



2^{ème} journée Franco-tunisienne du bon usage des anti-infectieux

Obésité & infections

Marine de La Chapelle / Dr GAUZIT
Workshop franco-tunisien
19-20 octobre 2018



Epidémiologie de l'obésité

OBESITY RISE OVER 40 YEARS

Data from 1975 to 2014 show that obesity has risen dramatically, more than tripling in men and more than doubling in women.



Des chiffres alarmants

1,4 milliard de personnes obèses dans le monde \geq 20 ans (OMS)

2,8 millions de décès par an (5^{ème} cause de mortalité mondiale)

3 fois plus de décès liés à l'obésité qu'à la malnutrition dans le monde



USA
34%



Mexique
30%



Nouvelle Zélande
26%



Chili
25%



Australie
25%



Royaume-uni
24%



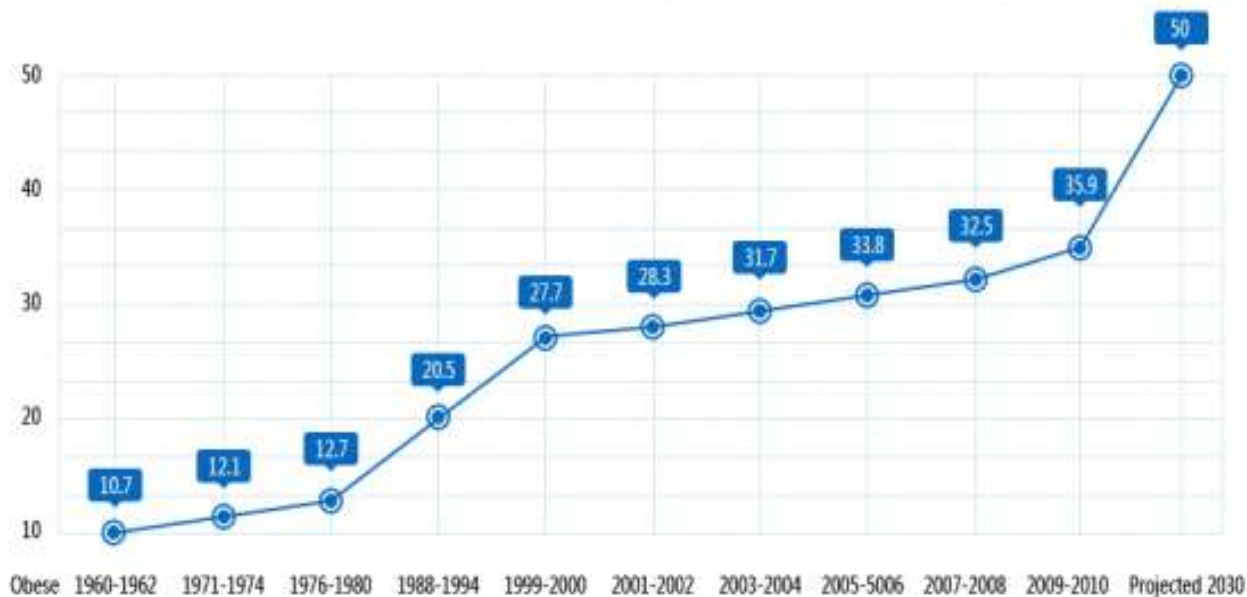
Canada
24%

Epidémiologie de l'obésité

Projections

2030 = estimation à 3,3 milliards de personnes obèses dans le monde

Prevalence of Obesity Among U.S. Adults Aged 20-74

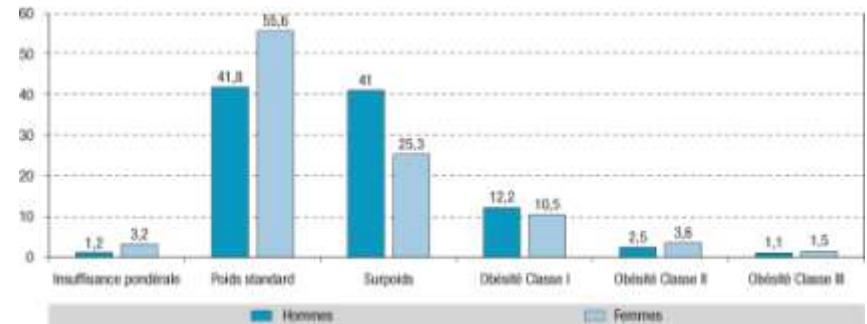
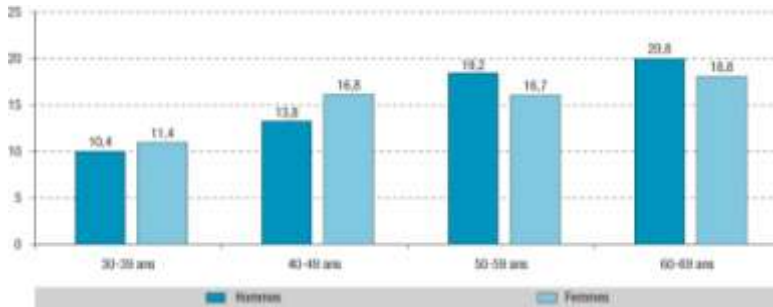


Derived from NHANES data (http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_09_10/obesity_adult_09_10.html#table1)

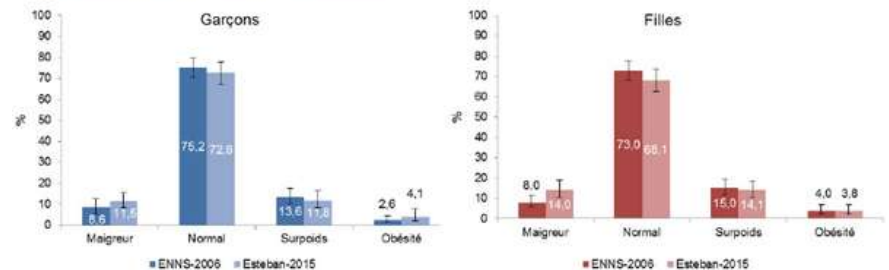
Epidémiologie de l'obésité



Echantillon cible de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans, France, octobre 2016



Distribution de la corpulence des enfants de 6-17 ans selon le sexe, comparaison ENNS 2006 / Esteban 2015



La corpulence rend compte de l'indice de masse corporelle (IMC) exprimé selon 4 classes (références IOTF-2012) : maigre (courbe de centiles en dessous de 18,5 à 18 ans), normal, surpoids (courbe de centiles entre 25,0 et 29,9 à 18 ans) et obésité (courbe de centiles atteignant 30,0 à 18 ans).

Obésité: définition

Le problème des définitions

Classification	IMC (kg/m ²)	
Maigre	< 18,5	<80% Poids idéal théorique
Valeurs de référence	18,5 à 24,9	80-125% PI
Surpoids	25 à 29,9	126-190% PI
Obésité grade 1	30 à 34,9	126-190% PI
Obésité grade 2	35 à 39,9	126-190% PI
Obésité grade 3	> 40	>190% PI
Superobèse	> 50	>190% PI

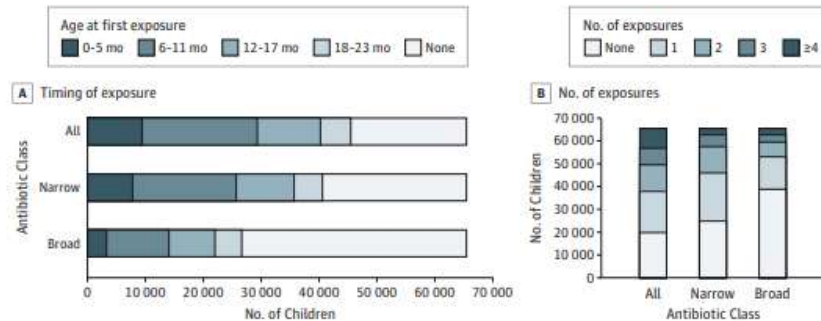
Yann, 18 mois, RGO et œsophagite sur hernie hiatale congénitale sévère avec anémies carencielles profondes nécessitant des transfusions itératives

- Infections de cathéter à répétition, à SERM nécessitant des traitements répétés par Vancomycine

Y a-t-il un lien entre la consommation d'antibiotiques et l'obésité ?

