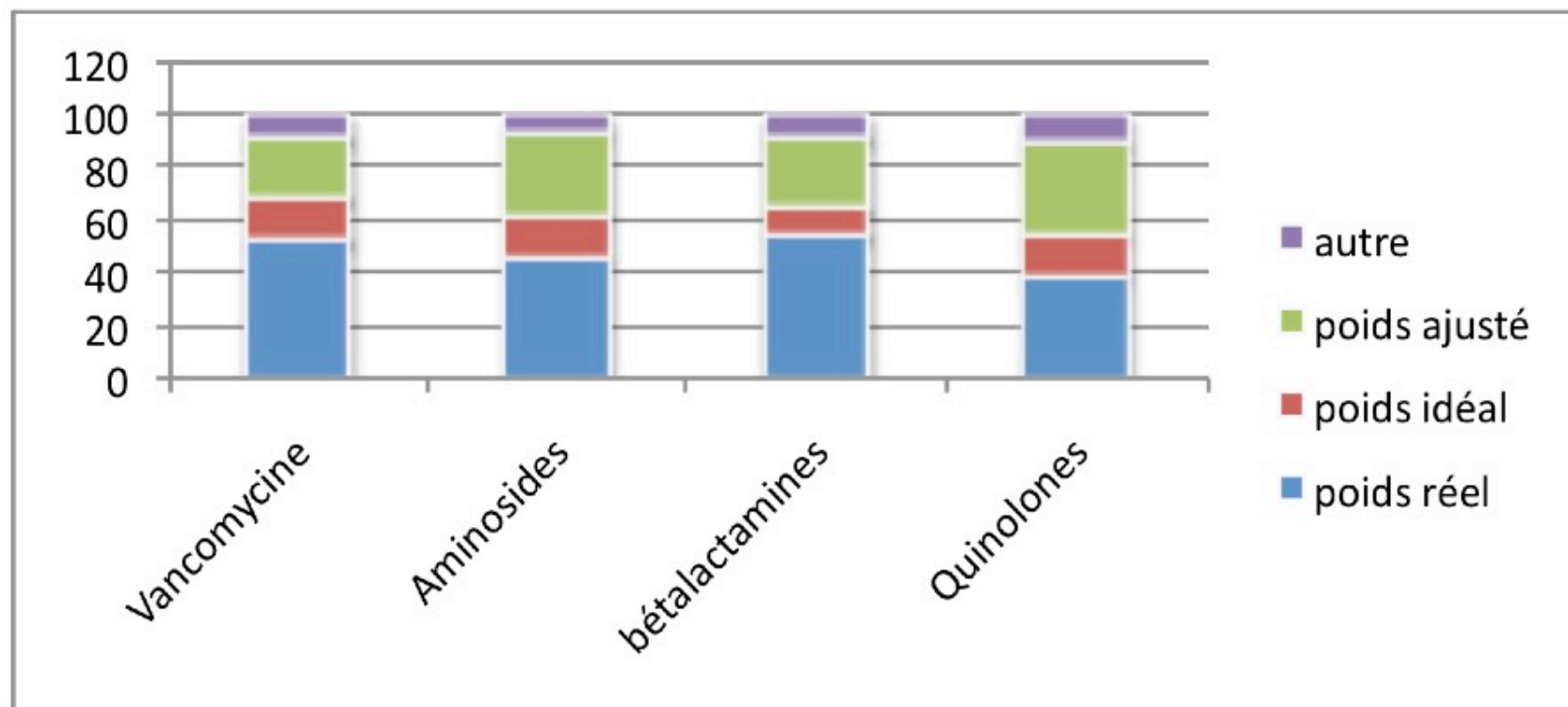
RÉSULTATS

- **Etablissements :**
 - 117 questionnaires
 - 58 CHU, 46 CHG, 5 établissements privés, 8 autres
 - 77% avec > 400 lits MCO
 - 68% activité chirurgie bariatrique
 - 90% disposent d'un référent antibiotique (ATB), dont 91% sont des infectiologues
 - Consommation ATB moyenne : 534 DDJ/1000 JH

