

PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'OBÈSE

Dr. Tarek ATALLAH
Anesthésiste-Réanimateur ; Nabeul

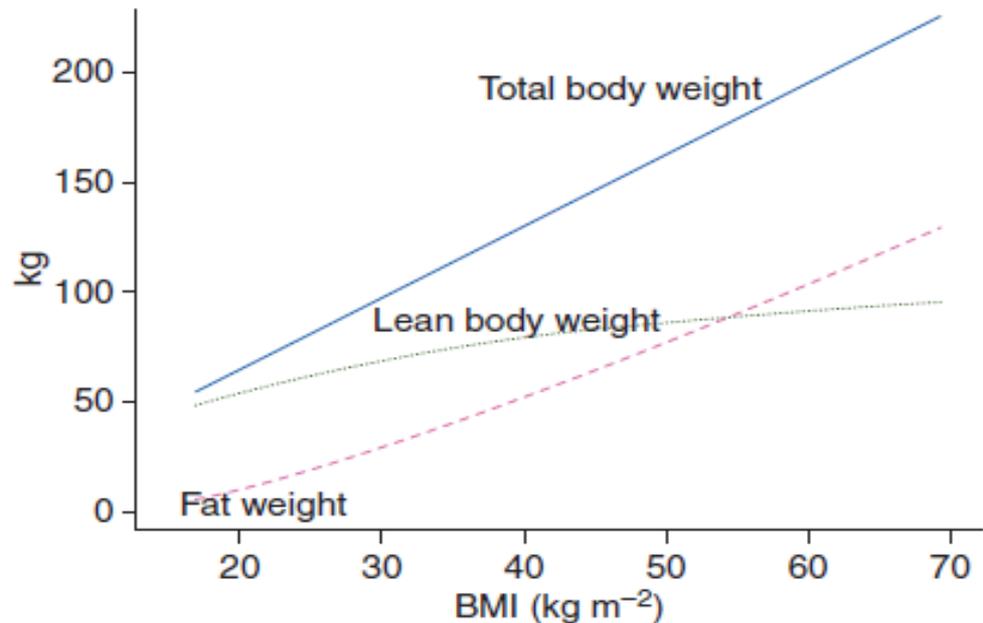
«STAAR» & «ATR» : 3^{ème} JCOR ; Hammamet 30 juin 2018

Pharmacologie des antibiotiques chez l'obèse: Introduction

$\frac{\text{BMI}}{(\text{P}/\text{T}^2)}$ $\left\{ \begin{array}{l} \geq 25 \Rightarrow \text{surpoids } (\cong 20 \text{ à } 30\%) \\ \geq 30 \Rightarrow \text{obésité } (\cong 10 \text{ à } 15\%) \\ \geq 40 \Rightarrow \text{obésité morbide } (\cong 3\%) \end{array} \right\}$ USI et réanimation
Morbidité Élevée
Mortalité Élevée

↑ non homogène

- Tissus adipeux
- Muscles
- Organes pleins
- *Eau extra cellulaire*



Pharmacologie des antibiotiques chez l'obèse: Descripteurs de poids

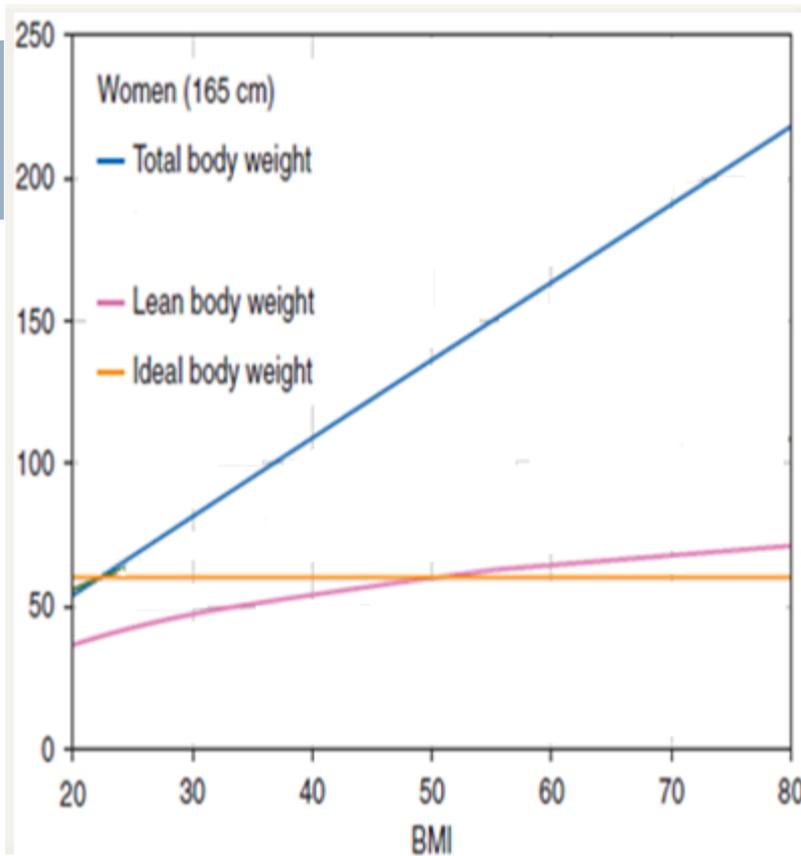
Poids Total
(TBW)



Risque de
surdosage

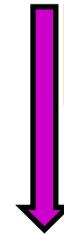


Toxicité
Systémique
Rein (IRA)
Cerveaux (convulsion)



Poids masse maigre
(LBW)

Poids Idéal (IBW)

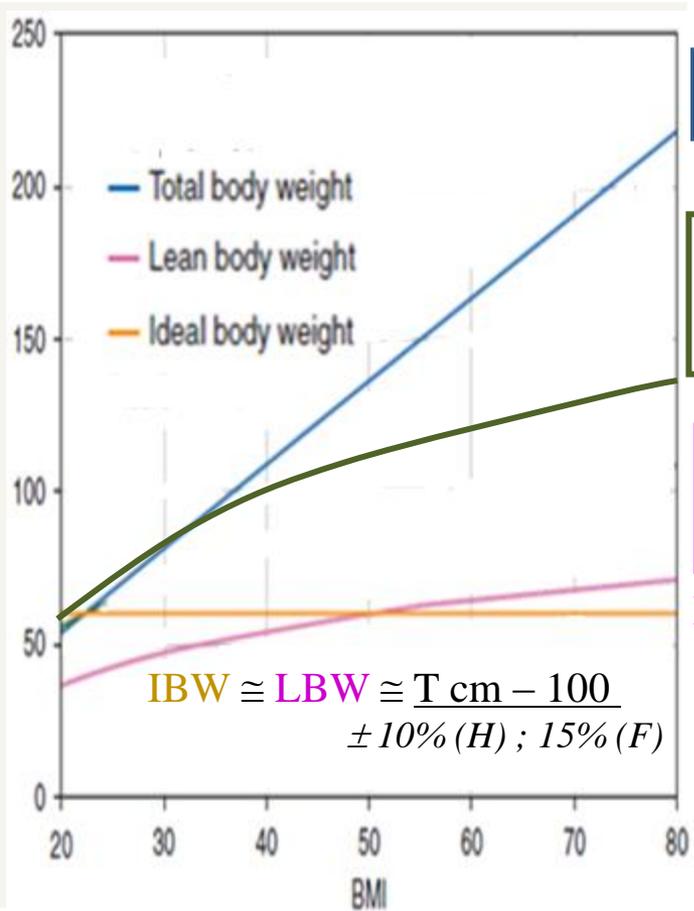


Risque de
sou dosage



✎ Échec thérapeutique
✎ Émergence de
mutants résistants

Pharmacologie des antibiotiques chez l'obèse: Descripteurs de poids



Poids Total ou réel (TBW)

Poids Ajusté (ABW)

$$ABW = IBW + Fc [TBW - IBW]$$

(0,3 à 0.6)

Poids masse maigre (LBW)

➔ *Logique physiologique*

Formule de Janmahasatian:

$$\frac{9270 \times TBW}{6680 (H) + [216 (H) \times BMI] \quad 8780 (F) \quad 244 (F)}$$

Poids Idéal (IBW)

➔ *Logique épidémiologique*

Formule de Devine:

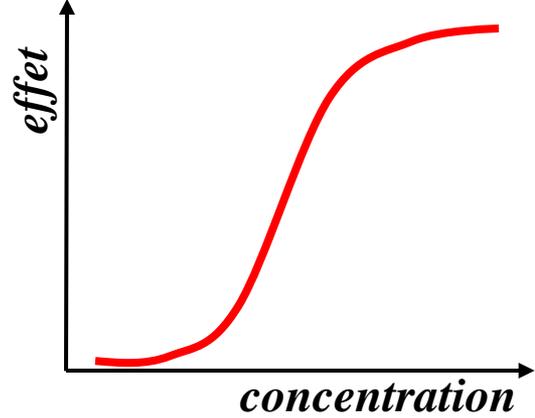
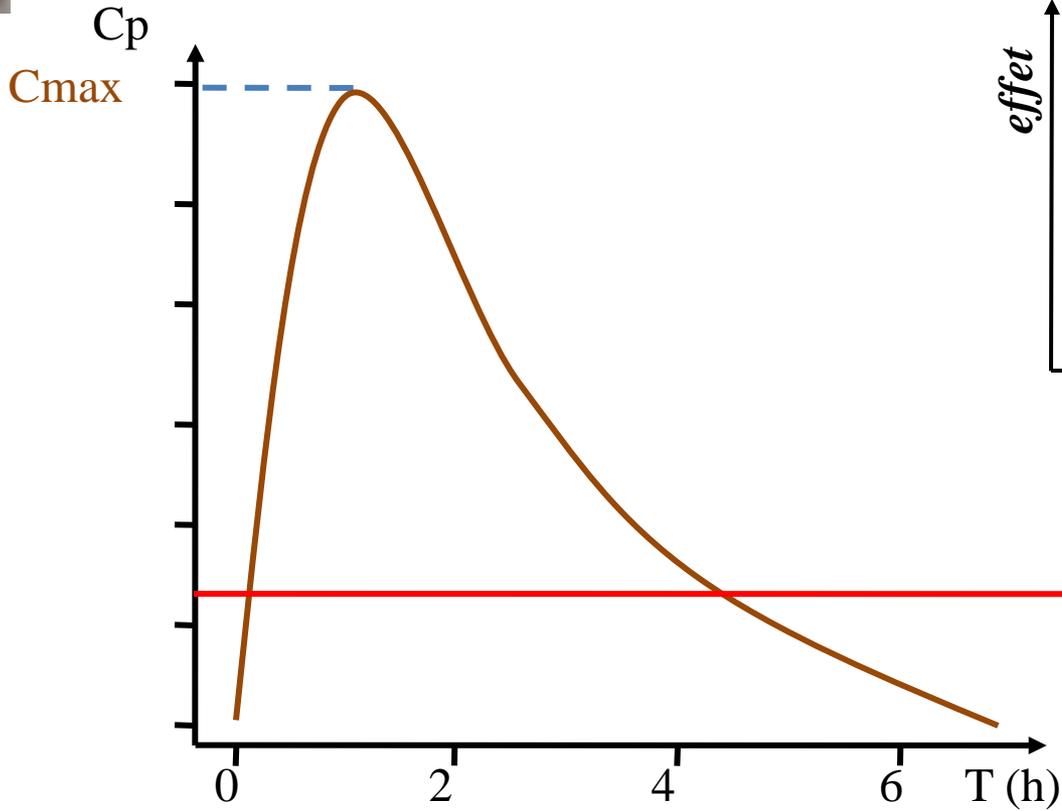
$$49,9 (H) + 0,89 [T \text{ cm} - 152,4] \quad 45,4 (F)$$

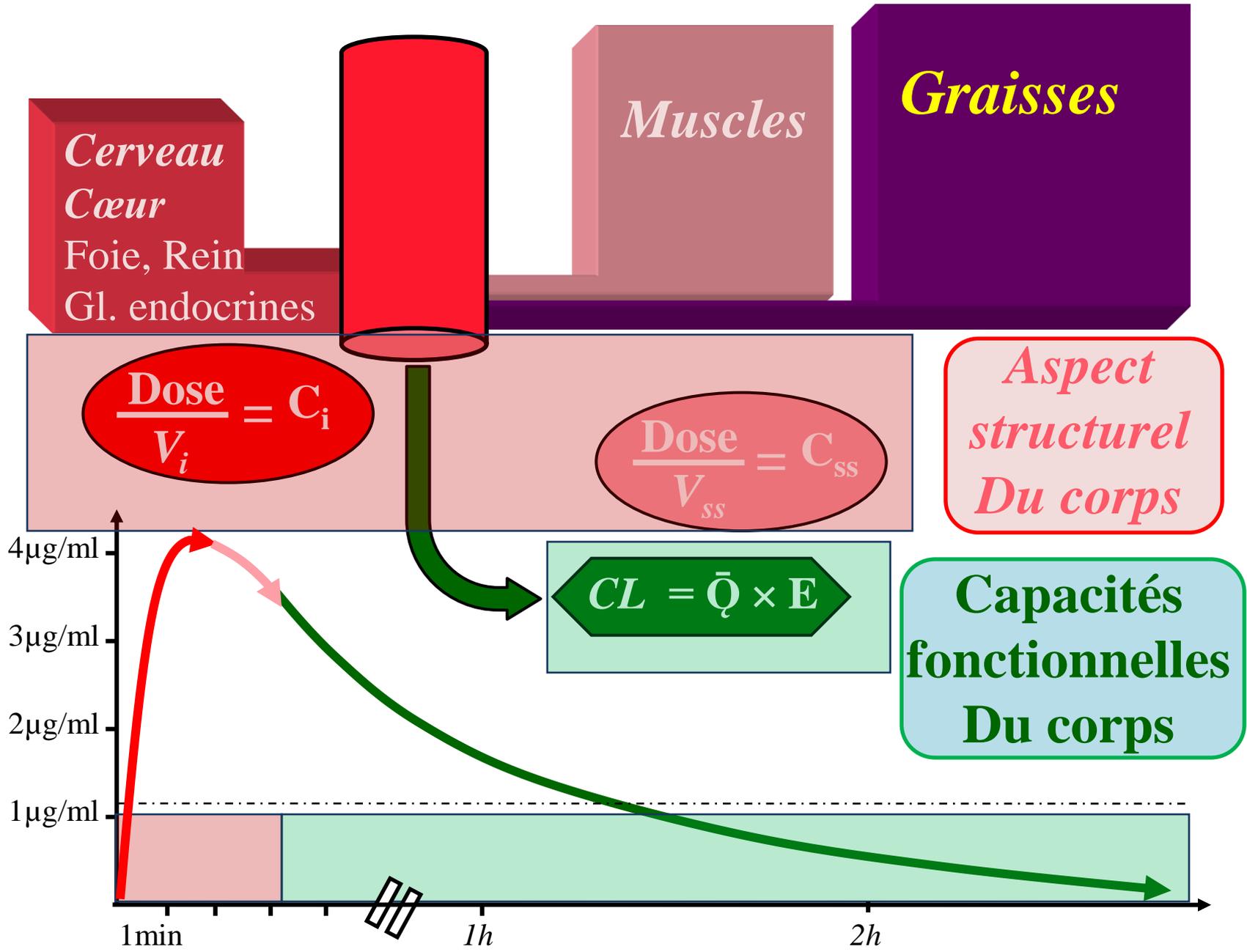
Pharmacologie : PK et PD

Pharmacocinétique (PK)

