



Journée régionale des référents en antibiothérapie bretons

mardi 31 mai de 10h30 à 16h30
La Cavale Blanche - CHRU de Brest

La gestion des antibiotiques dans les situations particulières





Ni lien ni conflit d'intérêt

Situations particulières ?





Quelques situations particulières

Obésité

Antibiotiques

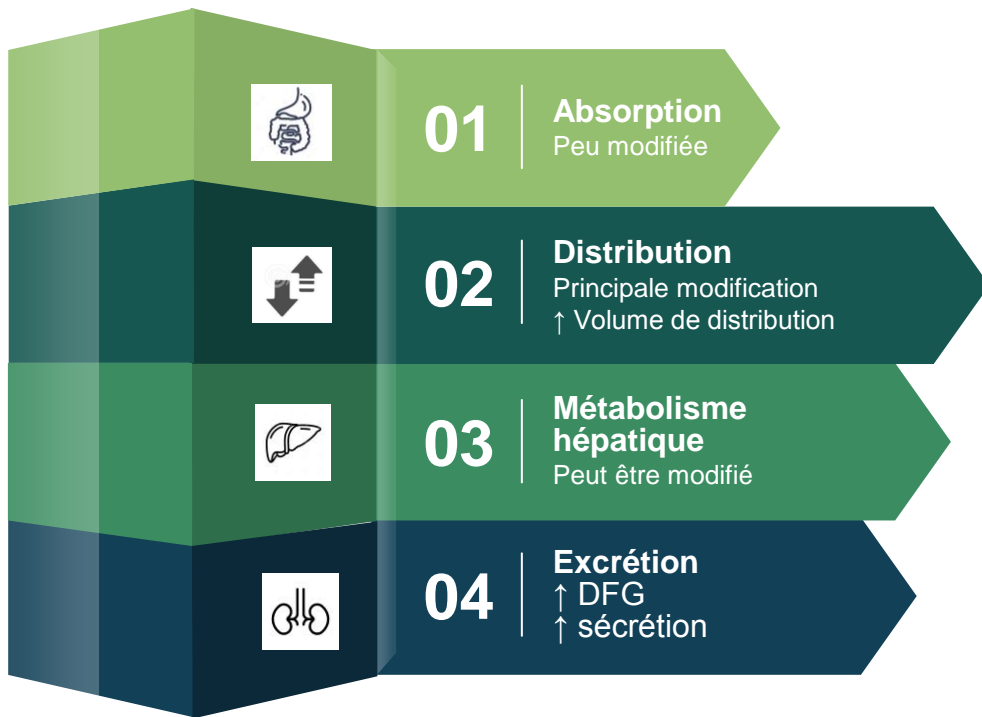
Insuffisance rénale

Obésité,

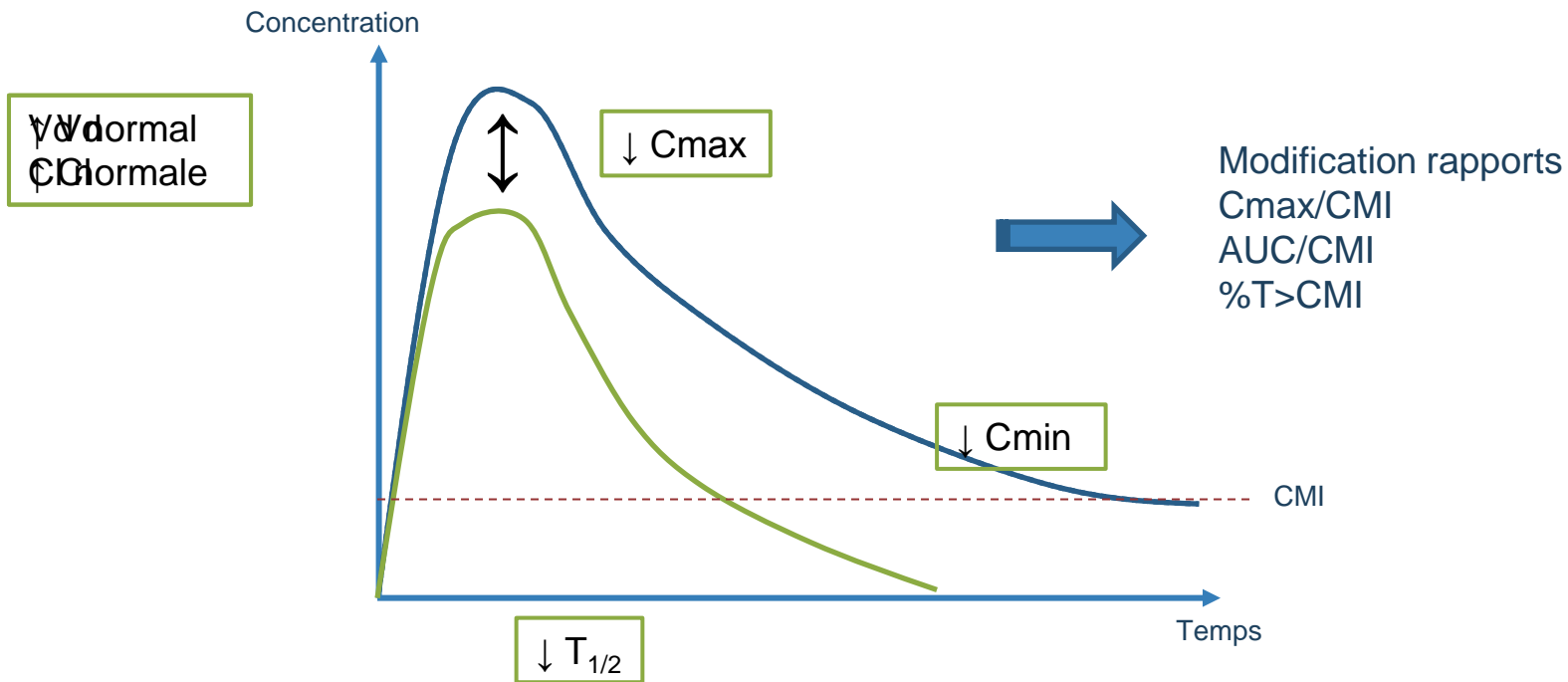
les modifications PK qui
justifient une adaptation de la
posologie



