



# Antibiotiques et obésité

Dr Florian Lemaitre

Service Pharmacologie – Pr Bellissant  
CHU Rennes – Université Rennes 1

# Avez-vous déjà traité un patient par...

Vancomycine 4800mg/j?

Amikacine 2400mg/j?

Rifampicine 1600mg x 2/j?

Posologie RCP pour un patient de 160kg

30mg/kg

15mg/kg

20mg/kg

# Rationnel

- **↑ Prévalence obésité (33% US, 14% France)**
- **Sensibilisation médecins traitement patients en surpoids**
- **Sous-population non incluse dans les essais cliniques**
- **Adaptation posologie antibiotiques : associée amélioration pronostic<sup>1</sup>**
- **Modifications de pharmacocinétique des ATB : ADME**
- **Difficulté de cette adaptation de posologie+++**

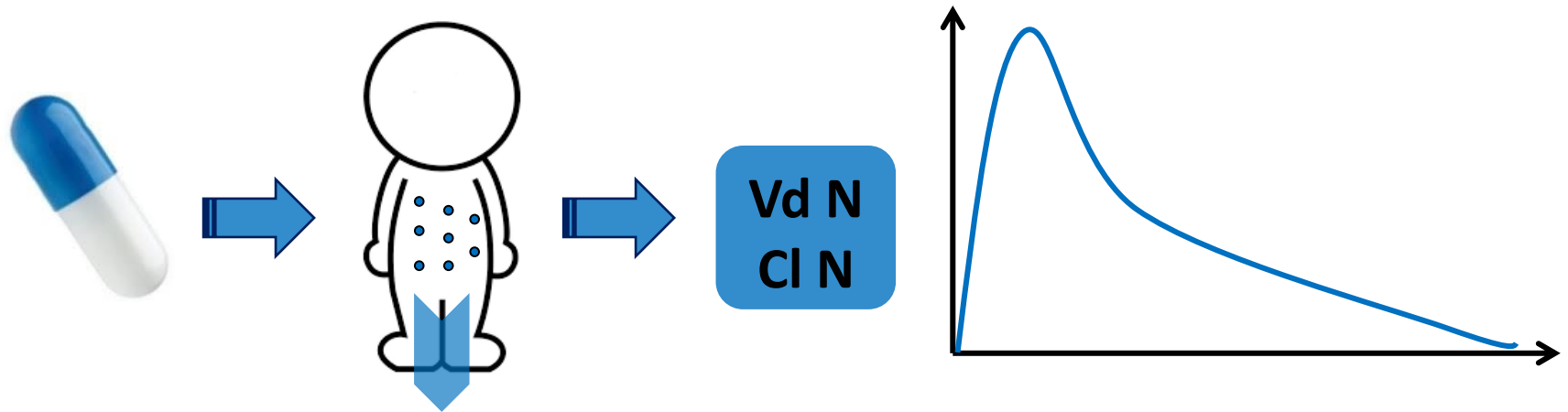
# Modifications pharmacocinétiques chez le patient obèse

- **A : Résorption molécules administrées per os peu modifiée<sup>1,2,3</sup>**
- **D : Augmentation du débit et du volume cardiaque ( $\uparrow V_d$ ,  $\uparrow Cl$ )<sup>4,5</sup>**
- **D : Modification de la fixation protéique<sup>4</sup>**
  - Augmentation  $\alpha$ 1- glycoprotéine (augmente fixation,  $\downarrow V_d$ )
  - Augmentation Lipoprotéines, Triglycérides, Cholesterol, Ag libres ( $\text{inh}^\circ$  fixation,  $\uparrow V_d$ )
- **M : Modifications histopathologiques hépatiques :  $\uparrow$ réactions Phase II)<sup>4</sup>**
- **E : Augmentation clairance créatinine ( $\uparrow$ nb néphrons et débit sanguin)<sup>4,6</sup>**

