

# Bon usage antibiotique chez le sujet âgé

## Outils d'adaptation des doses : important ou pas ?

Sylvain Goutelle

Pharmacie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon  
Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie et UMR CNRS 5558  
[sylvain.goutelle@chu-lyon.fr](mailto:sylvain.goutelle@chu-lyon.fr)

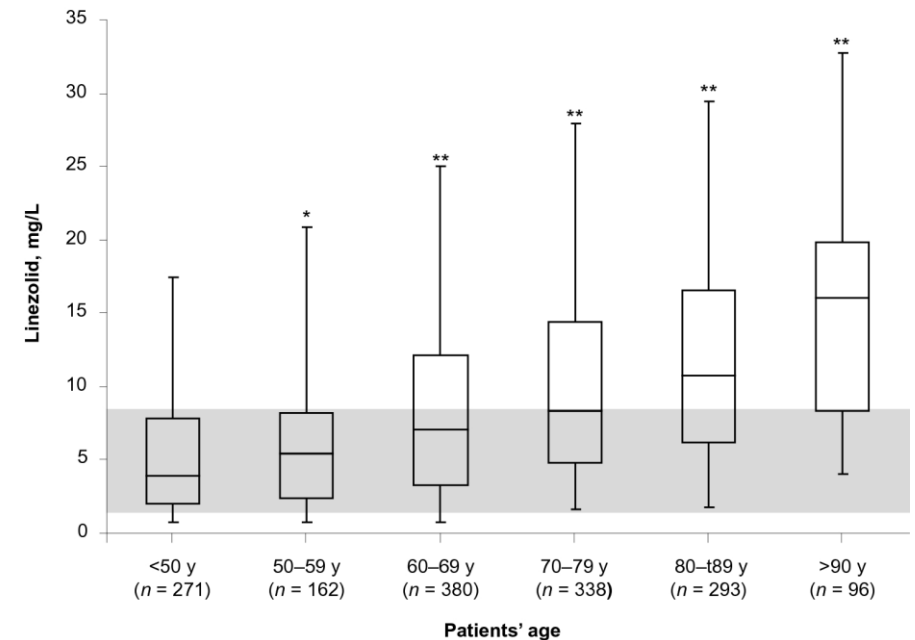
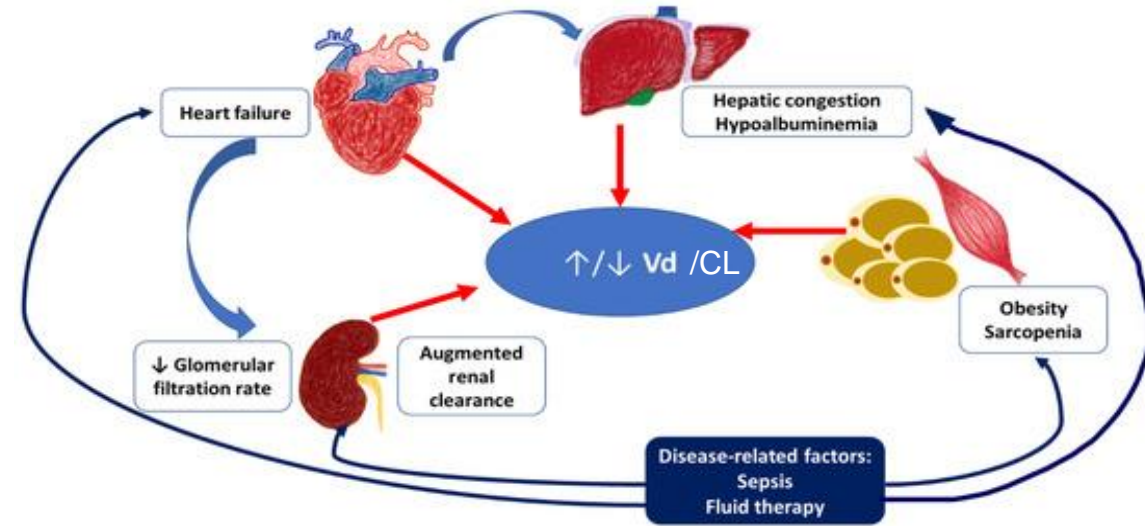
## Liens d'intérêt : Sylvain Goutelle

- Symposium et colloques : MSD, Pfizer, Correvio, Advanz
- Board : Menarini, Shionogi, Advanz
- Pas de rémunération personnelle
- Membre du CA-SFM
- Co-concepteur de ddi-predictor

# Adapter les posologies d'antibiotiques en gériatrie : une nécessité

3

- **Polypathologie**
  - Impact ++ sur l'élimination des médicaments
  - Réduction des clairances rénale et hépatique
  - Risque de **surdosage et de toxicité**
- **Poids extrêmes** : modification distribution et élimination
- **Polymédication** : risque d'interactions médicamenteuses
- **Cumul des facteurs de risque**
- **Ne pas sous-doser non plus !**



# Adapter les posologies en cas d'obésité


- Pas de règle universelle
- Raisonner en **mg/kg est souvent faux** chez l'obèse : risque de surexposition
- L'adaptation posologique dépend de la **corrélacion entre les paramètres PK (CL, Vd) et les mesures de masse corporelle**
  - Corrélation : oui ou non ?
  - Quelle métrique de masse est corrélée : poids total, poids idéal, poids ajusté, BMI ?
  - Corrélation linéaire (rare) ou non-linéaire ?

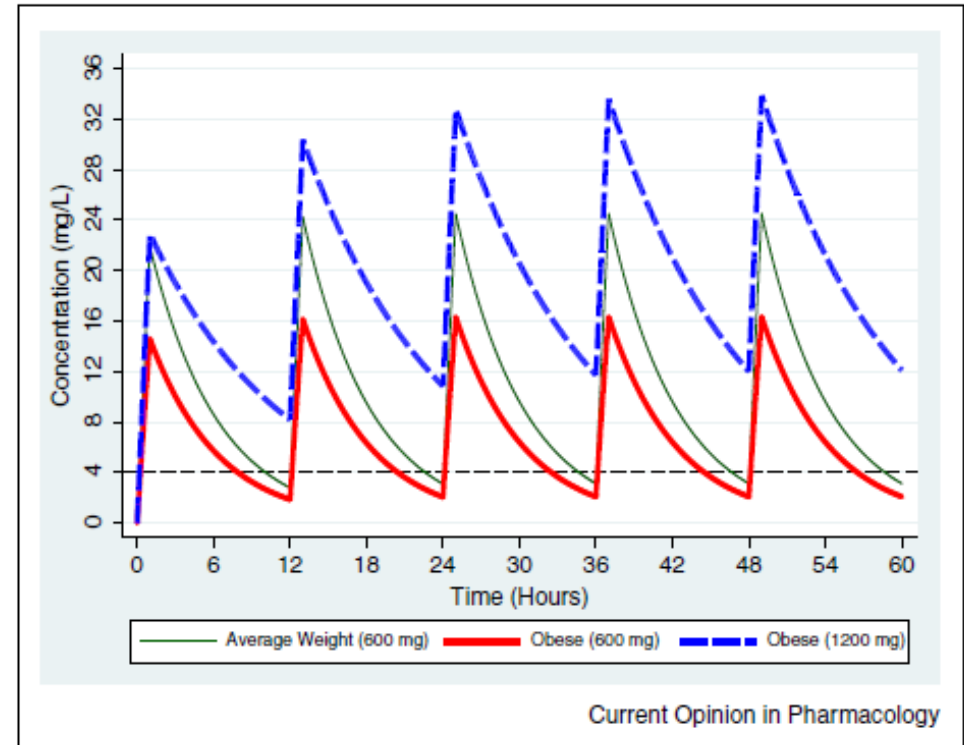
# Adapter les posologies en cas d'obésité

- Pas de relation entre poids et PK
- Ne pas raisonner en mg/kg

[Surgical Infections](#) > [Vol. 20, No. 6](#) > [Review](#)

## Lack of Pharmacokinetic Basis of Weight-Based Dosing and Intra-Operative Re-Dosing with Cefazolin Surgical Prophylaxis in Obese Patients: Implications for Antibiotic Stewardship