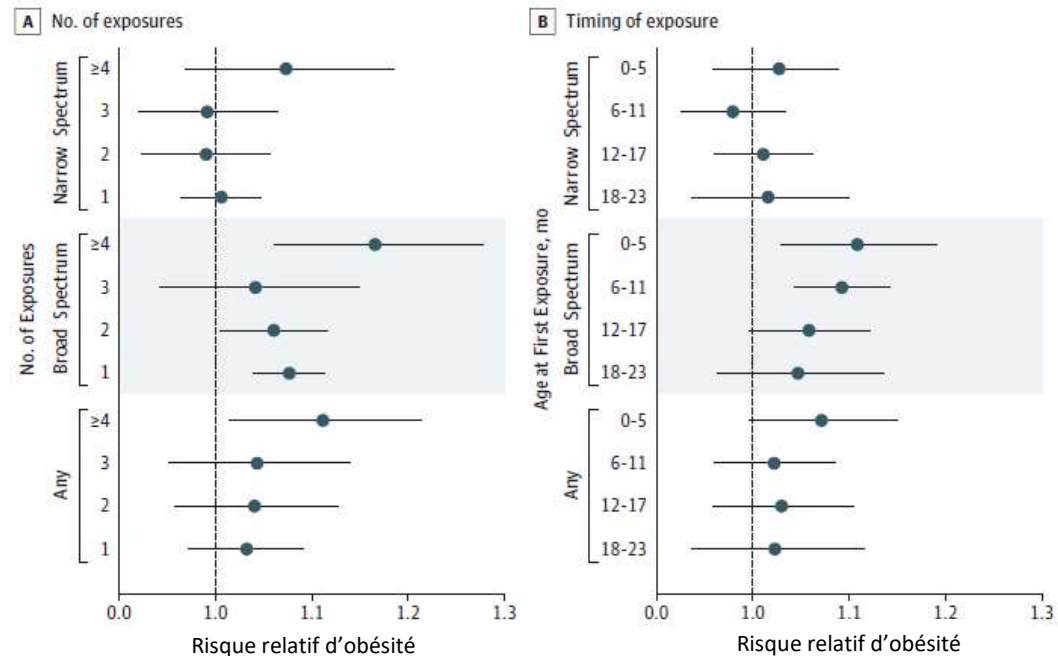
Antibiotiques et obésité

Figure 2. Antibiotic Exposures at 0 to 23 Months



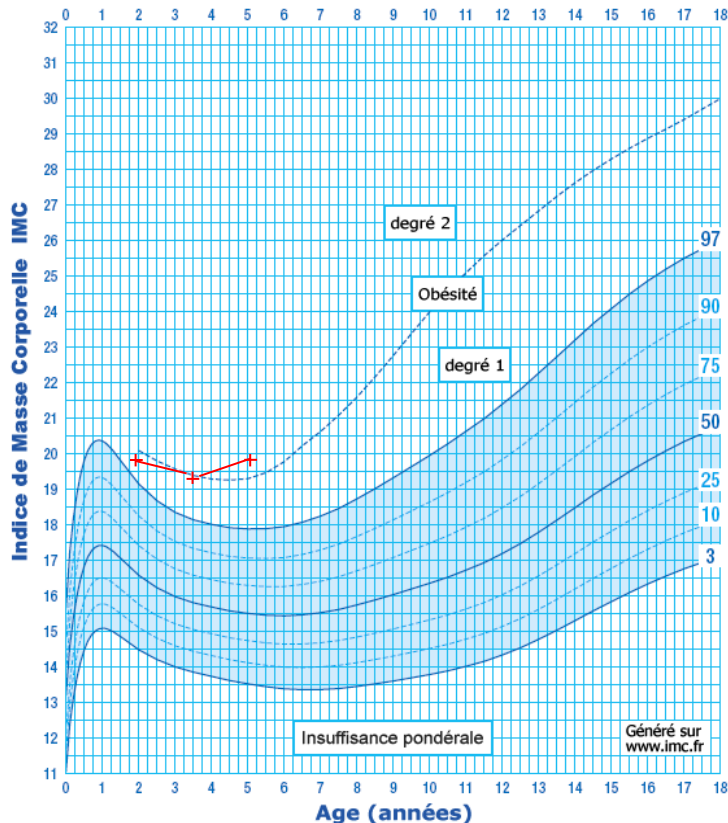
A, Timing of first antibiotic exposure. B, Total number of exposures.

Figure 3. Impact of Antibiotic Class, Frequency, and Timing on the Risk for Obesity



Une exposition répétée aux antibiotiques à large spectre entre 0 à 23 mois est associée à l'obésité de la petite enfance.

Yann, 5 ans , 22 kg pour 1m05 (IMC à 19,9), diagnostic d'un syndrome de Prader-Willi (dysfonctionnement hypothalamohypophysaire. De l'enfance à l'âge adulte > hyperphagie pouvant conduire à une obésité morbide, troubles du comportement)



> un enfant obèse a un risque sur 2 à 4 de rester obèse à l'âge adulte
> un adolescent obèse a un risque sur 2 de rester obèse à l'âge adulte.

Quelles sont les problématiques infectieuses liées à l'obésité ?

Obésité et risque infectieux

BMC Infectious Diseases



Research article

Open Access

Obesity and smoking are factors associated with poor prognosis in patients with bacteraemia

Reetta Huttunen*^{1,2}, Janne Laine¹, Jukka Lumio¹, Risto Vuento³ and Jaana Syrjänen^{1,2}

Table 4: Case fatality in relation to predisposing factors and underlying diseases (univariate analysis)

Predisposing factor	All patients N = 149 n (%)	Deceased N = 19 n (%)	Survivors N = 130 n (%)	p-value	RR (95% CI)
Obesity ^a	27 (23.7)	7 (70.0)	20 (19.2)	0.002	9.8 (2.3–41.3)
Current smoker or ex-smoker ^b	66 (48.5)	13 (92.9)	53 (43.4)	<0.001	16.9 (2.1–133.5)
Alcohol abuse	24 (16.1)	7 (36.8)	17 (13.1)	0.008	3.9 (1.3–11.2)
Type 1 diabetes	5 (3.4)	0 (0)	5 (3.8)	1	1.0 (0.9–1.0)
Type 2 diabetes	29 (19.5)	6 (31.6)	23 (17.7)	0.153	2.1 (0.7–6.2)
COPD	8 (5.4)	4 (21.1)	4 (3.1)	0.01	8.4 (1.9–37.1)
Haematological malignancy	11 (7.4)	0 (0)	11 (8.5)	0.36	0.9 (0.9–1.0)
Solid malignancy	15 (10.1)	3 (15.8)	12 (9.2)	0.41	1.8 (0.5–7.2)
Rheumatoid arthritis	7 (4.7)	3 (15.8)	4 (3.1)	0.045	5.9 (1.2–28.8)
Liver cirrhosis	4 (2.7)	1 (5.3)	3 (2.3)	0.42	2.4 (0.2–23.8)
Cardiac disease ^c	44 (29.5)	6 (31.6)	38 (29.2)	0.834	1.1 (0.4–3.2)
McCabe II or III ^d	24 (16.1)	3 (15.8)	21 (16.2)	1	1.0 (0.3–3.6)
Corticosteroid treatment ^e	18 (12.1)	2 (10.5)	16 (12.3)	0.824	0.8 (0.2–4.0)
Chronic disease ^f	117 (78.5)	18 (94.7)	99 (76.2)	0.065	5.6 (0.7–43.9)
Age over 60 years	78 (52.3)	11 (57.9)	67 (51.5)	0.604	1.3 (0.5–3.4)
Male sex	79 (53.0)	14 (73.7)	65 (50.0)	0.053	2.8 (1.0–8.2)
Nosocomial infection	30 (20.1)	1 (5.3)	29 (22.3)	0.084	0.2 (0.03–1.5)

^a(BMI >30), data available from 114 patients

^bData available from 136 patients

^cCoronary artery disease, valvular disease or documented heart failure

^dMcCabe class II or III: ultimately fatal or rapidly fatal disease

^eCorticosteroids used in a dose of over 5 mg per day during one month prior to the episode of bacteraemia

^fAt least one chronic disease

Analyse multivariée :
obésité FDR mortalité
RR : 9,8 p=0.002

Obésité et risque infectieux

Table 1. Obesity-related factors affecting the risk and outcome of infectious diseases

Obesity

*Respiratory tract*²²

- Pulmonary restriction
- Decreased pulmonary volumes
- Ventilation-perfusion mismatching
- Obstructive sleep apnea
- Risk of pulmonary embolism
- Dysregulated immune response in the lung

*Skin and soft tissues and bone*²³

- Disrupted micro- and macrocirculation
- Decreased wound healing
- Lymphedema⁹³

*Immune system*¹⁴

- Impaired chemotaxis
- Altered differentiation of macrophages
- Dysregulated cytokine production
- Imbalanced cross-talk between immune system and adipose cells

Obesity-related comorbidities

- Diabetes mellitus
- Atherosclerosis

*Pharmacological issues*⁷

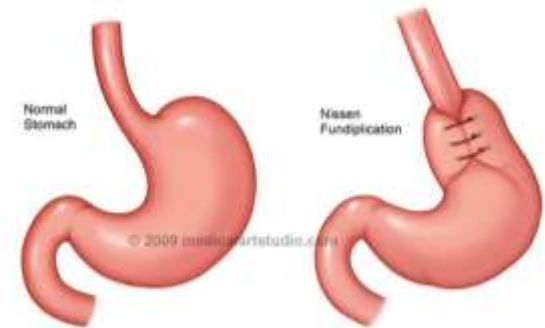
- Limited or no data on the right dosing of antimicrobials in obesity
- Altered protein binding, metabolism and volume of distribution of antimicrobials

Difficultés dans l'examen clinique, la réalisation et l'interprétation des examens paracliniques

Obésité et risque infectieux

- Infections nosocomiales
 - immobilisation, matériel inadapté, séjour prolongé
- Infections de plaies chirurgicales
 - tissu adipeux, traumatisme local, ↘ oxygénation de la plaie
- Infections cutanées
 - leptine impliquée dans la réparation tissulaire
- Infections de la cavité buccale
 - modification de la flore buccale (alimentation)
- Infections respiratoires
 - apnée du sommeil, ↘ capacité pulmonaire
- Infections digestives

- Hernie diaphragmatique opérée en 2012, complications respiratoires, éventration à J+7, infection du site opératoire, hospitalisation de 2 mois
- Décision chirurgicale de **réalisation d'un Nissen** le 17/08/2018 : RGO et œsophagite toujours importants, responsables d'anémies répétées
12 ans, poids : 160 kg, 1m70 (IMC : 55,3)



Consultation en chirurgie :

- Discussion d'une chirurgie bariatrique concomitante mais, d'après les données de littérature, inefficace dans les syndromes de Prader-Willi
- Concernant la hernie hiatale : mise en place d'une prothèse discutée
- Coelioscopie prévue initialement mais risque de conversion en laparotomie importante
- Risque de récurrence post-opératoire élevé

Quelles sont les risques infectieux liés à la chirurgie chez l'obèse ?