**Prédictions  $V_d$  et  $Cl$  difficiles...**

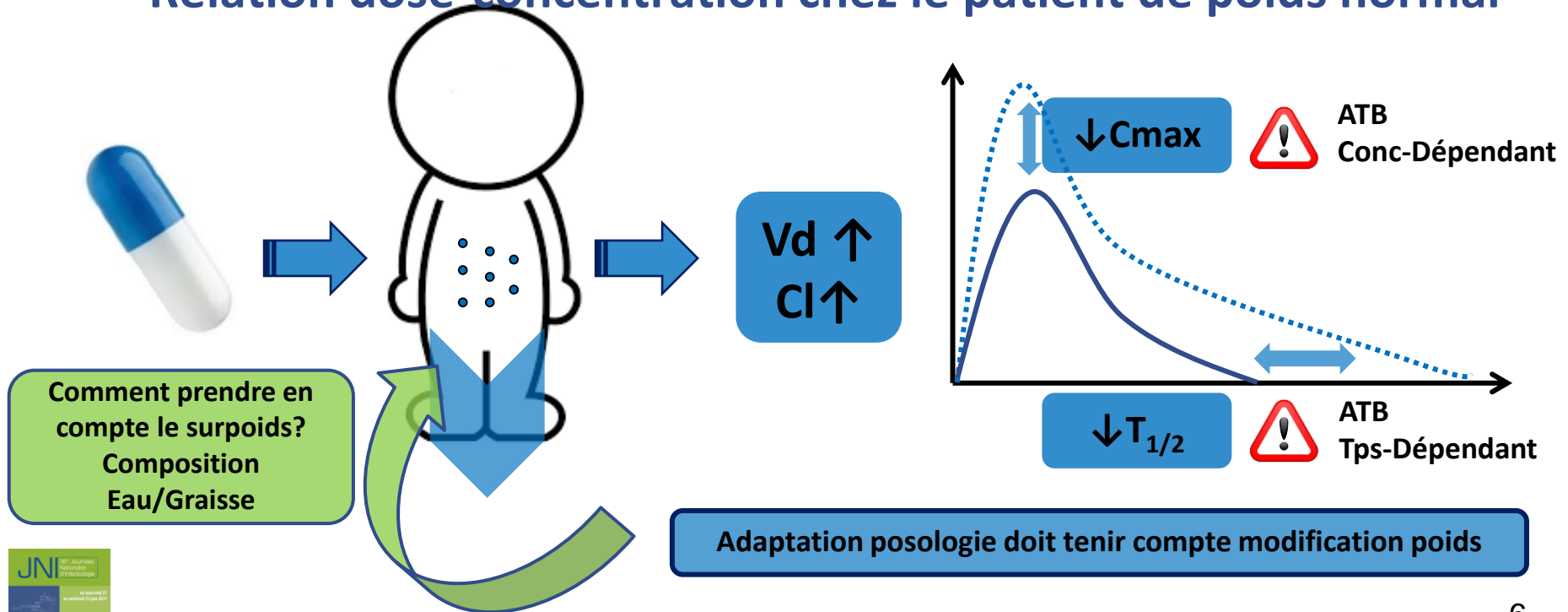
# Le risque principal : une $\uparrow V_d$ et $\uparrow Cl$

- Relation dose-concentration chez le patient de poids normal



# Le risque principal : une $\uparrow$ $V_d$ et $\uparrow$ $Cl$

- Relation dose-concentration chez le patient de poids normal



# Comment adapter la dose en fonction du surpoids ?

## • Propriétés physico-chimiques des antibiotiques

### Hydrophilic antibiotics

- Beta-lactams
  - Penicillins
  - Cephalosporins
  - Carbapenems
  - Monobactams
- Glycopeptides
- Aminoglycosides

- Limited volume of distribution
- Inability of passively diffusing through plasmatic membrane of eukariotic cells
- Inactivity against intracellular pathogens
- Renal elimination as unchanged drug

Utilisation du poids idéal (IBW)

### Lipophilic antibiotics

- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Chloramphenicol
- Rifampin
- Linezolid