Sharon Blum, Cheston B. Cunha, and Burke A. Cunha 



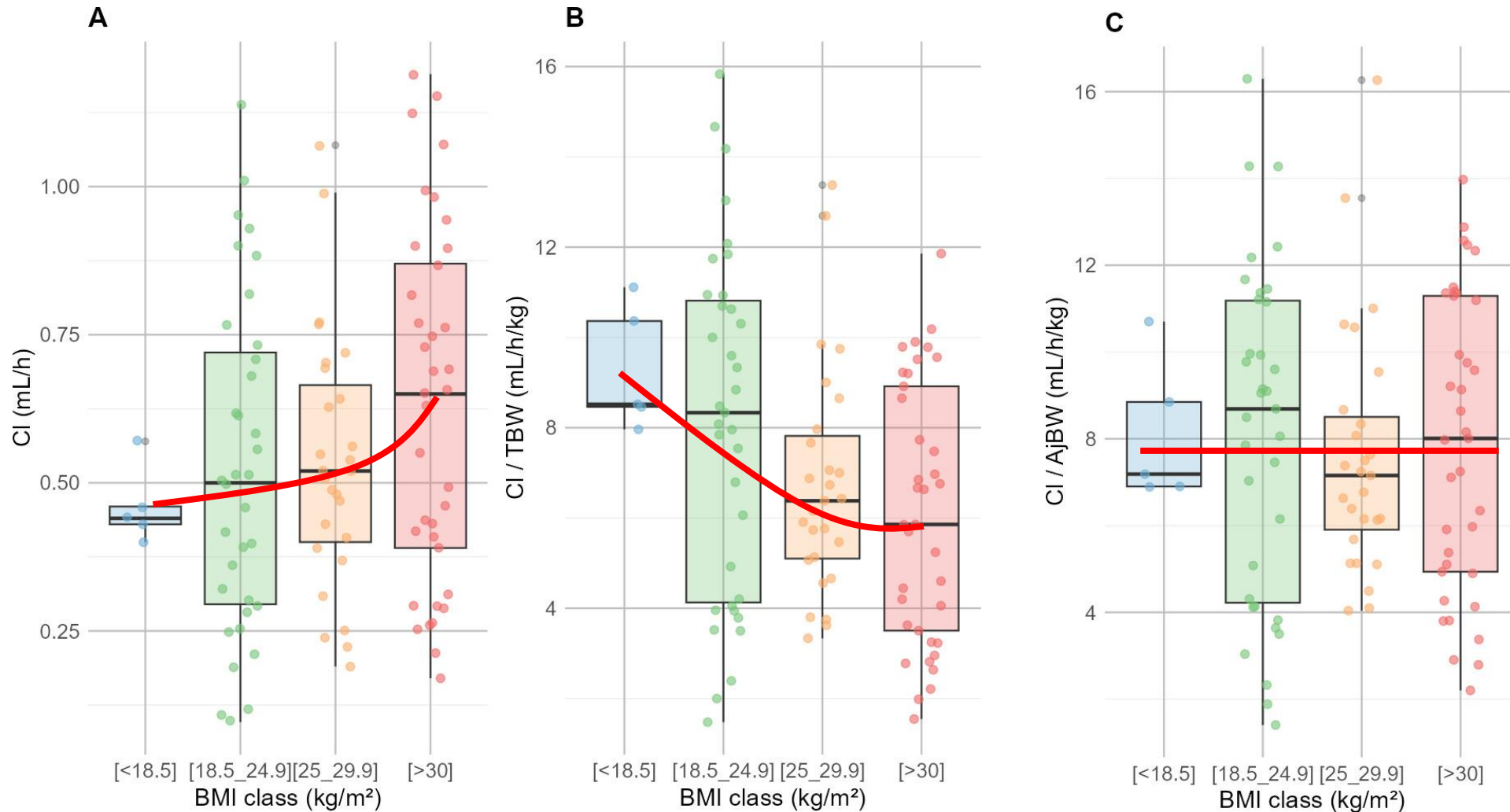
## Relation PK – poids **non-proportionnelle**:

- Risque de surdosage si la dose est calculée en mg/kg de poids total
- Risque de sous-dosage si dose standard

# Adapter les posologies en cas d'obésité

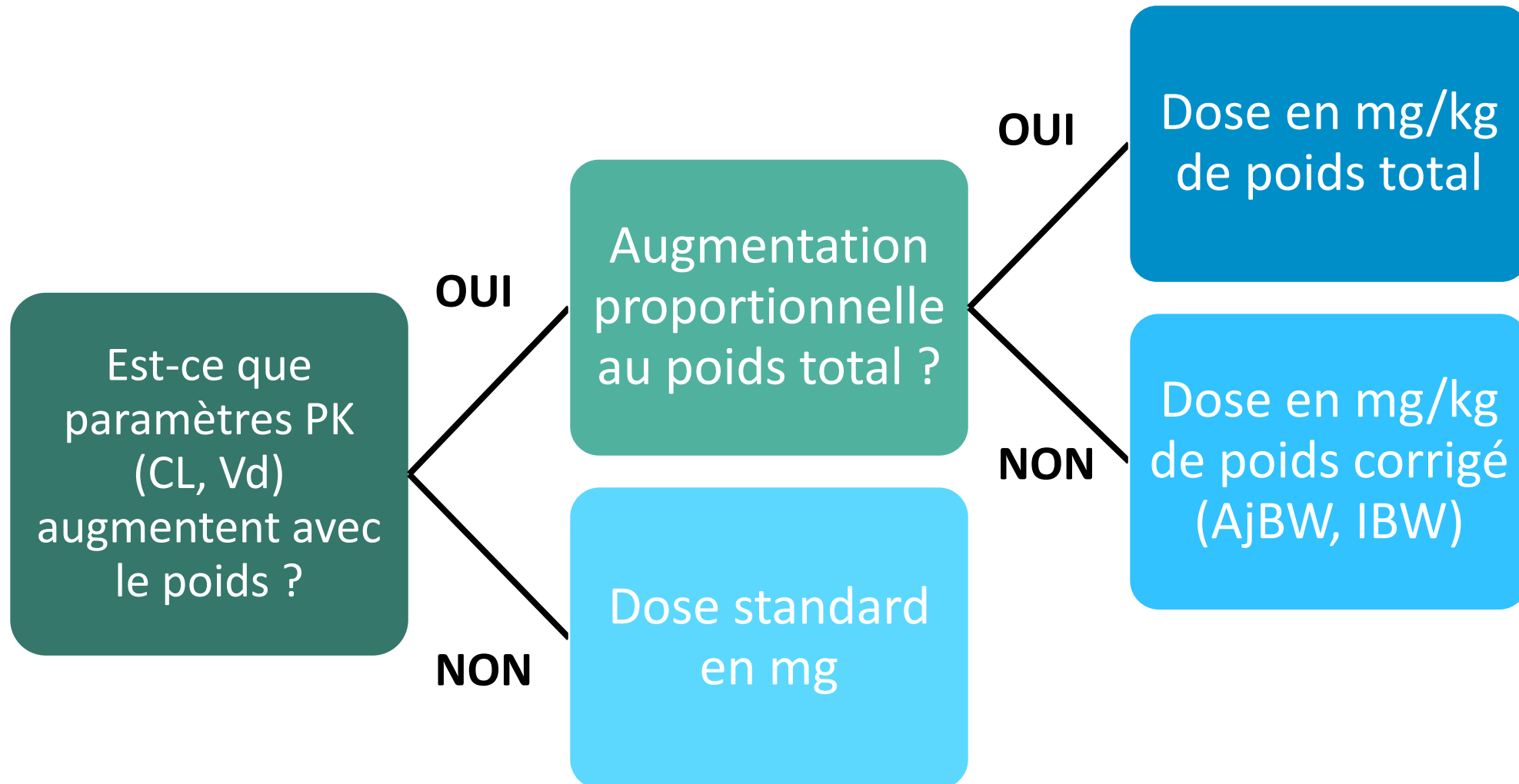
## Risk factors of daptomycin overexposure: a case-control study

Authors: Clotilde Vellat, Romain Garreau , Aurélien Millet, Catherine Piron, Laurent Bourguignon, Sandrine Roux, Tristan Ferry, Sylvain Goutelle  , on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group | [AUTHORS INFO &](#)



# Raisonnement général pour adapter la posologie en cas d'obésité

7



# Outils d'adaptation en cas d'obésité



## Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité



ANTIBIOGARDE®



Abx BMI a été réalisée par ANTIBIOGARDE® avec le soutien scientifique et financier de la SPLF

Sexe

Homme

Poids (en KG)

120

Taille (en cm)

170

Daptomycine

À titre indicatif, la(les) équivalence(s) de Dose(s) usuelle(s) quotidienne(s) standard pour la DCI sélectionnée et pour un(e) patient(e) de BMI normal est (sont) :

- **10-12mg/kg/j**

Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal :

en mg/kg/j

10

en mg/kg/dose

**Recommandation en fonction du BMI de votre patient(e)**

Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.



## Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.

La dose initiale de la Vancomycine doit être adaptée chez ce(cette) patient(e) en fonction de son poids réel (**120 Kg**).  
Les doses sont ensuite adaptées par le monitoring sérique.

Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

**Dose de charge : Vancomycine 3500mg/jour** (perfusion > 1h).

Monitoring des concentrations sériques recommandé.

**Vancomycine** : relation linéaire  
Vd / poids total  
=> Dose de charge en mg/kg

## Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.

Les données actuelles suggèrent de proposer une adaptation des doses selon le poids ajusté. Pour ce(cette) patient(e) le poids ajusté est de : **82.3 Kg**.

Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

**Daptomycine 823mg/jour**.

**Daptomycine** : relation non-  
proportionnelle CL / poids total  
=> Posologie en mg/kg de poids  
ajusté

## Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **41.5 (Obésité massive (classe III))**.

Bien que les  $C_{max}$  et AUC de **Ceftaroline** soient plus faible pour les patients obèses de classe III, les doses standard permettent d'atteindre les cibles pharmacodynamiques thérapeutiques.

Les données actuelles recommandent de ne pas adapter les doses en fonction du poids chez les patients obèses.

Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

**Aucune.**

**Ceftaroline** : pas de relation PK /  
poids  
=> Posologie normale en mg

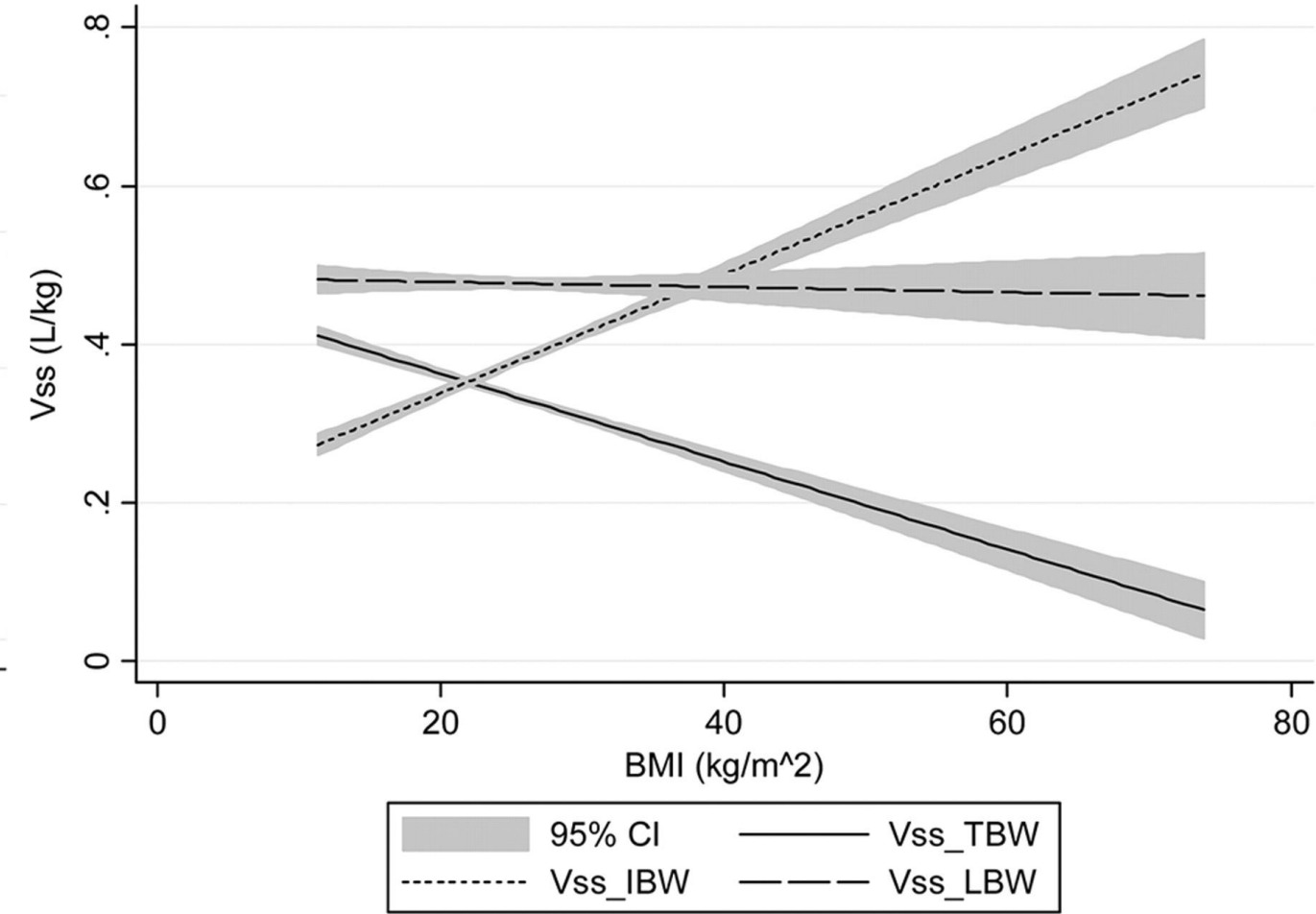
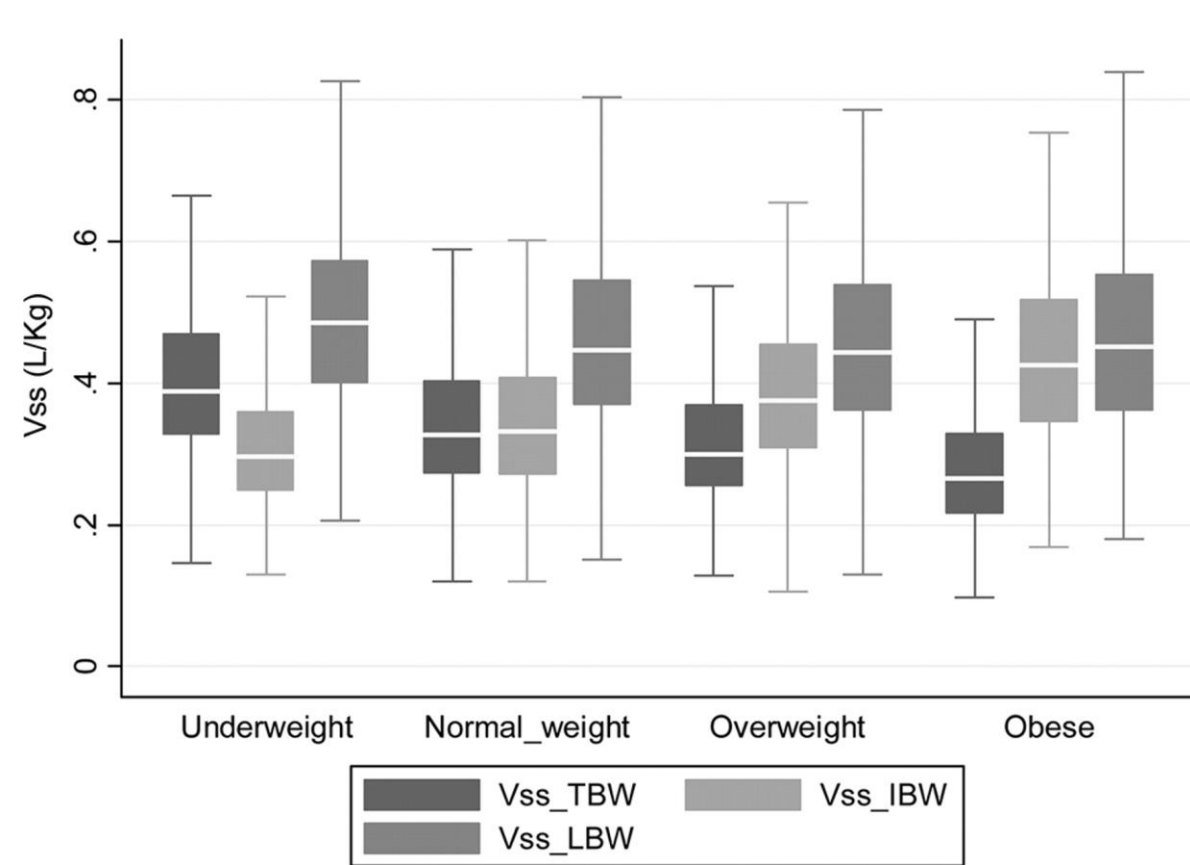
# Que faire en cas de sous-poids ?

- Impact peu connu sur la PK
- Avis d'experts
  - Posologie en mg/kg en dessous de 40 kg ?
  - Posologie en mg/kg de poids idéal ou masse maigre ?
  - Faire des dosages pour certaines molécules

Antimicrobial	Survey: external results (n=21)						Survey: internal results (n=4)						Consensus of recommendations (n=6)
	LD		MD		TDM		LD		MD		TDM		
Clindamycin	no	21	600 mg q8h	15	no	21	no	4	600 mg q8h	4	no	4	If TBW ≤ 40kg, max. 40 mg/kg/day in 3-4 doses is recommended
			30-40 mg/kg/day q8h/q6h	3									
			idk	1									

# Que faire en cas de sous-poids ?

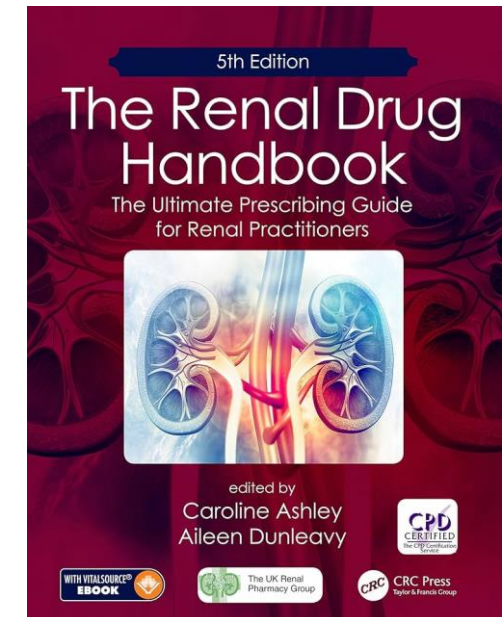
## Vd des aminosides selon le type de poids



# Adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale

12

- Informations officielles (RCP) souvent parcellaires, datées
- **Outils bien connus**
  - GPR via Vidal
  - Renal Drug Handbook
- **Savoir bien utiliser les outils**
  - Si Cockcroft, attention aux poids extrêmes
  - Si CKD-EPI : corriger en mL/min avec la SC du patient (cf GPR)
- Les formules d'estimation restent imprécises
  - **Comparer les estimations**
  - **Préférer une mesure si possible (UV/P en réanimation)**
  - **Doser dans les cas compliqués**



# Outils d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale



## GPR - Estimation de la fonction rénale

Âge \* 
 Créatininémie \* 
  $\mu\text{mol/l}$ 
  $\text{mg/l}$ 
  $\text{mg/dl}$

Sexe \*  Homme  Femme

Poids (kg) 
 Taille (cm)