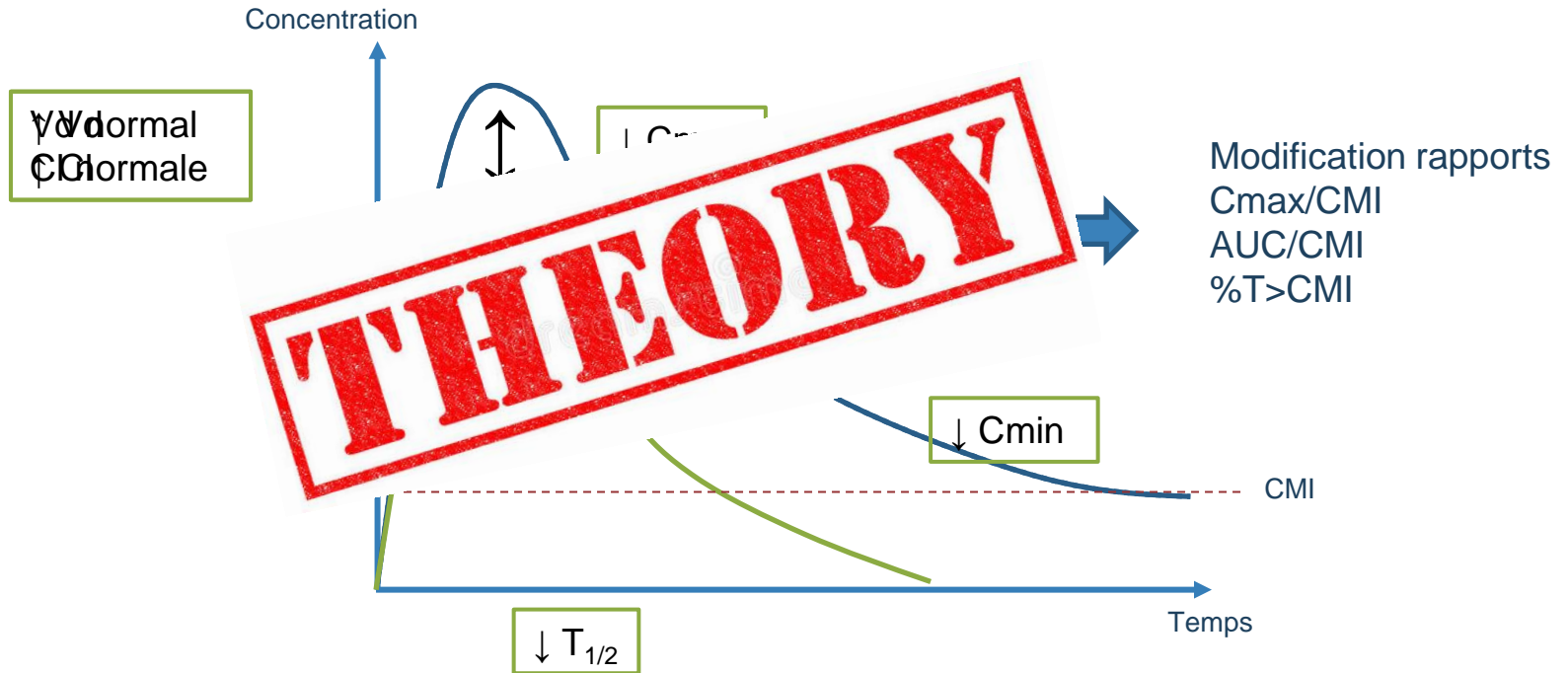
Obésité et PK



Conséquences PK



Conséquences PK



Poids
total

Poids
idéal

Surface
corporelle

Poids
ajusté

Faut-il adapter les posologies au poids ?

Poids
corporel
maigre

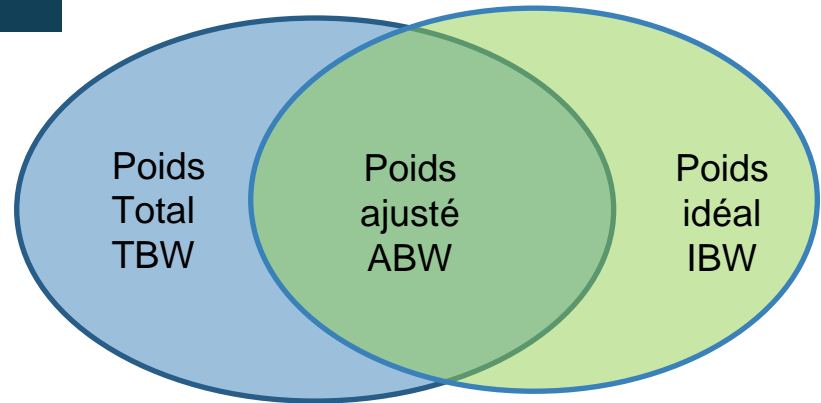
IMC



Les aminosides

Les plus étudiées

- Concentrations augmentées si dose adaptée au poids total
 - Vd augmenté
 - Vd/TBW diminué
 - Vd/IBW augmenté
- > entre les 2! Diffusion dans tissu adipeux moins importante



Femme

$$IBW = 0,89 \times [Taille (cm) - 152,4] + 45,4 (Kg)$$

Homme

$$IBW = 0,89 \times [Taille (cm) - 152,4] + 49,9 (Kg)$$



$$\begin{aligned} &\text{Poids ajusté ABW} \\ &= IBW + 0,40 (TBW - IBW) \end{aligned}$$