- Large volume of distribution
- Freely diffuse through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated often by hepatic metabolism

Utilisation du poids total (TBW)

Approche valable pour la  
Dose initiale  
Impact majeur du Vd

Dose entretien  
Impact du Vd et de la Cl  
Influence Etat fonctions  
excrétion patient

# En pratique ?

- **Patient masculin de 160 kg pour 180 cm**
  - Poids total (TBW) : 160 kg
  - Poids idéal (IBW) :  $IBW = 50^{\S} + 2,3 \times [(Taille / 2,54) - 60]$
  - $\S$  : 45,5 pour les femmes
  - $IBW = 50 + 2,3 \times [(180/2,54)-60] = 75 \text{ kg}$
  - Poids maigre (LBW) :
    - Hommes :  $(9270 \times TBW) / (6680 + 216 \times IMC)$  *soit 85,5 kg ici*
    - Femme :  $(9270 \times TBW) / (8780 + 244 \times IMC)$



# Aminosides

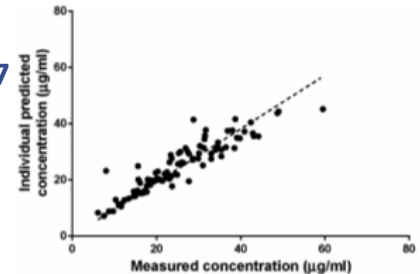
- Classe thérapeutique avec + fort niveau preuve
- Poids adapté (ABW) =  $IBW + 0,20 \text{ à } 0,58 \times (TBW - IBW)$ <sup>1</sup>
- 1708 patients genta et tobra :  $IBW + 0,43 (TBW - IBW)$ <sup>2</sup>
- 1576 patients LBW pourrait être meilleur pour prédire le  $V_d$ <sup>3</sup>
- CKD-EPI formule la mieux corrélée à Clairance des aminosides<sup>3</sup>

**Poids à prendre en compte :  $ABW = IBW + 0,40 \times (TBW - IBW)$  puis adaptation par STP**

**Exemple : Patient 160kg 180cm :  $ABW = 75 + 0,4 \times (160 - 75) = 109 \text{ kg}$   
Pour une posologie de 3 mg/kg :  $109 \times 3 = \underline{327 \text{ mg/j}}$  vs 480 mg/j en TBW**

# Glycopeptides

- Vancomycine : Vd et Cl corrélées avec TBW<sup>1,2,3</sup>
- Recommandations : TBW avec dose max 2g/administration<sup>4,5</sup>
- Etude rétrospective (n=334) : 25-30 mg/kg/j obésité → Cmin 15-20 µg/mL (20-25 mg/kg/j obésité morbide)<sup>6</sup>
- Etude multicentrique (n=254) : Patients surpoids sous-dosés<sup>7</sup>
  - 73% patients obèses recevaient posologie ≤ 20 mg/kg/j
  - 99% patients surpoids + obèses recevaient posologie ≤ 30 mg/kg/j



**Poids à prendre en compte : TBW puis adaptation par STP**

**Exemple : Patient 160kg 180cm : 160 x 15 = dose de charge de 2400 mg (en 145mn)**

**Puis 160 x 30 = 4800 mg/j**

# Bétalactamines

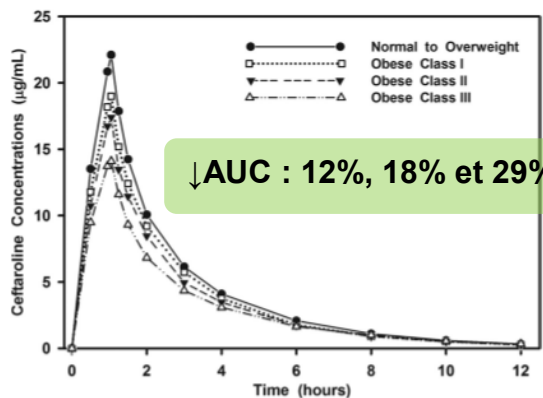
- Littérature peu diserte!
- Antibiotiques hydrophiles : répartition eau corporelle
- Tissus adipeux : constitués env. 30% eau<sup>1</sup>
- $ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$
- Prudence chez l'insuffisant rénal! Adaptation de posologie par STP+++
- Pipéracilline : 4,5 g x 3/j perfusion 4h pour couvrir les CMI les + élevées<sup>2</sup>

