

*Journées Régionales de Pathologie Infectieuse
Lille-9 octobre 2018
ANTIBIOTHÉRAPIE*

ADAPTATION CHEZ LE PATIENT OBÈSE

Nicolas Van Grunderbeeck, Infectiologie & réanimation polyvalente, CH Lens

Perrine Alexandrzak, Clara Lu, Pharmacie médicaments, CH Lens



Centre Hospitalier de Lens

CONFLITS D'INTÉRÊT 2016–2018

- **AIR LIQUIDE:** invitation congrès ISICEM 2016–2017 Bruxelles, ESICM 2017 Vienne; Patient Safety & Rapid Response Systems Congress 2018 Manchester
- **BASILEA:** intervention 2016
- **EUMEDICA:** invitation congrès International Sepsis Forum Paris 2016
- **JANSSEN:** invitation congrès JNI 2016 Lille
- **MSD:** invitations congrès SRLF/Réanimation 2016&2018, bourse d'étude BLOBSS (sujet n'incluant pas de produits MSD), investigateur associé étude CONDUCT
- **PFIZER:** groupe de travail vaccination CHRU Lille

Obésité... Mondiale!

❖ L'obésité est une **PANDÉMIE**

- ✓ > 7 millions d'obèses en France
- ✓ Pathologies connues (CV, diabète type 2...)
- ✓ Ou non!

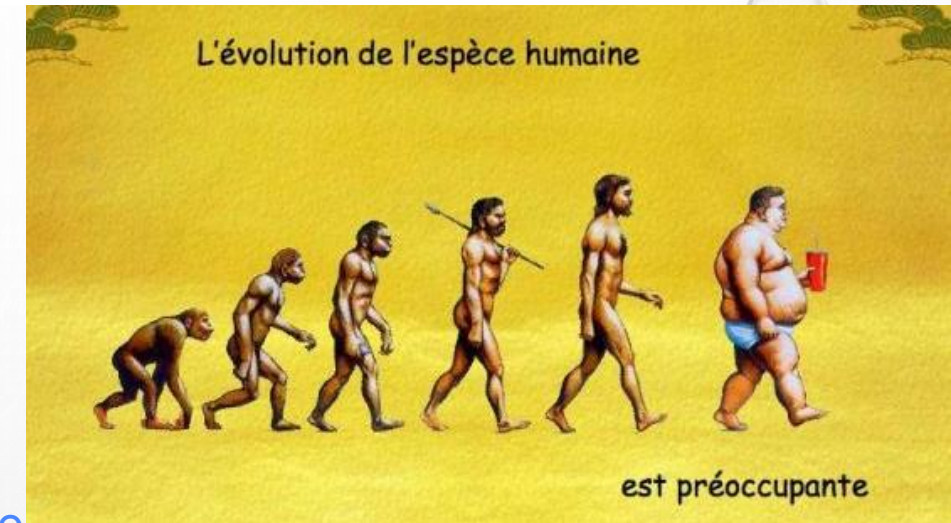
Marik PE, *Ob Rev* 2012
Lemyze M, *Ob Rev* 2018

❖ En 2030...60% de la population mondiale sera en surpoids ou obèse

❖ 1/3 de la population aux USA

❖ Défis sémiologique, physiologique, technique, physique...