Pharmacodynamie (PD)

Dose → **Cp** → **Ce** → **Effet**





Cerveau

Cœur

Foie, Rein

Gl. endocrines

Muscles

Graisses

$\frac{\text{Dose}}{V_i} = C_i$

$\frac{\text{Dose}}{V_{ss}} = C_{ss}$

Aspect structurel Du corps

$CL = \bar{Q} \times E$

Capacités fonctionnelles Du corps

4 $\mu\text{g/ml}$
 3 $\mu\text{g/ml}$
 2 $\mu\text{g/ml}$
 1 $\mu\text{g/ml}$

1min

1h

2h

Obésité :

Modifications Pharmacocinétiques

☝ *Modifications
Structurelles
Du corps*

Vd

Vd_i

Vd_{ss}

Premières Doses

*Durée d'action
Accumulation*

$$T1/2 = 0,7 \frac{Vd}{CL}$$

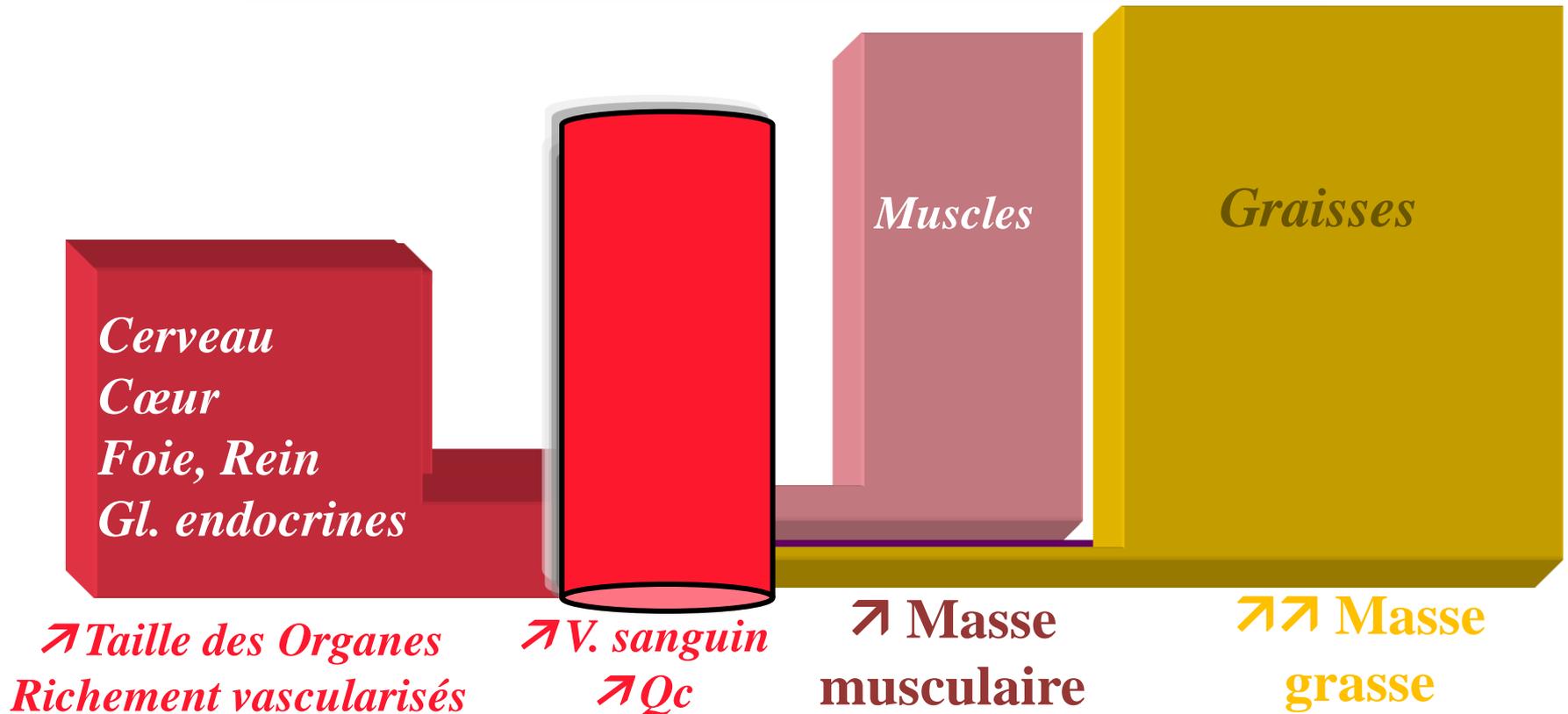
**Dose
d'Entretien**

☝ **Altérations
fonctionnelles
Du corps**

CL

**Dose
d'Entretien**

① Obésité : Modifications Structurelles

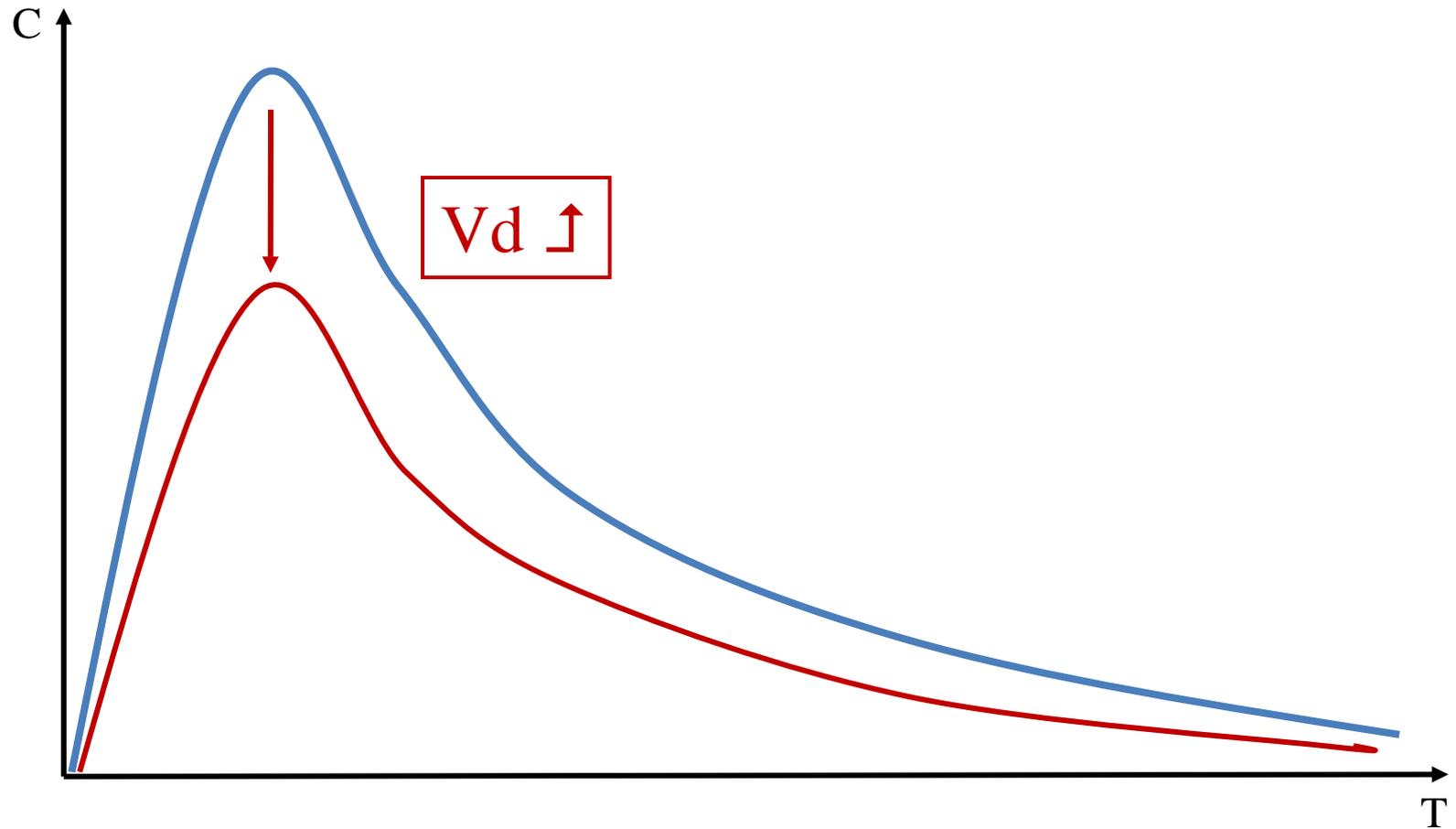


Substances hydrosoluble \Rightarrow $V_d \uparrow$ // LBW (\cong IBW) ?

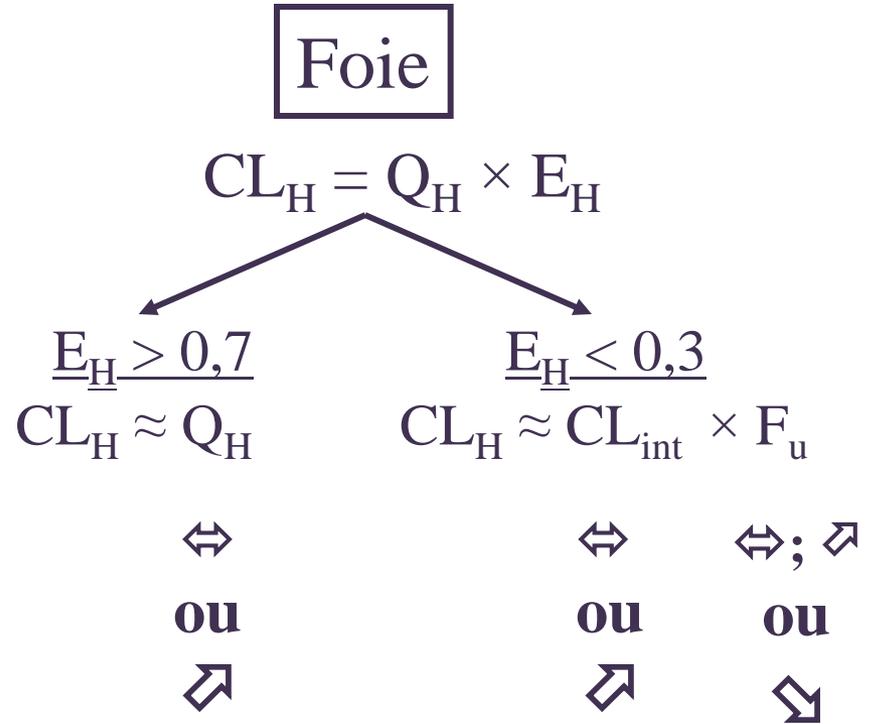
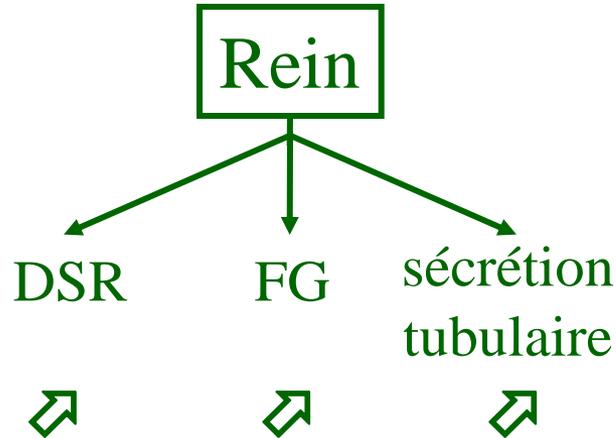
f_c (TBW-IBW)

Substances liposoluble \Rightarrow V_d évolue $\uparrow\uparrow\uparrow$ // TBW ?

① Obésité : Modifications Structurelles



② Obésité : Altérations fonctionnelles

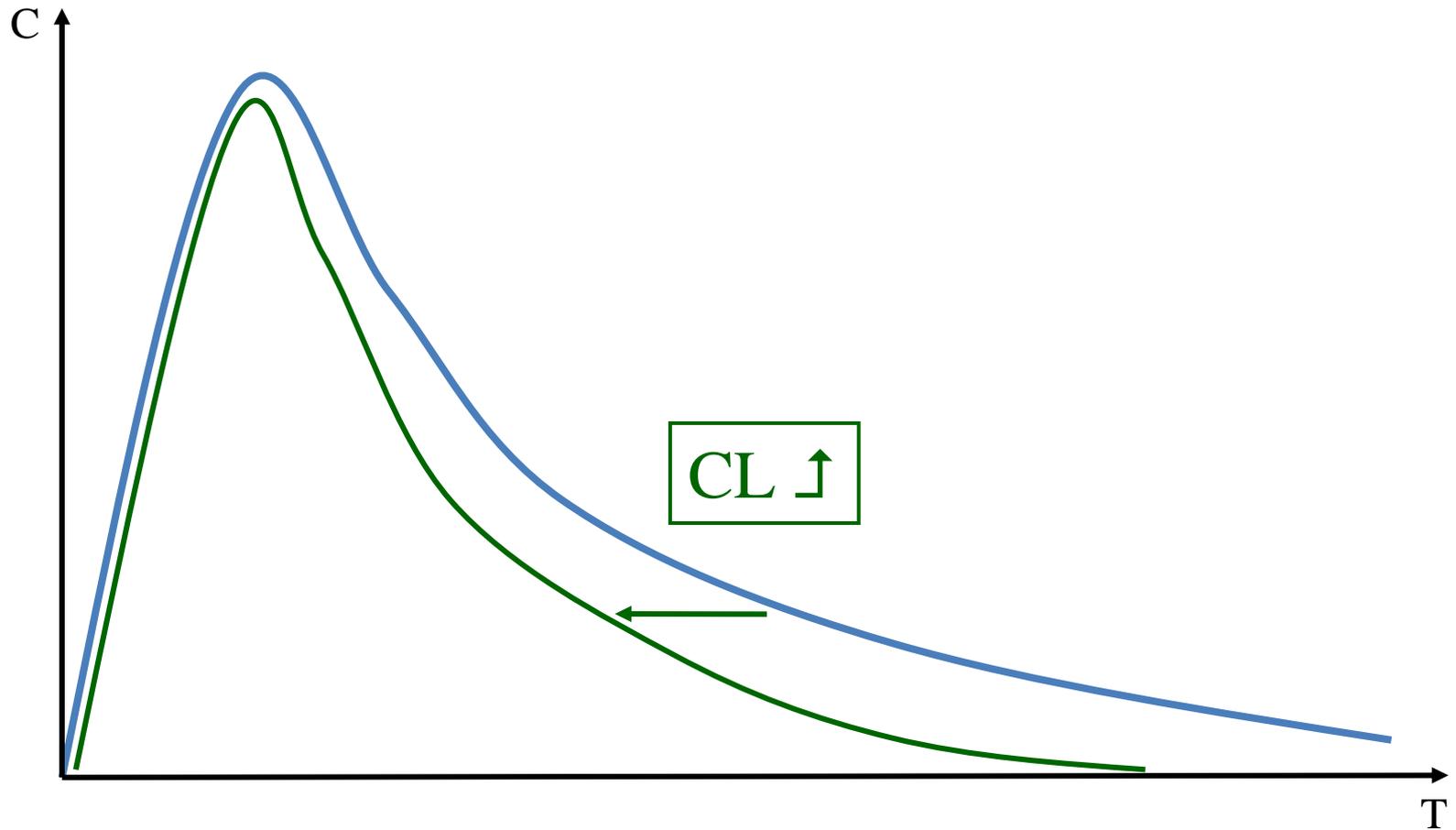


CL créat = Cockcroft-Gault

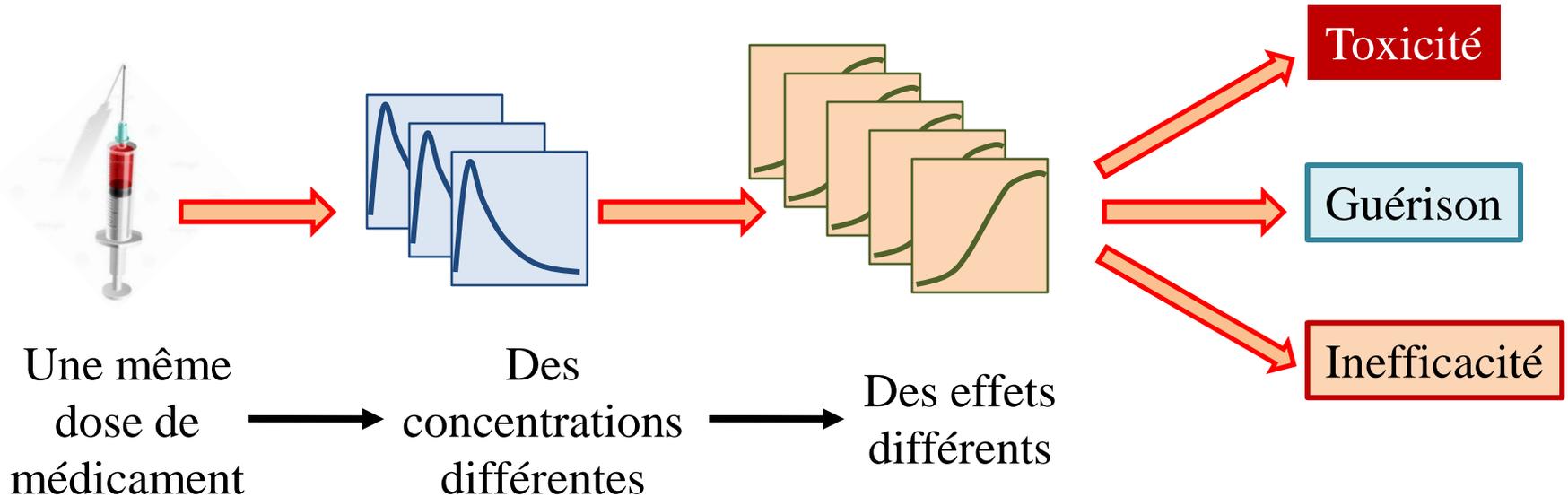
$$CL \text{ créat} = \frac{(140 - \hat{\text{âge}}) \times \text{Poids}^*}{72 \times \text{Créat}_s \text{ (}\mu\text{mol/L)}}$$

$$* \text{Poids ?} : \begin{cases} TBW \\ LBW \text{ (ou IBW)} \\ ABW \end{cases}$$

② Obésité : Altérations fonctionnelles



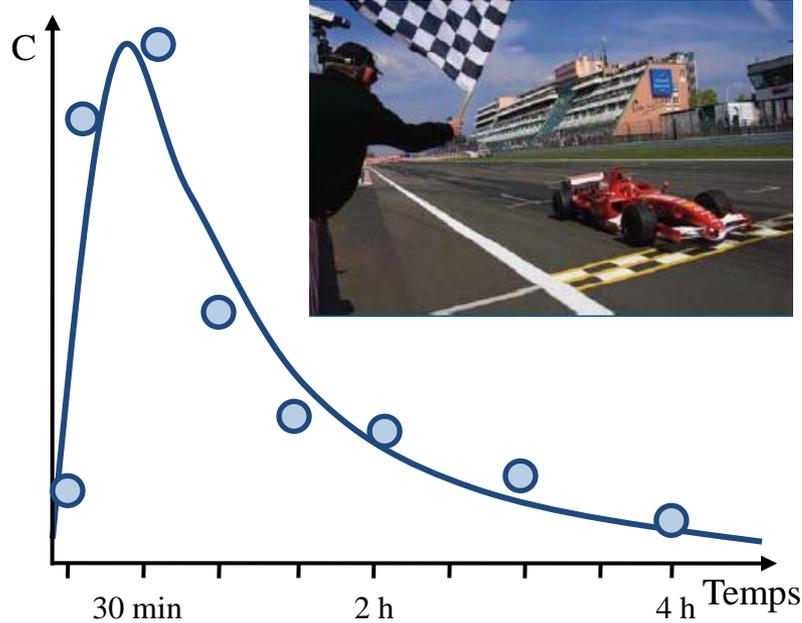
Encore plus chez les obèses: Variabilité inter et intra individuelles importantes



Pharmacocinétique de population

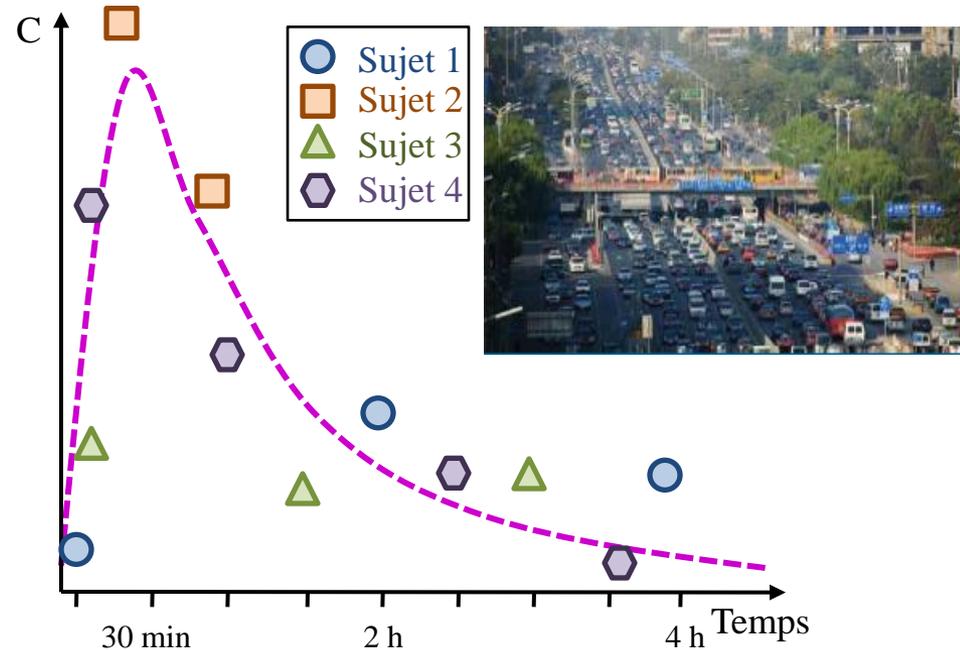
- Décrire (et expliquer) la Pharmacocinétique d'un Médicament et sa variabilité entre les patients (covariables)
- Adapter individuellement les posologies

PK classique



- Nombre limité de sujets (<10)
- Nombreuses mesures par sujet (> 5)
- Protocole de recueil identique d'un sujet à un autre
- Analyse des informations sujet par sujet puis synthèse

PK de population



- Grand nombre de sujets (>30)
- Peu de mesures par sujet ($n < 5$)
- Protocole de recueil peut varier d'un sujet à l'autre
- Analyse simultanée des concentrations provenant de tous les patients

Modélisation par approche de population

1^{er} temps :

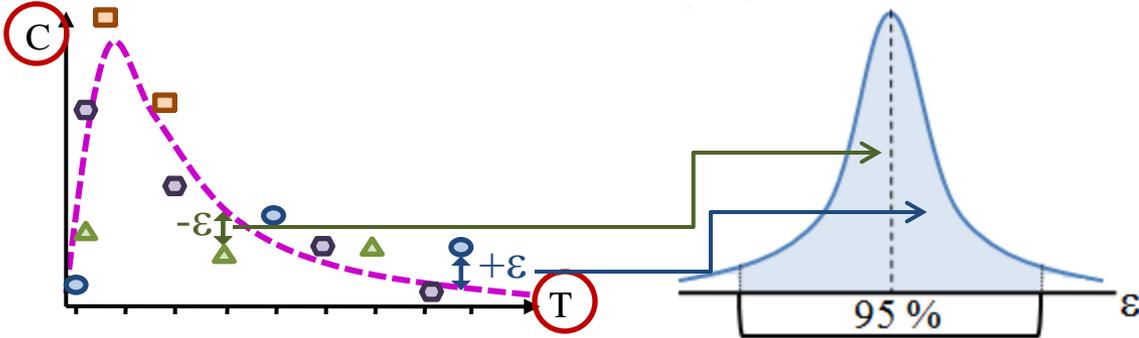
2^{ème} temps :

3^{ème} temps :

Modèle de structure

Modèle statistique

Relation entre paramètres PK et covariables



Exemples

Vd et IMC

CL et Clcreat

CLint et génétique..

Constantes pharmacocinétiques

$V_d; CL; T_{1/2} = 0,7 \times V_d / CL$

① Variabilités inter individuelles
(**covariables**: âge, POIDS, IR,..)

⇒ Améliorer les performance prédictive du modèle

Modèle à 1 ou 2 compartiments

② Variabilités résiduelle

⇒ Identifier les caractéristiques conférant une réponse particulière à un médicament

Effets fixes

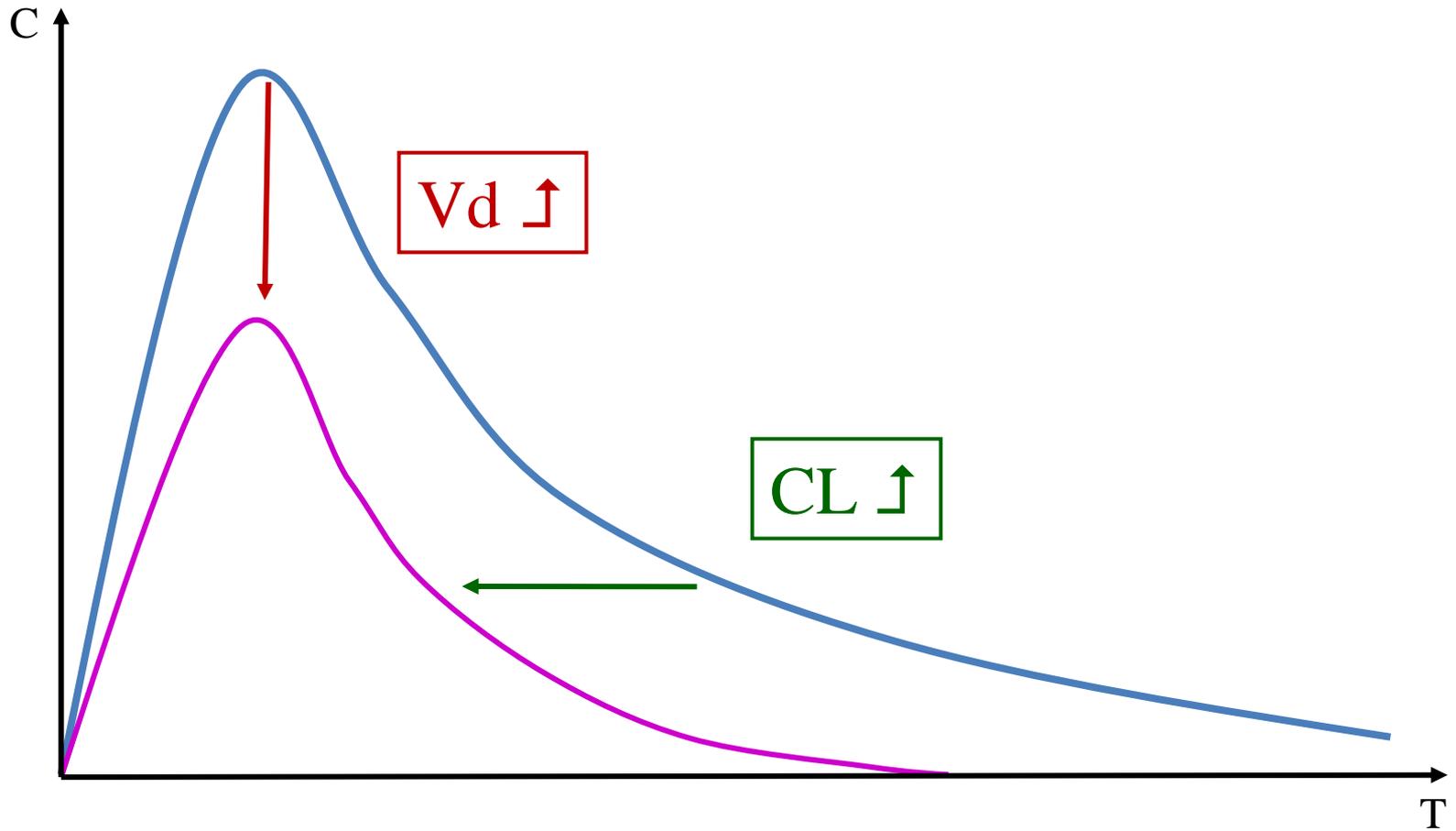
Effets aléatoires

Modèle pharmaco-statistique

Régression non linéaire à effet mixte

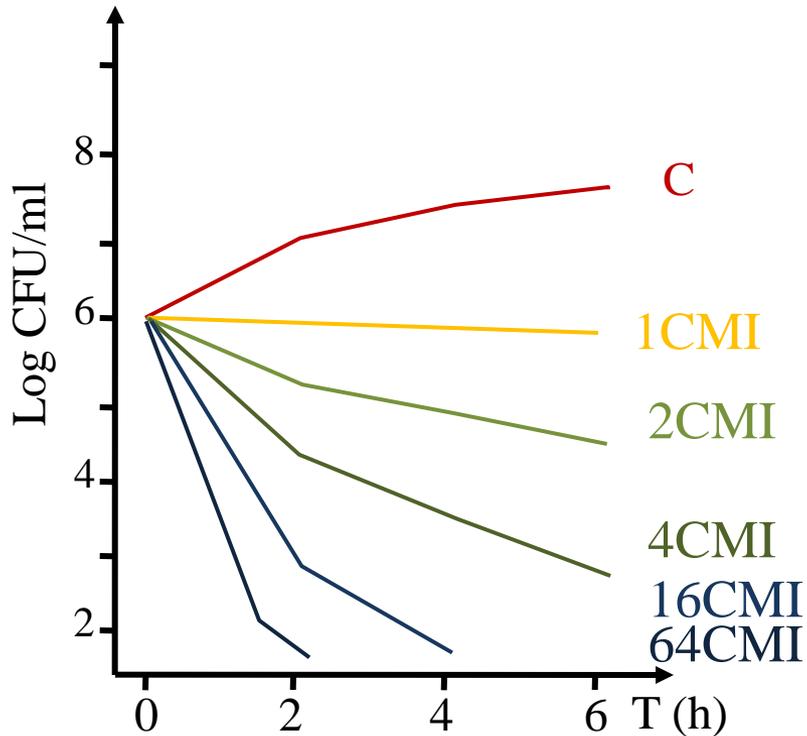
NON linear Mixed Effect Modelling (NONMEM)

Obésité : Modifications Pharmacocinétiques

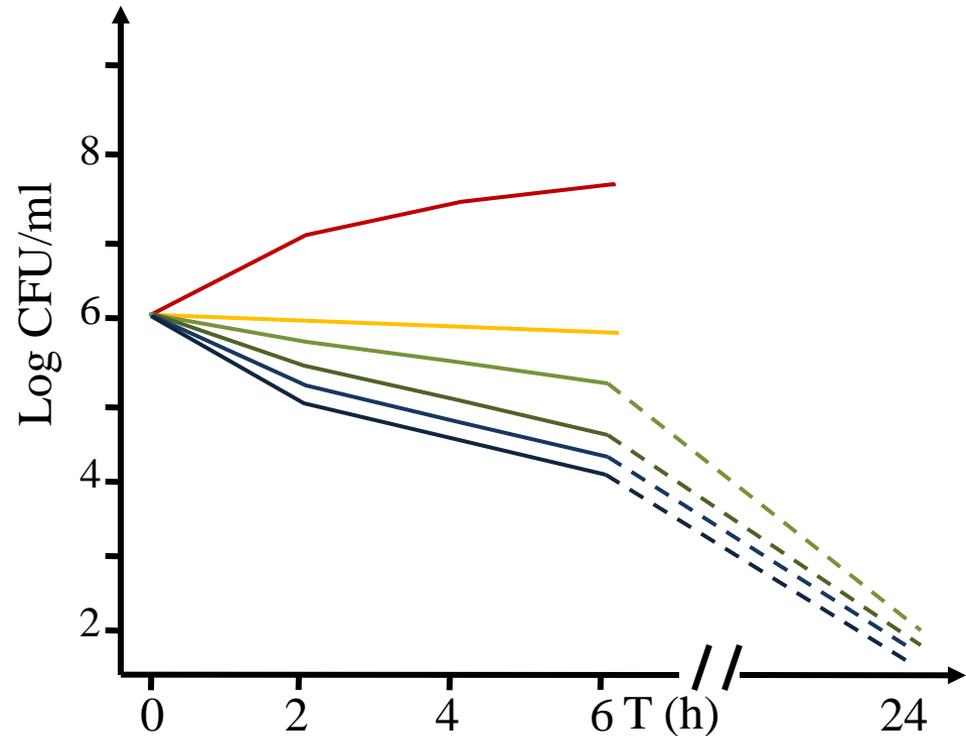


Pharmacodynamie des antibiotiques

Vitesse de bactéricidie



Antibiotiques
Concentration ou Dose
dépendant



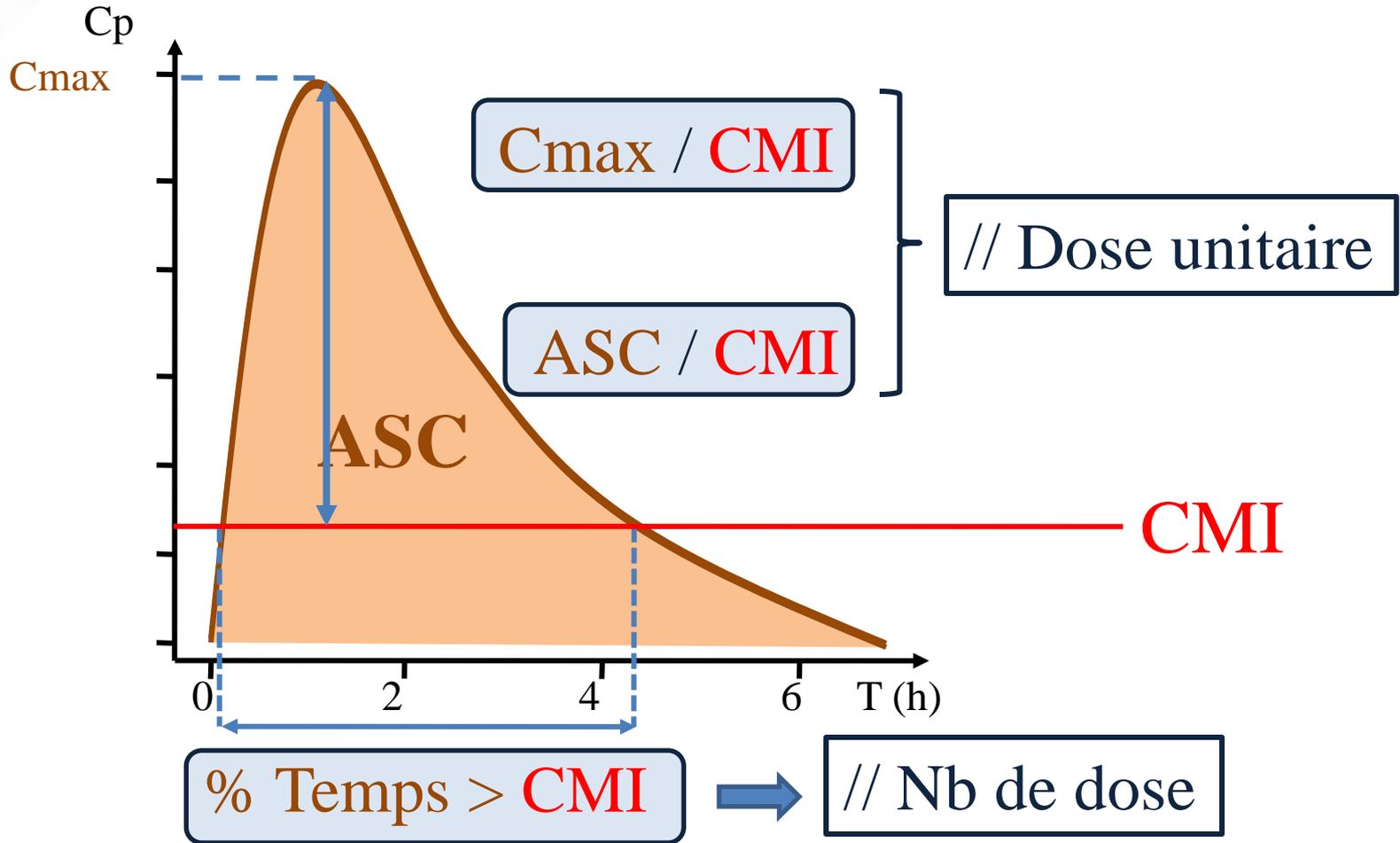
Antibiotiques
Temps
dépendant

Pharmacologie : indice PK / PD

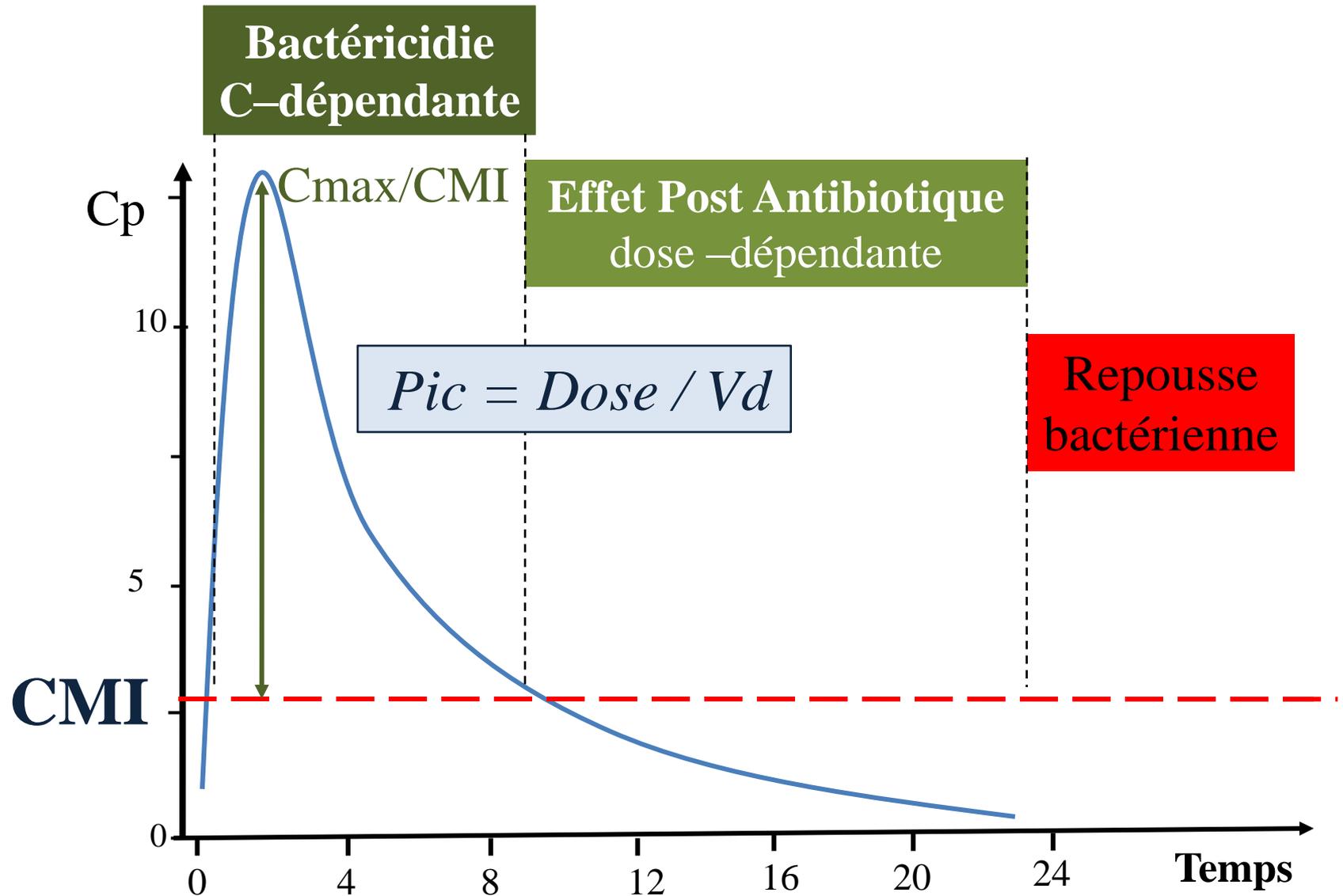
Pharmacocinétique (PK)

Pharmacodynamie (PD)