Poids à prendre en compte :  $ABW = IBW + 0,30 \times (TBW - IBW)$  puis adaptation par STP

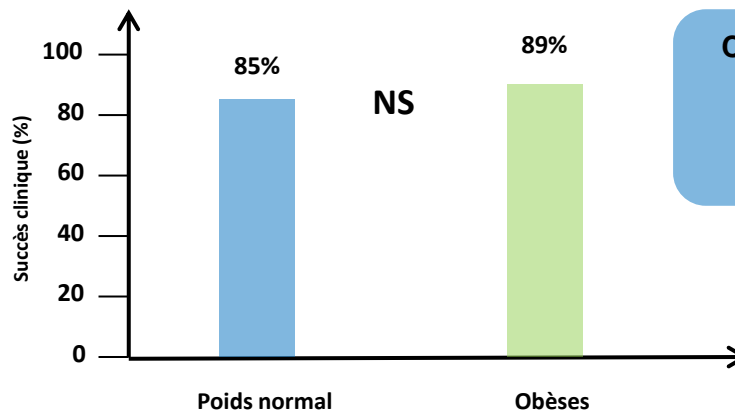
Exemple : Patient 160kg 180cm :  $ABW = 75 + 0,3 \times (160 - 75) = 100$  kg  
Pour une posologie de 100 mg/kg/j cloxacilline :  $100 \times 100 = \underline{10 \text{ g/j}}$  vs 16 g/j en TBW

# Céphalosporines

- Principalement données issues études prophylaxie
- Obésité risque indépendant ISO même en présence prophylaxie
- Prophylaxie cefazoline 2g ↓ taux d'ISO de 16,5 à 5,6% probablement encore insuffisant si obésité morbide<sup>1,2</sup>



Justo et al., Antimicrob Agent Chemother 2015



Ceftaroline 600 mg x 2/j  
Cellulites 63%  
Poids normal (n=261)  
Obèses (n=690)  
Morbide 40%

# Fluoroquinolones

- Niveau de preuve mal établi
- Ciprofloxacin : répartition partielle dans la graisse : ↑ posologie
  - $IBW + 0,45 (TBW-ABW)^1$
  - Mais formulation en dose fixe...
- Moxifloxacin :  $V_d$  corrélé IBW, pas modif. posologie
- Levofloxacin : PK dépendante de la fonction rénale, pas modif. posologie

Poids à prendre en compte : Cipro :  $ABW = IBW + 0,45 \times (TBW-IBW)$

Exemple : Patient 160kg 180cm :  $ABW = 75 + 0,45 \times (160-75) = 113 \text{ kg}$   
Pour une posologie de 20 mg/kg/j Cipro :  $113 \times 20 = \underline{2260 \text{ mg/j}}$  soit  $750 \text{ mg} \times 3/j$   
*vs 1000 mg x 3/j en TBW*

# Autres antibiotiques

- Petites séries et cas cliniques
- Daptomycine : 13 patients obèses appariés : Vd ↑ de 25% à 54% selon classe d'obésité (TBW avec surveillance CPK)<sup>1</sup>
- Linézolide : PK chez volontaires (n=7) : Posologie habituelle suffisante jusqu'à 150 kg<sup>2</sup> mais données contradictoires avec sous-exposition de près de 60% chez patient obèse (n=5)<sup>3</sup>

# Conclusion

- **Utilisation ATB chez le patient en surpoids fréquente**
- **Adaptation posologie complexe**
- **Adaptation selon formules si disponibles**
- **IBW : ATB Hydrophiles ; TBW : ATB lipophiles**
- **Suivi thérapeutique pharmacologique pour tout le monde !**