RÉSULTATS

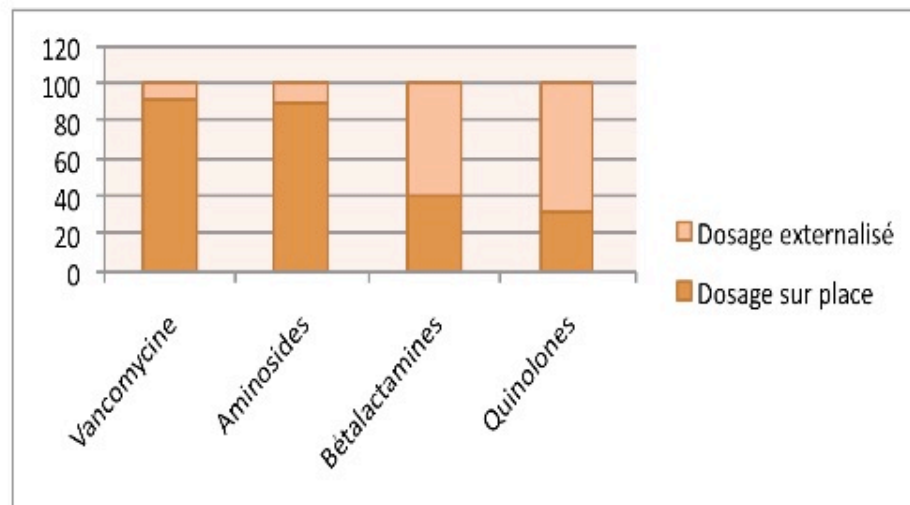
- **Prescripteurs :**
 - Services de Médecine interne et/ou Maladies Infectieuses
 - 66% PH, 20% PU-MCU, 8% assistants, 6% autres
 - 42% sollicitent (toujours/parfois) le référent en cas d'IMC >30
- **Modification de l'antibiothérapie si IMC >30 (ou >40)**
 - Molécule : 33% (48%)
 - Posologie : 93% (90%)
 - Durée de traitement : 4,5% (2,6%)

CHOIX DE LA POSOLOGIE



DOSAGES

- **Variet selon les molécules :**
 - Vancomycine et aminosides : 94% et 72%
 - Le plus souvent en systématique
 - Beta lactamines et quinolones : 58% et 32%
 - Surtout pour insuffisance rénale / hépatique ou effets secondaires
- **Résultats :**
 - Vancomycine et aminosides :
 - En < 24h dans 82% cas
 - Autres molécules :
 - > 2 jours dans 2/3 cas

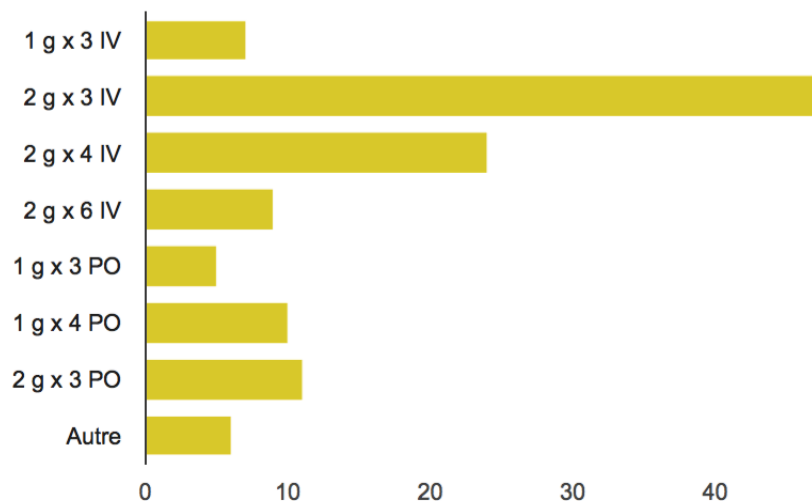


SITUATIONS CLINIQUES

Cas n° 1

Un homme pesant 120 KG pour 1,75 m (IMC = 39) est hospitalisé pour érysipèle streptococcique du membre inférieur, sans signes de gravité. Vous prescrivez de l'amoxicilline à la posologie de :

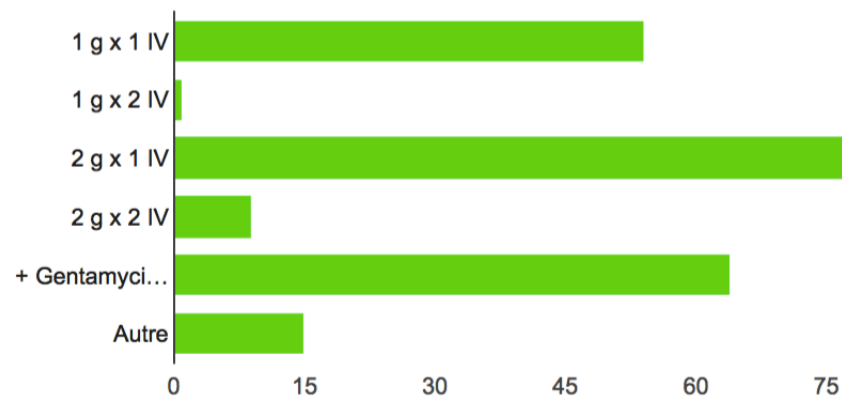
Exemple pratique N° 1:



Cas n° 2

Une femme pesant 105 kg pour 1,60 m (IMC = 41) est hospitalisée pour pyélonéphrite obstructive avec sepsis sévère. Elle reçoit ceftriaxone à la posologie de:

Exemple N° 2

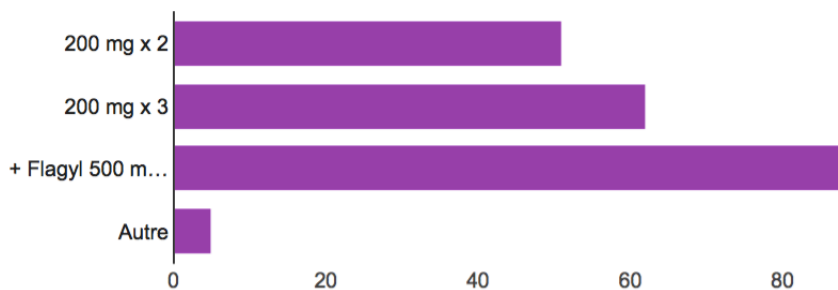


SITUATIONS CLINIQUES

Cas n° 3

Un homme pesant 120 KG pour 1,75 m (IMC = 39) est hospitalisé pour une sigmoïdite diverticulaire non chirurgicale. Du fait d'une authentique allergie aux betalactamines il reçoit de l'ofloxacine à la dose de :

Exemple N° 3



DISCUSSION

- **Adaptation des prescriptions à l'IMC**
 - Modification de posologie dans 90% cas
 - Choix de molécule pour 1/3 à 1/2 prescripteurs
 - Durée de traitement peu modifiée
- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique**
 - Systématique pour Vancomycine et aminosides (sur place)
 - En cas d'insuffisance rénale/hépatique ou intolérance pour betalactamines et quinolones (délai ++)
- **58% ne font pas appel au référent / patients obèses**

DISCUSSION

- **Prescripteurs « sensibilisés »**
 - Mais grande hétérogénéité des pratiques
 - Manque de recommandations cliniques
- **Population de patients « sous-traitée »**
 - 1014 patients /225 obèses, 12 hôp. NHS 2011: 36% « ATB compliquée » /19% poids N ou surpoids ($p=0,02$, OR= 2,01) (Charani et al. JAC 2015)
 - 70 patients obèses, Chir. Bariatrique /Orthop. septique Béclère 2012 : 135 prescriptions ATB, seuls 6/21 aminosides /poids corrigé et 1/5 Vanco /poids idéal, 3 STP (dont 2 Vanco) (Serrano et al. MMI 2013)
 - Cohorte multicentrique 1996-2008, 28 réa, 850 patients obèses en choc septique. Pas différence dose totale ATB, sous-dosages (dose/kg) après ajustement/clairance. Pas impact /mortalité (Arabi et al. Crit Care 2013)

CONCLUSION

- **Situation pandémique émergente** (sexe, groupes d'âge)
- **Facteur de risque infectieux et pronostique**
 - Facteurs mécaniques, pharmacologiques, dysimmunitaires, comorbidités ...
 - Situation clinique souvent complexe
- **Grande diversité des pratiques**
 - ↪ manque de recommandations cliniques
- **Nécessité études pharmacologiques et cliniques, en sous-groupes** (poids extrêmes, pédiatrie)

Merci de votre attention !

L'OBÉSITÉ A DOUBLÉ DANS LE MONDE EN PRÈS DE 30 ANS ... MAIS LES FRANÇAIS GARDENT LA LIGNE.

