

# Adaptation de posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids

*Antibiotic dosing in overweight patients*

F. Lemaitre\*

Le surpoids est un problème sanitaire majeur, et son incidence est en augmentation. Actuellement, on estime que près de 1 Français sur 2 est en surpoids, tandis que 1 sur 6 est obèse [1]. Le patient en surpoids présente d'importantes modifications physiologiques, lesquelles peuvent fortement influencer la pharmacocinétique des médicaments. La prescription et l'utilisation de médicaments dans ce contexte ne sont donc pas aisées.

Par ailleurs, les paramètres descriptifs du surpoids sont nombreux, et leur corrélation avec les paramètres pharmacocinétiques n'est pas toujours simple. Par exemple, l'Organisation mondiale de la santé recommande, de manière générale, l'utilisation de l'indice de masse corporelle (IMC), mais cette approche ne semble pas appropriée pour l'adaptation des traitements médicamenteux. Pour les antibiotiques, médicaments pour lesquels il est crucial d'atteindre rapidement les objectifs pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD), ce challenge est sans doute encore plus important. Le défi est d'autant plus grand lorsque l'infection est grave et que les comorbidités sont nombreuses, notamment les dysfonctions d'organes épurateurs (insuffisance rénale ou hépatique).

Néanmoins, il existe quelques règles simples permettant une adaptation individualisée des posologies au patient en surpoids. C'est l'objet de cette mise au point de mettre ces informations à la disposition des cliniciens pour un bon usage des antibiotiques.

## Modifications physiologiques et conséquences sur la pharmacocinétique chez le patient en surpoids

La physiologie du patient est modifiée par le surpoids, et la pharmacocinétique des antibiotiques peut secondairement être altérée par ces

modifications. De plus, l'obésité constitue en tant que telle un facteur de risque d'infection. Globalement, l'augmentation de la masse grasse des patients peut être à l'origine de modifications de la distribution des médicaments et peut également altérer, au travers de l'état inflammatoire généré, le métabolisme et le transport des antibiotiques [2]. Le pourcentage de masse grasse des patients en surpoids augmente, tandis que la proportion de masse maigre et d'eau totale du corps diminue. Le volume de distribution (Vd) et la clairance des médicaments (Cl) peuvent ainsi être modifiés chez le patient en surpoids, l'exposant de fait à un sous-dosage avec risque d'échec ou à un surdosage à l'origine d'effets indésirables.

Les antibiotiques lipophiles (fluoroquinolones, tétracyclines, linézolide, triméthoprime, etc.) peuvent se répartir davantage dans les graisses et voir leurs Vd augmenter et, donc, leurs concentrations baisser. À l'opposé, les antibiotiques hydrophiles (bêta-lactamines, aminosides, glycopeptides, etc.) auront tendance à se répartir davantage dans l'eau corporelle et verront leur Vd augmenter moins vite avec la prise de poids, même si leur Vd aura tendance à augmenter tout de même comparativement au patient de poids normal. L'augmentation du Vd chez le patient en surpoids est particulièrement préoccupante pour les antibiotiques concentration-dépendants, puisqu'il définit directement la concentration au pic ( $C_{max} = \text{biodisponibilité} \times \text{dose}/Vd$ ). Une augmentation du Vd peut donc directement grever l'efficacité du traitement antibiotique.

L'absorption des antibiotiques est généralement peu modifiée par l'obésité.

Sur le plan du métabolisme, l'obésité peut modifier l'activité des enzymes hépatiques. Ainsi, le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), principal enzyme du métabolisme, voit son activité diminuer. A contrario, l'activité des CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 augmente généralement. L'activité des enzymes de phase II, en particulier les glucuronyltransférases, pourrait égale-



© La Lettre du Pharmacologue  
2020;XXXIV(1-2):31-4.

\* Service de pharmacologie, hôpital  
de Pontchaillou, CHU de Rennes.

# Mots-clés

Obésité  
Pharmacocinétique  
Suivi thérapeutique pharmacologique  
Aminosides  
Bêta-lactamines

## Points forts<sup>++</sup>

- » Le surpoids entraîne des modifications de la pharmacocinétique des antibiotiques, lesquelles peuvent conduire à un risque de sous- ou de surexposition des patients.
- » Pour plusieurs classes d'antibiotiques, il existe des formules permettant d'adapter la posologie chez le patient en surpoids. En l'absence de données pour une classe d'antibiotiques, leur caractère hydrophile ou lipophile peut guider le choix de la dose.

### Highlights

- » *Overweight leads to anti-biotic pharmacokinetic alterations in patients resulting to a risk of under- or overdosage.*
- » *For some antibiotic classes, there are formulae aiming at individualizing drug dosage in overweight patients.*
- » *When data are lacking, the hydrophilic or lipophilic nature of the drug can lead adjustments.*

### Keywords

Obesity  
Pharmacokinetics  
Therapeutic drug monitoring  
Aminoglycosides  
Beta-lactams

**Tableau I.** Principales formules permettant de décrire le poids du patient au cours d'une adaptation de posologie.

Poids idéal (IBW) en kg	$IBW = K + 2,3 \times [(taille \text{ en cm} / 2,54) - 60]$ , K = 50 (homme) ou 45,5 (femmes)
Masse maigre (LBW) en kg	$LBW = 1,1 \times TBW - 128 \times TBW^2 / (taille \text{ (cm)}^2)$ (homme); $LBW = 1,07 \times TBW - 148 \times TBW^2 / (taille \text{ (cm)}^2)$ (femme)
Poids adapté (ABW) en kg	$ABW = IBW + A \times (TBW - IBW)$

TBW = poids total; A = facteur multiplicatif dépendant du type d'antibiotique.

ment augmenter en cas d'obésité, exposant le patient à des variations de concentrations. La complexité des modifications pharmacocinétiques liées au métabolisme rend difficile toute prédiction des modifications de l'exposition aux antibiotiques.

Pour ce qui est de l'élimination des antibiotiques, l'augmentation de la taille des reins chez le patient obèse induit une augmentation du nombre de néphrons et, finalement, une augmentation du débit de filtration. Cette augmentation de la clairance rénale est particulièrement importante pour les antibiotiques éliminés par voie rénale sous forme inchangée.

Les modifications du Vd ont un effet important sur la dose initiale ou encore en cas de dose de charge, tandis que les modifications de la clairance influent également sur la dose d'entretien des antibiotiques.

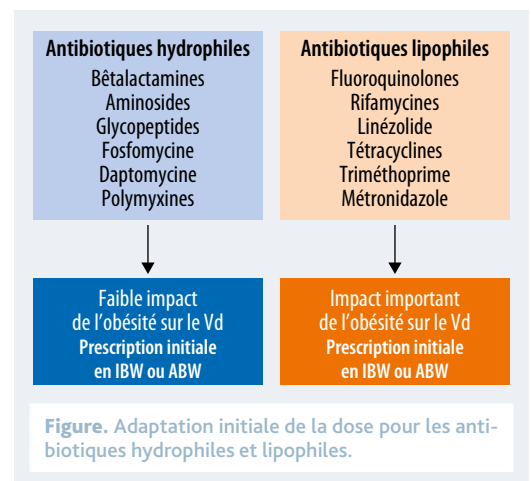
ments (Vd et clairance). D'autres descripteurs sont alors utilisés, comme le poids idéal (*ideal body weight* (IBW) en anglais), le poids adapté (*adapted body weight* (ABW) en anglais), le poids maigre (*lean body weight* (LBW) en anglais) ou le poids sans graisse (*fat-free weight* (FFW) en anglais). Les formules permettant de calculer les différents indices qui seront utilisés par la suite sont résumées dans le **tableau I**.

## Classification du surpoids et relation entre les descripteurs du surpoids et les paramètres pharmacocinétiques

La classification de l'obésité repose, de manière générale, sur l'utilisation de l'IMC, c'est-à-dire le rapport entre le poids total du patient (*total body weight* (TBW) en anglais) (en kilogrammes) et la taille du patient (en mètres) élevée au carré ( $IMC = TBW \text{ (kg)} / (taille \text{ (m)})^2$ ). Le surpoids est défini par un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, l'obésité par un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Il existe 3 classes d'obésité : IMC entre 30 et 35 (classe I), entre 35 et 40 (classe II) et au-delà de 40 (classe III, ou obésité morbide). Cependant, l'IMC n'est pas un descripteur satisfaisant de la proportion de masse grasse des patients et n'est pas toujours bien corrélé aux paramètres pharmacocinétiques qui permettent l'adaptation des posologies des médi-

## Impact du surpoids selon la classe d'antibiotique

En l'absence d'information précise sur les modalités d'adaptation des posologies, le clinicien devrait tenir compte du caractère hydrophile ou lipophile des antibiotiques (**figure**). Ainsi, les antibiotiques hydrophiles devraient plus volontiers être prescrits en fonction de l'IBW, et les médicaments lipophiles, en fonction du TBW. Les principales formules permettant l'adaptation de la posologie des antibiotiques sont résumées dans le **tableau II**.



**Figure.** Adaptation initiale de la dose pour les antibiotiques hydrophiles et lipophiles.

## Aminosides

Il existe de nombreuses données concernant l'adaptation de la posologie des aminosides chez le patient en surpoids. En dépit de l'augmentation de la clairance des aminosides en cas d'obésité, l'utilisation du TBW afin d'adapter la posologie de ces médicaments entraîne généralement une surexposition aux aminosides et un risque toxique [2]. L'augmentation du Vd chez le patient en surpoids entraîne un risque de sous-exposition, et donc une diminution de l'atteinte de l'objectif PK-PD ( $C_{max}$ /concentration minimale inhibitrice (CMI) > 8-10). Usuellement, l'utilisation d'une dose ajustée à l'ABW en prenant en compte 40 % du surpoids ( $ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$ ) est proposée à l'instauration du traitement [3]. Il semble qu'en cas d'obésité sévère ou morbide, le LBW soit le marqueur le mieux relié au Vd des aminosides [4]. Bien évidemment, le surpoids constitue un motif de recours au suivi thérapeutique pharmacologique par mesure de la concentration plasmatique au pic et résiduelle (juste avant une administration). Ainsi, en prenant l'exemple d'un patient de 160 kg mesurant 180 cm devant être traité par 5 mg/kg de gentamicine, une dose initiale de  $5 \times 10^9$  (IBW = 75 et  $ABW = 75 + 0,4 \times (160 - 75)$ ), soit 545 mg, est recommandée. Chez le patient présentant une obésité de classe III, le choix d'utiliser le LBW pourait également être fait.

## Vancomycine

Les premières études menées sur le sujet ont montré que la demi-vie de la vancomycine est plus courte chez le patient obèse que chez le patient non obèse [5]. Même si les patients pesant plus de 100 kg et recevant au moins 4 g/j de vancomycine apparaissent comme étant à plus fort risque de néphrotoxicité, les données semblent concordantes quant à l'utilisation de la TBW comme base de la dose initiale, pour peu que la fonction rénale du patient soit bonne. Les administrations suivantes devraient être guidées par un suivi thérapeutique pharmacologique avec mesure des concentrations plasmatiques à l'équilibre. Ainsi, un patient de 160 kg recevrait une dose de charge de 2 400 mg ( $TBW = 160 \text{ kg} \times 15 \text{ mg/kg}$ ) administrée sur 2 h 30 (débit maximal: 1 000 mg/h). La dose initiale sur 24 h calculée à 4 800 mg ( $TBW = 160 \text{ kg} \times 30 \text{ mg/kg}$ ) peut être discutée, puisque les doses supérieures à 4 g semblent être plus à risque, et devra dans tous les cas être adaptée aux résultats des dosages plasmatiques de vancomycine.

**Tableau II.** Principales formules permettant l'adaptation de posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids.

Aminosides	$ABW = IBW \times 0,4 \times (TBW - IBW)$ , voire LBW si IMC > 35
Vancomycine	TBW
Bêtalactamines	$ABW = IBW \times 0,3 \times (TBW - IBW)$
Fluoroquinolones	$ABW = IBW \times 0,45 \times (TBW - IBW)$
Daptomycine	$ABW = IBW \times 0,4 \times (TBW - IBW)$
Rifampicine	IBW
Colistine (dose de charge)	$Css \times 2 \times IBW$

TBW = poids total; ABW = poids adapté; A = facteur multiplicatif dépendant du type d'antibiotique; LBW = poids maigre; IMC = indice de masse corporelle; IBW = poids idéal; Css = concentration cible à l'équilibre.

## Bêtalactamines

Alors même qu'il s'agit de la famille d'antibiotiques la plus utilisée, il existe peu de données sur l'adaptation de la posologie des bêtalactamines dans le cadre d'un traitement curatif chez le patient en surpoids. Il a été observé que, chez les patients obèses, les concentrations sont faibles, ce qui réduit les chances d'atteindre les objectifs PK-PD (temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI ou à un multiple de la CMI) [6]. Ainsi, une étude a montré que, en cas d'infection abdominale, un traitement par pipéracilline + tazobactam à la posologie de 3,375 g/6 h échoue plus souvent chez les patients dont l'IMC est supérieur à 30 [7]. Le Vd et la clairance de la pipéracilline et des céphalosporines semblent augmentés chez le patient obèse, et l'administration par perfusion continue pourrait limiter le risque de non-atteinte des objectifs lors des traitements [8]. Des données plus éparses existent pour les céphalosporines les plus récentes (céfépime, ceftazidime + avibactam, ceftolozane et ceftaroline). Chez le patient de soins critiques obèse, des concentrations subthérapeutiques ont été rapportées avec la céfépime et la ceftazidime, des augmentations du Vd avec la ceftazidime + avibactam, une augmentation du Vd et de la clairance en cas d'IMC > 40 avec la ceftaroline, tandis que le ceftolozane semble peu impacté [8]. Globalement, l'utilisation de doses plus fortes de carbapénèmes chez le patient en surpoids ne semble pas systématiquement nécessaire, et, encore une fois, l'utilisation de perfusions prolongées pourrait permettre d'atteindre plus souvent les objectifs de concentrations.

Les bêtalactamines étant des molécules hydrophiles, elles se diffusent peu dans le tissu adipeux. Néanmoins, ces tissus contiennent une proportion impor-

## Références bibliographiques

- Verdot C et al. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. [Internet]. Bull Epidemiol Hebd 2017;(13):234-41. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/13/2017\\_13\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/13/2017_13_1.html)
- Pai MP et al. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(9):4006-11.
- Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. Pharmacotherapy 2012;32(9):856-68. >>>

>>> Références  
bibliographiques

4. Ortega A et al. Relationship between pharmacokinetic parameters of gentamicin and patient characteristics and/or clinical data in patients with solid organ tumours. *Pharm World Sci* 1999;21(5):227-32.
5. Blouin RA et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21(4):575-80.
6. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27(8):1081-91.
7. Zakrisson TL et al. Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison ofertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13(1):38-42.
8. Meng L et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults. *Pharmacotherapy* 2017;37(11):1415-31.
9. Allard S et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(4):368-73.
10. Pai MP et al. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(8):753-62.
11. Cojutti P et al. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of linezolid in overweight and obese adult patients. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(8):989-1000.
12. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(6):634-49.
13. Nation RL et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):565-71.

tante d'eau, de l'ordre de 30 %, et il convient donc d'utiliser un poids adapté :  $ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$ . L'élimination prédominante des bêta-lactamines par voie rénale doit inciter à tenir compte du débit de filtration glomérulaire du patient lors du choix de la dose d'entretien. À nouveau, de plus en plus de centres hospitaliers proposent des dosages plasmatiques des bêta-lactamines, lesquels sont un outil essentiel pour l'adaptation de la posologie chez le patient en surpoids.

Pour un patient de 160 kg et 180 cm traité par cloxacilline 100 mg/kg/j, il conviendra donc d'utiliser une posologie de 10 g/j ( $ABW = 100,5$  kg =  $75$  kg +  $0,3 \times (160$  kg –  $75$  kg)).

## Fluoroquinolones

Des diminutions significatives des concentrations au pic ainsi que de l'exposition totale (aire sous la courbe, ou *area under the curve* (AUC), des concentrations) de ciprofloxacin sont rapportées chez le patient obèse [9]. Des données obtenues chez 68 patients dont le poids allait de 98 à 250 kg ont montré que la clairance de la créatinine et l'IBW étaient corrélés à la clairance de la lévofloxacin [10]. Des études contradictoires existent, mais il paraît légitime d'utiliser les posologies les plus élevées lors du traitement d'un patient obèse afin d'atteindre les objectifs PK-PD ( $AUC/CMI > 125$  et  $C_{max}/CMI > 10-12$ ). Les fluoroquinolones étant des antibiotiques lipophiles pénétrant dans le tissu adipeux, certains auteurs proposent, notamment pour la ciprofloxacin, d'utiliser une dose initiale basée sur un ABW prenant en compte 45 % du surpoids du patient [9]. L'évaluation de l'exposition aux fluoroquinolones fait appel à la mesure de l'AUC et nécessite de multiples prélèvements, mais peut être indiquée afin de guider le traitement chez le patient en surpoids.

Ainsi, pour une posologie de ciprofloxacin de 10 mg/kg  $\times$  2/j, une dose de 1000 à 1250 mg  $\times$  2/j pourrait être proposée chez un patient de 160 kg et 180 cm ( $ABW = 113,5$  kg, soit  $75$  kg +  $0,45 \times (160$  kg –  $75$  kg)).

## Autres antibiotiques

Les données concernant l'utilisation d'autres antibiotiques dans ce contexte sont plus éparpillées. Parmi celles-ci, les études menées avec le linézolide montrent que l'obésité entraîne une augmentation

du Vd et de la clairance provoquant une diminution du pic de concentration et un raccourcissement de la demi-vie, mais un effet modeste sur l'AUC, qui est le principal paramètre relié à l'efficacité. L'analyse de dosages obtenus chez 112 patients en surpoids a montré que les adaptations de la posologie devaient être guidées par la clairance de la créatinine des patients plutôt que par un descripteur du poids [11].

Pour la daptomycine, la prescription selon le TBW ne semble pas appropriée et pourrait conduire à une plus grande toxicité musculaire. L'utilisation de l'ABW selon la formule  $ABW = 0,4 \times (TBW - IBW)$  apparaît comme un compromis permettant d'atteindre les objectifs de concentrations au pic pour cet antibiotique concentration-dépendant tout en limitant le risque d'effet indésirable [8].

La prescription de rifampicine se fait généralement sur la base de l'IBW et a montré, dans les quelques cas cliniques rapportés, des concentrations plasmatiques proches des valeurs obtenues chez le patient de poids normal. Par ailleurs, la prescription de rifampicine sur la base du TBW a été associée à la survenue d'effets indésirables [12].

Pour la colistine, une équipe propose un schéma de traitement du patient de soins critiques basé sur l'IBW (dose de charge = concentration cible  $\times$  2  $\times$  IBW) et une dose d'entretien basée sur la clairance de la créatinine (dose d'entretien = concentration cible  $\times$   $10^{(0,0048 \times \text{clairance de la créatinine} + 1,825)}$ ), mais, le poids étant le marqueur le plus important du Vd pour cette molécule, l'utilisation de l'IBW pour la dose de charge paraît discutable [13].

## Conclusion

La prescription d'antibiotiques chez le patient en surpoids reste un exercice difficile. Des règles simples permettent dans un certain nombre de cas de déterminer la dose initiale du traitement et peuvent guider le clinicien. Chaque patient reste néanmoins unique, et l'individualisation du traitement par adaptation des posologies d'antibiotique doit être envisagée tout au long du traitement. À ce titre, le suivi thérapeutique pharmacologique est un outil majeur, qui permet un ajustement constant de l'exposition du patient et assure l'atteinte des objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du traitement. ■

F. Lemaître déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.