Origine ethnique \*  Afro-Américain  Non Afro-Américain

Surface corporelle & IMC

Surface corporelle  
IMC

1.43 m<sup>2</sup>  
18.70 kg/m<sup>2</sup>

Formule CKD-EPI

Débit de filtration glomérulaire  
Stade de l'insuffisance rénale

48.41 ml/min/1,73m<sup>2</sup>  
Stade 3a

Formule CKD-EPI corrigée

Débit de filtration glomérulaire  
Surface corporelle

39.99 ml/min  
1.43 m<sup>2</sup>  
**Adaptation posologique →**

Formule Cockcroft & Gault

Clairance de la créatinine

30.72 ml/min

# Outils d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale





Infectious Diseases Now

Volume 51, Issue 7, October 2021, Pages 635-637



Letter to the editor

## Estimating renal function when adjusting the dosage of antibiotics: Facts and fables

S. Goutelle <sup>a b</sup>  , N. Bleyzac <sup>a</sup>, L. Mioux <sup>a</sup>, B. de la Gastine <sup>c</sup>, L. Bourguignon <sup>a b</sup>

### Number (percentages) of SPCs

Renal function index cited

<b>Creatinine clearance</b>	44 (80%)
<b>Glomerular filtration rate</b>	3 (5.5%)
<b>Serum creatinine</b>	1 (1.8%)
<b>None</b>	7 (12.7%)

Table 2 Posologie de Fetcroja recommandée chez les patients ayant une CICr < 90 mL/min<sup>1</sup>

Fonction rénale	Dose	Fréquence d'administration
Insuffisance rénale légère (CICr ≥ 60 mL/min et < 90 mL/min)	2 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale modérée (CICr ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min)	1,5 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale sévère (CICr ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min)	1 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale (CICr < 15 mL/min)	0,75 g	Toutes les 12 heures
Patients sous hémodialyse intermittente <sup>2</sup>	0,75 g	Toutes les 12 heures

<sup>1</sup> Calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

# Adapter les posologies en cas d'interaction médicamenteuse

- Etude de cas
  - Traitement par clindamycine envisagé pour une IOA
  - Traitement chronique par carbamazépine par ailleurs
  - Risque d'interaction ?
  - Adaptation posologique ?

## + Inducteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4

La clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure par le CYP3A5, pour former le métabolite majeur le sulfoxyde de clindamycine ainsi que le métabolite mineur la N-desméthylclindamycine. Par conséquent, les inhibiteurs des CYP3A4 et CYP3A5 peuvent réduire la clairance de la clindamycine et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance de la clindamycine. En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, la surveillance d'une perte d'efficacité est nécessaire.

# Outils de prédiction des interactions médicamenteuses

 PREDICTOR

**DDI**  
IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

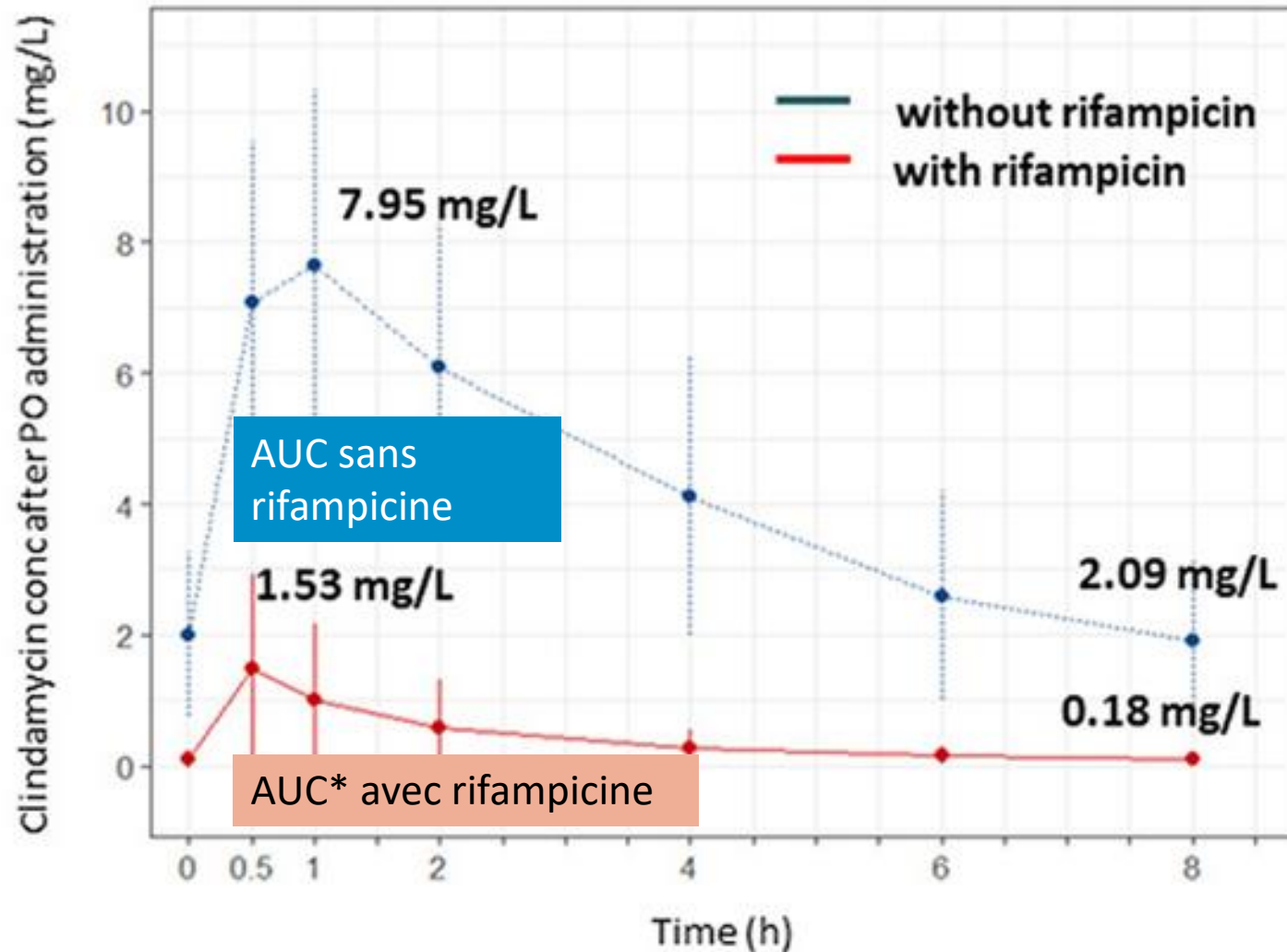
- **DDI predictor : [www.ddi-predictor.org](http://www.ddi-predictor.org)**
  - Modèle de prédiction quantitative des interactions impliquant les cytochrome P450
  - Basé uniquement sur des **données *in vivo* humaines**
  - Prédiction de nombreuses interactions non documentées
  - Validation sur plus de **1000 études publiées**
  - **Site web gratuit**
  - Rapide et efficace : connexion moyenne < 1 min
  - Autre module utile : **cirrhose**

Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
265	120	30

soit environ **40 000 combinaisons**



# Outils de prédiction des interactions médicamenteuses



Ratio d'AUC  
=  $AUC^*/AUC$

Inhibition : ratio AUC > 1

Induction : ratio AUC < 1

# Outils de prédiction des interactions médicamenteuses

Une réponse en 3 clics

**DDI**  
IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

**AGE OF PATIENT**

Age >= 2 years

Age < 2 years

**SUBSTRATE**  
Start typing the name of a drug or scroll down the list to choose one

Clindamycin

**INTERACTOR**  
Start typing the name of a drug or scroll down the list to choose one

Carbamazepine 200-600 mg/d

**Compute**

1

2

3

SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
CLINDAMYCIN	0.99	0	0	0	0

Part du CYP3A4 dans le métabolisme de la clindamycine

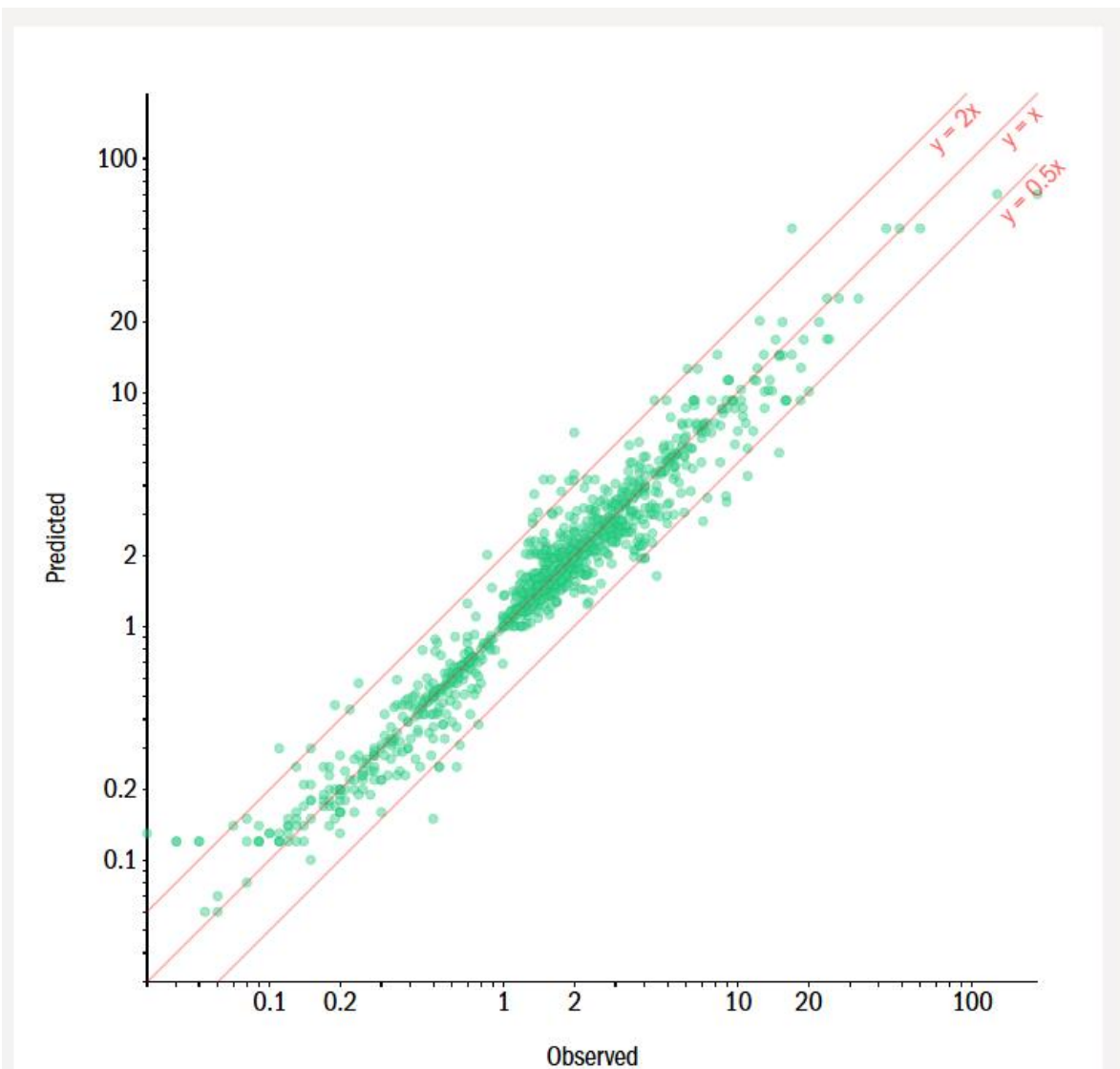
INTERACTOR	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
CARBAMAZEPINE 200-600 MG/D	3.5	0	0.63	0.4	1

Puissance d'induction de la CBZ

AUC RATIO	AUC <sup>EM*</sup> / AUC <sup>EM</sup>	
	0.22	0.12 / 0.42

Ratio d'AUC = facteur d'ajustement  
Dose corrigé = Dose standard / RAUC  
Dose corrigée = Dose x 4.5

# Outils de prédiction des interactions médicamenteuses

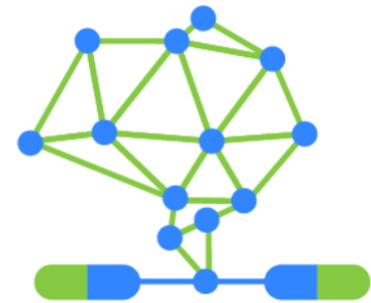
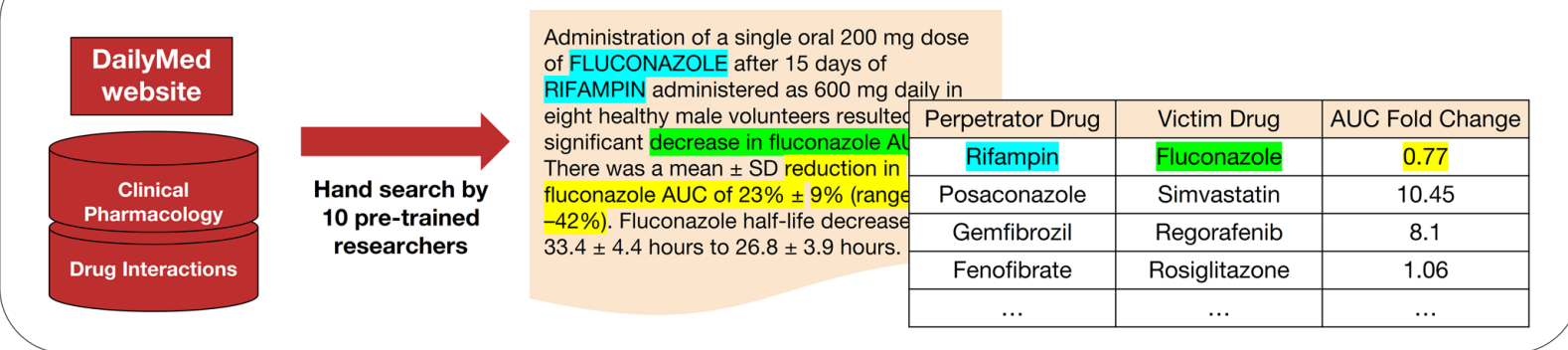


SUBSTRATE	INTERACTOR	GENOTYPE	OBSERVED	PREDICTED	REFERENCE
<input type="text" value="Search"/>	<input type="text" value="carba"/>				
Alprazolam	Carbamazepine 200-600 mg/d		0.42	0.27	Furukori, H., et al., J Clin Pharm Ther 18(5): p. 364-9.
Caffeine	Carbamazepine 200-600 mg/d		0.73	0.54	Lutz JD, et al.. Cytoc P450 3A4: Inhibition by Carbamazepine
Ciclosporin	Carbamazepine 200-600 mg/d		0.39	0.30	Cooney, G.F., et al., J Clin Pharm Ther 15(3): p. 353-6.
Erdaftinib	Carbamazepine 200-600 mg/d		0.41	0.50	Jaiprasart, P., et al., J Clin Pharm Ther 13(8): p. 852-860.
Ethinylestradiol	Carbamazepine 200-600 mg/d		0.58	0.52	Crawford, P., et al., J Clin Pharm Ther 30(6): p. 892-6.
Ivabradine	Carbamazepine 200-600 mg/d		0.18	0.25	Vlase, L., et al., Pharmazie 64(4): p. 225-9.
Lapatinib	Carbamazepine 200-600 mg/d		0.28	0.28	Smith, D.A., et al., J Clin Pharm Ther 29(4): p. 421-6.

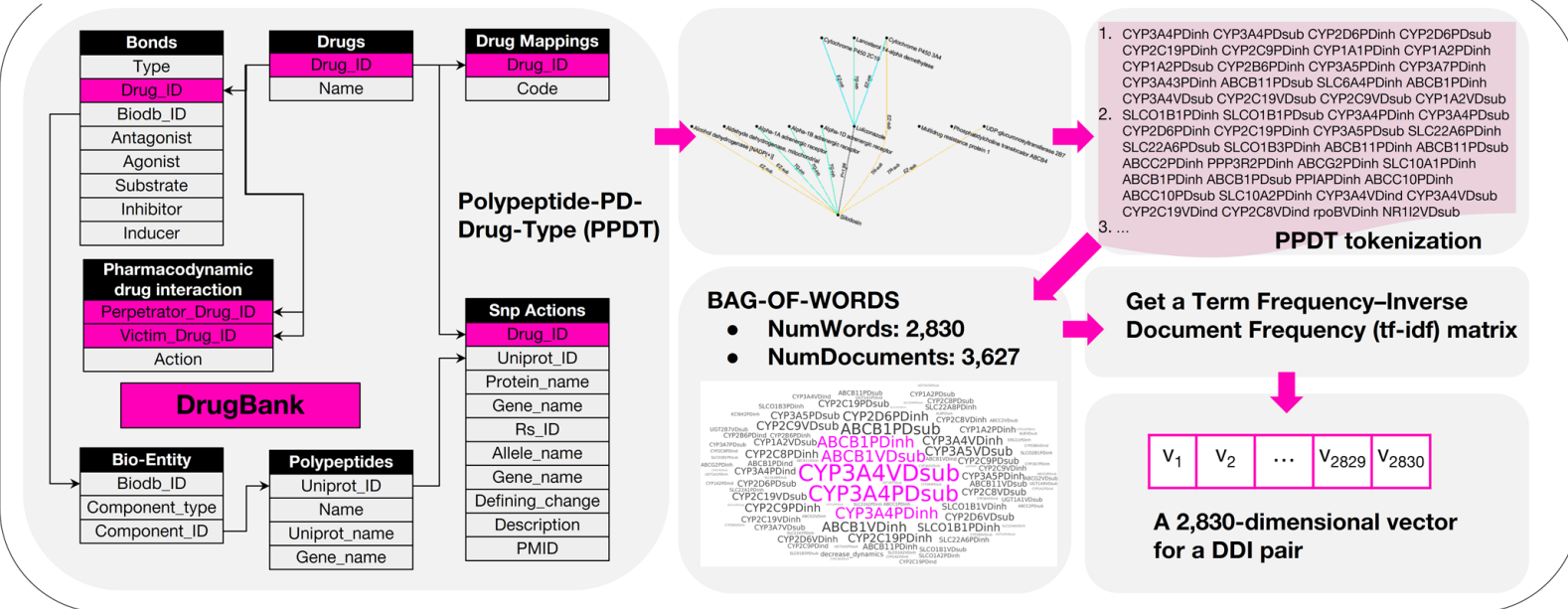
# Outils de prédiction des interactions médicamenteuses