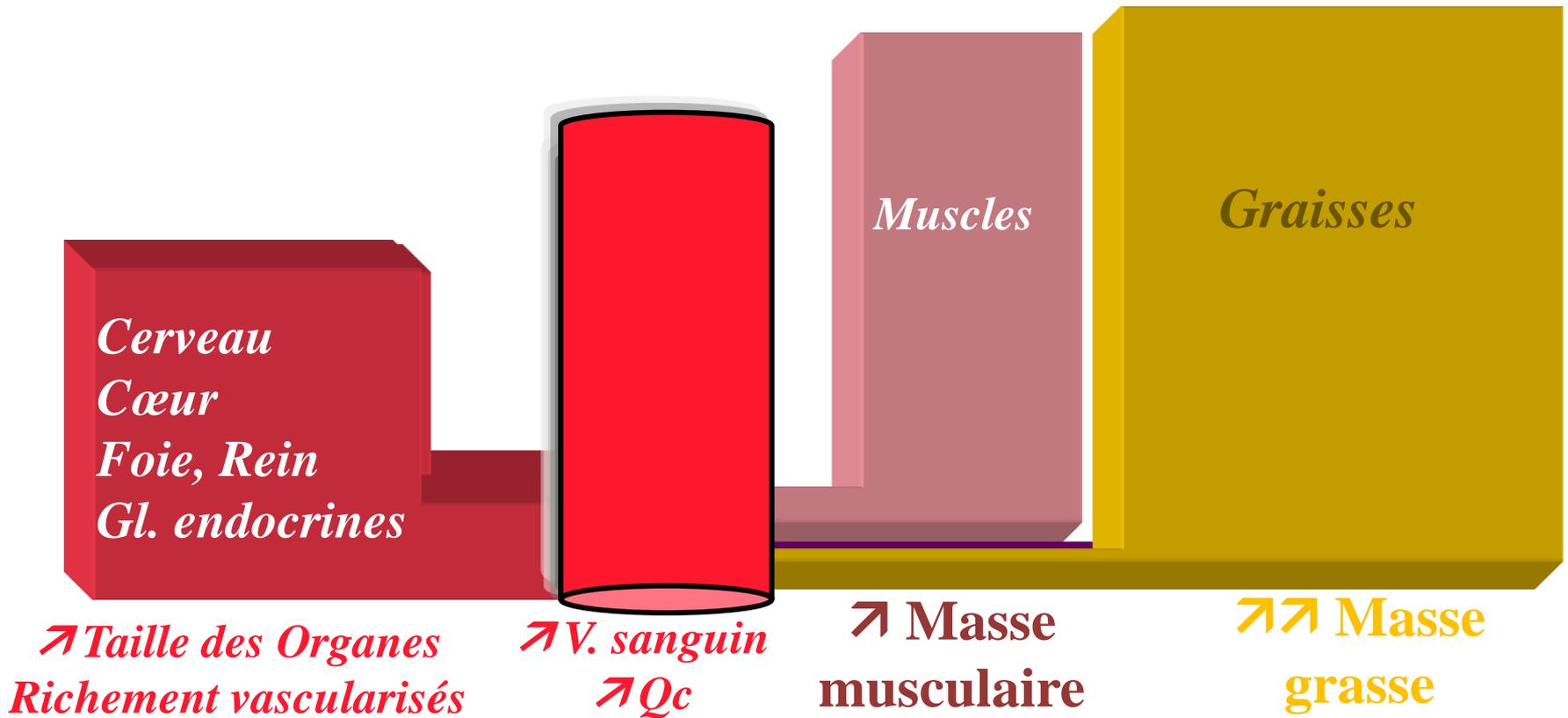
Dose \Rightarrow Cp \Rightarrow Ce \Rightarrow Effet



Aminosides : Pharmacodynamie



Aminosides : Adaptation posologique chez l'obèse



Substances hydrosoluble \Rightarrow $V_d \uparrow$ // LBW (\cong IBW) ?

f_c (TBW-IBW)

$F_c \cong 0,4$

Br. J. Clin. Pharmacol. 2004; 58: 119-33.
Antimicrob. Agents Chemother. 2011; 55: 4006-11.

Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 545-8.
Clin Pharmacokinet 2000;38:415-26.

La Lettre de l'Infectiologie • Tome XXVI - no 4 - juillet-aout 2011

Aminosides : Adaptation posologique chez l'obèse

P = 140 kg; T = 180cm; \Rightarrow BMI = 43

1^{ère} dose de Genta : 5 mg/kg

➤ (TBW): $5 \times 140 \text{ kg} = \underline{700 \text{ mg}}$

➤ (LBW): $5 \times 80 \text{ kg} = \underline{400 \text{ mg}}$

➤ (ABW): $5 \times [80 + 0,4 \times (140 - 80)] \text{ kg}$
 $= 5 \times \underline{104} \text{ kg} = \underline{520 \text{ mg}}$

Monitore
thérapeut
Cmax : 30 à 40 mg/L

Réinjection de Genta: 1inj/24h

$$\text{CL créat} = \frac{(140 - \hat{\text{âge}}) \times \text{LBW}}{72 \times \text{Créat}_s (\mu\text{mol/L})}$$

Monitore
thérapeut
Cmin < 0,5 mg/L

Am J health-syst Pharma 2009;66:642-8

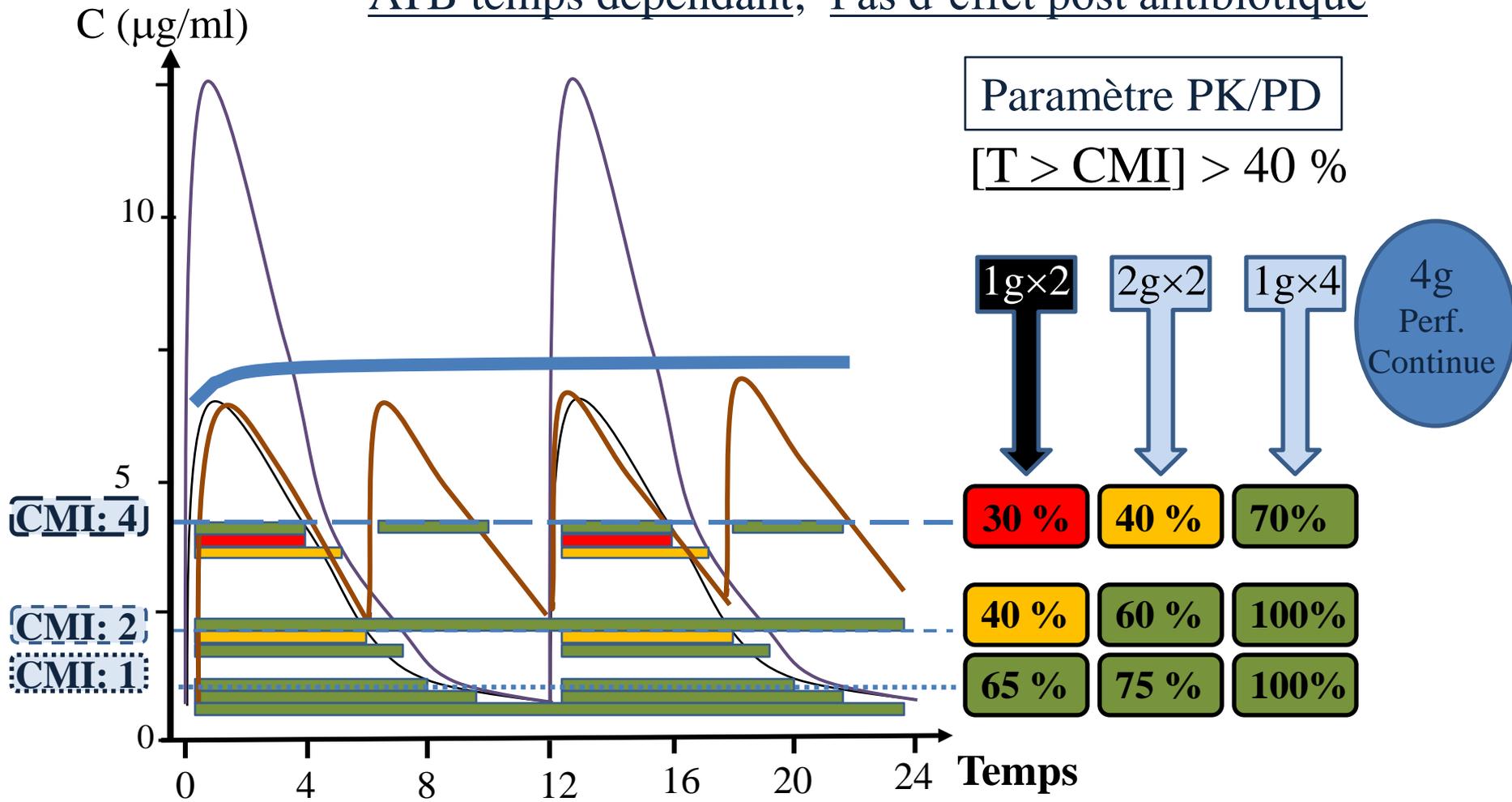
Antimicrob. Agents Chemother. 2011; 55: 4006-11.

La Lettre de l'Infectiologie • Tome XXVI - no 4 - juillet-aout 2011

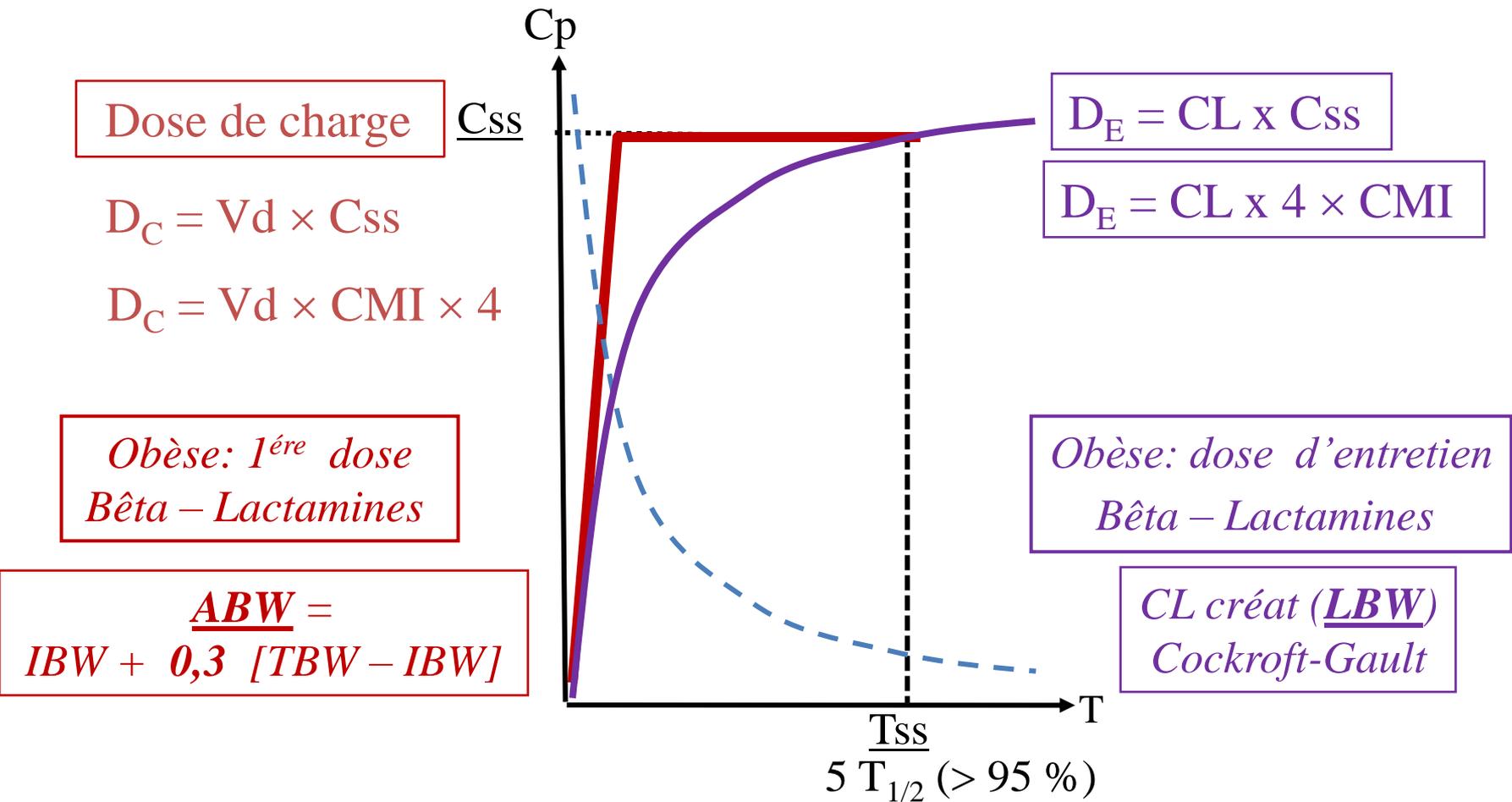
Pharmacotherapy 2012; 32: 604-12

Bêta – Lactamines : Pharmacodynamie

ATB temps dépendant; Pas d'effet post antibiotique



Perfusion IV continue (modèle à 1 compartiment)



Cefotiam Disposition in Markedly Obese Athlete Patients, Japanese Sumo Wrestlers

KAN CHIBA,¹ MASAMITSU TSUCHIYA,² JUNKO KATO,¹ KOHICHI OCHI,² ZENZABURO KAWA,²
AND TAKASHI ISHIZAKI^{1*}

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 1989, p. 1188-1192

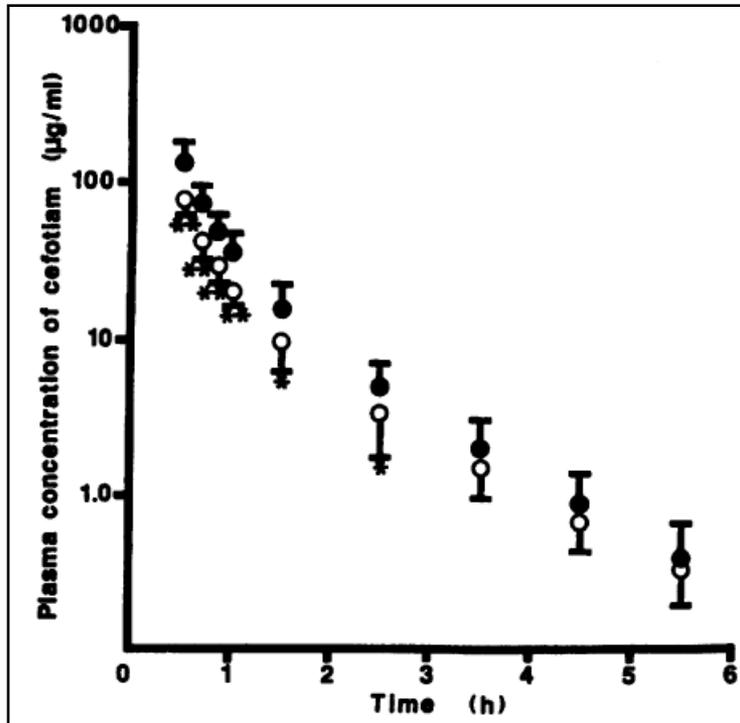
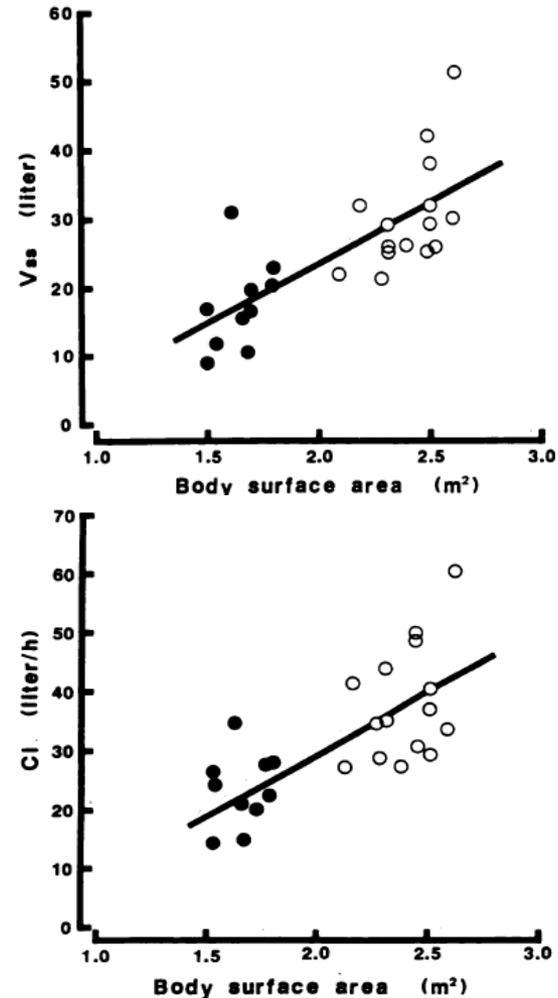


FIG. 1. Plasma concentration-time data of cefotiam after an intravenous dose of 2 g infused over 30 min in 15 sumo wrestler (○) and 10 control (●) patients. Each point represents the mean \pm SD. *, $P < 0.05$ compared with the control; **, $P < 0.001$ compared with the control.

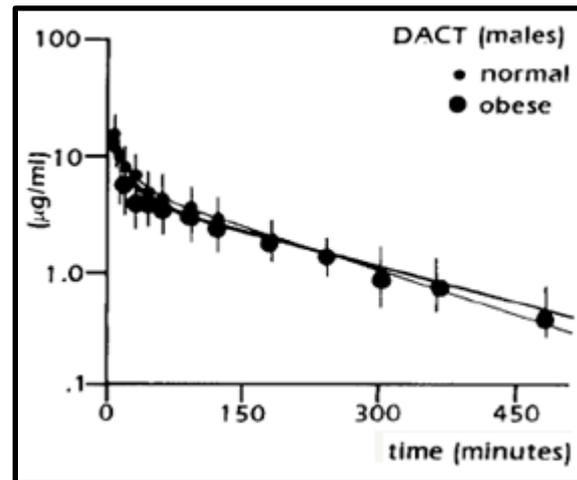
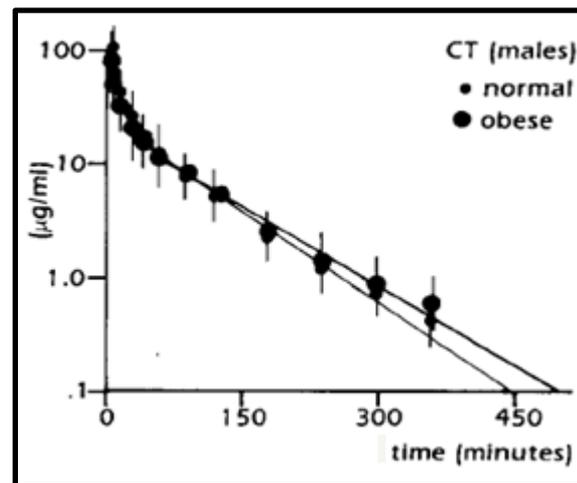


Disposition of Cefotaxime and its Desacetyl Metabolite in Morbidly Obese Male and Female Subjects

Richard L. Yost and Hartmut Derendorf

Therapeutic Drug Monitoring, Vol. 8, No. 2, 1986

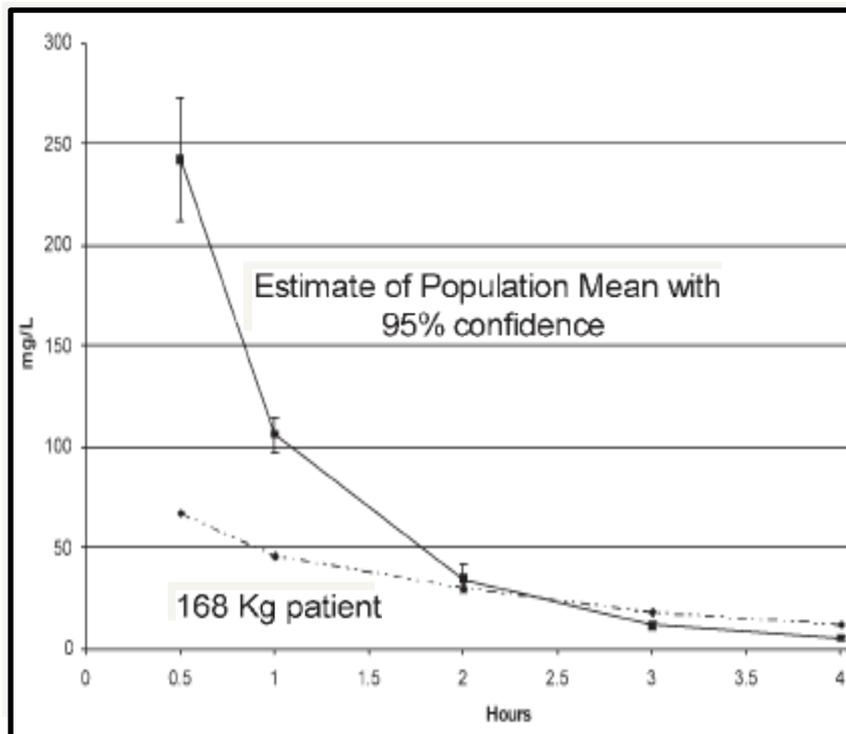
	Normal subjects	Obese subjects
Cefotaxime		
β (min^{-1})	0.0122 ± 0.0019	0.0107 ± 0.0022
Cl (ml/min)	360.7 ± 69.7	264.8 ± 71.3
V_c (L)	9.9 ± 3.2	8.1 ± 1.7
$V_{d_{ss}}$ (L)	22.3 ± 3.2	19.8 ± 6.0
$V_{d_{area}}$ (L)	30.0 ± 6.3	25.1 ± 6.3
Cl_{ren} (ml/min)	70.4 ± 53.7	90.8 ± 25.6
Desacetylcefotaxime		
β (min^{-1})	0.0058 ± 0.0015	0.0066 ± 0.0016
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	$1,158 \pm 384$	$1,883 \pm 527$
Cl_{ren} (ml/min)	185.1 ± 76.0	139.0 ± 64.2



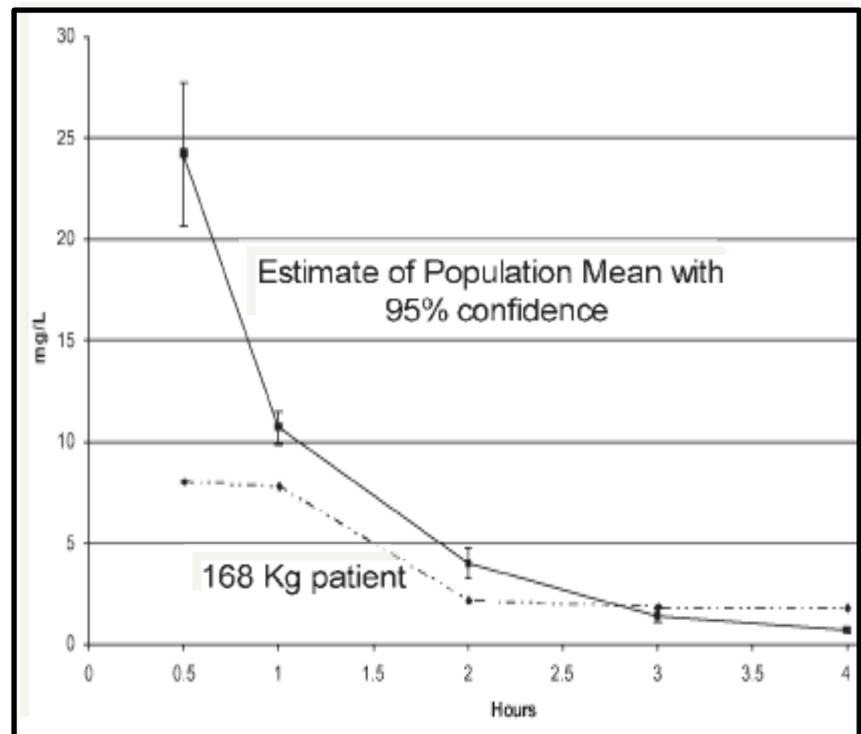
Serum Piperacillin/Tazobactam Pharmacokinetics in a Morbidly Obese Individual

Diane Newman, Marc H Scheetz, Oluwadamilola A Adeyemi, Mauro Montevecchi, David P Nicolau, Gary A Noskin, and Michael J Postelnick

Ann Pharmacother 2007;41:1734-9.



Piperacillin serum concentrations over time

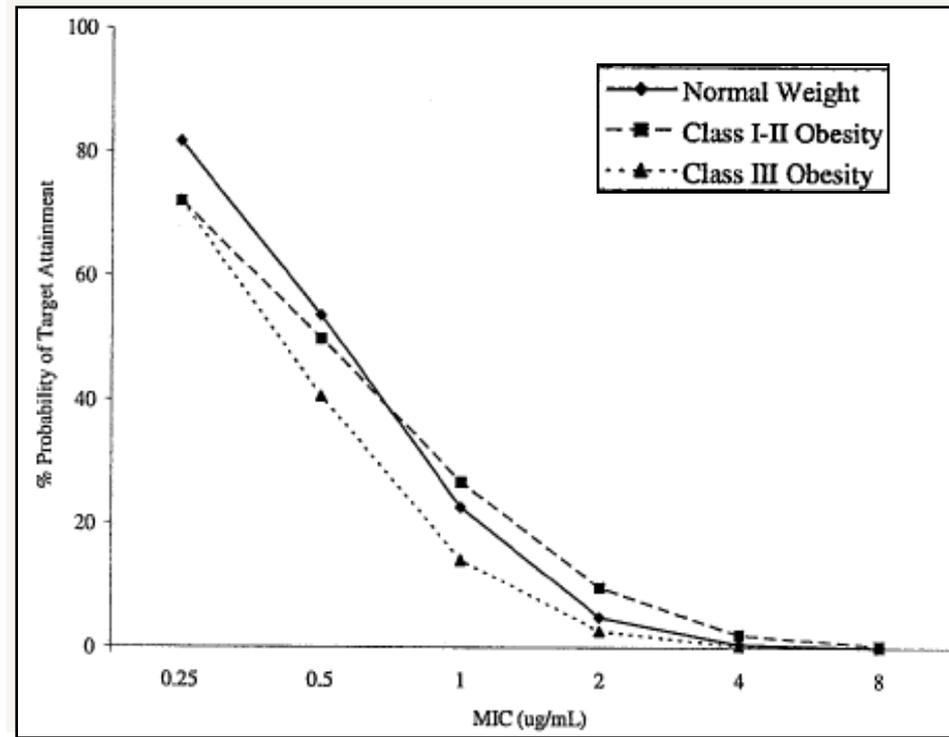
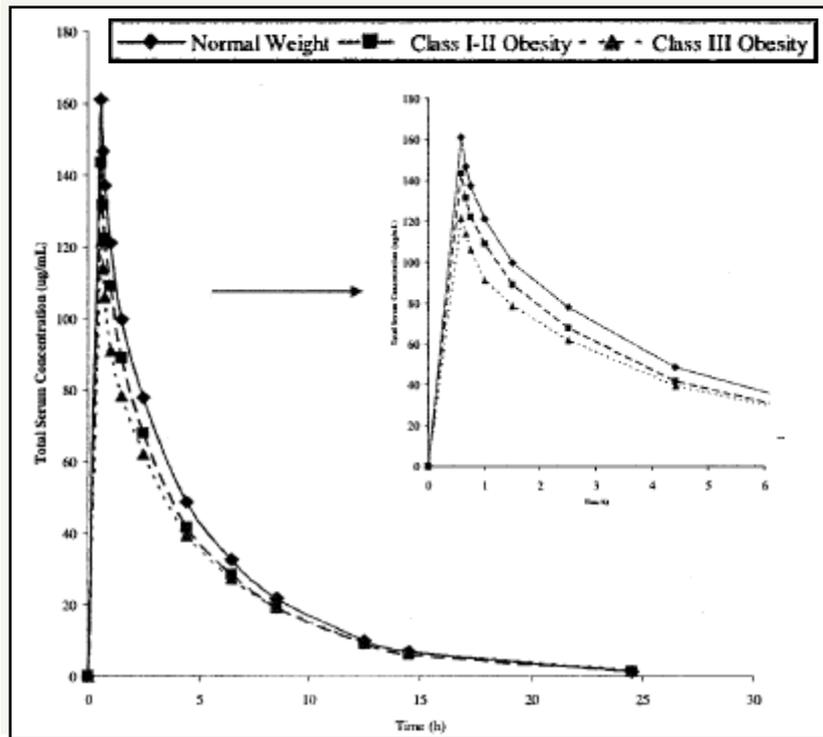


Tazobactam serum concentrations over time

Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Ertapenem in Normal-Weight, Obese, and Extremely Obese Adults

M. Chen,^{1,2} A. N. Nafziger,^{1,2} G. L. Drusano,³ L. Ma,³ and J. S. Bertino, Jr.^{1,2*}

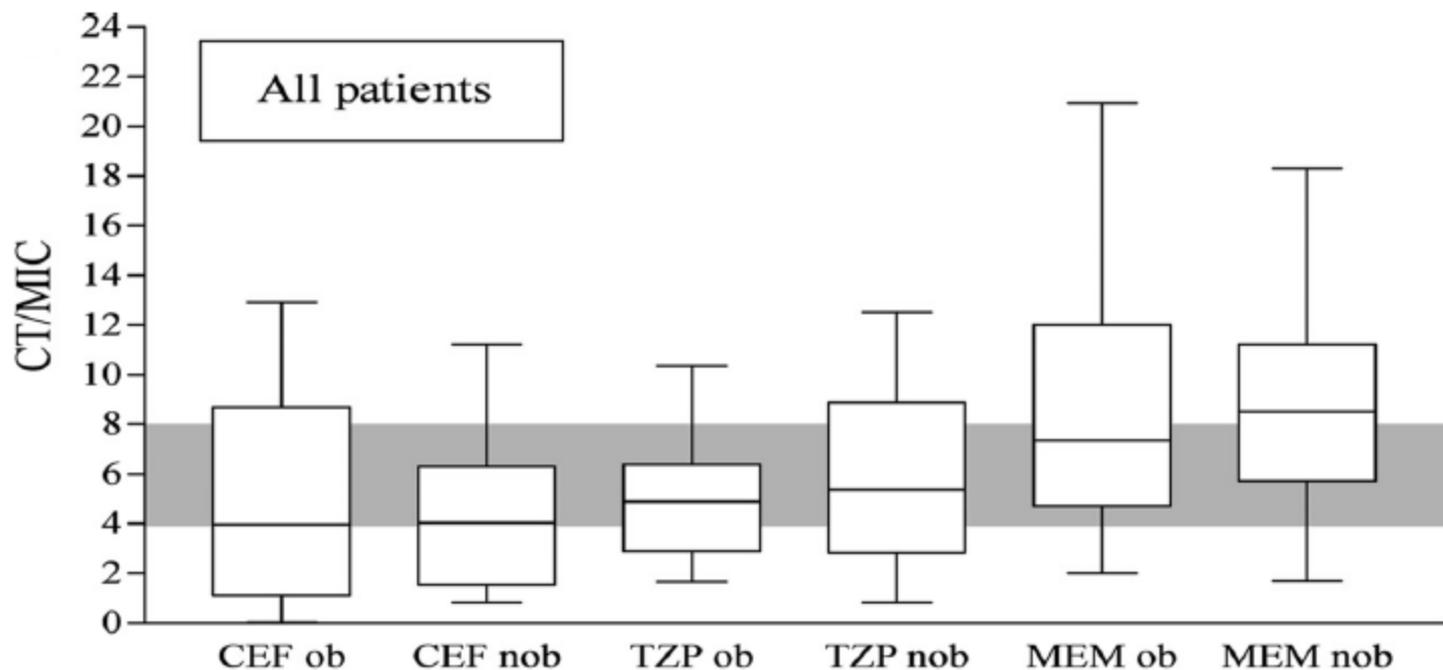
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2006, p. 1222–1227



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

Maya Hites,^a Fabio Silvio Taccone,^b Fleur Wolff,^c Frédéric Cotton,^c Marjorie Beumier,^b Daniel De Backer,^b Sandrine Roisin,^d Sophie Lorent,^e Rudy Surin,^a Lucie Seyler,^a Jean-Louis Vincent,^b Frédérique Jacobs^a

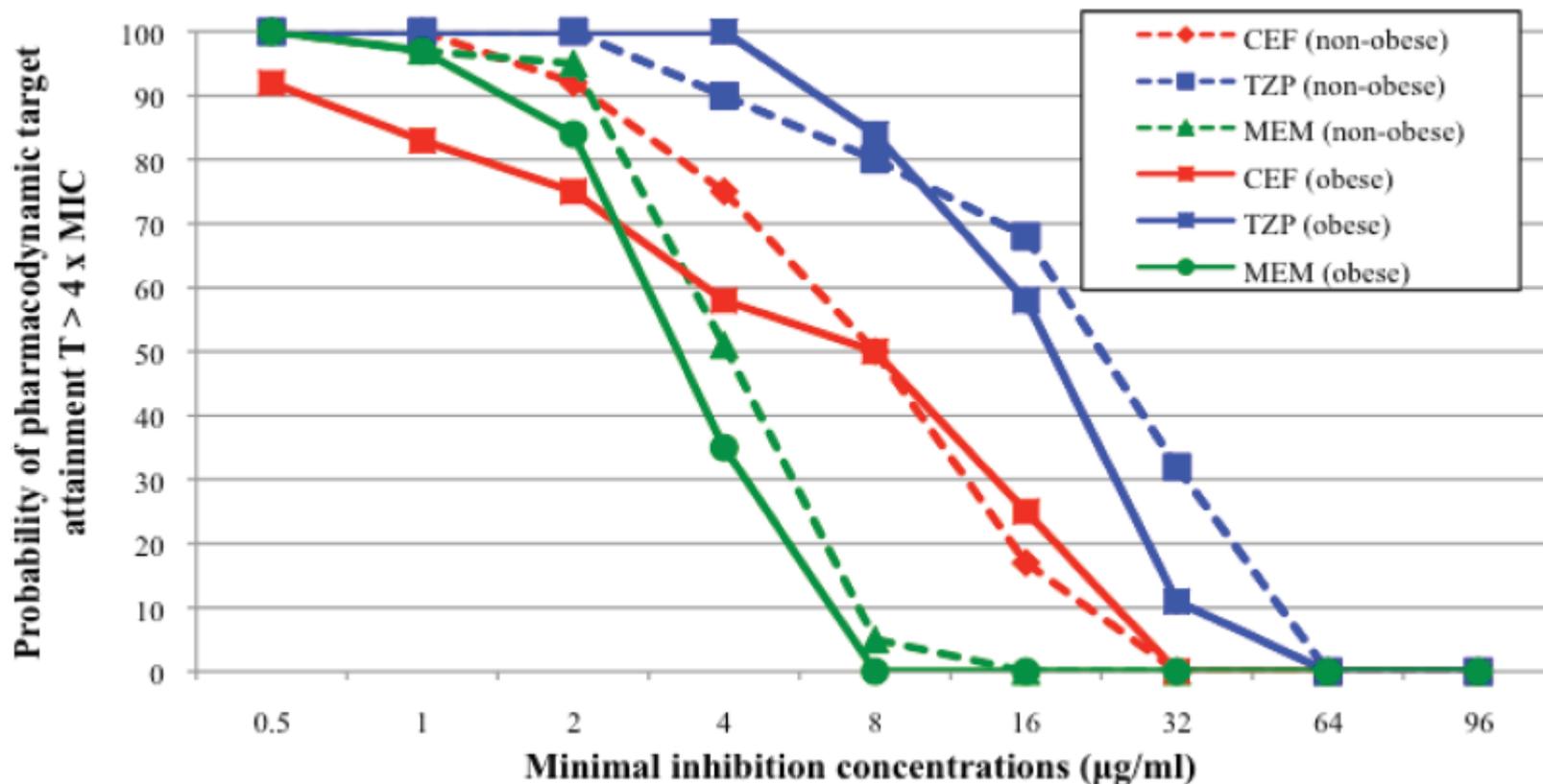
Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 708–715 February 2013 Volume 57 Number 2



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

Maya Hites,^a Fabio Silvio Taccone,^b Fleur Wolff,^c Frédéric Cotton,^c Marjorie Beumier,^b Daniel De Backer,^b Sandrine Roisin,^d Sophie Lorent,^e Rudy Surin,^a Lucie Seyler,^a Jean-Louis Vincent,^b Frédérique Jacobs^a

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 708–715 February 2013 Volume 57 Number 2



Vancomycine: Pharmacodynamie

- Vitesse de bactéricidie : antibiotique temps - dépendant
- Effet post antibiotique : Effet persistant prolongé (Gram +)

Paramètre PK/PD

% Temps où Concentration > CMI

AUC / CMI > 400

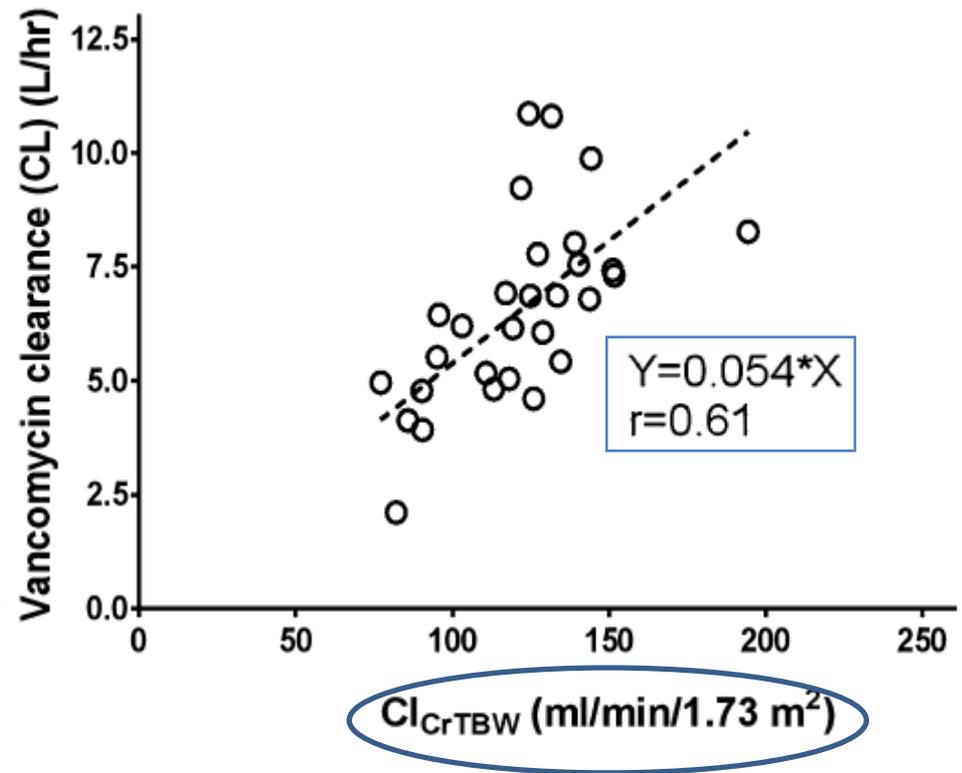
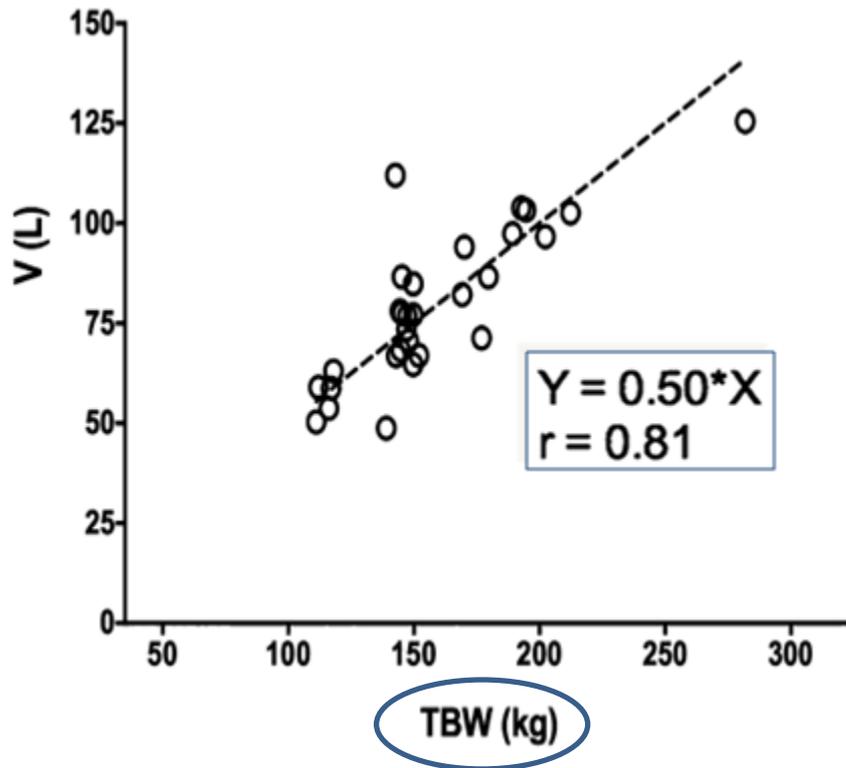
But Optimiser la durée d'exposition:

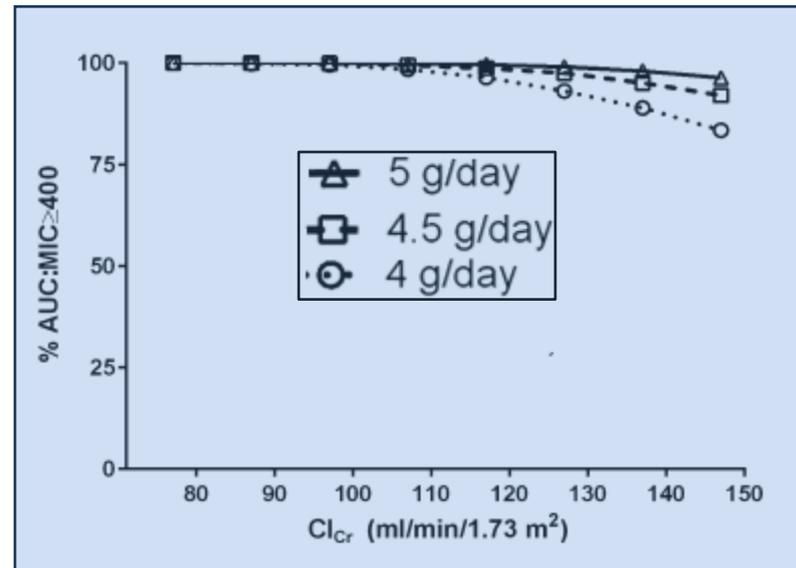
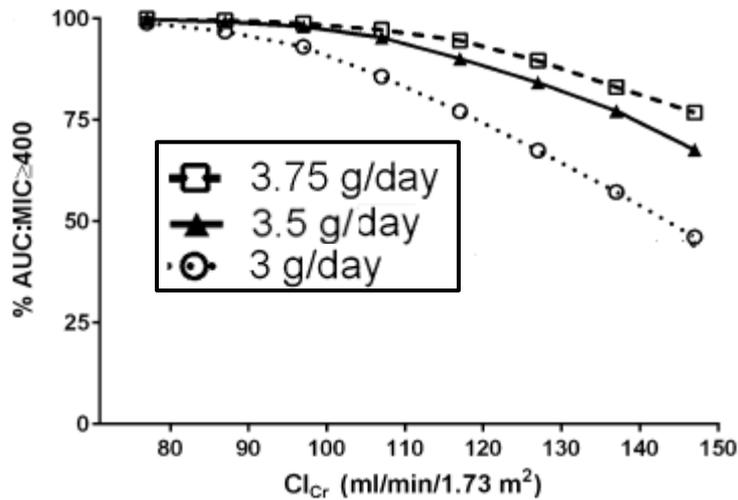
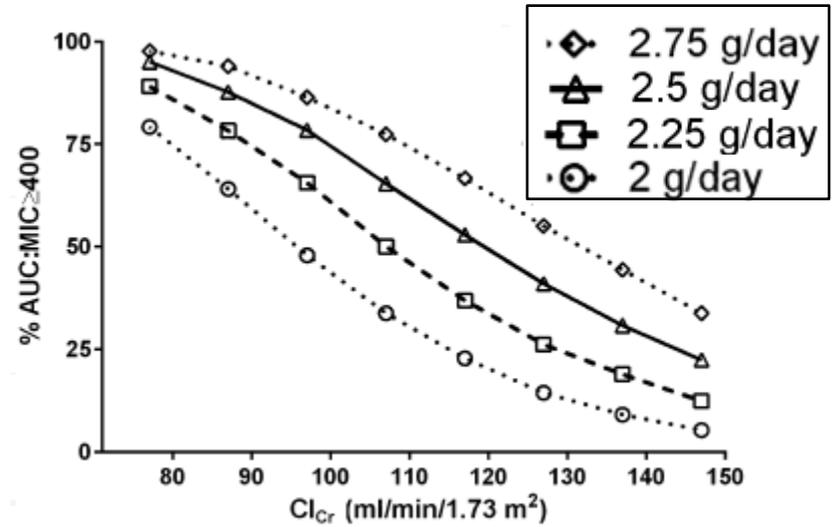
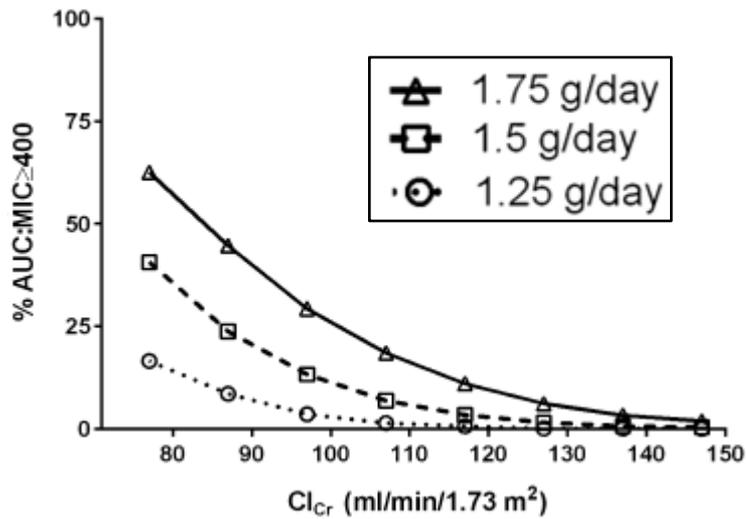
- Perfusion continue (?)
- Fractionnement des doses

Pharmacokinetics of Vancomycin in Extremely Obese Patients with Suspected or Confirmed *Staphylococcus aureus* Infections

Eyob D. Adane,^{1,*} Michael Herald,¹ and Firas Koura²

Pharmacotherapy 2015;35(2):127–139





Fluoroquinolones : Pharmacodynamie

- Vitesse de bactéricidie : antibiotique concentration- dépendant
- Effet post antibiotique : ±

Paramètre PK/PD

$C_{max} / CMI > 10$

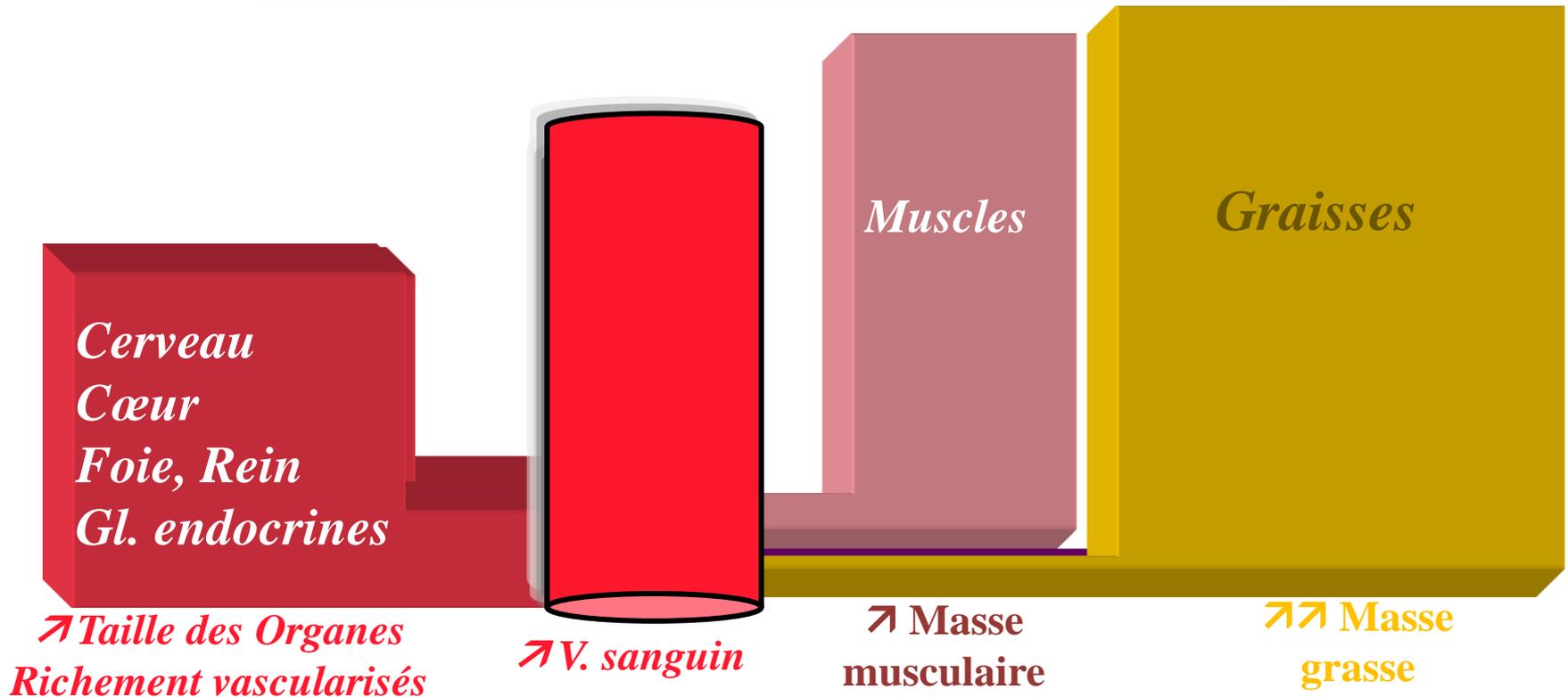
$AUC / CMI > 100$

But

Optimiser la concentration et la dose

Substance liposoluble ; bonne diffusion tissulaire

Obésité : Modifications Structurelles

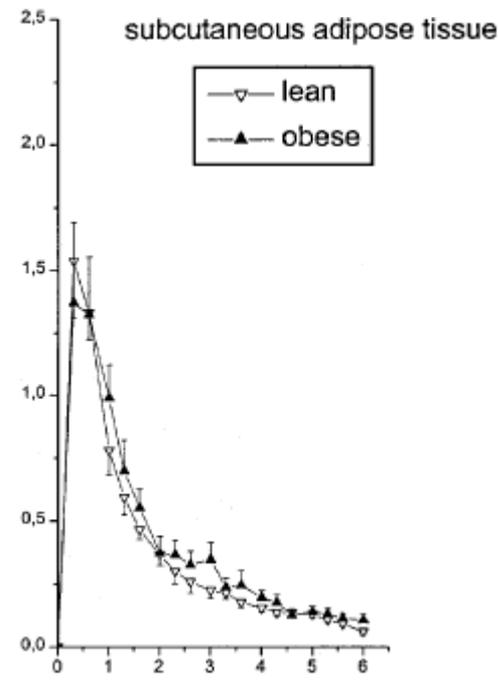
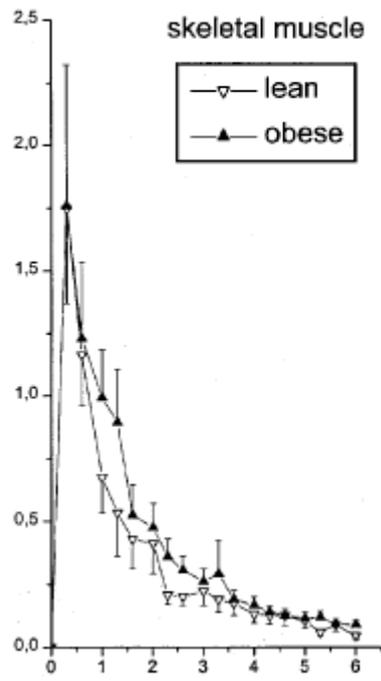
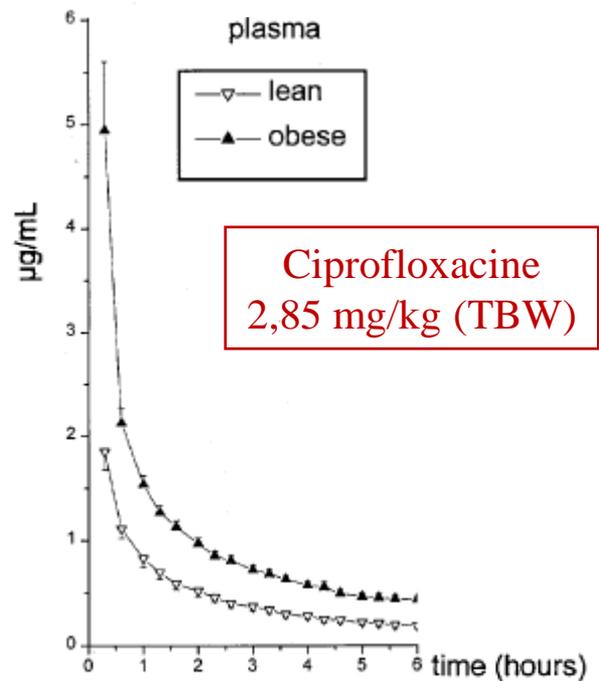


Substances hydrosoluble \Rightarrow $V_d \uparrow$ // LBW (\cong IBW) ?

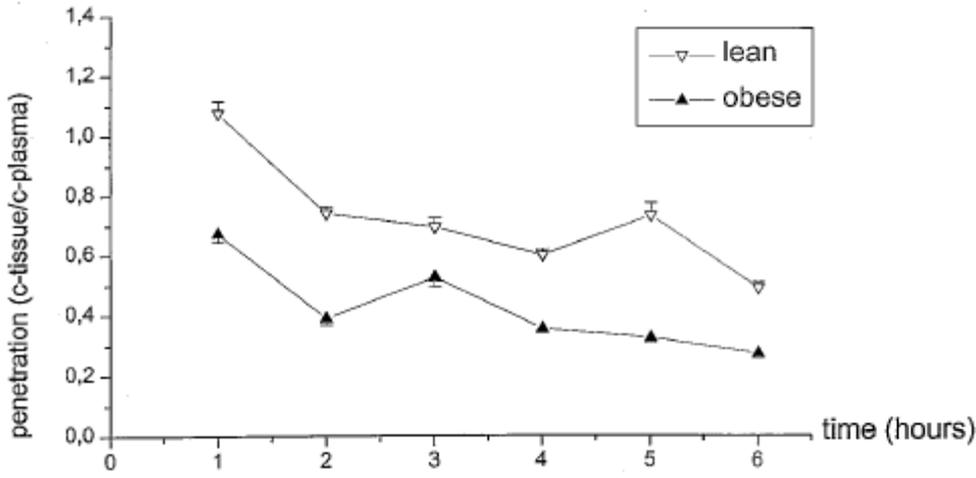
f_c (TBW-IBW)

Substances liposoluble \Rightarrow V_d évolue $\uparrow\uparrow\uparrow$ // TBW ? (ABW)

Allard S. and all. ($f_c = 0,45$)
Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 354-8



Pharmacokinetic parameter	Obese subjects	Lean subjects
$C_{max-calc}$ (mg/l)	9.97 ± 5.64*	2.59 ± 1.06
AUC (mg · h/l)	6.18 ± 1.70*	3.02 ± 0.95
MRT (h)	3.26 ± 0.64	3.15 ± 0.69
$T_{1/2 \beta}$ (h)	2.74 ± 0.42	2.56 ± 0.55
V_{ss} (l)	144.26 ± 28.39	150.71 ± 33.36
Cl (l/min)	0.76 ± 0.16	0.83 ± 0.21



International Journal of Obesity (2001) 25, 354–358

Pharmacologie des antibiotiques chez l'obèse: Hydrosolubles / Liposolubles