❖ Et défi pharmacologique



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

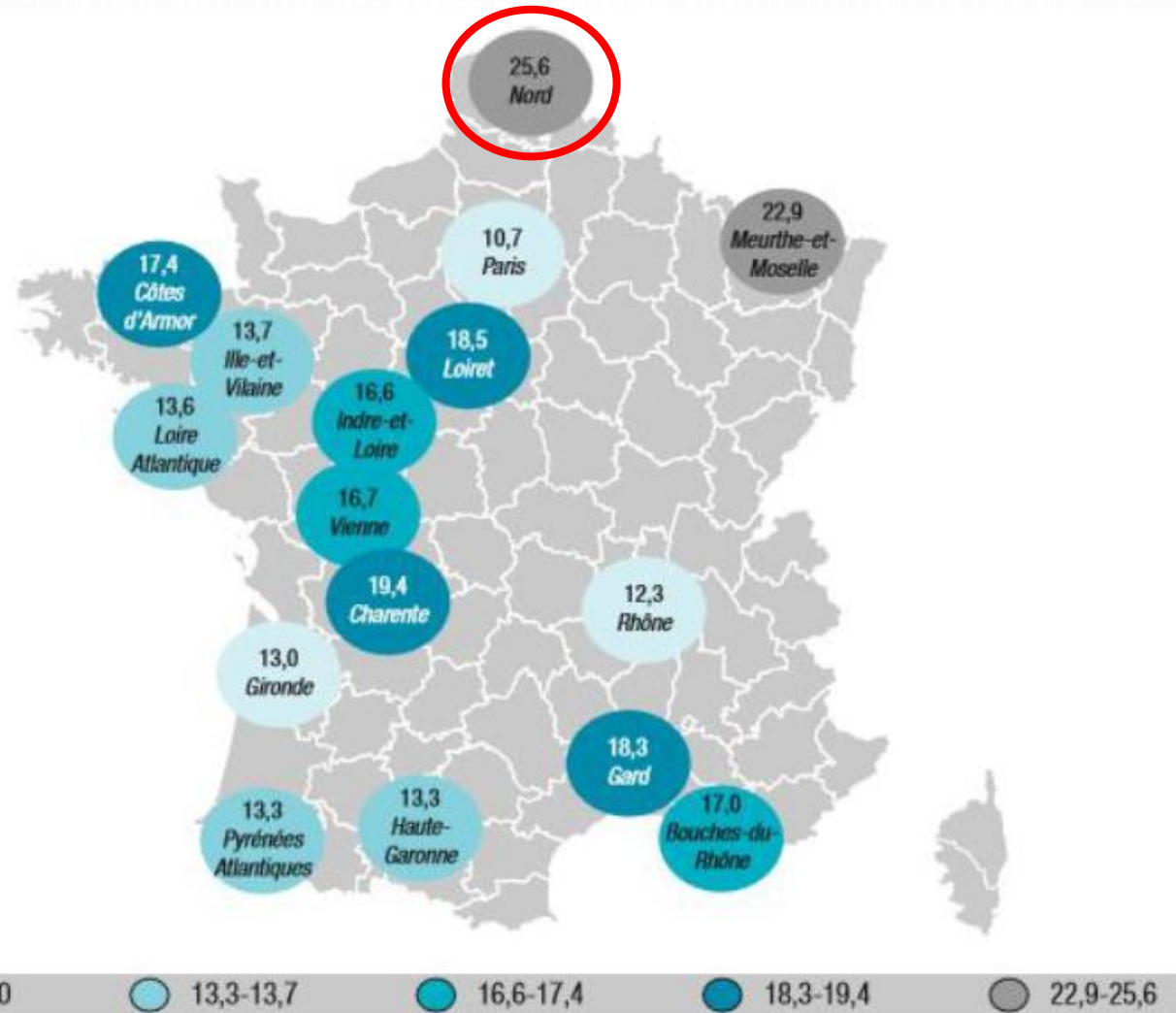
ORIGINAL ARTICLE

Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years

The GBD 2015 Obesity Collaborators*

CONCLUSIONS

The rapid increase in the prevalence and disease burden of elevated BMI highlights the need for continued focus on surveillance of BMI and identification, implementation, and evaluation of evidence-based interventions to address this problem. (Funded by the Bill and Melinda Gates Foundation.)



prévalence (%) de l'obésité dans les 16 départements de France métropolitaine couverts par la cohorte Constances (d'après Matta et al.)

Obésité et infections

❖ Interactions / système immunitaire... et le reste!

❖ Risque infectieux majoré pour certaines pathologies

- ✓ Grippe, Infections du site opératoire, tissus mous...
- ✓ Surmortalité? Huttunen R, *BMC Infect Dis* 2007

❖ Parfois protectrice (pneumonies, réa/ECMO...)

REVIEW

10.1111/1469-0691.12157

Microbes and obesity—interrelationship between infection, adipose tissue and the immune system

V. Hegde and N. V. Dhurandhar

Clin Microbiol Infect 2013; 19: 314–320

Table 1

Summary of listed studies on the association between underweight (with exception of studies in patients with anorexia nervosa) or obesity and infection rates

		Underweight	Obesity
Children/adolescents	Developing countries	Viral, helminth, parasitic infection ↑ [5–7] Malaria infection ↔ [8]	
	Industrialized countries	Respiratory tract infection ↑ [10] