

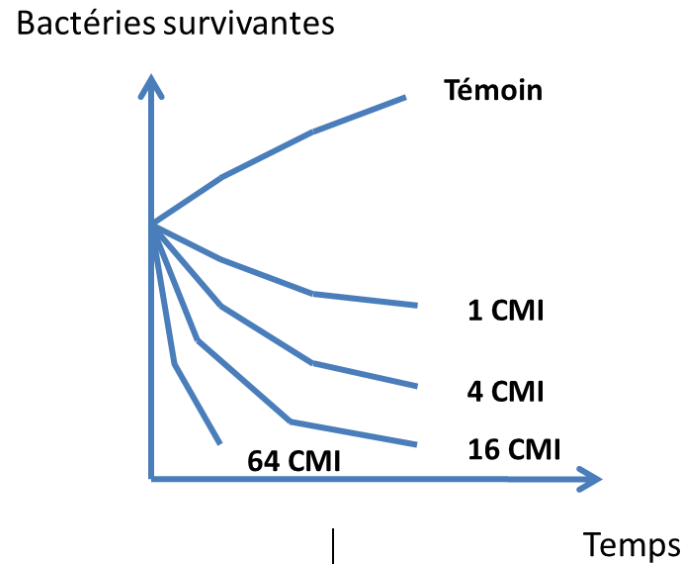
Gestion des antibiotiques dans des circonstances particulières

Matthieu Grégoire – Service de pharmacologie, CHU de Nantes

28 janvier 2021

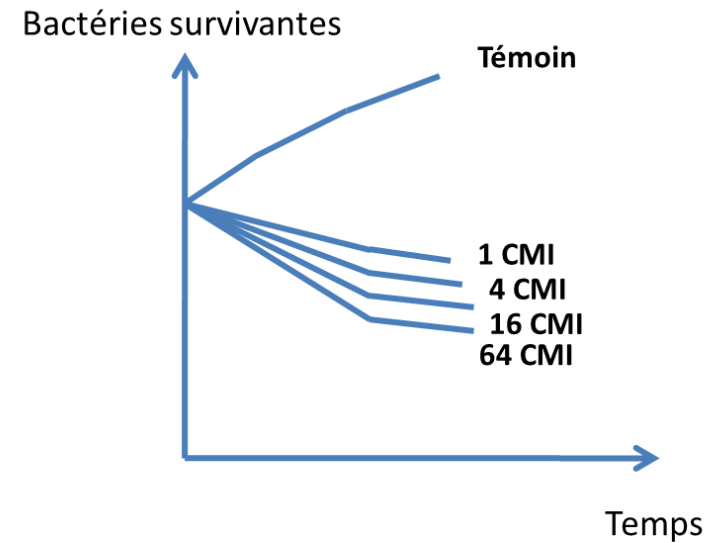
Rappels sur la relation PK-PD des antibiotiques

Antibiotiques
concentration-dépendants
Aminosides, fluoroquinolones

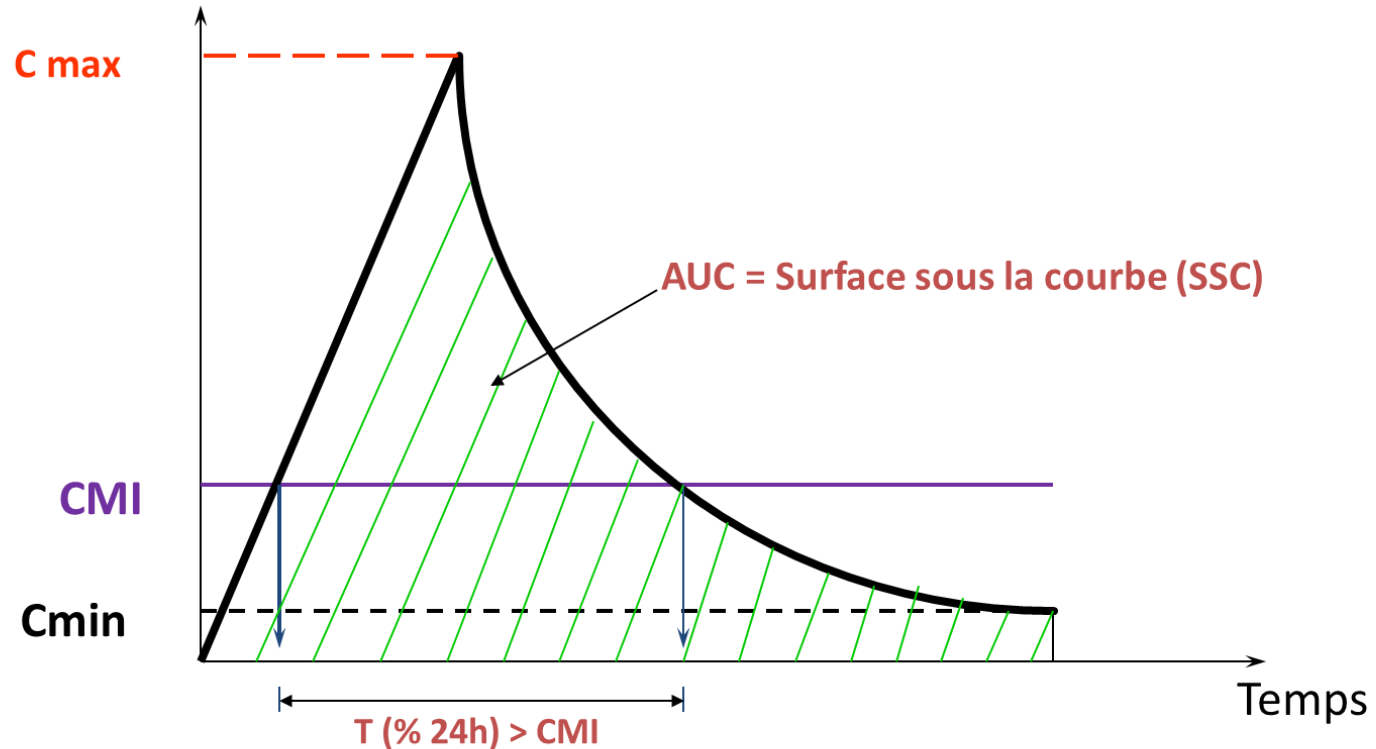


↓
Effet bactéricide proportionnel à la
concentration antibiotique

Antibiotiques
temps-dépendants
**β-lactamines
Glycopeptides**



Rappels sur la relation PK-PD des antibiotiques



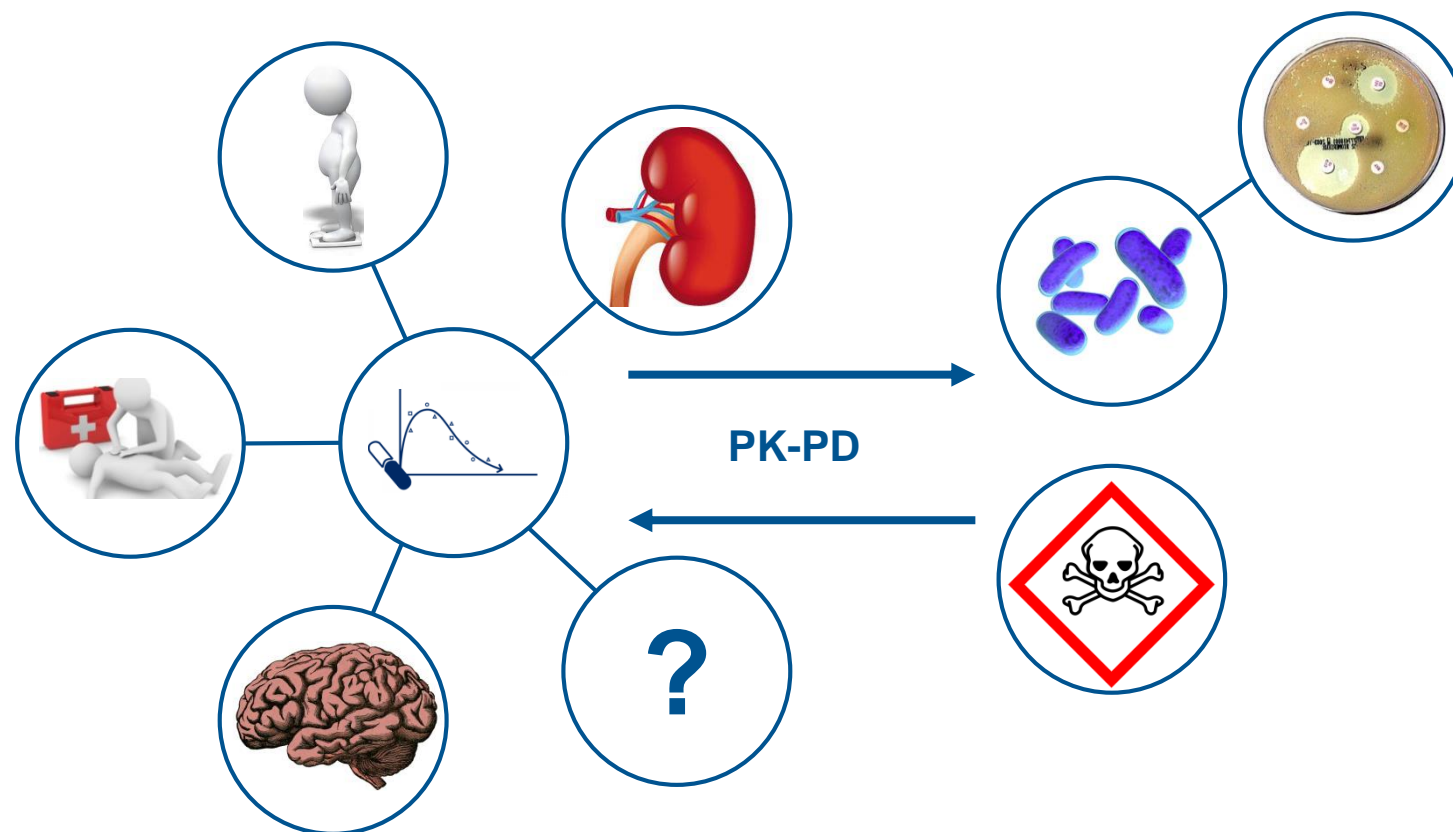
PK/PD: ATB temps dépendant QI (quotient inhibiteur) min: = C_{min} / C_{MI}

T (% 24H) > CMI

PK/PD : ATB concentration dépendant QI Max = C_{max} / C_{MI} (aminosides)

SSC/ C_{MI} = AUIC (quinolones)

Cibles PK-PD à atteindre



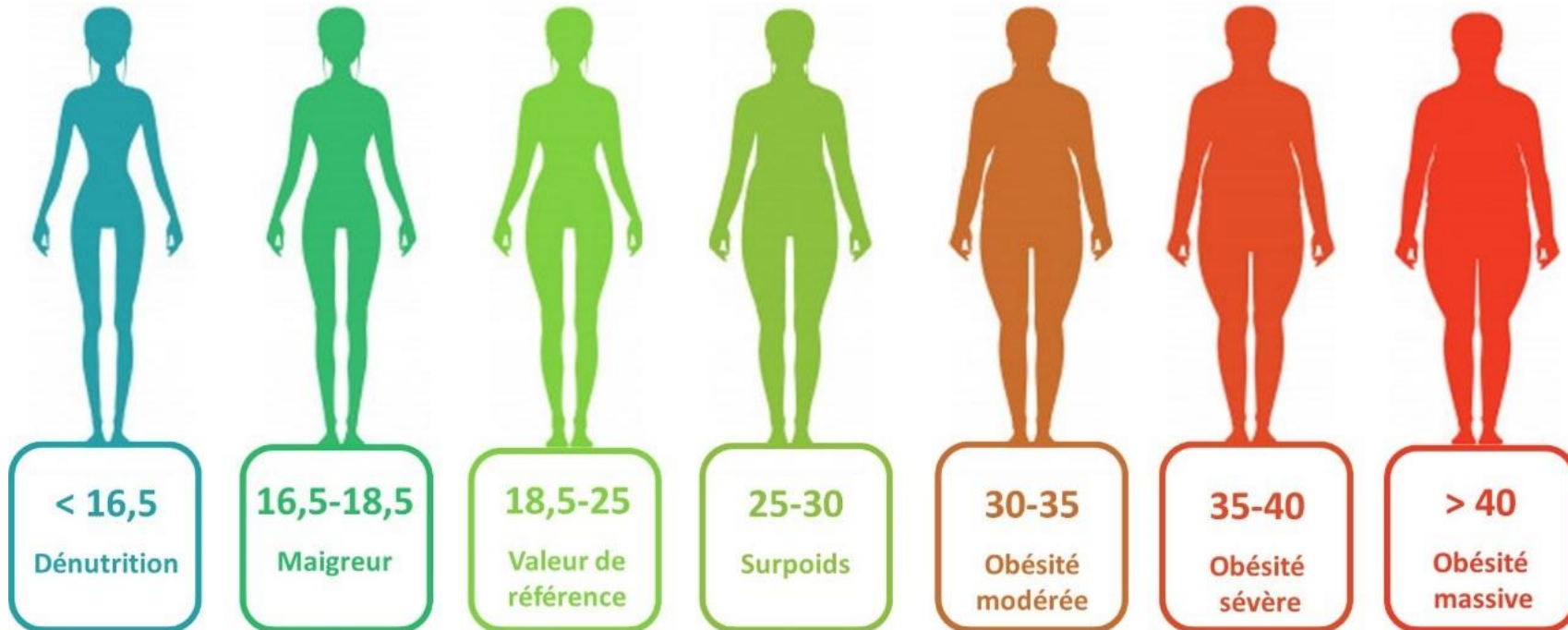
Craig, CID, 1998
Mouton et al., JAC, 2017
SFPT/SFAR, Thérapie, 2018
EUCAST, 2018
Ambler, Philos Trans R, 1980
WHO, 2017

L'obésité

Classification OMS

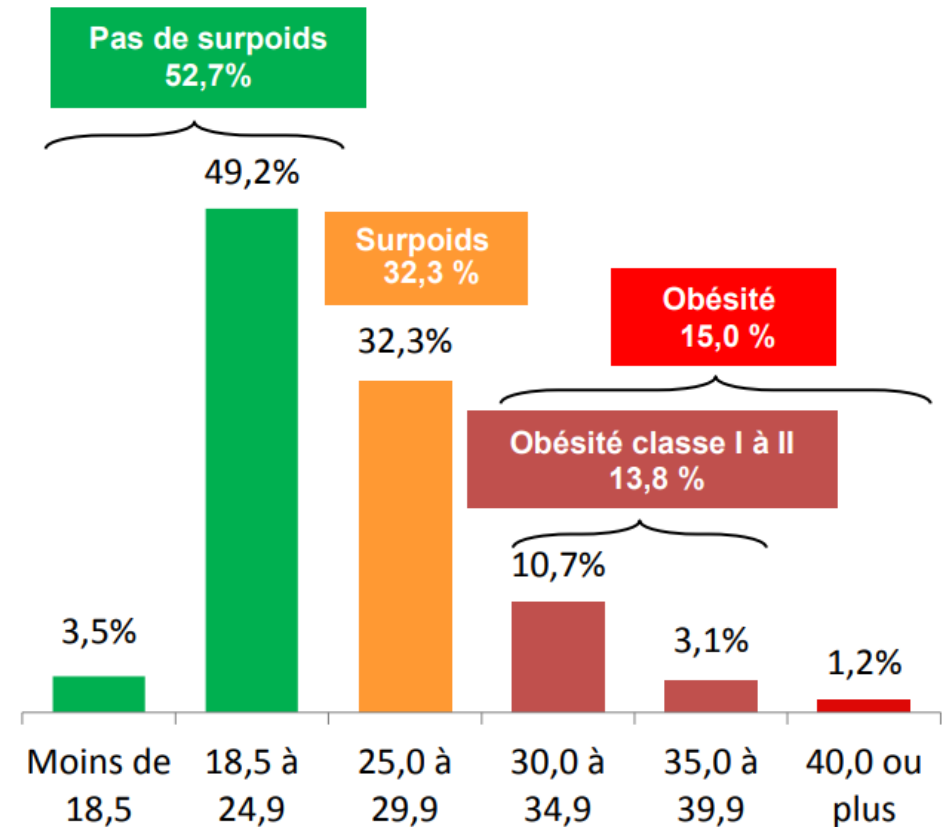
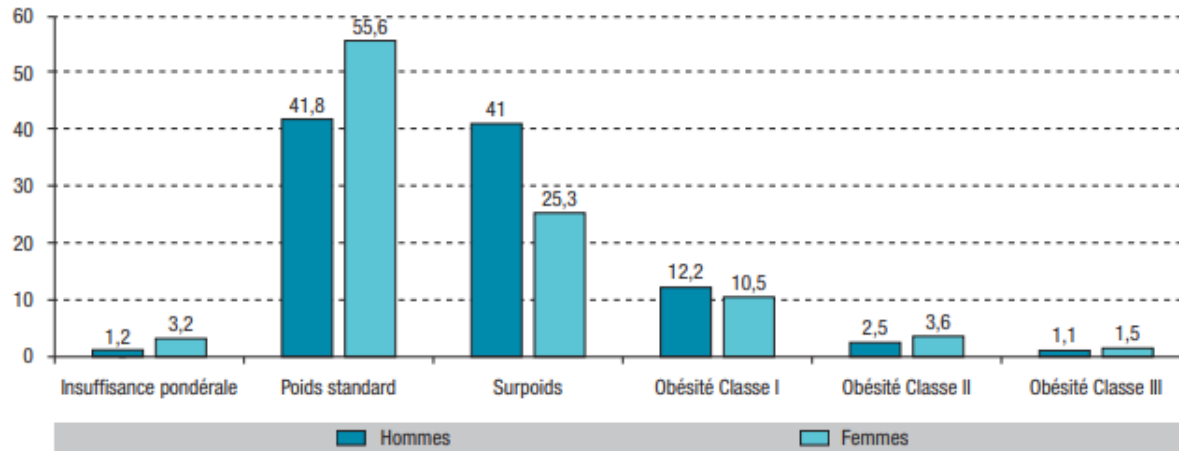
IMC – Classification de l'OMS

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



Part importante de nos patients

Répartition (%) suivant les classes d'IMC



Augmentation avec l'âge

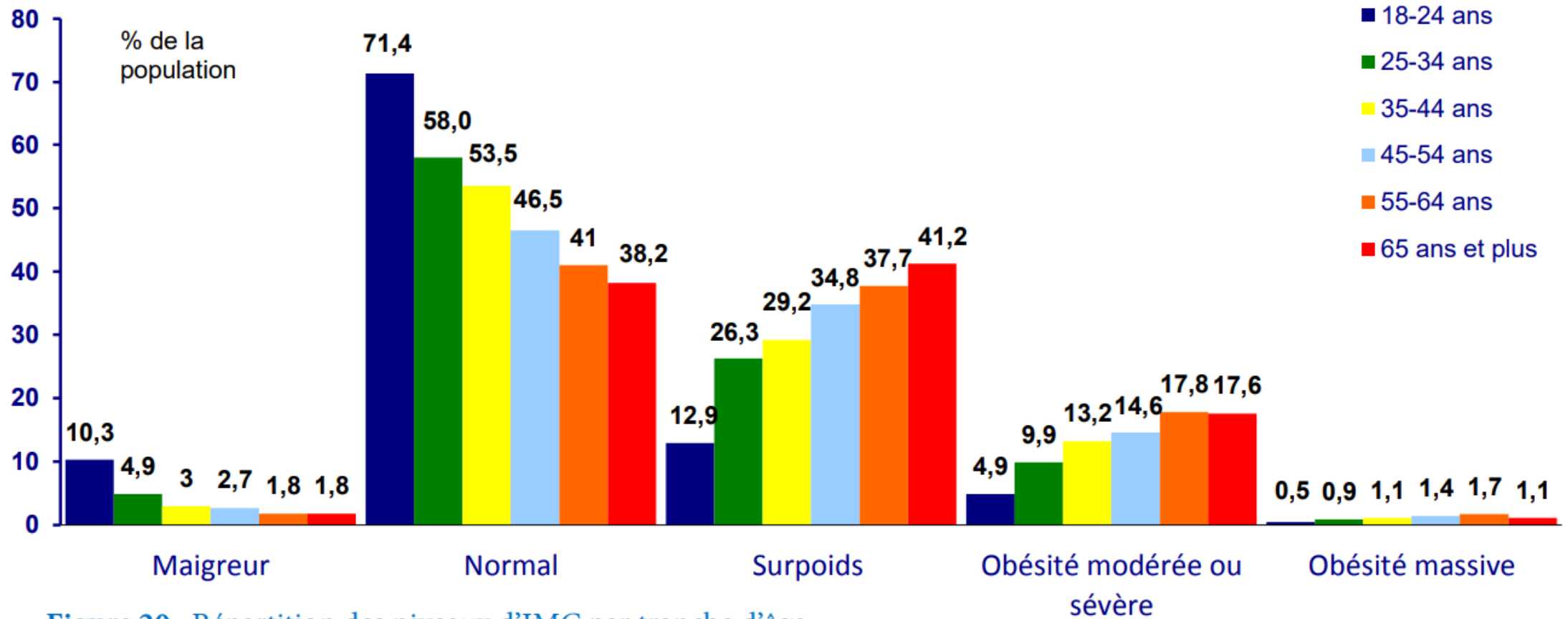
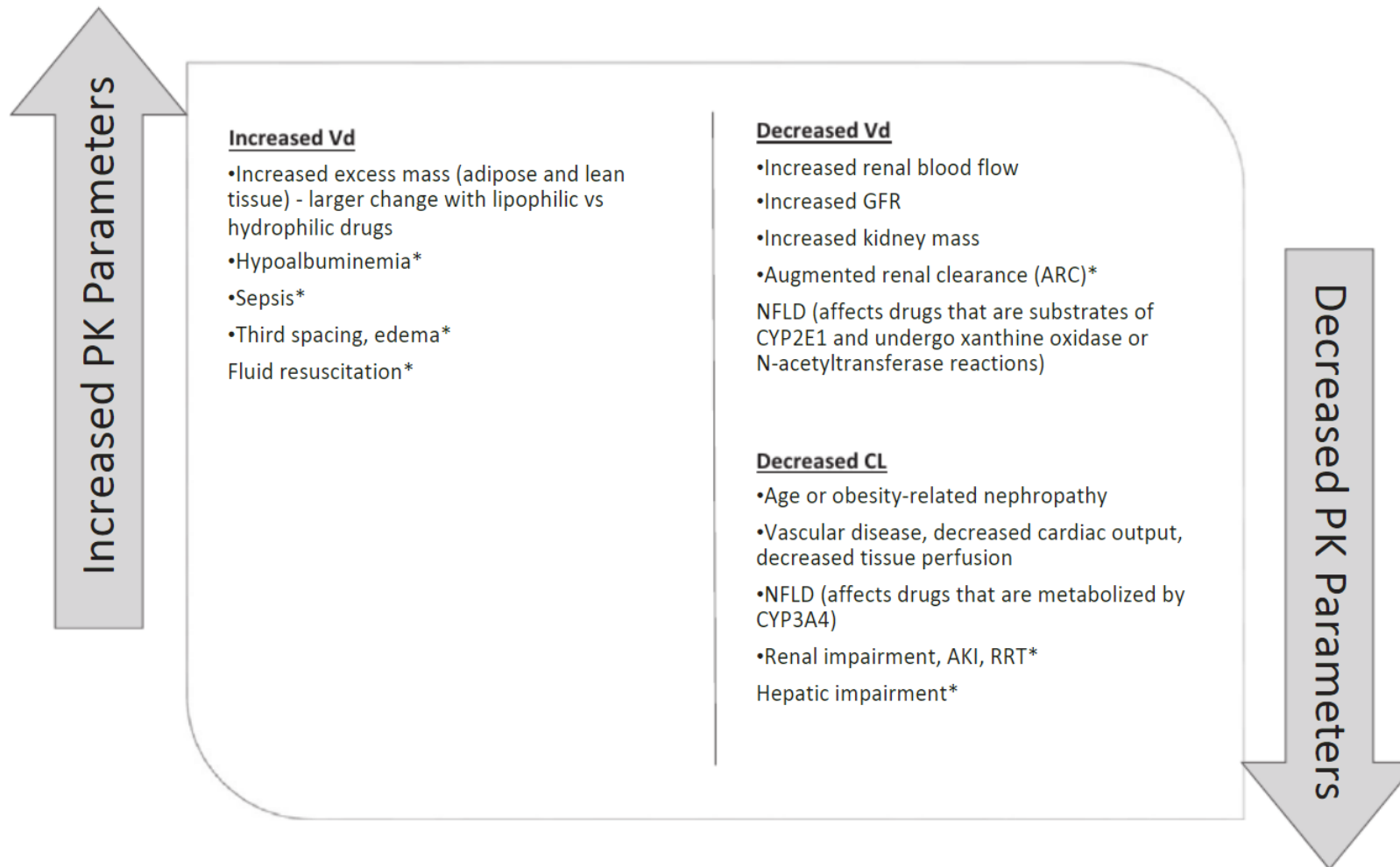


Figure 20 : Répartition des niveaux d'IMC par tranche d'âge

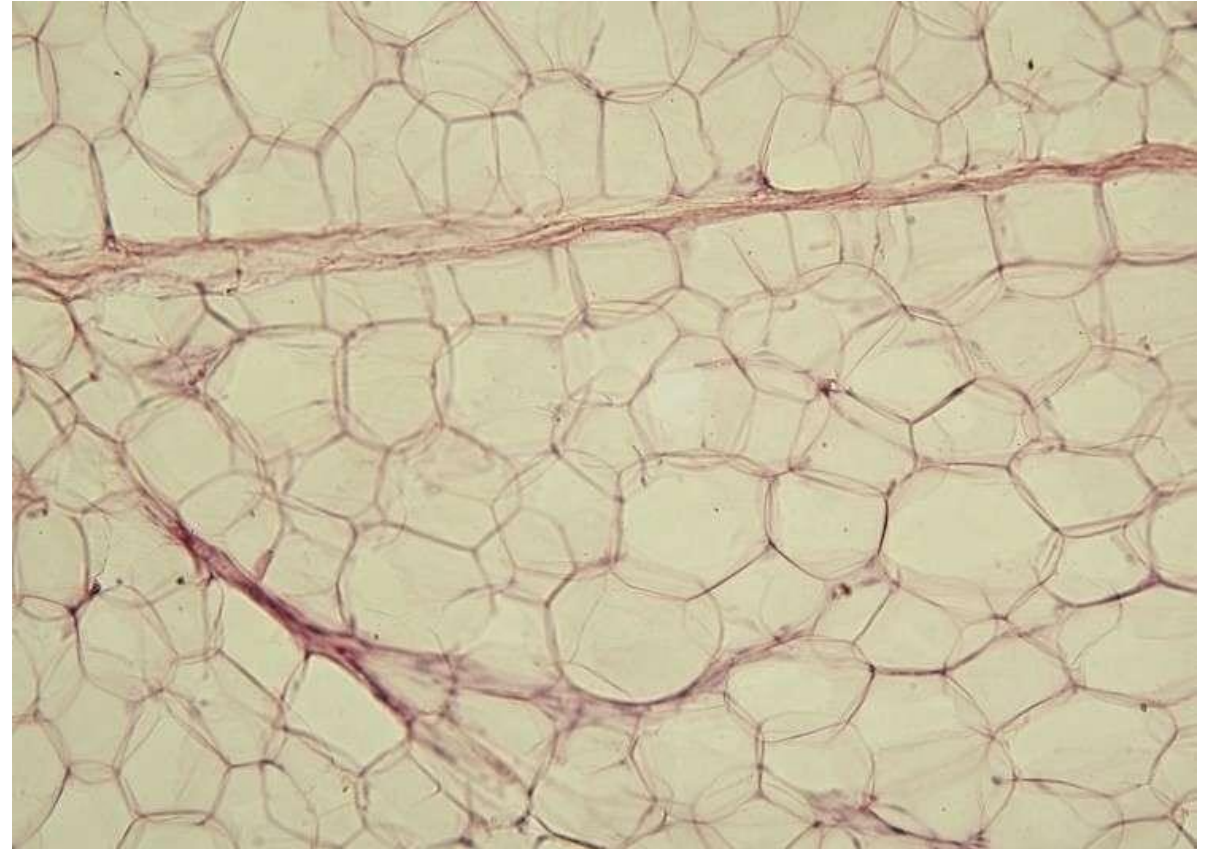
Impact de l'obésité sur la pharmacocinétique



Impact de l'obésité sur la pharmacocinétique

→ des **sous-dosages** si utilisation des traitements aux doses habituelles (antibiotiques lipophiles)

→ des **surdosages** si utilisation du poids réel lors d'une prescription en mg/kg (antibiotiques hydrophiles)



Impact de l'obésité sur la pharmacocinétique

Table 1 Physical properties, PK/PD indices, and PD targets of antibiotics				
Physical properties of antibiotics	PK characteristics	Antibiotics	PK/PD for efficacy	PD targets
Hydrophilic	Small VD Low intracellular and tissue penetration Essentially cleared by the kidney	β -lactams Aminoglycosides Glycopeptides Colistine	fT > MIC C_{\max}/MIC AUC_{0-24}/MIC AUC_{0-24}/MIC	<i>Severe sepsis or septic shock</i> fT > 4–5 \times MIC for 50–100% of the time <i>Other infections</i> fT > MIC for >40% of the time $C_{\max}/MIC > 8-10$ $AUC_{0-24}/MIC > 400$ Unknown
Lipophilic	Large VD High intracellular and tissue penetration Essentially metabolized by the liver	Fluoroquinolones Linezolid Tigecycline	AUC_{0-24}/MIC or C_{\max}/MIC AUC_{0-24}/MIC AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC > 125$ $C_{\max}/MIC > 10$ AUC_{0-24}/MIC of 80–120 <i>Skin infections</i> $AUC_{0-24}/MIC > 17.9$ <i>Complicated abdominal infections</i> $AUC_{0-24}/MIC > 6.96$ $AUC_{0-24}/MIC > 600$
Other	—	Daptomycin	C_{\max}/MIC AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC > 600$
PK/PD = pharmacokinetic/pharmacodynamic; VD = volume of distribution; fT > MIC = time that the free fraction or unbound fraction of the antibiotic remains above the minimal inhibition concentration (MIC); C_{\max} = peak concentration; AUC_{0-24} = area under the time curve during 24 h.				

Attention à l'IMC



Pierre

84 ans

162 cm, 68 kg

26 kg/m²



James

31 ans

196 cm, 100 kg

→ Pas du tout le même volume de distribution...

Calculs du poids



Body Weight	Equation ¹
IBW (kg) Ideal body weight	Male: $50.0 + 2.3 \times (\text{number of inches over } 5 \text{ ft})$ Female: $45.5 + 2.3 \times (\text{number of inches over } 5 \text{ ft})$
ABW (kg) Adjusted body weight	$IBW + C \times (TBW - IBW)$ C = either 0.3 or 0.4 (ABW _{0.3} or ABW _{0.4})
LBW₂₀₀₅ (kg) Lean body weight	Male: $\frac{9270 \times TBW}{6680 + 216 \times BMI}$ Female: $\frac{9270 \times TBW}{8780 + 244 \times BMI}$
LBW (for anti-tuberculosis medications):	<ul style="list-style-type: none"> • Obesity: ATS/CDC Guidelines recommend dosing based on estimated lean body weight. • Lean Body Weight (men) = $(1.10 \times \text{Weight(kg)}) - 128 \times (\text{Weight}^2 / (100 \times \text{Height(m)}^2))$ • Lean Body Weight (women) = $(1.07 \times \text{Weight(kg)}) - 148 \times (\text{Weight}^2 / (100 \times \text{Height(m)}^2))$
TBW (kg) Total/actual body weight	

Adaptation des bêta-lactamines

- Peu de données
 - Privilégier les **posologies les plus fortes** et la **perfusion continue**
 - Adaptation possible à l'ABW_{0.3} voir au TBW si dose-poids
- **Suivi thérapeutique pharmacologique recommandé (résiduelle)**

Adaptation des aminosides

- Surdosage si TBW
 - Sous-dosage si IBW
 - **Adaptation de la première dose à l'ABW_{0.4}**
 - **Intervalle normal entre les doses**
- **Suivi thérapeutique pharmacologique indispensable pour les doses suivantes (pic et résiduelle)**

Adaptation des glycopeptides

Vancomycine:

- Dose de charge de **15 à 25 mg/kg basée sur le TBW**
 - Dose d'entretien basée sur **$l'ABW_{0.4}$**
- **puis basée sur le suivi thérapeutique pharmacologique (résiduelle)**

Adaptation des fluoroquinolones

- Ciprofloxacine: **posologies augmentées** basées possiblement sur l'ABW_{0.4}
- Levofloxacine: **PK non modifiée chez l'obèse** → 750 mg/jour voir 1000 mg si Cl_{creat} > 110 mL/min

→ **Suivi thérapeutique pharmacologique possible (ASC)**

Adaptation du linézolide

- **Même posologie** que chez le sujet non-obèse
- **Suivi thérapeutique pharmacologique possible (résiduelle)**

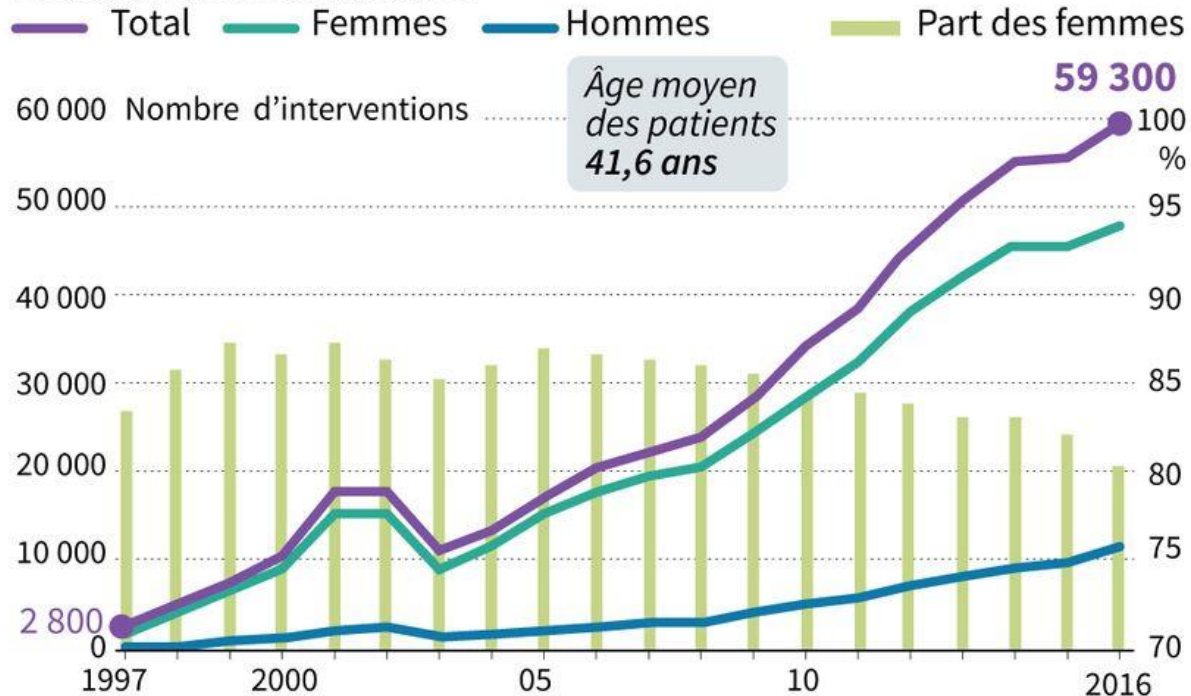
Adaptation de la daptomycine

- **Posologies augmentées** basées possiblement sur l'ABW_{0.4}
- **Suivi thérapeutique pharmacologique possible (pic et résiduelle)**

Chirurgie de l'obésité

Chirurgie de l'obésité

Évolution des interventions



Source : ATIH, base nationale PMSI-MCO

© AFP

- Biodisponibilité des **bêta-lactamines** et des **macrolides** variable
- **Fluoroquinolones** et **linézolide** non modifiés

Références

1. Meng, L., Mui, E., Holubar, M. K. & Deresinski, S. C. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy* 37, 1415–1431 (2017).
2. Janson, B. & Thursky, K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 25, 634–649 (2012).
3. Hites, M. & Taccone, F. S. Optimization of Antibiotic Therapy in the Obese, Critically Ill Patient. *Réanimation* 24, 278–294 (2015).
4. [atb-obese-omedit-centre-2014.pdf](#).
5. Anvari, S., Lee, Y., Lam, M., Doumouras, A. G. & Hong, D. The Effect of Bariatric Surgery on Oral Antibiotic Absorption: a Systematic Review. *Obes. Surg.* 30, 2883–2892 (2020).

L'insuffisance rénale

Généralités sur l'insuffisance rénale



Créatinine sérique

- Produite par le catabolisme musculaire
- Librement filtrée par les glomérules, faiblement sécrétée, pas réabsorbée



Jeanne

85 ans

156 cm, 51 kg

DFG = 38 mL/min

100 $\mu\text{mol/L}$



James

31 ans

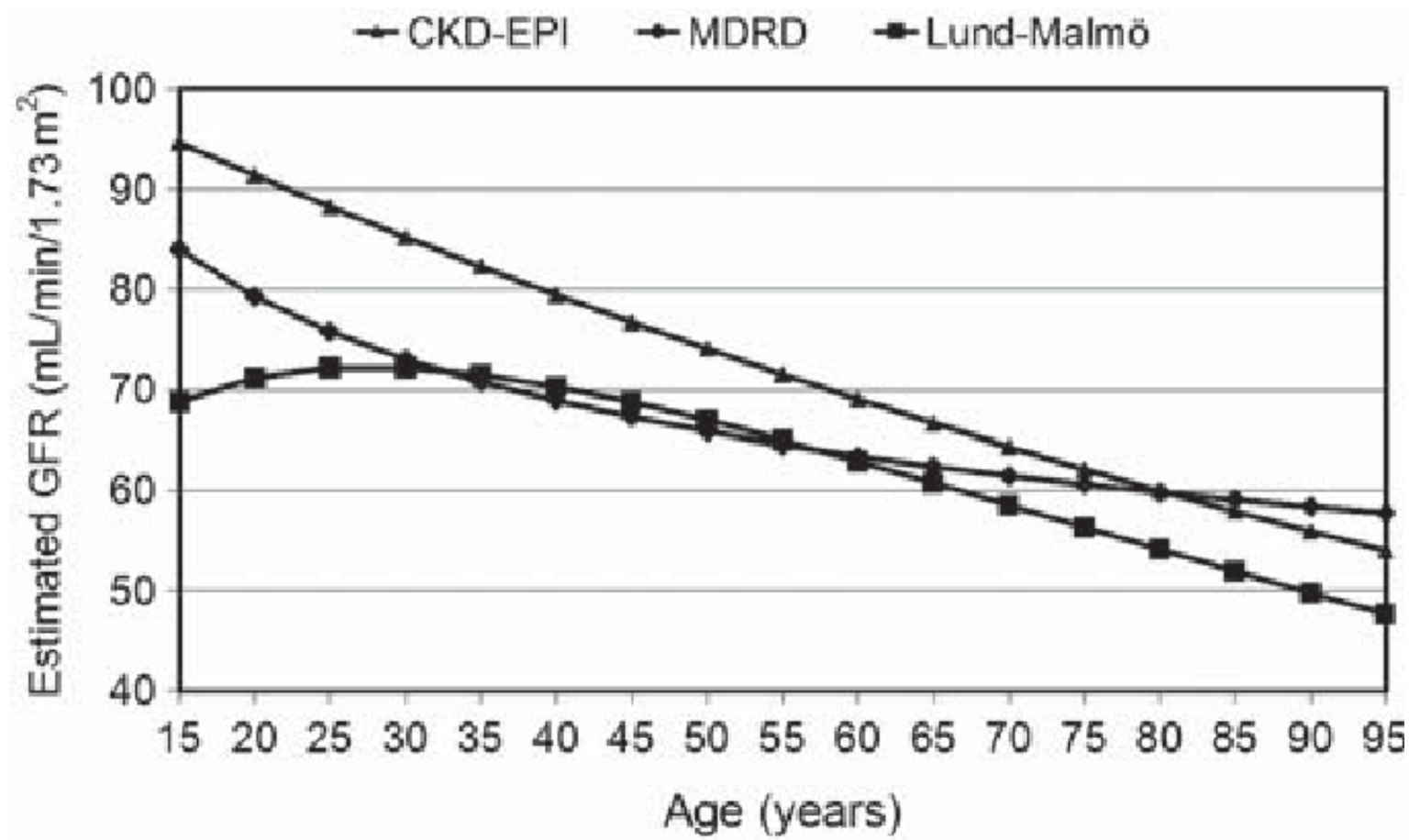
196 cm, 100 kg

DFG = 133 mL/min

Calculs du DFG

- **Cockcroft et Gault**: dans RCP mais dépassé car mauvaise estimation du DFG chez le sujet âgé (>75 ans) et chez l'obèse
- **MDRD**: attention, exprimé en mL/min/1,73m², correction avec la surface corporelle. Plus précise si DFG<60 mL/min.
- **CKD-EPI**: attention, exprimé en mL/min/1,73m², correction avec la surface corporelle. Plus précise si DFG>60 mL/min.
- **UV/P**: adapté à la réanimation

Diminution du DFG avec l'âge



L'insuffisance rénale

Stade	Description	DFG* (ml/min/1,73m ²)
Augmentation du risque	Facteurs de risque de maladie rénale (<i>diabète, HTA, antécédents familiaux, âge avancé, ethnie...</i>)	
1	Atteinte rénale (protéinurie) et DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	Atteinte rénale et baisse légère du DFG	60 ≤ DFG ≤ 89
3a 3b	Baisse modérée du DFG	30 ≤ DFG ≤ 59
4	Baisse sévère du DFG	15 ≤ DFG ≤ 29
5	Insuffisance rénale (<i>dialyse ou transplantation</i>)	< 15

K/DOQI : National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

KDIGO : Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2013

Impact de la fonction rénale sur la pharmacocinétique

IR non diagnostiquée ou IR diagnostiquée mais aucun ajustement posologique

→ **Surdosage**: toxicité

Si IR diagnostiquée mais diminution des doses trop importante

→ **Sous-dosage**: inefficacité

Adaptation à la fonction rénale

ATB concentration-dépendants (aminosides, daptomycine)

→ Espacement des administrations mais maintien de la posologie unitaire

ATB temps-dépendants (bêta-lactamines, glycopeptides)

→ Baisse de la posologie unitaire mais maintien de l'intervalle ou de la perfusion continue

Fluoroquinolones entre les 2

Adaptation à la fonction rénale: l'outil indispensable



site
AIDS

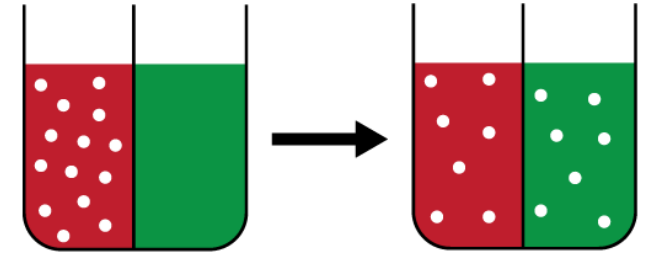
GPR

GUIDE DE PRESCRIPTION & REIN



→ ne pas se fier au Vidal®

Cas particulier de la dialyse



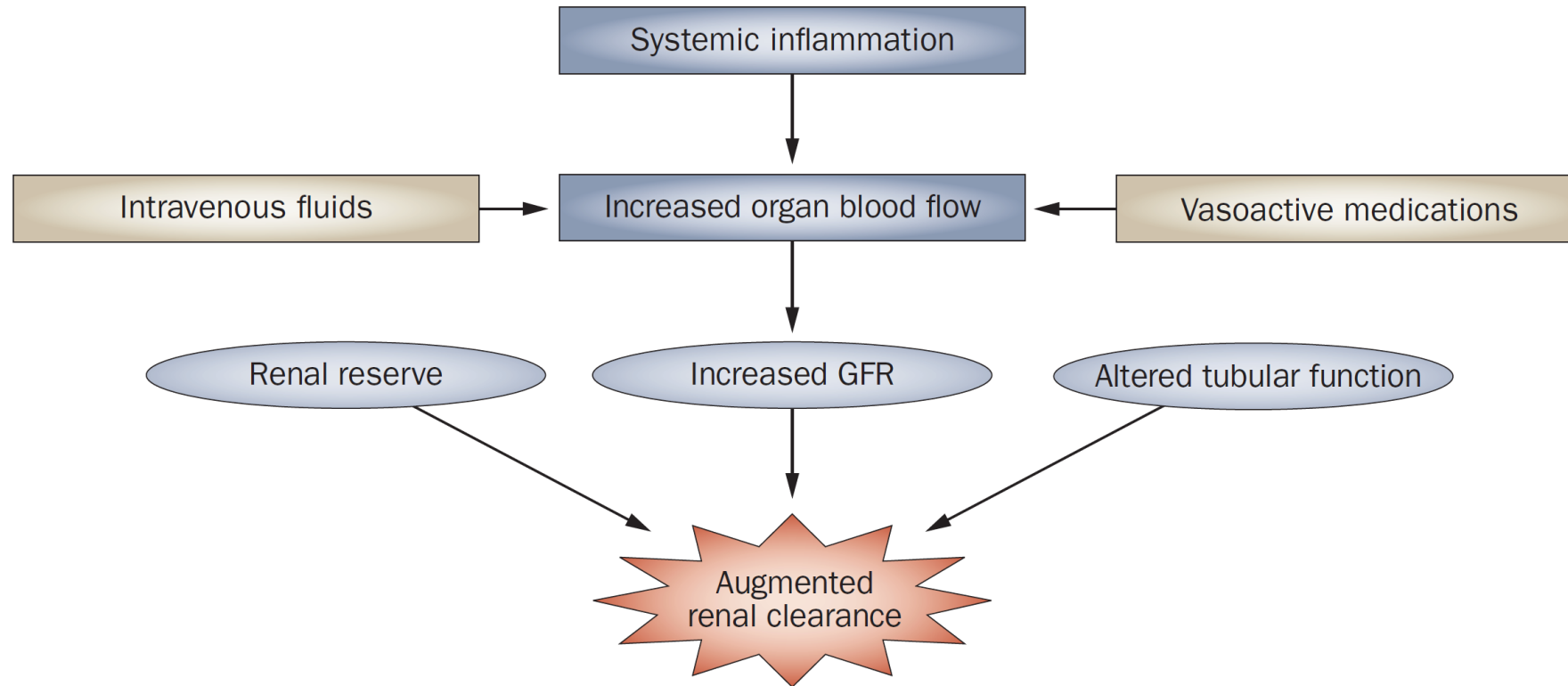
Vd large (> 0,6-1 L/kg) → Peu d'influence de la dialyse

- Administration avant ou après la séance
- ATB lipophiles +++ : macrolides ; FQ (sauf levoflo et cipro) ; cyclines ; thiamphenicol ; rifampicine

Vd faible → influence de la dialyse (via le secteur vasculaire)

- Administration après la séance de dialyse
- ATB hydrophiles : β lactamines (sauf ceftriaxone et oxacilline) ; aztreonam ; glycopeptides ; linezolid
- A part, les aminosides: impérativement AVANT (car concentration-dépendants)
 - Bénéfice +++ d'un pic élevé
 - Toxicité liée à la concentration résiduelle

Cas particulier de l'hyper-débit



→ risque d'un sous-dosage dans les premières heures d'un sepsis sévère en réanimation

Nouveaux outils

- Exemple: Nomogrammes en réanimation

Williams et al 2020

Table 1

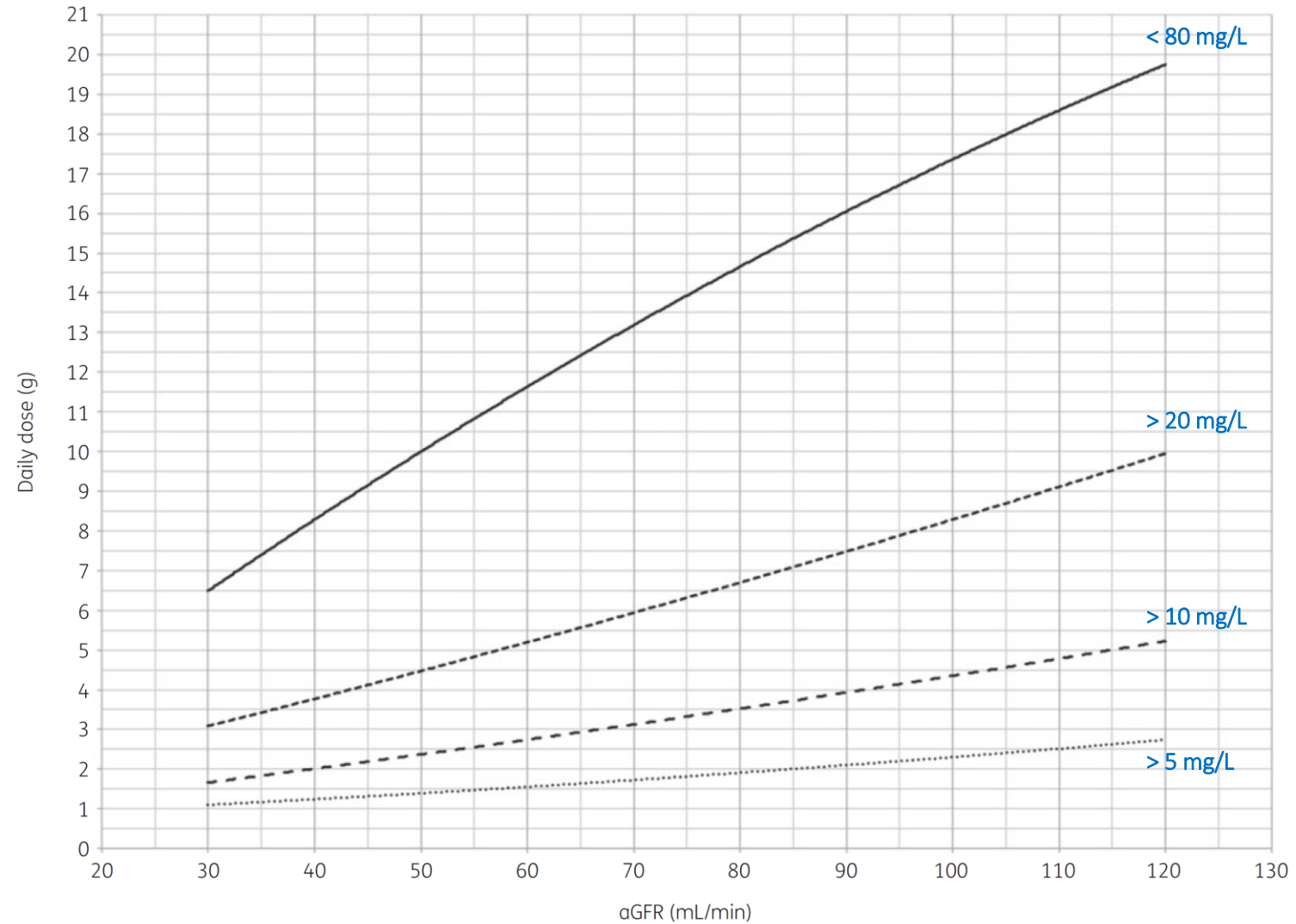
β -Lactam dosing nomogram excerpt.

Ceftazidime/cefepime ^a	
Suspected ARC ^b	2 g q8h (4-h EI)
First 24–48 h (all non-ARC)	2 g q8h
CrCl > 50 mL/min	2 g q8h
CrCl 10–50 mL/min	2 g q12h
CrCl < 10 mL/min	2 g q24h
CRRT	1 g q8h
Flucloxacillin ^a	
Suspected ARC ^b	2 g q4h (CI)
First 24–48 h (all non-ARC)	2 g q4h
CrCl \geq 10 mL/min	2 g q4h
CrCl < 10 mL/min	1 g q4h
CRRT	2 g q6h
Meropenem ^a	
Suspected ARC ^b	1 g q8h (3-h EI)
First 24–48 h (all non-ARC)	1 g q8h
CrCl > 30 mL/min	1 g q8h
CrCl 10–30 mL/min	1 g q12h
CrCl < 10 mL/min	500 mg q24h
CRRT	1 g q8h
Piperacillin/tazobactam ^a	
Suspected ARC ^b	4.5 g q6h (3-h EI)
First 24–48 h (all non-ARC)	4.5 g q6h
CrCl > 40 mL/min	4.5 g q6h
CrCl 20–40 mL/min	4.5 g q8h
CrCl < 20 mL/min	4.5 g q12h
CRRT	4.5 g q8h

Nouveaux outils

- Exemple:
Nomogrammes de
l'amoxicilline dans l'EI

Rambaud et al 2020



Références

1. <http://sitegpr.com/fr/>
2. Williams, P., Beall, G., Cotta, M. O. & Roberts, J. A. Antimicrobial dosing in critical care: A pragmatic adult dosing nomogram. *Int. J. Antimicrob. Agents* **55**, 105837 (2020).
3. Rambaud, A. *et al.* Development and validation of a dosing nomogram for amoxicillin in infective endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* **75**, 2941–2950 (2020).
4. Bellouard, R. *et al.* Population Pharmacokinetic Study of Cefazolin Dosage Adaptation in Bacteremia and Infective Endocarditis Based on a Nomogram. *Antimicrob. Agents Chemother.* **63**, (2019).
5. Grégoire, M. *et al.* High-Dose Ceftriaxone for Bacterial Meningitis and Optimization of Administration Scheme Based on Nomogram. *Antimicrob. Agents Chemother.* **63**, (2019).

Conclusion

- La **fonction rénale** et le **poids** sont les 2 paramètres ayant le plus d'impact sur la PK des antibiotiques
- **Outils** pour adapter les posologies (dosages +++)
- Nouveaux outils d'adaptation personnalisée à venir...