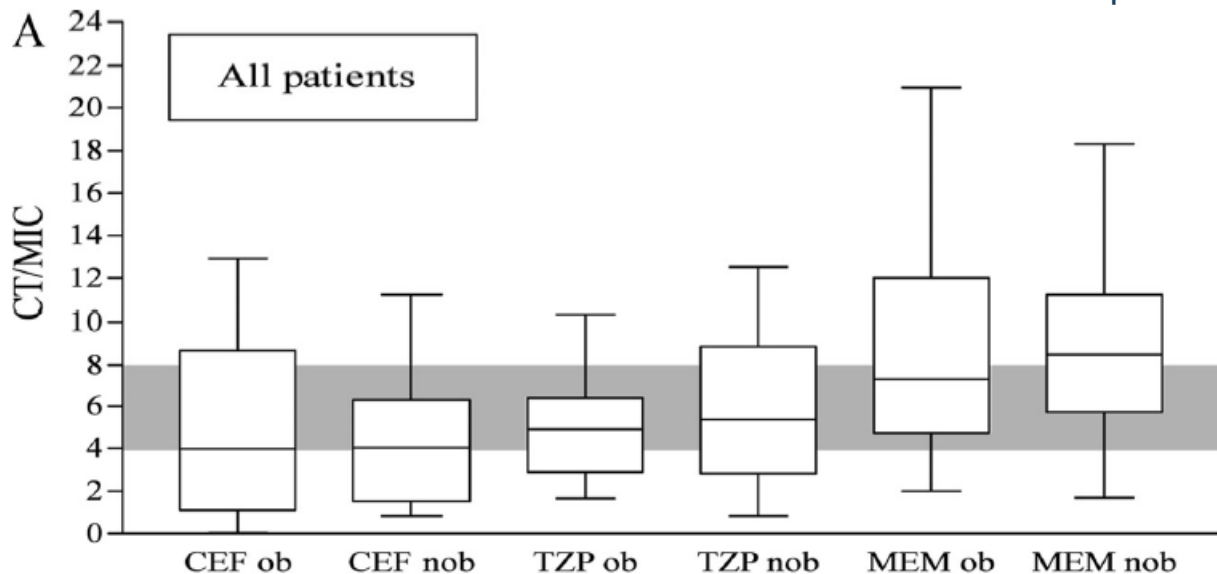


Beta-Lactamines: piperacilline

Doses identiques pour tous

CEF= Ceftazidime ou Cefepime 2g
TZP = Pipera/Tazo 4g
MEM = Meropenem 1g

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



Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients

Abdulaziz S. Alobaid,^{a,b} Steven C. Wallis,^a Paul Jarrett,^d Therese Starr,^d

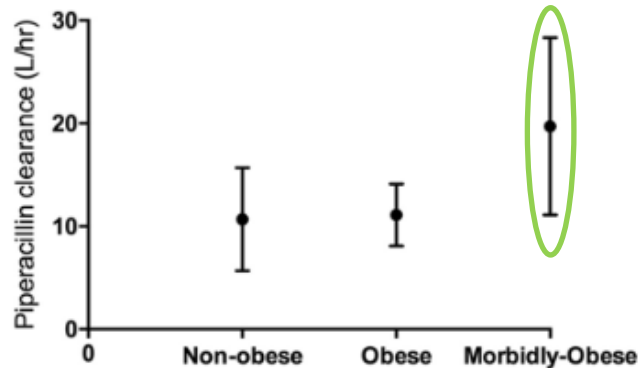


FIG 2 Effect of BMI class on piperacillin clearance.

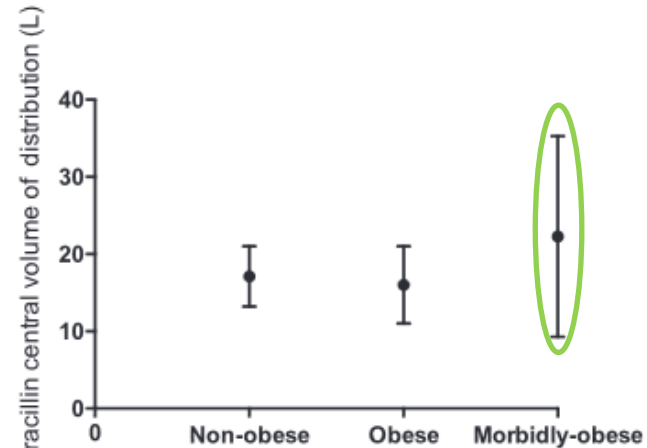
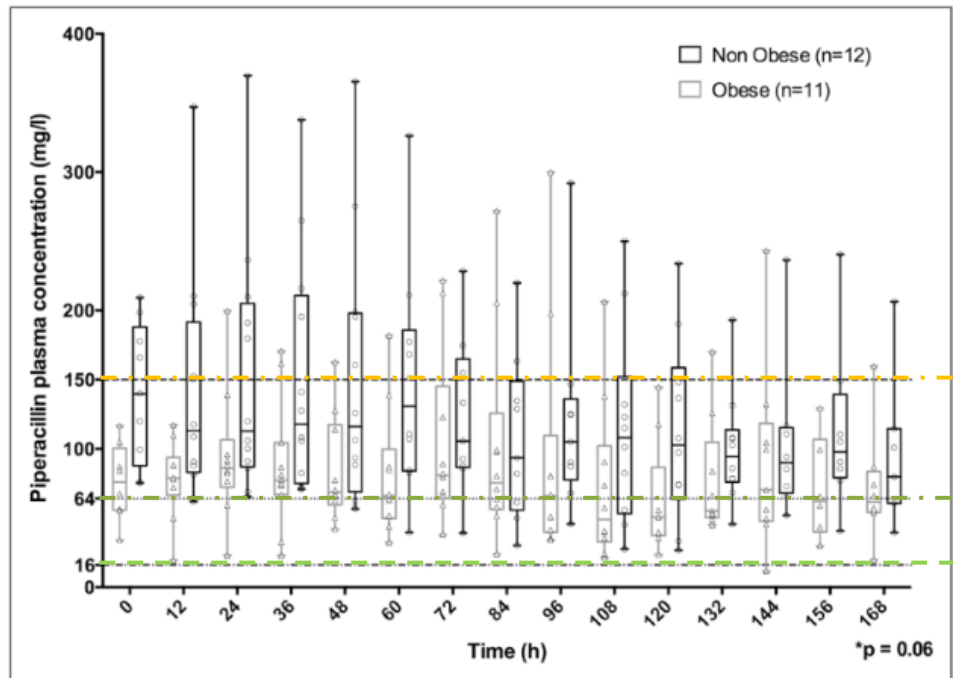


FIG 3 Effect of BMI class on the piperacillin volume of distribution of the central compartment.

PK-PD: à posologie habituelle (12 ou 16 g/j), le % de patients atteignant la cible diminue chez patients obèses traités en IV intermittente
→ Avantage de l'IV continue ou prolongée 4h.



Sepsis sévère ou choc septique
 Piperacilline 16 g IVSE
 Cible = 4 x CMI Ia + élevée (*P. aerug.* 16 mg/L)

Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Concentration Measurements in Severely Obese Versus Nonobese Critically Ill Septic Patients and The Risk of Under and Overdosing

Jung B, et al. Crit Care Med. 2017;45(5). doi: 10.1097/CCM.0000000000002287.

	Non obese	obese
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²) upon ICU admission	29.6 (20.8–49.3)	43.7 (29.2–62.6)



Cephalosporines: cefazoline, cefepime, cefotaxime

- Cephalosporines : hydrophiles, forte liaison aux protéines plasmatiques, faible diffusion dans le tissu adipeux
- Globalement: \uparrow Vd et Cl
- $[C]_{\text{plasma}}$ non corrélées aux $[C]_{\text{tissu}}$

Does current cefazolin dosing achieve adequate tissue and blood concentrations in obese women undergoing cesarean section?☆☆☆

Table 3
Cefazolin concentrations, defining 5 outcome variables, overall and per dosage group .

Outcome variable	Overall		2-g dosage group		3-g dosage group		P value ^a	P value ^b
	N	median (IQR)	n	median (IQR)	n	median (IQR)		
Solid tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)								
Adipose tissue 1 ^c	81	5.40 (3.10–9.00)	63	5.30 (3.00–9.60)	18	6.35 (3.90–8.40)	0.551/0.299	<0.001/0.032
Adipose tissue 2 ^c	83	4.70 (2.76–7.60)	64	4.45 (2.78–7.25)	19	6.90 (2.60–10.6)	0.342/0.019	<0.001/0.020
Myometrial tissue	80	13.3 (8.60–19.9)	62	13.1 (8.60–19.6)	18	15.7 (10.8–21.7)	0.116/0.004	1.00/1.00
Blood concentration ($\mu\text{g/mL}$)								
Maternal blood	84	43.7 (30.6–60.2)	65	41.6 (26.3–57.0)	19	45.3 (36.7–68.3)	0.143/0.150	1.00/1.00
Fetal cord blood	83	20.9 (15.1–29.0)	64	19.5 (13.7–28.5)	19	27.9 (15.8–39.4)	0.032/0.019	1.00/1.00

← $[C]_{\text{adip}} < \text{CMI (8 mg/L)}$

Dosage of presurgical cefazolin in obese and non-obese patients. Does weight matter?

De Castro et al., Rev Esp Quimiother, 2020

26 patients >100 kg, IMC médian= 35
23 patients non obèses IMC 25
chir orthopédique; Cefazoline 2g
Pas de données PK
Outcome clinique: même nombre d'infections post-chir dans les 2 groupes

Cefepime Dosing in the Morbidly Obese Patient Population

Rich et al., Obesity Surgery, 2012

2g / 12h → 2g / 8h pour assurer CMI ≤ 8 mg/L

Observational, Prospective Single-Center Study of Antibiotic Prophylaxis with High-Dose Cefoxitin in Bariatric Surgery

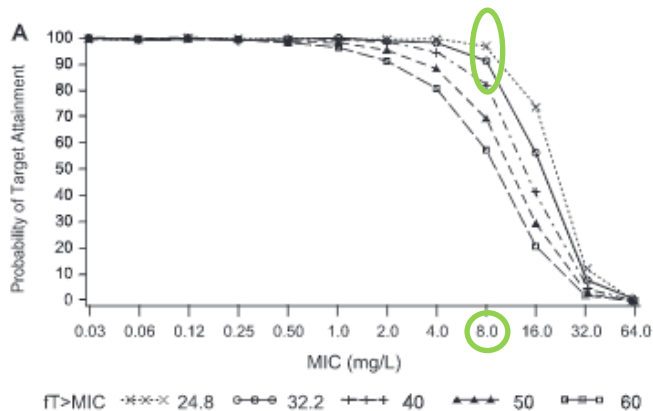
Belveyre et al., AAC, 2019

Cefoxitine 4 g, chir bariatrique.
IMC 45.8 ± 6.9 kg/m²
Atteinte de la cible PK/PD (100% fT>4xCMI) :
- 37.3 % (*S. aureus*)
- 1.1% (*Enterobacteriaceae*)
- 0% (anaerobies)

Atteinte de la cible: 100% fT>CMI (max 8 mg/L)
→ 85,1 % des patients

Cephalosporines : ceftolozane, ceftaroline

■Ceftolozane



Cible bactéricide : 32,2% du temps >CMI

Xiao et al, JAA 2018

→ Pas d'ajustement de dose autre que selon Clcr pour ces 2 molécules

■Ceftaroline

Pharmacokinetics of Ceftaroline in Normal Body Weight and Obese (Classes I, II, and III) Healthy Adult Subjects

Julie Ann Justo,^{a*} Stockton M. Mayer,^b Manjunath P. Pai,^c Melinda M. Soriano,^a Larry H. Danziger,^{a,b} Richard M. Novak,^b Keith A. Rodvold^{a,b}

Etude prospective chez volontaires sains.
1 dose de 600 mg de ceftaroline

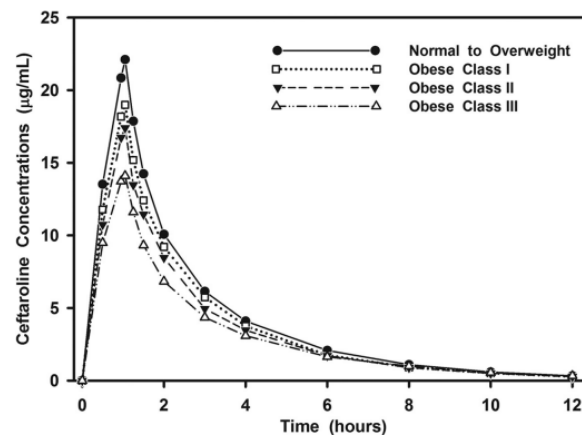


FIG 1 Mean concentration-time profile of ceftaroline in plasma by body size group.

↓ C_{max}
↓ AUC

↑ V_d
↑ Cl
T_{1/2} =

→ Cible PK/PD atteinte >90% des cas (CMI < 1 mg/L)



Fluoroquinolones

Molécules plus lipophiles :

↑ Vd si obésité

↑ Cl

Répartition inégale masse grasse/masse maigre

Adaptation au poids ajusté ?

Table II. Pharmacokinetic parameters of ciprofloxacin in obese and normal-weight volunteers

<i>Pharmacokinetic parameters</i>	<i>Obese subjects</i>	<i>Normal subjects</i>
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$2.66 \pm 0.53^*$	3.11 ± 0.61
t_{max} (hr)	0.86 ± 0.26	0.95 ± 0.12
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	$7.72 \pm 1.49^*$	9.27 ± 1.51
CL (ml/min)	$897.44 \pm 159.57^*$	744.44 ± 120.51
CL_R (ml/min)	$637.58 \pm 128.89^*$	495.47 ± 137.85
CL_{NR} (ml/min)	267.74 ± 80.02	238.28 ± 58.34
$t_{1/2}$ (hr)	4.26 ± 0.66	4.00 ± 0.34
V_{SS} (L)	$269.17 \pm 51.64^\ddagger$	219.03 ± 35.80
V_{SS} (L/kg TBW)	$2.46 \pm 0.42^\ddagger$	3.06 ± 0.31
F_u (%)	69.74 ± 6.07	66.16 ± 10.90



Fluoroquinolones

Ciprofloxacin : $ABW = IBW + 0,45 \times (TBW - IBW)$

Soit pour un patient de 160 kg, 180 cm: $ABW = 75 + 0,45(160 - 75) = 113,5$:
Posologie 10 mg/kg x2/j soit 1000 à 1250 mg x2/j

Levofloxacin: Pai et al., 2014: Pas d'adaptation selon le poids mais selon CICR calculée avec le poids idéal (Cockcroft IBW)

Luke et al: pas nécessité d'augmenter la dose selon le poids total
Mais attention à la clairance

→ Préférer des doses augmentées afin d'atteindre les objectifs PK-PD

Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity
Allard S. et al., CPT, 1993

Creatinine clearance (mL/min) Strata	Daily dose (mg) ^a	Mean (SD) simulated creatinine clearance (mL/min)	Mean (SD) AUC _{24ss} (mg·h/L)	Probability that AUC _{24ss} is 50–150 mg·h/L
Nomogram 2				
<30 mL/min	500	24.5 (4.15)	66.3 (9.22)	97.3
30–89 mL/min	750	57.8 (16.1)	83.5 (18.5)	96.2
90–119 mL/min	1,000	103 (8.50)	91.7 (19.9)	97.9
≥120 mL/min	1,250	146 (20.6)	101 (28.7)	91.8



Oxazolidinones linezolide, tedizolide

- Peu de données mais pas nécessité d'ajustement de dose au poids



Daptomycine

Antibiotique concentration-dépendant
+ toxicité musculaire concentration-dépendante

- Étudiée essentiellement à 4 et 6 mg/kg → ajusté au poids total
- Posologies 10-12 mg/kg: à adapter au poids ajusté $ABW_{0,4}$ pour éviter les toxicités musculaires
- Exemple d'un patient 160 kg, 180cm : $ABW = 109$ kg
→ Posologie 10 mg/kg/j = 1000 mg/j



Dalbavancine

- Pas de modification de dose



Antituberculeux

- Quadrithérapie RIPE: peu de données quelques cas rapportés, anciens Adpatation au poids idéal semble satisfaisante

SERUM LEVELS AND HALF-LIFE ($t_{1/2}$) OF ANTITUBERCULOUS DRUGS OBSERVED IN AN OBESE PATIENT COMPARED WITH LITERATURE VALUES FOR LEAN PATIENTS

Drug	Body Build	Daily Dose (mg/kg)	Peak	Trough	$t_{1/2}$	References
Rifampin	Lean*	10 TBW	10	<1	2.5–5.0	10,11
	Obese§	10.3 IBW†; 5.4 TBW	12.5	0	3.5	
Streptomycin	Lean*	10–15 TBW	30	<1	2.5	12,13
	Obese§	11.4 IBW; 6 TBW	25	2.4	6.0	
Ethambutol	Lean*	25 TBW	5	<1	4	14,15
	Obese§	27.5 IBW; 14.4 TBW	5.15†	1.8†	5.2	
Pyrazinamide	Lean*	40 TBW	30–60	3–5	4–10	7,16
	Obese§	34.4 IBW; 18 TBW	39†	28†	17	
Isoniazid	Lean*	5–10 TBW	1–8	<1	1–4	17
	Obese	1.9–4.3 TBW	NA	NA	1.4–3.6	

Definition of abbreviations: TBW = total body weight; IBW = ideal body weight; NA = not available.

* Dose for average lean patient, 70 kg TBW.

† Ideal body weight for males: 50 kg + 2.3 (height in inches-60); for females: 45 kg + 2.3 (height in inches-60).

§ Doses and levels determined for patient (87 kg IBW; 166 kg TBW).

¶ Serum levels assayed on a 3 times daily dosing schedule.



CONCLUSION ATB et OBESITE

Ajustement selon le poids total

- Vancomycine dose de charge (puis dose entretien au $ABW_{0,4}$)

Ajustement selon poids ajusté , facteurs de 0,3 à 0,45:

- Beta-lactamines en curatif : $ABW_{0,3}$, IV continue ou perf prolongée
- Aminoside : $ABW_{0,4}$
- Fluoroquinolones : $ABW_{0,45}$
- Daptomycine : $ABW_{0,4}$

Ajustement selon poids idéal :

- Rifampicine
- Sulfamides

Pas d'ajustement au poids

- Linezolide, tedizolide
- Dalbavancine
- Ceftolozane, ceftaroline (éventuellement 600 mg x3/j)

→ Dans tous les cas : ajuster selon la fonction rénale.

→ Vérifier la bonne posologie par un contrôle des concentrations

Prophylaxie par cefazoline, ceftioxime: double dose si poids > 100kg ou IMC > 35 kg/m²

**Comment adapter les
posologies à la fonction
rénale ?**

Les problématiques

→ Diminution DFG

→ Relation PK-PD de l'antibiotique

→ Dose de charge / dose d'entretien

→ Que faire en cas de survenue d'une
IRA



Dose de charge

- La concentration obtenue après dose de charge ne dépend que du V_d !

$$C_{\max} = \frac{\text{Dose}}{V_d}$$

Donc sans modification du V_d , pas de modification de la dose de charge !

Attention en revanche à la dose d'entretien.



Dose d'entretien

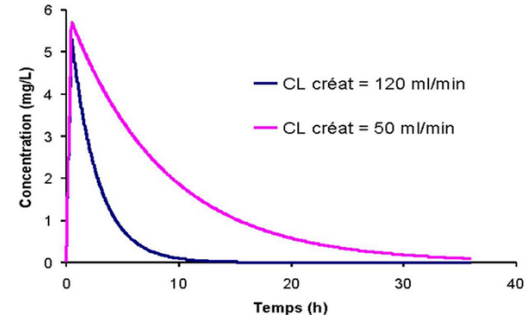
Va dépendre de la relation PK-PD de l'antibiotique.

- Efficacité concentration-dépendante = espacement des doses

Objectifs = maintenir un C_{max} élevé

+/- éviter l'accumulation et permettre des C_{min} basses

- Aminosides
- Daptomycine
- +/- fluoroquinolones





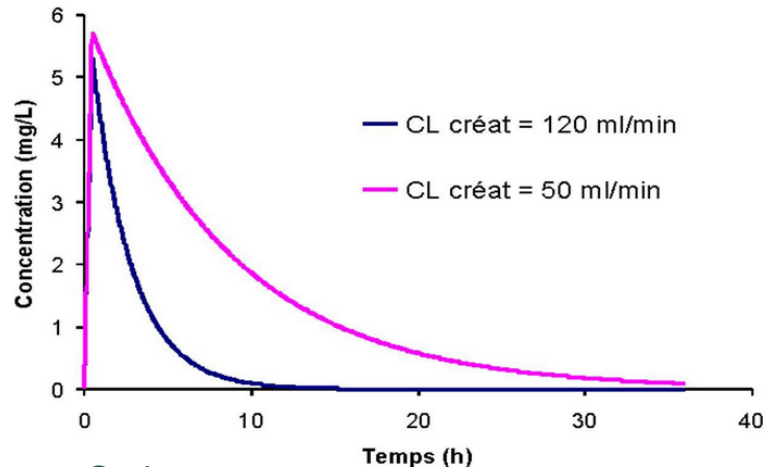
Dose d'entretien

Va dépendre de la relation PK-PD de l'antibiotique.

- Efficacité concentration-dépendante = espacement des doses

Effet de la fonction rénale
sur l'élimination de la
gentamicine →

→ Administration toutes les
48h si DFG < 50 mL/min



Contrôle des concentrations : Cmax et Cmin

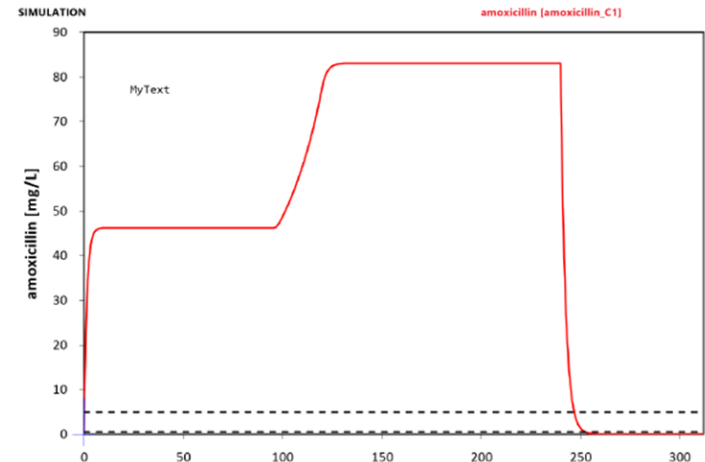
Dose d'entretien

- **Efficacité temps-dépendante** = diminution des doses

Objectifs : maintenir la concentration au-delà d'un seuil le plus longtemps possible et éviter l'accumulation

- Exemples: beta-lactamines, macrolides

→ Diminution de la dose
+/- espacement des prises



Dose d'entretien

- **Efficacité temps-dépendante** = diminution des doses
- Beta-lactamines :
 - 50% si DFG < 30 mL/min
 - 25% si DFG < 15 mL/min
- Vancomycine: 50% si DFG < 60 mL/min
- Modalités: IVSE ou IV intermittente
- Contrôle de concentration au plateau si IVSE, en résiduelle si intermittent

Dose d'entretien

- Les macrolides
Peu d'adaptation de posologie

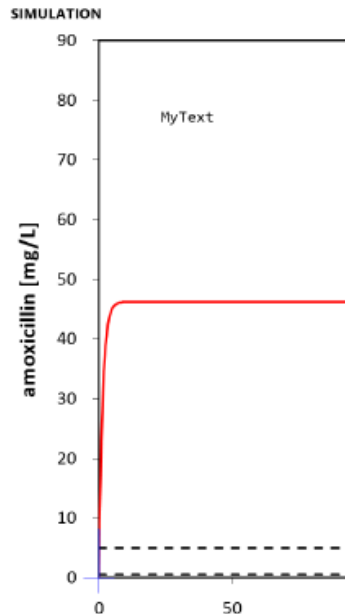
Clarithromycine: 50% de la dose si $Cl_{cr} < 30$ mL/min

- Les sulfamides:
50% de la dose si $Cl_{cr} < 30$ mL/min

Que faire en cas de survenue d'IRA

- Homme 60 ans,
- 70kg
- Créatinine initiale 70 μM
- Posologie amoxicilline 12 g/j

→ $C_{ss} = 47 \mu\text{g/mL}$



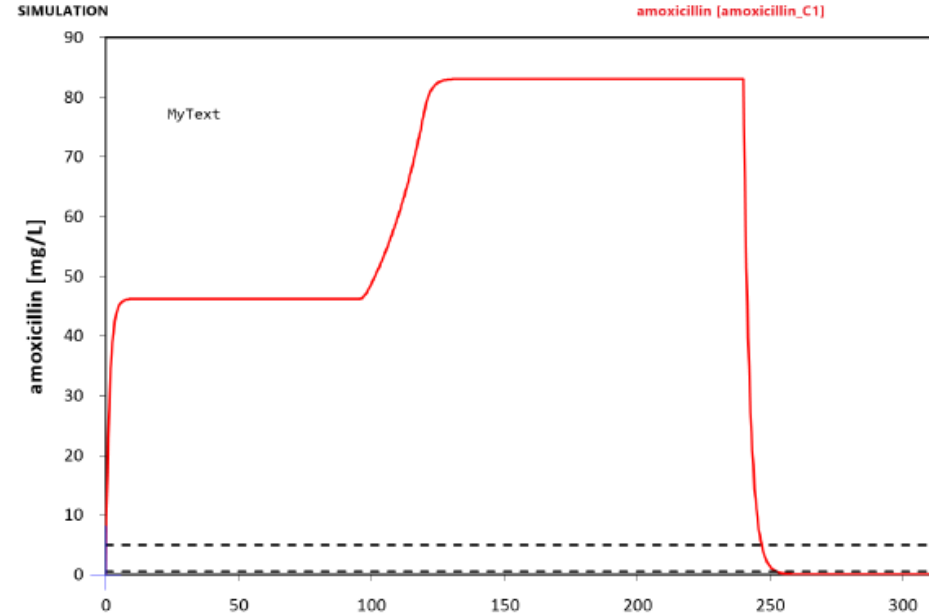
Que faire en cas de survenue d'IRA

- Homme 60 ans,
- 70kg
- Créatinine initiale 70 μM
- Posologie amoxicilline 12 g/j

→ $C_{ss} = 46 \mu\text{g/mL}$

Dégradation fonction rénale: créat
140 μM en 24h

→ $C_{ss} = 83 \mu\text{g/mL}$

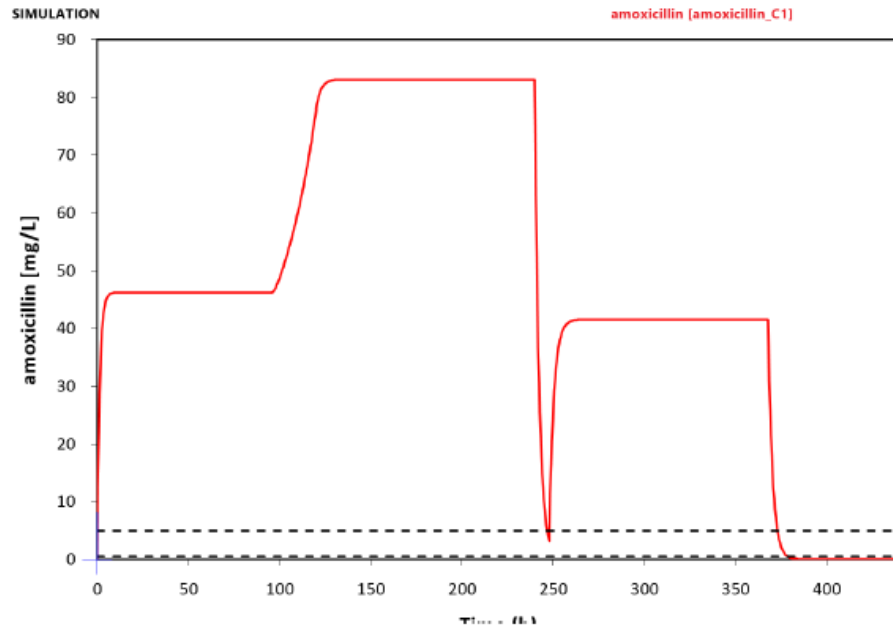


Que faire en cas de survenue d'IRA

■ Conduite à tenir:

1/ interruption de la perfusion
(ici 8h)
Et reprise à 50% de la dose

→ $C_{ss} = 42 \mu\text{g/mL}$

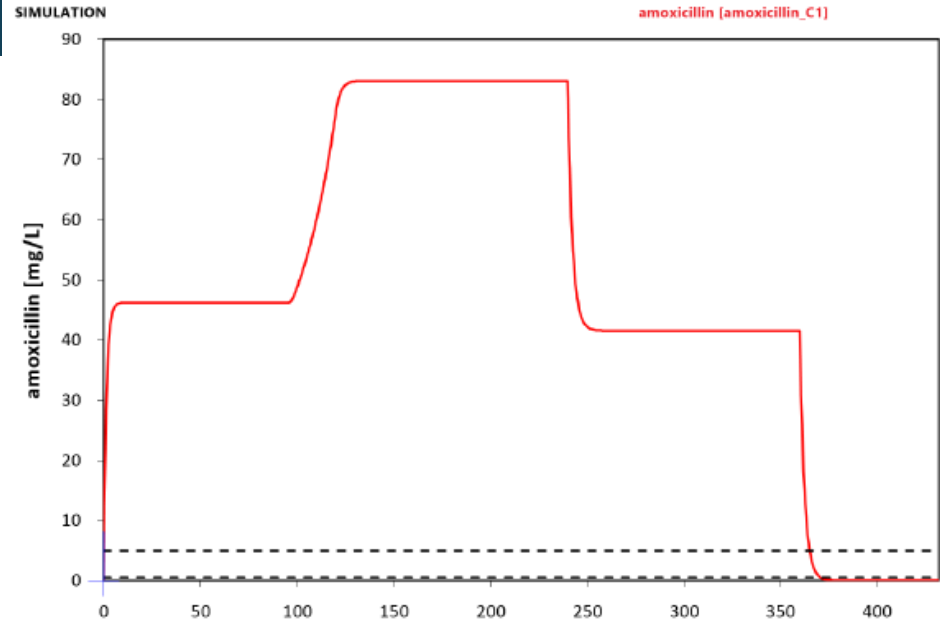


Que faire en cas de survenue d'IRA

▪ Conduite à tenir:

2/ diminution de la dose 50% sans interruption

→ $C_{ss} = 42 \mu\text{g/mL}$



Que faire en cas de survenue d'IRA

▪ Si Creat à 280 μM (DFG = 22 mL/min)

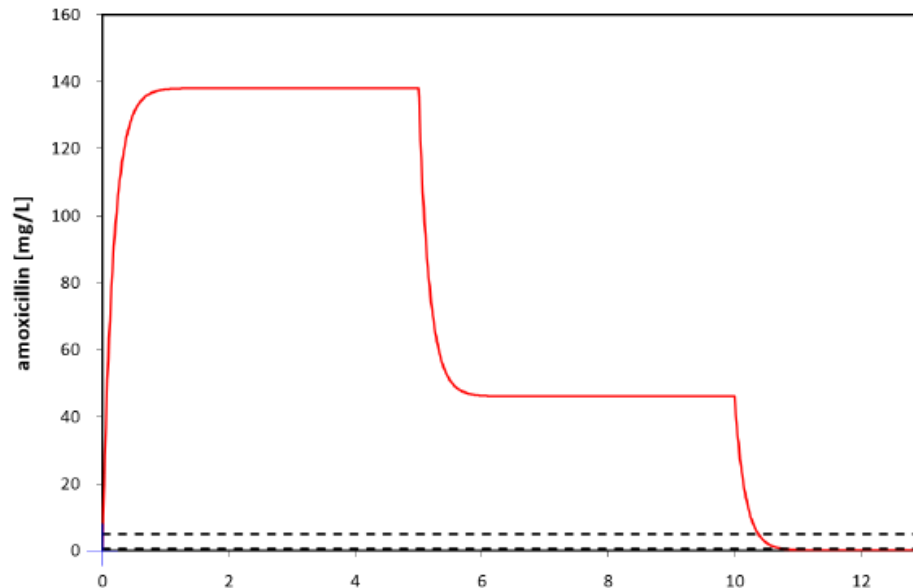
→ $C_{ss} = 138 \mu\text{g/mL}$

Diminution de la dose de 66% sans interruption : 4 g/j

→ $C_{ss} = 46 \mu\text{g/mL}$

SIMULATION

amoxicillin [amoxicillin_C1]

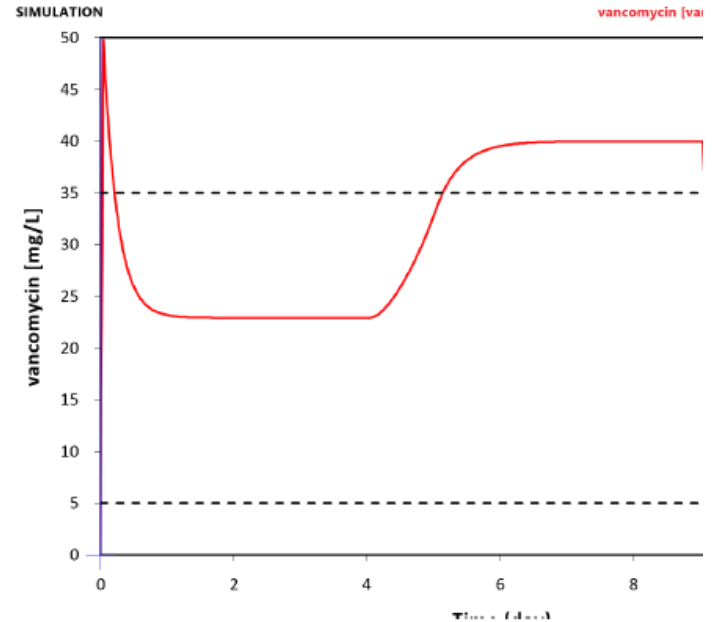


- Vancomycine:
- Même patient,
- Dose de charge 1500 mg
- Dose d'entretien 3000 mg/j

→ C_{ss} 24 mg/L

Augmentation Creat à 140 μ M

→ C_{ss} 40 μ g/mL

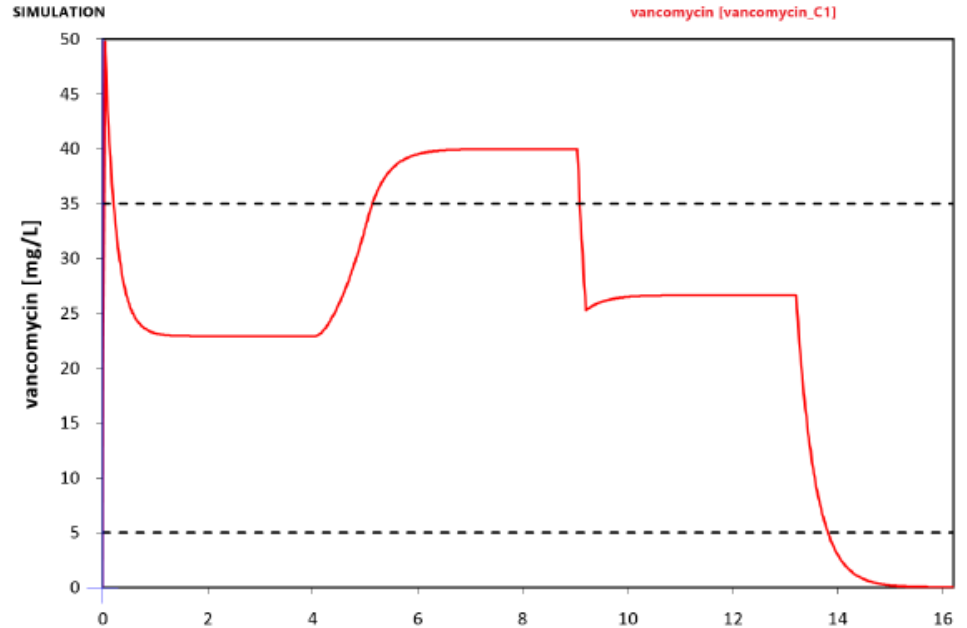


▪ Conduite à tenir:

▪ Interruption de quelques heures (ici 6h)

▪ Puis diminution de la dose de 30%
2 g/j

→ $C_{ss} = 26 \mu\text{g/mL}$



Conclusion

- En cas d'insuffisance rénale
 - Pour les médicaments à élimination rénale majoritaire
- Pas de modification de la dose de charge
- Dose d'entretien adaptée en augmentant l'intervalle +/- diminuant la dose
- Tenir compte de la relation PK-PD pour les modalités d'adaptation
- Surveillance des concentrations



Merci pour votre attention!