↗ Temps opératoire :
1 point d'IMC = 1 minute
↗ 15 min tps opératoire = ↗ risque infectieux de 9 %

Risque infectieux x4 si le diabète est déséquilibré

Hernie de la paroi abdominale
(lâchage des sutures par éventration, infections de la paroi)

Risque d'antibioprophylaxie non adaptée au poids
(x2 si IMC > 35)



Retard de cicatrisation

Risque de phlébite augmenté

Complications respiratoires et cardio-vasculaires

Complications post op :

- **Choc hémorragique** par plaie de l'artère gastrique. Polytransfusion et Cell saver. Soutien par amine (noradrénaline). Acidose, foie de choc. Assistance ventilatoire pendant 24H. Pas de VNI post opératoire.
- Infection de KT jugulaire droit tunnelisé : hémocultures du 23 et 25/09 positives à *Staphylococcus hominis* résistant à la méticilline, sous Vancomycine.
- Reprise à J+7 pour perforation de grêle et ischémie œsophagienne et gastrique. PEC en urgence au BO pour suture du grêle et démontage du Nissen permettant la recoloration du tube digestif. **Choc septique au décours.**

> Antibiothérapie à large spectre instaurée : **Vancomycine + Tazocilline + Amikacine**

160 kg, quelles posologies ?

Allez-vous traiter ce patient en choc septique de 160 kg par :

Vancomycine
DDC 15 mg/kg = **2400 mg ?**
DDC 25 mg/kg = **4000 mg ?**
Sur combien de tps ?
puis
30 mg/kg PSE = **4800mg/j ?**

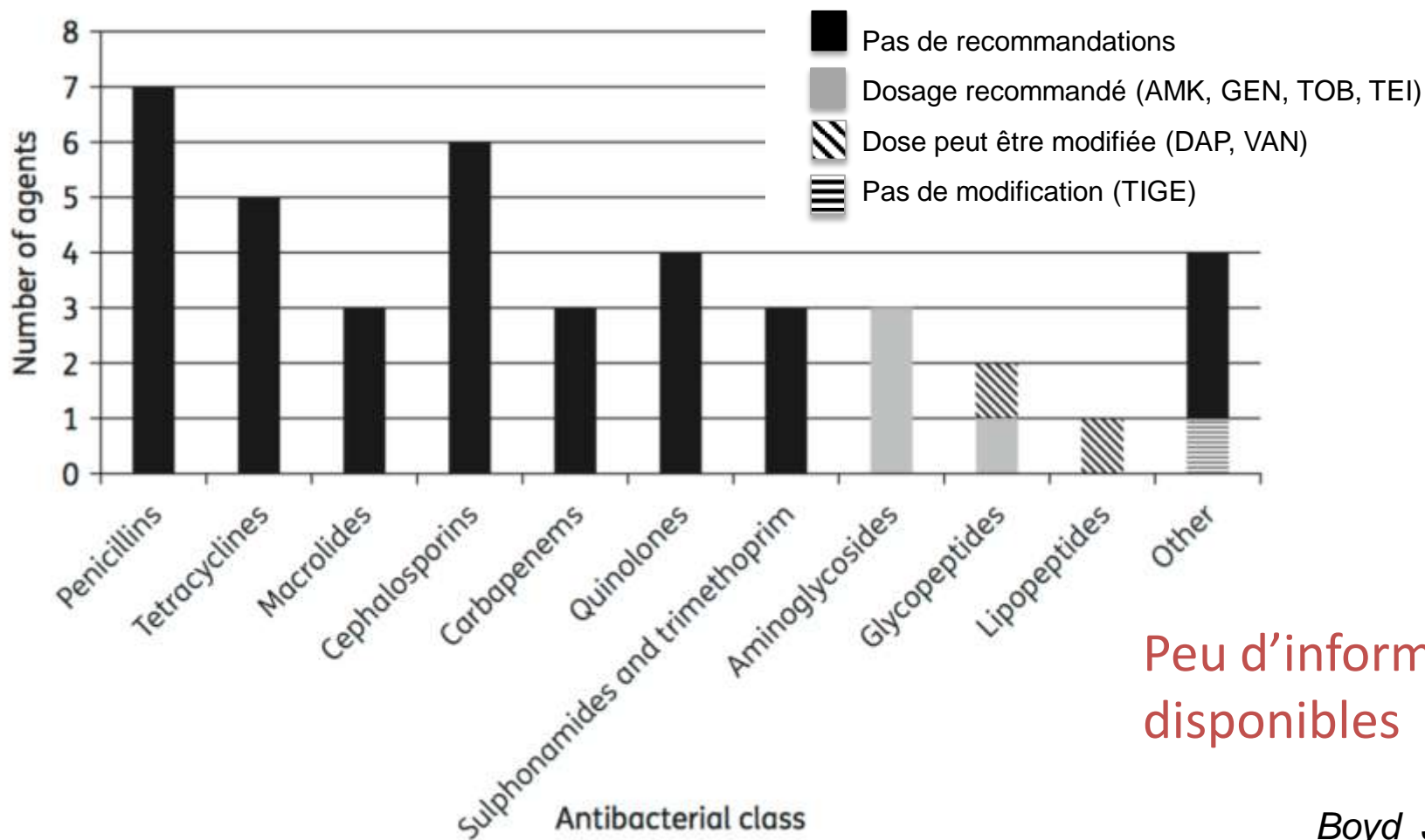
Amikacine 15 mg/kg ?
2400 mg/injection ?
30 mg/kg ?
4800 mg/ injection ?

Tazocilline
4000/500 mg x 4/ j ?
En continu ?



Posologies pour un patient de 160kg

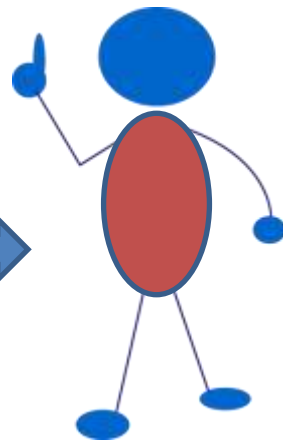
Adaptations posologiques et obésité dans les libellés d'AMM des 42 ATB les plus prescrits au Royaume Uni.



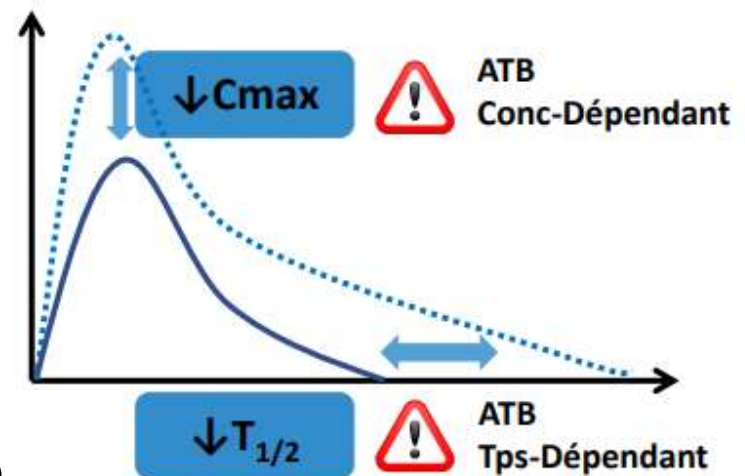
Peu d'information disponibles

Risque principal : augmentation du volume de distribution et de la clairance rénale

Comment prendre en compte le surpoids?
Composition eau/graisse

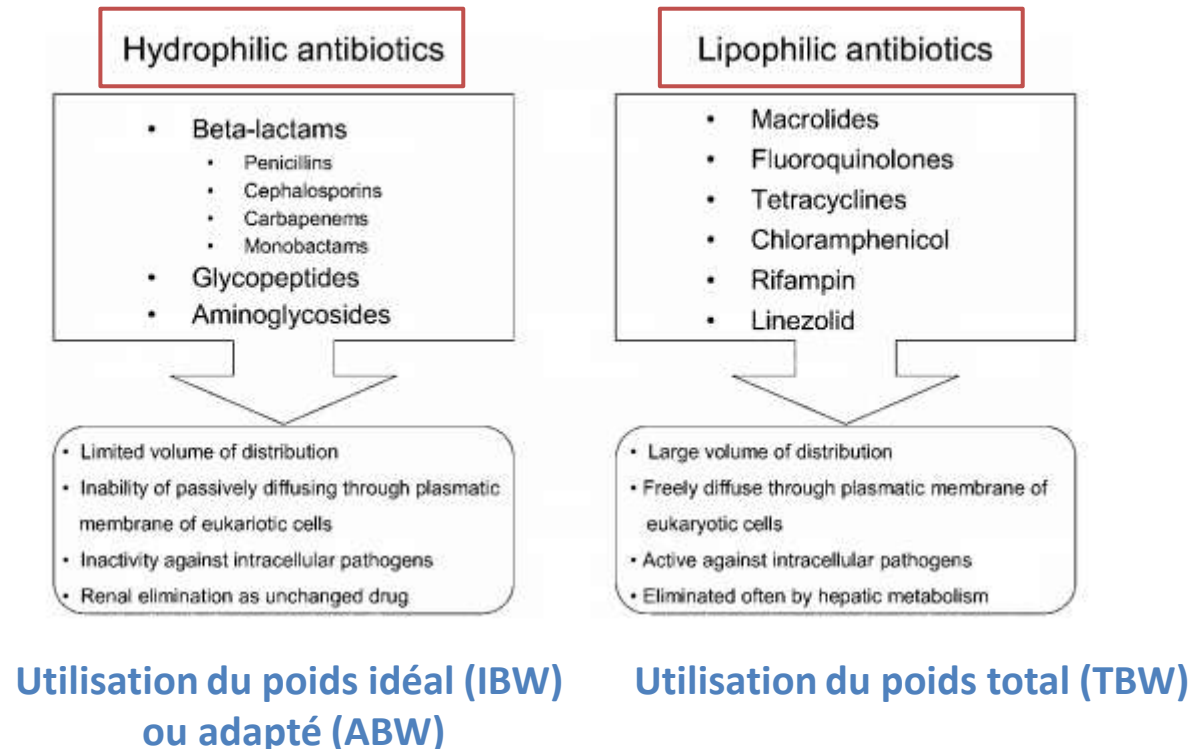


↗ Vd
↗ Cl



Adaptation posologique doit tenir compte des modifications de poids

Comment adapter la dose en fonction du surpoids ?



Patient masculin de 160 kg pour 170 cm

- Poids total (TBW) : 160 kg > poids réel du patient
- Poids idéal (IBW) : $IBW = 50^{\S} + 2,3 \times [Taille / 2,54] - 60$
($\S = 45,5$ chez les femmes)
 $IBW \text{ Yann} = 50 + 2,3 \times [170 / 2,54] - 60 = 66 \text{ kg}$
- Poids adapté (ABW) = $IBW + 0,20 \text{ à } 0,58 \times (TBW - IBW)$
 $ABW \text{ Yann} = 66 + 0,4 \times (160 - 66) = 104 \text{ kg}$

Facteur de correction très variable pour les agents hydrophiles (0,37 à 0,58)

- Poids maigre (LBW)
Hommes : $(9270 \times TBW) / (6680 + 216 \times IMC)$ soit pour Yann : 79,6 kg
Femmes : $(9270 \times TBW) / (8780 + 244 \times IMC)$

Avantages

- Mesure simple
- Prise en compte des œdèmes

- Reflet de la masse maigre

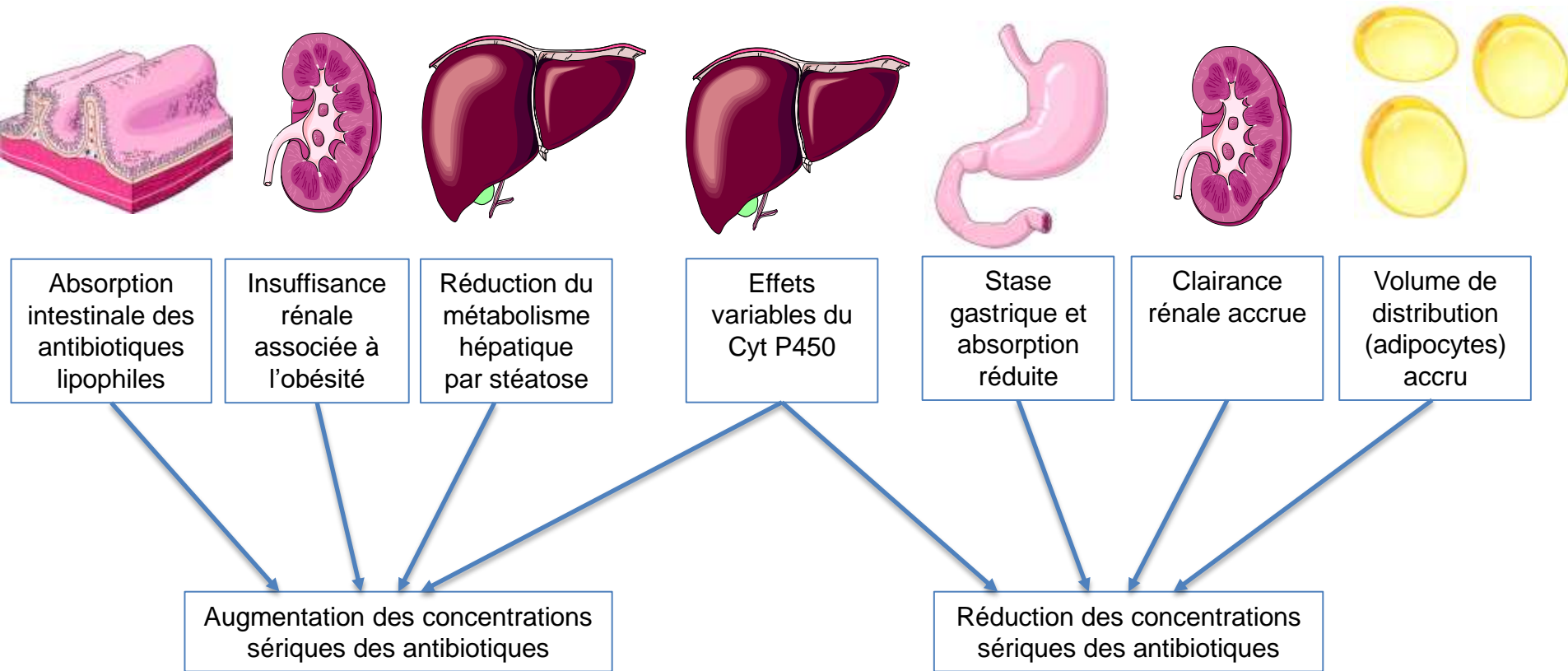
- Anticipation des variations de Vd dans des extrêmes de poids

Inconvénients

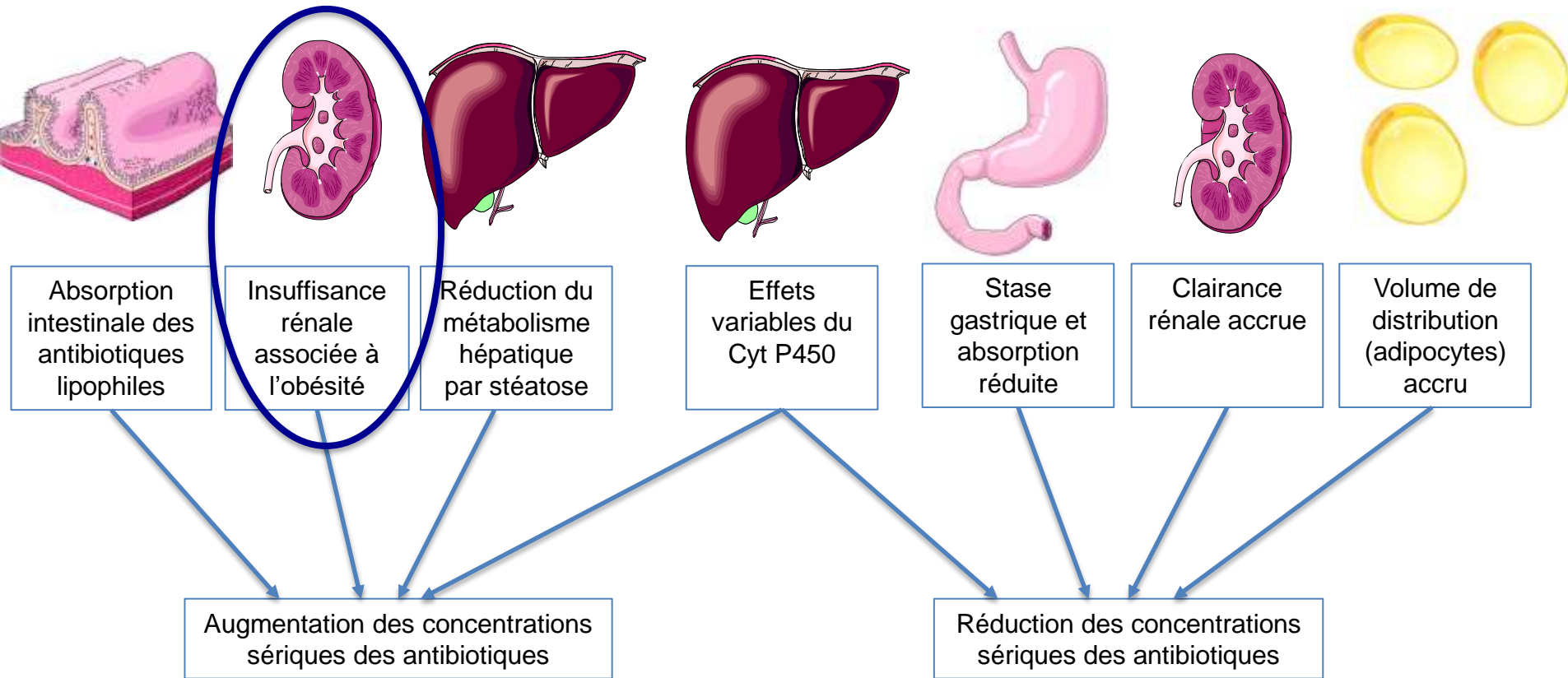
- Surestimation du Vd

- Sous estimation du Vd
- Calcul complexe

- Pas de prise en compte des œdèmes
- Précision à relativiser
Tissu adipeux : 30% d'eau
Excès de masse : 20-40 % maigre



Prédictions Pk difficiles des résultats du fait de variations contradictoires + variabilité selon la molécule considéré



Prédictions Pk difficiles des résultats du fait de variations contradictoires + variabilité selon la molécule considéré

Comment évaluer la fonction rénale ?

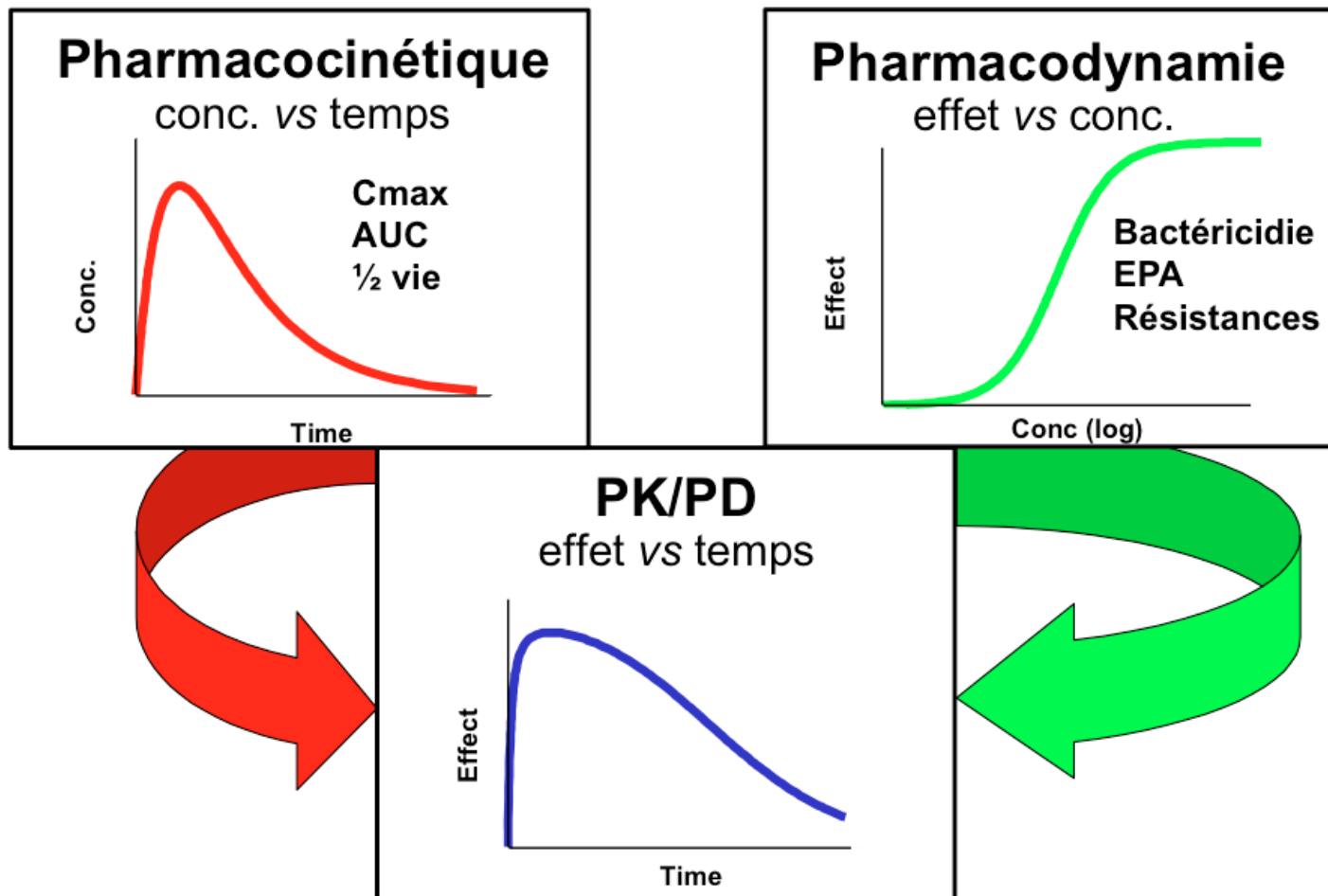
Très Controversé/Pas de consensus chez l'obèse

- Cockcroft-Gault

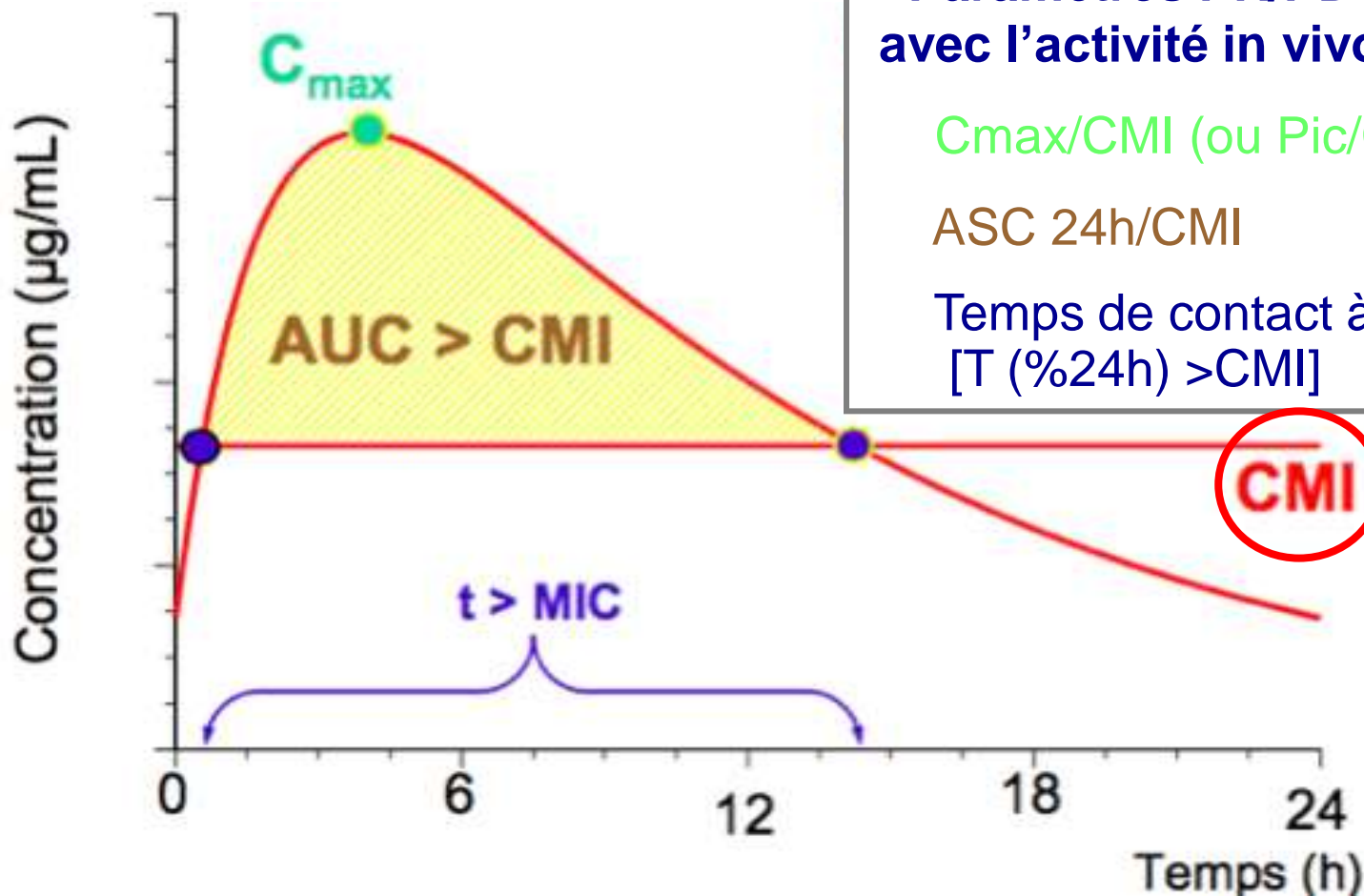
- si utilisée avec le poids réel >> surestime la fonction rénale chez obèses
- masse musculaire non proportionnelle au poids réel
- Concordance optimale si mesurée à l'aide :
 - poids réel des patients normaux ou en léger excès de poids (indice de masse corporelle [IMC] < 30 kg/m²),
 - poids ajusté des patients obèses (IMC 30 à 40 kg/m²)
 - poids maigre des patients obèses morbides (IMC > 40 kg/m²)

Principal risque : sous dosage !
(augmentation V_d et de la Cl)

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



Relation Pk/Pd : efficacité vs temps



Paramètres PK/PD corrélés avec l'activité in vivo des ATB

$C_{\text{max}}/\text{CMI}$ (ou P_{ic}/CMI)

ASC 24h/CMI

Temps de contact à $C > \text{CMI}$
[T (%24h) > CMI]

Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Jeffrey Lipman FJFICM, MD

Mars 2009

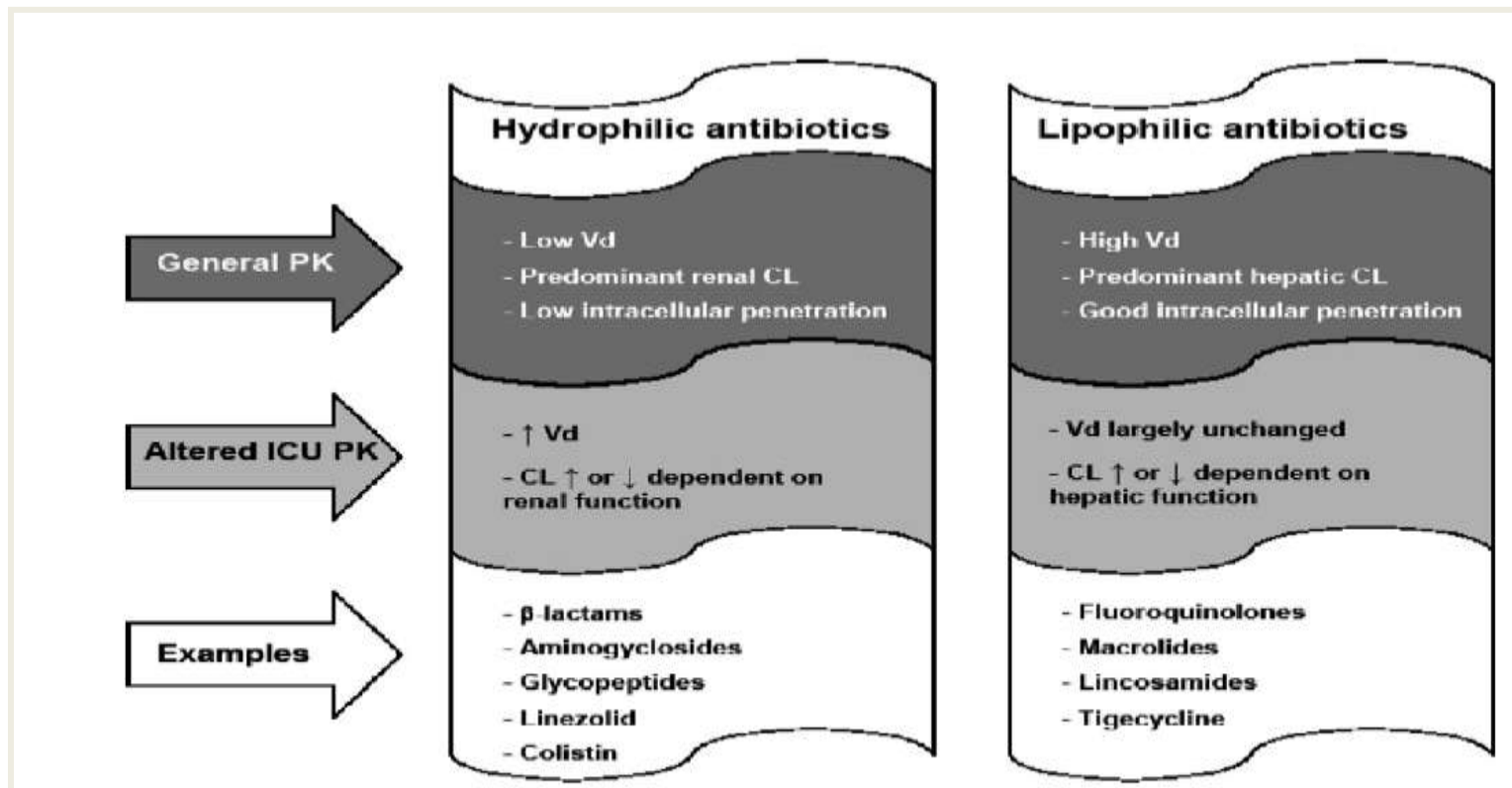
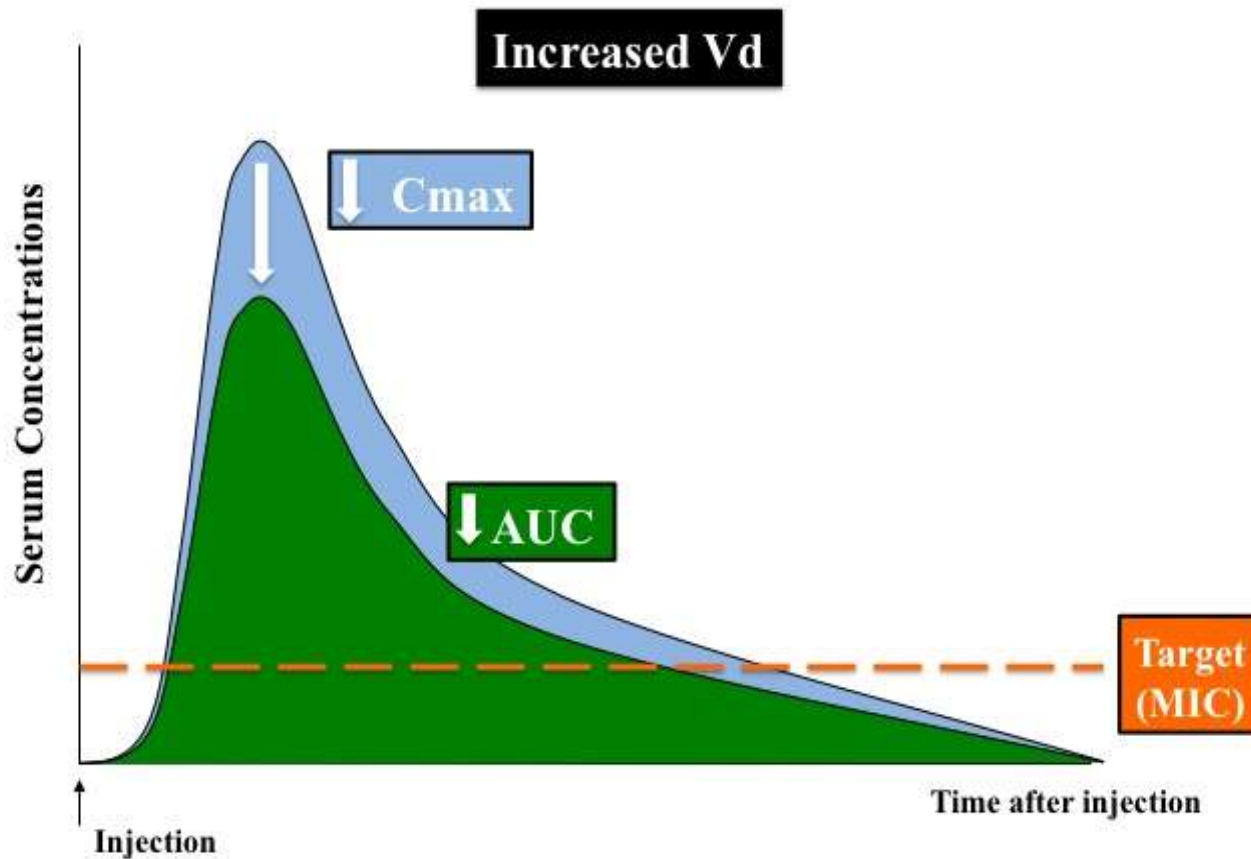
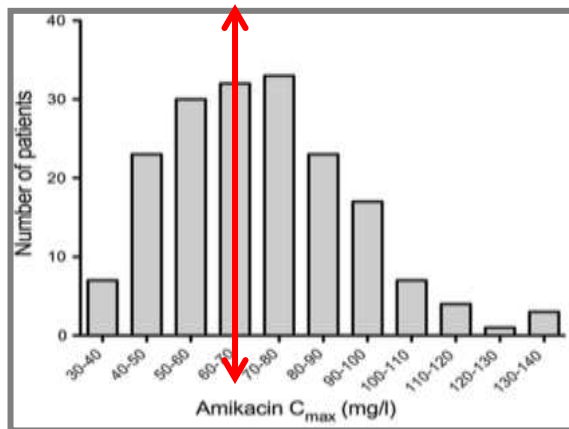


Figure 2. The interrelationship of hydrophilicity and lipophilicity of antibiotic molecules on the pharmacokinetic characteristics in general ward patients (General pharmacokinetic [PK]) and the altered pharmacokinetics observed in critically ill patients in intensive care unit (ICU) (Altered ICU PK). CL, clearance; V_d , volume of distribution.

Obese and Aminoglycosides



Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen



- 181 prescriptions chez 146 pts
- Posologie sur le poids réel
- 33 % des patients sous-dosés
- Mortalité ICU et hospitalière : pas de différence significative

FR identifiés

- BMI < 25 kg/m²
OR 15;95 [3;68 - 69.29]
- Bilan entées sorties des 24 h positif
OR 1.06 [1.01 – 1.11]/ 250 ml

Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Herbert Spapen³, Thierry Dugernier⁴,
Isabelle Delattre⁵, Brice Layeux⁶, Daniel De Backer¹, Xavier Wittebole², Pierre
Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹, Frédérique Jacobs^{6,*}

Suivant le mode de calcul utilisé/déterminer la posologie
si objectif = pic \geq 60 mg/l

Poids total
Objectif atteint

54 % si BMI < 20
64 % si BMI 20-25
89 % si BMI > 30

Simulation/poids idéal



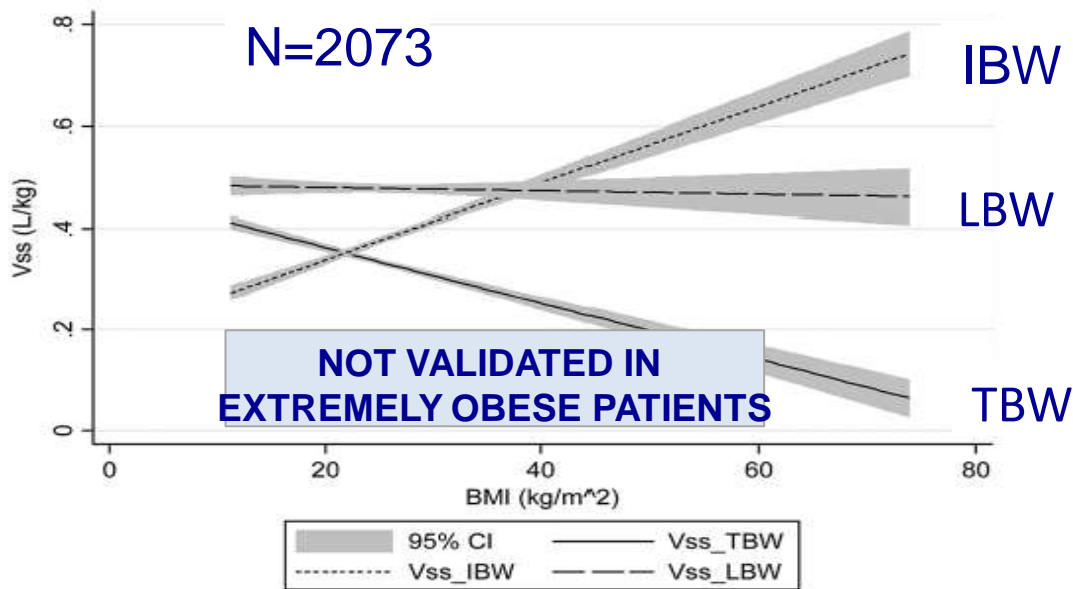
Objectif atteint
seulement chez 47 % des pts

Si on utilise le poids corrigé
(poids idéal + 0.43 x surcharge)



Persistance du risque de sous dosage

Simplified Estimation of Aminoglycoside Pharmacokinetics in Underweight and Obese Adult Patients^{∇†}



$$LBW_{2005\text{-male}} = (9,270 \times TBW) / (6,680 + 216 \times BMI)$$

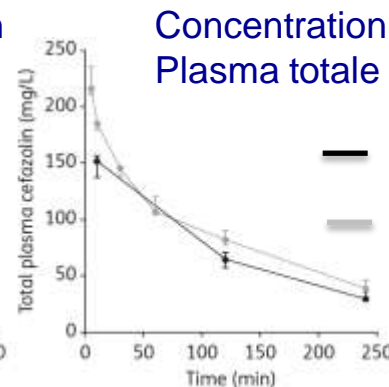
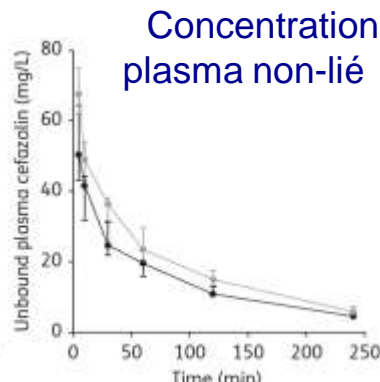
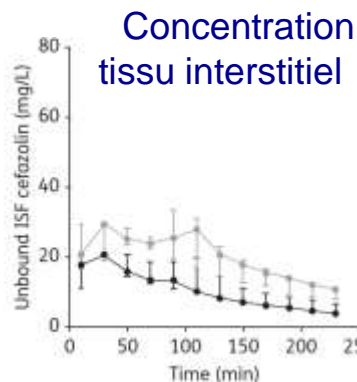
$$LBW_{2005\text{-female}} = (9,270 \times TBW) / (8,780 + 244 \times BMI)$$

FIG. 2. Linear fit with 95% confidence interval plots of V_{ss} indexed to TBW, IBW, and LBW over body mass index.

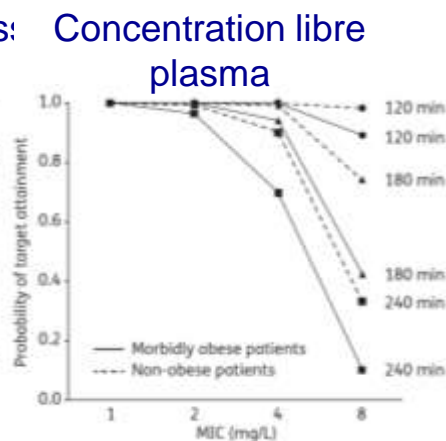
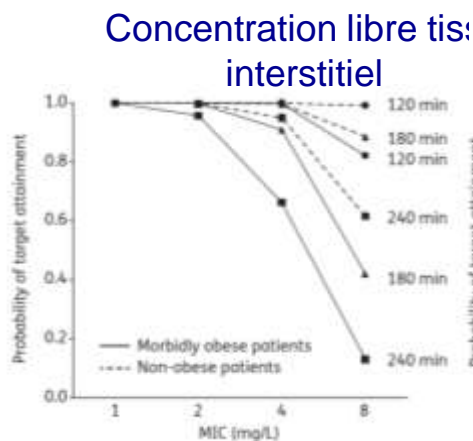
Seule la prise en compte de la masse maigre permet de « stabiliser » le V_d à 0,45 l/kg

Diffusion tissulaire

Cefazoline 2 g IVL avant incision Microdialyse tissu interstitiel et tissus



— Obèses (n=8)
— Non obèses (n=7)



Diffusion interstitielle
↘ de 25% chez l'obèse

Brill MJE JAC 2014 ; 69:715

- 3 g suffisants pour césarienne
- 2 et 3 g insuffisantes pour césarienne

Swank ML Am J Obstet Gynecol 2015

Young OM Am J Obstet Gynecol 2015

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

- Etude cas/témoins : BMI ≥ 30 vs BMI < 25
 - Appariement : molécule (céfépime, pipéra/tazo, meropénème), SOFA, clearance rénale ou EER, âge, sexe
 - Analyse PK
 - Mesure des concentrations plasmatiques
-
- Pas de différences des paramètres PK entre les 2 groupes
 - Concentrations plasmatiques ATB :
 - dispersion +++, plus marquées chez les obèses
 - pas de différence significative entre les 2 groupes
 - sauf \blacktriangledown meropénème si EER chez les obèses

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

- Etude cas/témoins : BMI ≥ 30 vs BMI < 25
 - Appariement : molécule (céfépime, pipéra/tazo, meropénème), SOFA,

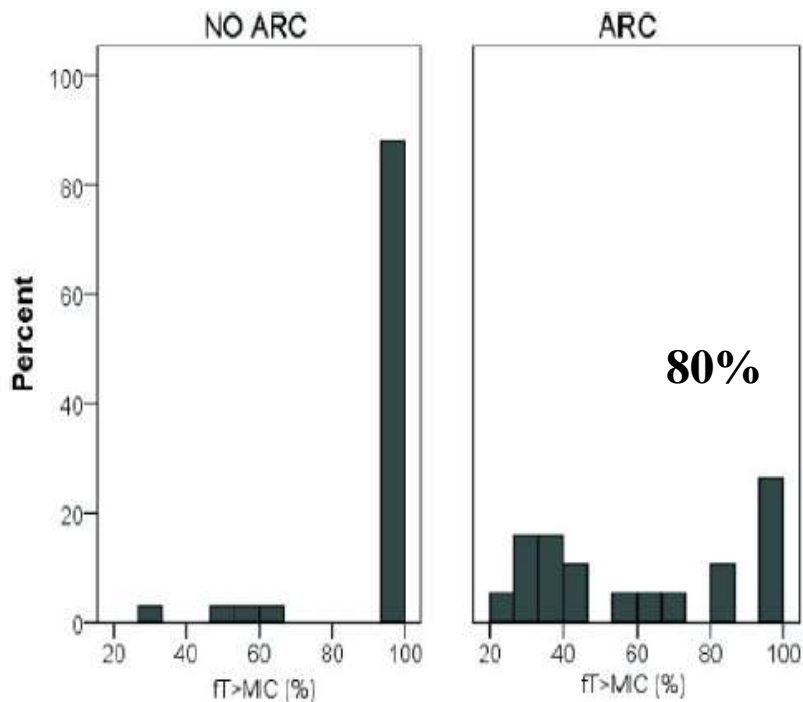
- **Modifications Pk du sepsis >> celles de l'obésité**

- **Nécessité suivi thérapeutique de routine**

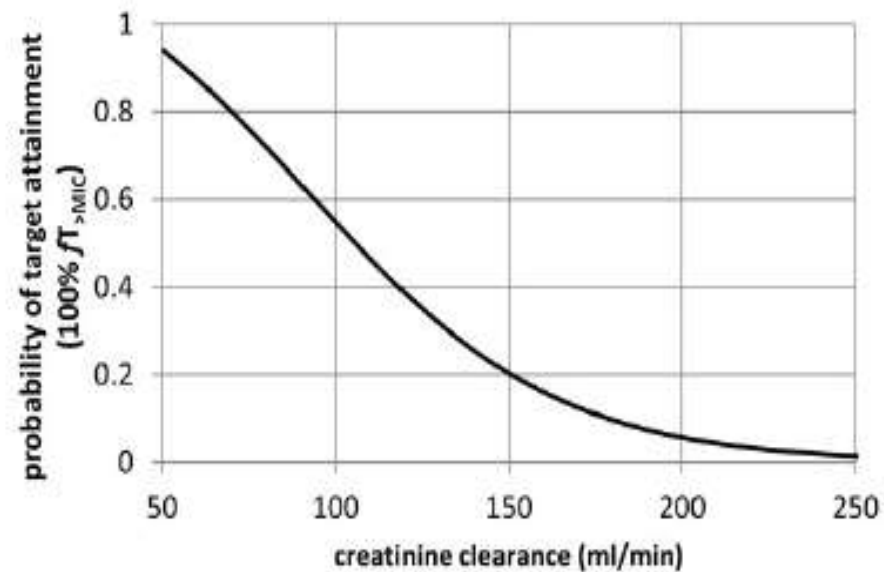
-
-
- dispersion +++, plus marquées chez les obèses
- pas de différence significative entre les 2 groupes
- sauf ↘ meropénème si EER chez les obèses

Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used?

Mieke Carlier¹, Sofie Carrette², Jason A. Roberts³, Veronique Stove⁴, Alain Verstraete¹, Eric Hoste², Pieter Depuydt², Johan Decruyenaere², Jeffrey Lipman³, Steven C. Wallis³ and Jan J. De Waele^{2*}



27/60 patients (45%) = Inadequate



Vancomycin Dosing in Obese Patients: Special Considerations and Novel Dosing Strategies

**Cheryl Durand, PharmD¹, Mary Bylo, BS¹, Brian Howard, PharmD^{1,2},
and Paul Belliveau, PharmD¹** 

Annals of Pharmacotherapy
1-11
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028017750084
journals.sagepub.com/home/aop


- Dose de charge (25 à 30 mg/kg) : poids réel

Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[▽]

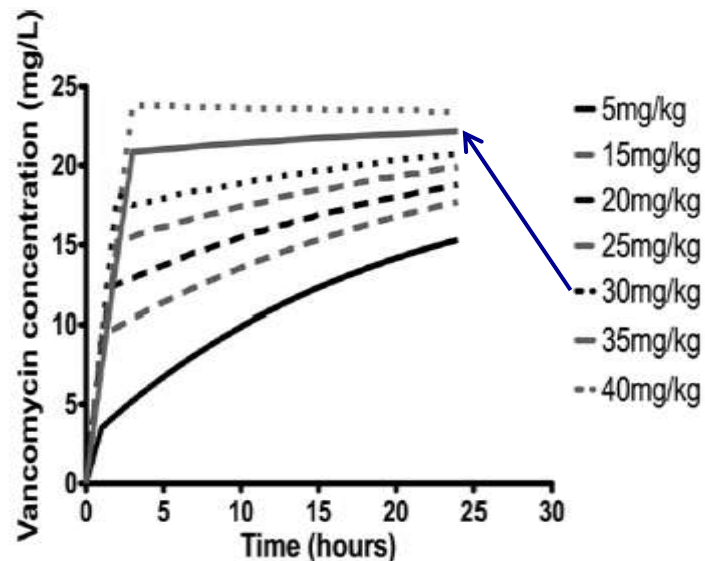
Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,² Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

AAC 2011; 55:
2704

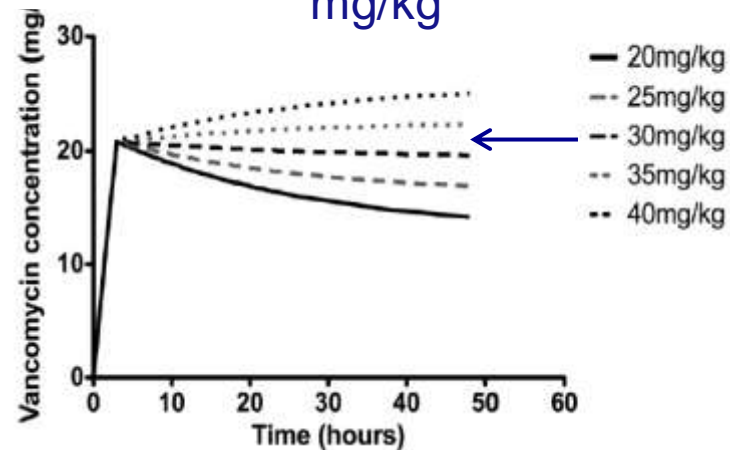
Simulation Monte Carlo à partir de vancomycinémies chez 206 pts en sepsis sévère/choc septique

→ pour obtenir une concentration cible de 20 mg/l

Effet dose de charge



Effet posologie/24 h après dose de charge de 30 mg/kg



Pour cl. créat à 100 ml/min/1,73 m²

Vancomycin Dosing in Obese Patients: Special Considerations and Novel Dosing Strategies

**Cheryl Durand, PharmD¹, Mary Bylo, BS¹, Brian Howard, PharmD^{1,2},
and Paul Belliveau, PharmD¹** 

Annals of Pharmacotherapy
1-11
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028017750084
journals.sagepub.com/home/aop


- Dose de charge (25 à 30 mg/kg) : poids réel
- Entretien (25-30 mg/kg) : poids ajusté
- Variabilité inter-individuelles +++ dosage

Autres molécules

FQNs

- ✓ Vd related to IBW + 45% (TBW-IBW)
- ✓ Similar muscle and adipose tissue concentrations if dosed by TBW

Daptomycin

- ✓ CL and Vd related to TBW
- ✓ Doses based on TBW achieve higher Cmax and AUC but also CPK

Linezolid

- ✓ Increased Vd and CL, lower Cmax and AUC with 600 mg q12h
- ✓ Ok for cellulitis but higher doses for morbidly obese patients and organisms with higher MICs

Tigecycline

- ✓ Risk of treatment failure increased if patient >94 kgs
- ✓ No difference in AUC across weight range 61-160 kg

Bhavani et al, Antimicrob Agents Chemother 2010

Pai MP J Antimicrob Chemother 2014

Antifungal

- ✓ Risk of excessive drug concentrations if dosing is based on TBW (VORI)
- ✓ Increased risk of nephrotoxicity (AMPHO)
- ✓ Increased dosing of MICA (150mg q24h ?) in morbidly critically ill patients

Obésité et antibiotiques

Conclusion : PK/PD chez l'obèse

- Optimisation thérapeutique « difficile »
- Il faudrait faire du monitoring plasmatique des médicaments
Mesures tissulaires impossibles en routine
- Toutes les analyses Pk n'ont pas encore été faites pour tous les antibiotiques
- Très peu de chose avec les antifongiques

Obésité et antibiotiques

SAISIE DES DONNÉES

Antibiotique	Caspofungine
Sexe	homme
Poids (Kg)	125
Taille (cm)	180
Dose prescrite (mg/kg/j)	1mg

RESULTATS

Le BMI de votre patient est de : 38,6 (Obésité sévère (classe II)).

La posologie recommandée dans les RCP au delà d'un poids de 80 Kg pour la Caspofungine est de 70 mg/j. Au regard des données de la littérature indiquant une covariance importante des volumes de distribution et de la clairance avec le poids ainsi que du bon profil de tolérance de la Caspofungine, il faut probablement augmenter les doses chez les obèses (à 150 mg/j) dans l'attente d'études complémentaires.

Références :

2. Payne KD, Hall RG. Dosing of antifungal agents in obese people. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):257-67.

5. Hall RG, Swancutt MA, Meek C, Leff R, Gumbo T. Weight drives caspofungin pharmacokinetic variability in overweight and obese people: fractal power signatures beyond two-thirds or three-fourths. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2013;57(5):2259-64.

6. RCP Caspofungine



Merci de votre attention