## IA et Machine Learning

### ① Construction of Drug-Drug Interaction From FDA Drug Label



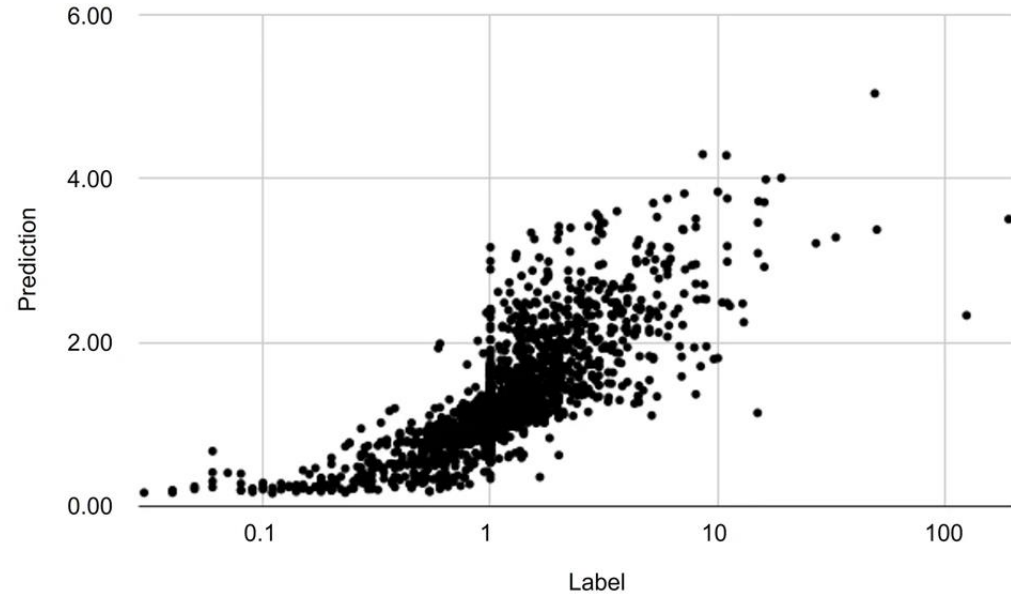
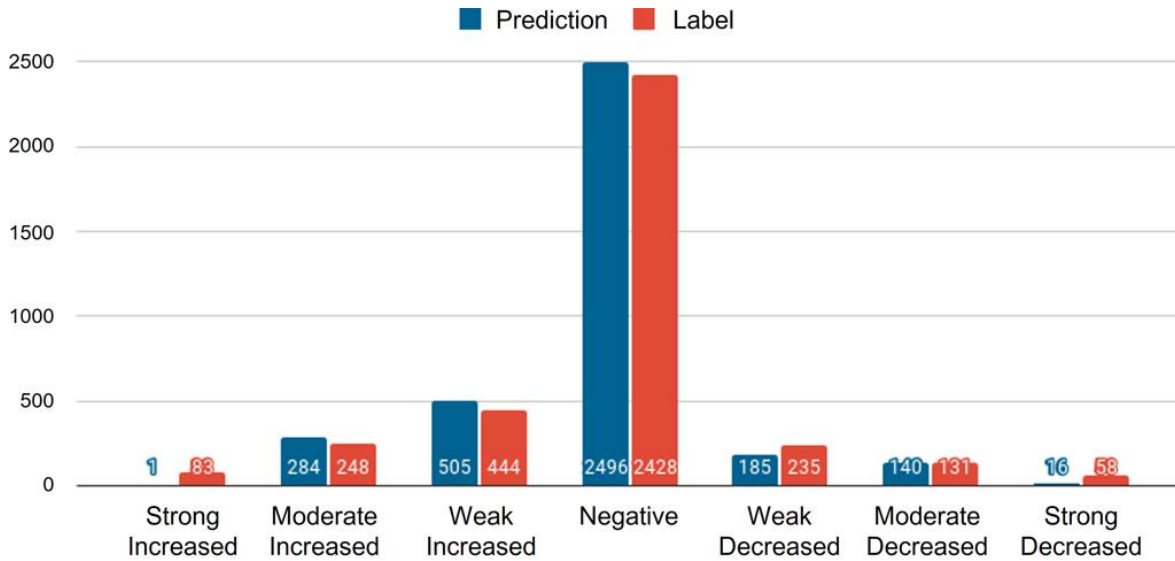
### ② Feature Extraction & Vector Encoding



**PK-DDIPM**  
Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Prediction Model

# Outils de prédiction des interactions médicamenteuses

## IA et Machine Learning



95% des prédictions dans l'intervalle 0.5 – 2 x obs

### DRUG-DRUG INTERACTION

Perpetrator drug \*

Fluconazole

Victim drug \*

Tacrolimus

RESULT

#### Fold Change of AUC

Fluconazole increase Tacrolimus's AUC by 2.03-fold.  
Dose adjustment might be needed according to this result.

Presents the fold change of AUC of Victim drug and provides information necessary for dose adjustment.

Jang et al. *npj Digital Medicine*;2022, 5:88

# Outils d'adaptation pharmacocinétique

## *Modèles PK*

- Basés sur des **dosages sanguins (STP)**
- Estimation des **paramètres PK individuels (CL, Vd)**
- **Calcul de la posologie** pour atteindre une cible de concentration
  
- **Outils d'adaptation les plus précis :**
  - Basés sur la PK individuelle du patient
  - Prise en compte de poids, fonction rénale, autres facteurs
  
- Très pertinent pour les **antibiotiques à marge étroite** ou les **situations hors-recommandations**
- Nécessite un **laboratoire de dosage +/- équipe experte en PK**




# Outils d'adaptation pharmacocinétique

## Modèles PK

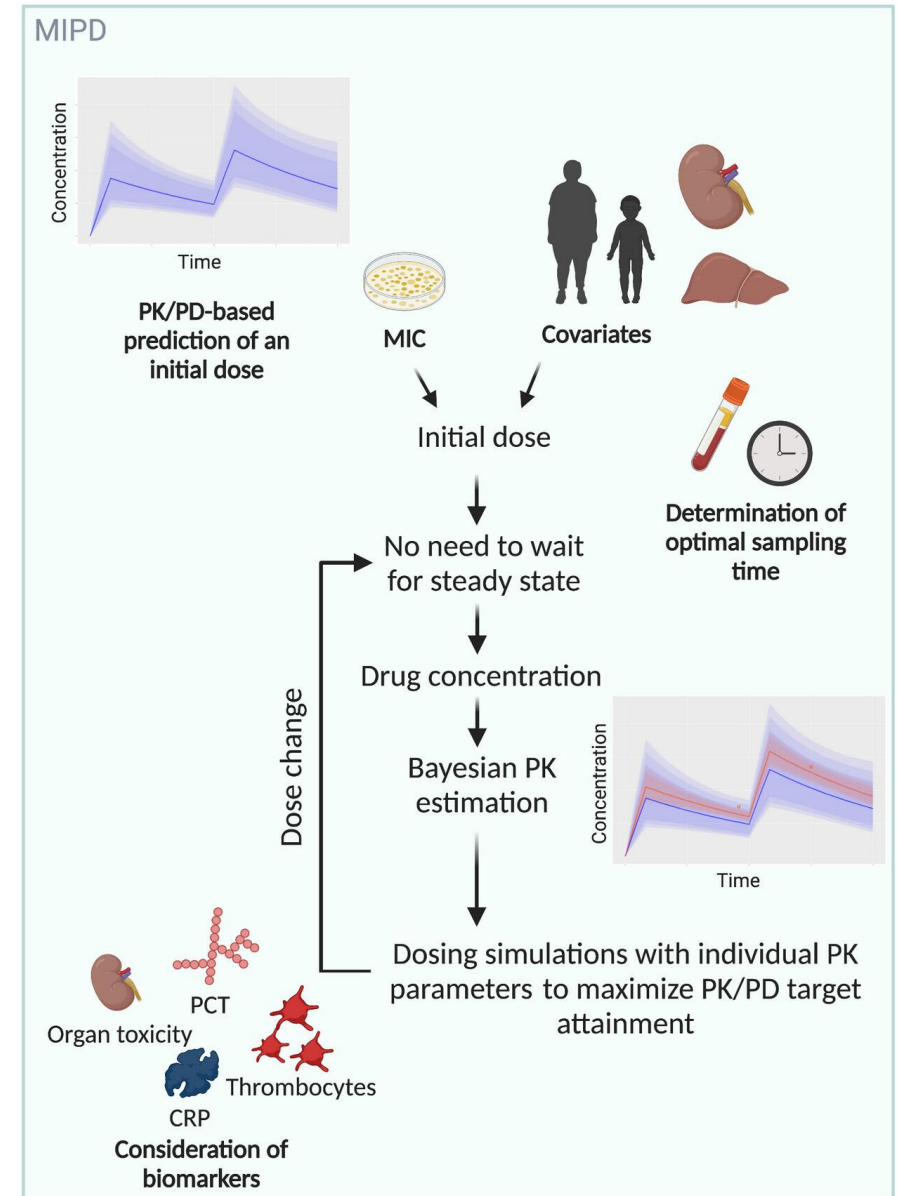
### Clinical Pharmacology & Therapeutics

Review |  Open Access | 

## From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics

Sebastian G. Wicha , Anne-Grete Mårtson, Elisabet I. Nielsen, Birgit C.P. Koch, Lena E. Friberg, Jan-Willem Alffenaar, Iris K. Minichmayron behalf of ... [See all authors](#) ▾

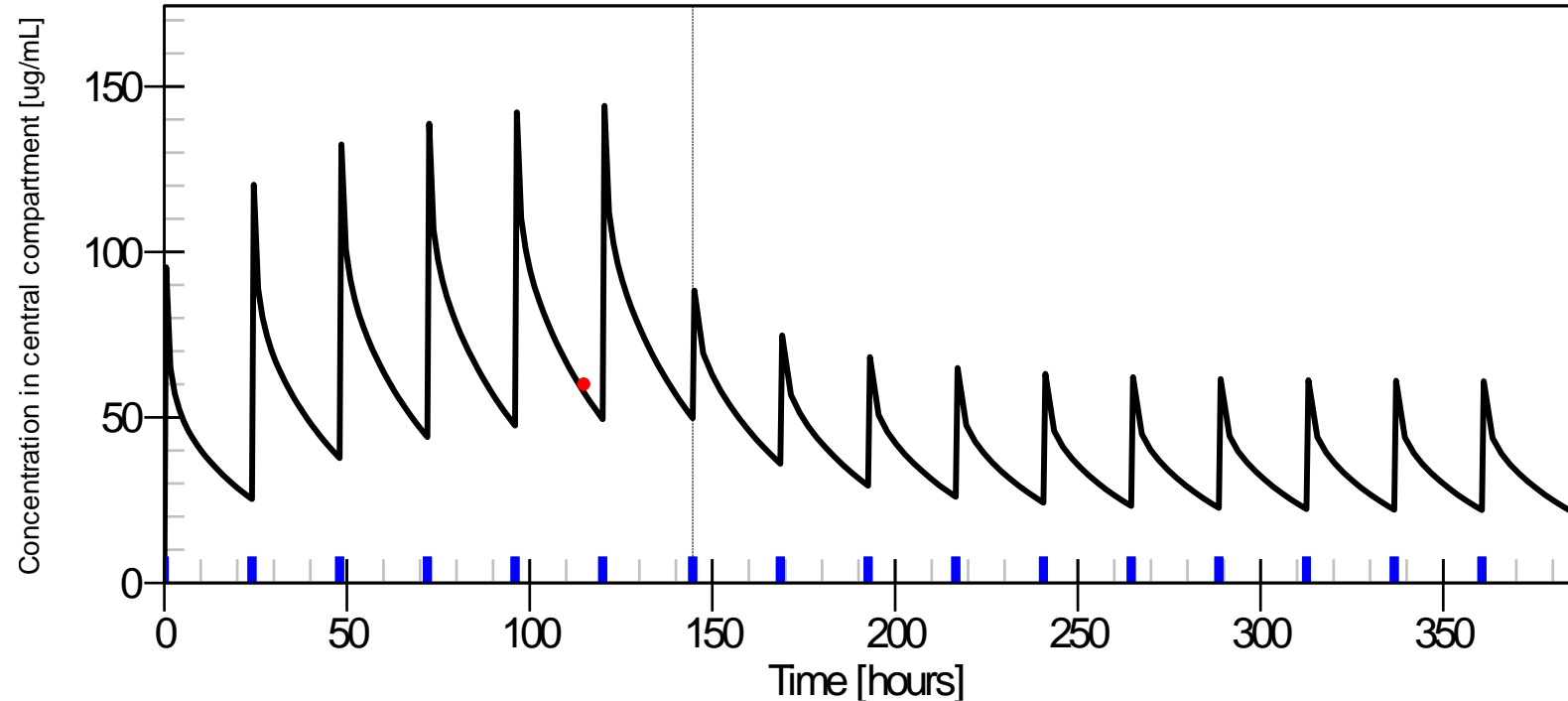
First published: 10 February 2021 | <https://doi.org/10.1002/cpt.2202> | Citations: 215



# Outils d'adaptation pharmacocinétique

## Modèles PK

- Homme, 78 ans, IOA
- 101 kg, 170 cm
- Créatinine = 146  $\mu\text{M}$ ,  
clairance = 42 mL/min
- Traitement par daptomycine  
post-opératoire pour une IOA
- Posologie 850 mg/24h = OK ?



### Avant adaptation

Dose : 850 mg/j

Cmin = 48 mg/L

AUC = 1930 mg.h/L

### Après adaptation

Dose : 350 mg/j

Cmin = 22 mg/L

AUC = 800 mg.h/L



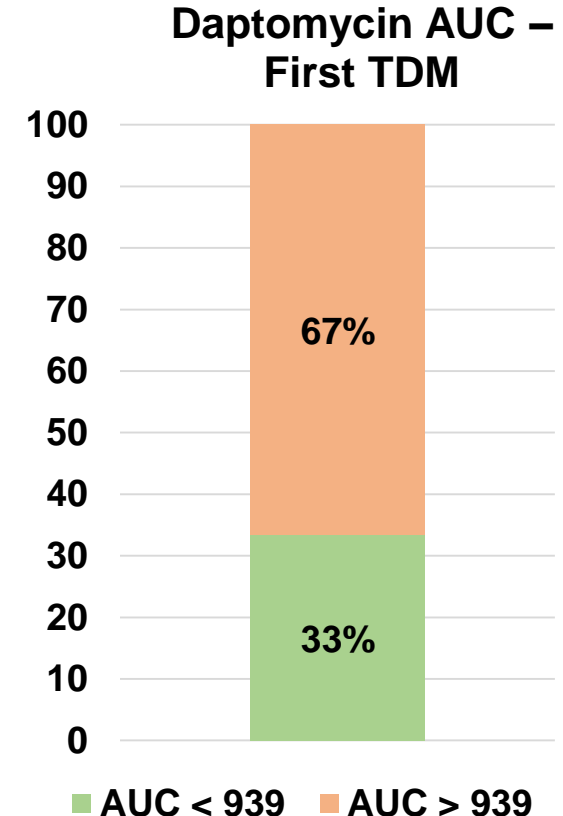
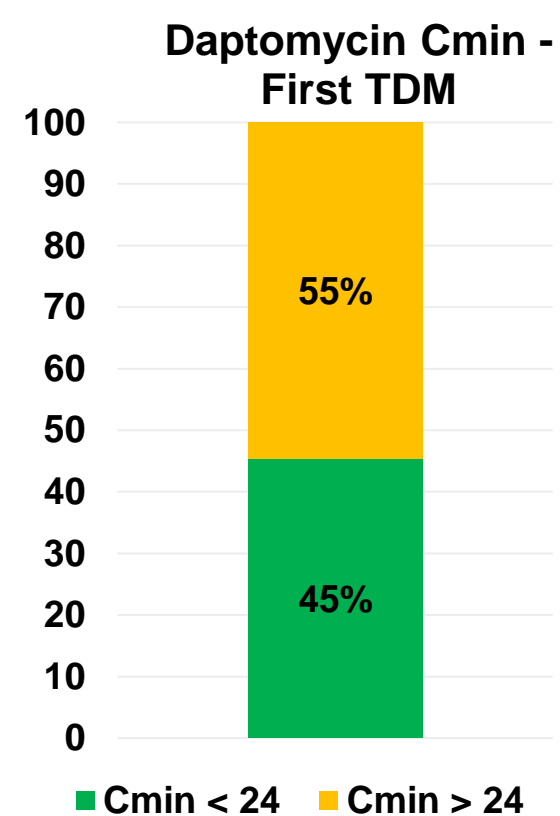
# Outils d'adaptation pharmacocinétique

## Modèle PK

Variable	Valeur <sup>a</sup>
Nombre de patients (H/F)	121 (68/53)
Age (années)	70 (57-78)
Poids (kg)	82 (64-95)
Clairance de la créatinine (ml/mn)	75 (51-107)
Dose initiale (mg/kg/24h) <sup>b</sup>	8,5 (7,8-9,5)
AUC/CMI > cible efficacité <sup>b</sup>	100%
Adaptation posologique au 1 <sup>er</sup> STP <sup>b</sup>	
Posologie inchangée	28%
↘ Posologie	65% (-263 mg)
↗ Posologie	7% (+ 181 mg)

<sup>a</sup> Nombre ou médiane (intervalle interquartile)

<sup>b</sup> N = 106 patients, dapto q24h



# Outils d'adaptation pharmacocinétique

## Modèle PK

- **Dalbavancine en suppressif dans les IOA** : approche au CRIOAc de Lyon
  - Dose initiale standard : 1500 mg J1 + J8 (ou J15)
  - Dosage dès J8 : résiduel +/- pic
  - **Modélisation et adaptation PK/PD** possible dès la 3<sup>ème</sup> dose
  - Espacement progressif ensuite selon dosage et modélisation
  
- **Télé-expertise disponible**

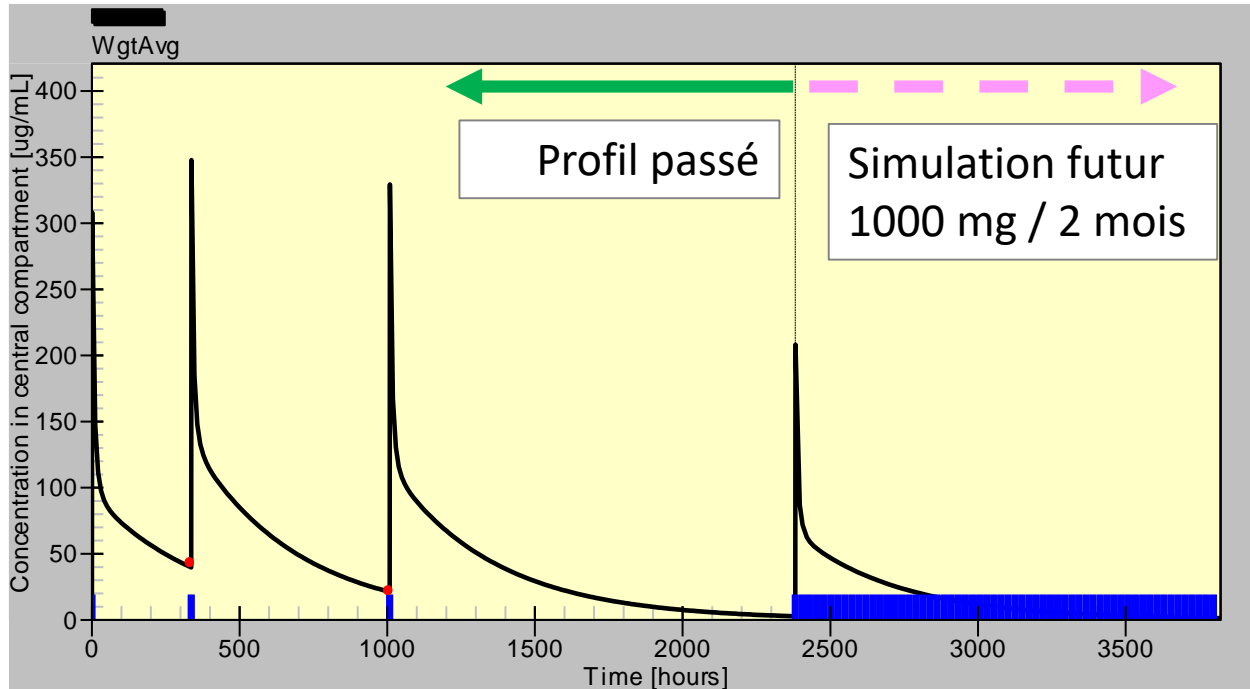
Télé-expertise : adaptation posologique de la **dalbavancine** via MonSisRa / Easily

Utiliser [\*\*CE LIEN\*\*](#) ou le QR code



# Outils d'adaptation pharmacocinétique

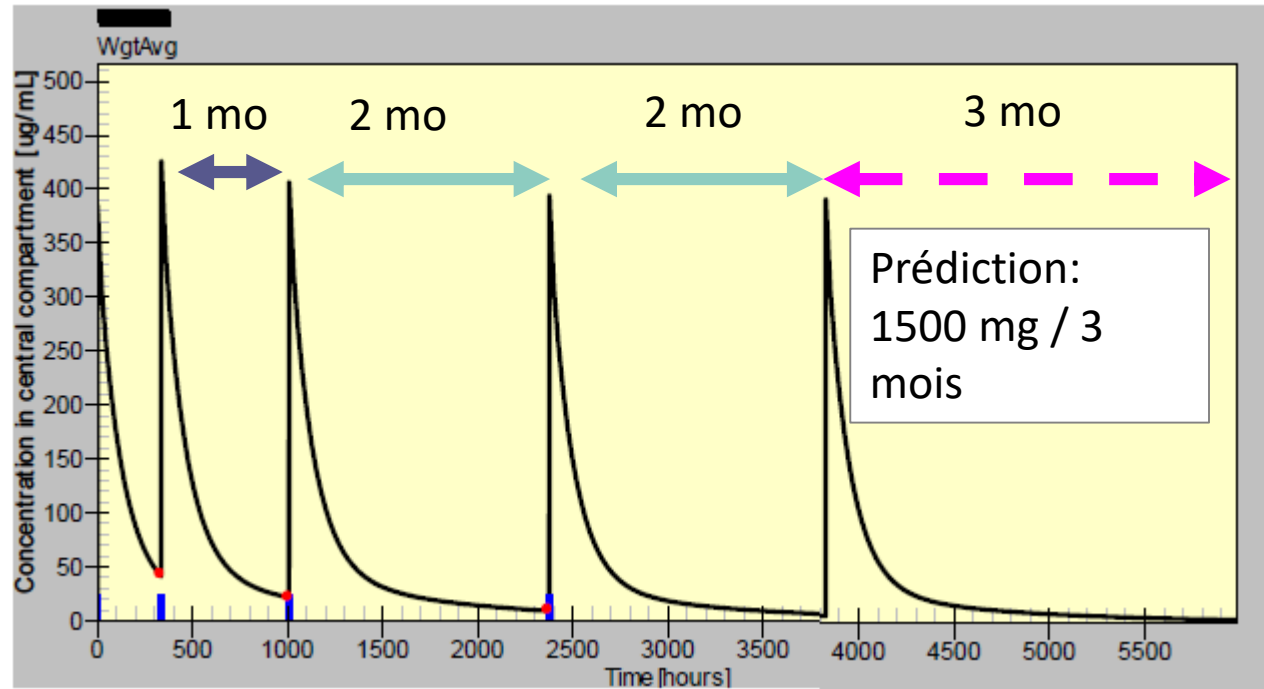
## Modèle PK



	Date	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	AUC (mg.h/L pour 24h)
Conc. 1	24/02	42.3	39.78	
Conc. 2	24/03	21.1	21.27	780 (AUC/CMI = 25950)

# Outils d'adaptation pharmacocinétique

## Modèle PK



	Date	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	AUC (mg.h/L pour 24h)
Conc. 1	24/02	42.30	41.27	
Conc. 2	24/03	21.10	21.62	
Conc. 3	20/05	9.40	9.16	1130 (AUC/CMI = 37679)

# Outils d'adaptation de la posologie initiale

## Modèle PK + IA

29

> Clin Pharmacokinet. 2024 Aug;63(8):1137-1146. doi: 10.1007/s40262-024-01405-z.  
Epub 2024 Jul 31.

### A Machine Learning Algorithm to Predict the Starting Dose of Daptomycin

Florence Rivals<sup>1</sup>, Sylvain Goutelle<sup>2 3 4</sup>, Cyrielle Codde<sup>5 6</sup>, Romain Garreau<sup>2 3 4</sup>,  
Laure Ponthier<sup>6</sup>, Pierre Marquet<sup>1 6</sup>, Tristan Ferry<sup>4 7 8</sup>, Marc Labriffe<sup>1 6</sup>, Alexandre Destere<sup>9</sup>,  
Jean-Baptiste Woillard<sup>10 11</sup>

Affiliations + expand

PMID: 39085523 DOI: 10.1007/s40262-024-01405-z

#### Proposed dose by machine learning

Glomerular filtration rate using Cockcroft (ml/min/1.73m<sup>2</sup>):

Values between 14 and 150 are accepted, model has not been tested for values out of this range.

Body weight (Kg):

Values between 48 and 153 kg are accepted, model has not been tested for values out of this range.

Sex:

Calculate dose

Daptomycin dose: 700 mg

<https://daptomycinstartingdose.shinyapps.io/application/>

# Outils d'adaptation des doses chez les patients âgés : résumé

30

- Adaptation posologique très souvent nécessaire
- **Complexité : plusieurs facteurs** à prendre en compte, **souvent combinés**
- **Des outils d'accès libre existent** pour les principaux facteurs d'ajustement : fonction rénale, poids, interactions, cirrhose
  
- **Dans certains cas : doser les antibiotiques**
  - Méthode la plus précise, surtout si couplée à des **modèles PK**
  - Accessibilité +/- aisée selon le contexte local
  
- Développement de nouvelles approches
- Comprendre et **savoir bien utiliser les outils**
- **Travailler en équipe**

**MERCI !**

# Adapter les posologies en cas de cirrhose

- Etude de cas
  - Traitement par voriconazole pour une infection fongique invasive
  - Cirrhose Child-Pugh B
  - Adaptation posologique ?

## Insuffisance hépatique

Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients présentant une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).



# Outils pour adapter les posologies en cas de cirrhose

## CIRRHOSIS

### IMPACT OF CIRRHOSIS ON DRUG EXPOSURE

SUBSTRATE VORICONAZOLE	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.31	0	0	0.68	0

Part des CYP dans le métabolisme du VRC

PARAMETERS	Child Pugh Class	Fraction of activity remaining					Drug unbound fraction	Drug intestinal bioavailability
		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2	$f_{up}^{CIR}/f_{up}$	$F_g^{CIR}/F_g$
	A	0.59	0.76	0.69	0.32	0.63	1.12	1.00
	B	0.39	0.32	0.52	0.26	0.26	1.21	1.00
	C	0.25	0.10	0.33	0.12	0.12	1.32	1.00

Impact de la cirrhose sur la PK

- Activité CYP
- Fraction libre
- Premier passage

AUC RATIOS	Child-Pugh Class	A		B		C	
	$AUC^{CIR}/AUC$	2.68	1.58 4.55	4.13	2.24 7.62	8.44	4.22 16.87

Ratio d'AUC = facteur d'ajustement de la dose d'entretien

# Outils pour adapter les posologies en cas de cirrhose

## REFERENCES

FIND PUBLICATIONS THAT WERE USED TO BUILD THE MODEL BEHIND DDI-PREDICTOR

Drug interaction

Polymorphis

SUBSTRATE	ROUTE	CHILD-PUGH	OBSERVED	PREDICTED	REFERENCE
<input type="text" value="voriconazole"/>					
Voriconazole	Oral	A	2.3	2.68	Micromedex 2.0. [cited 2014 15 August]
Voriconazole	Oral	B	3.2	4.13	Micromedex 2.0. [cited 2014 15 August]

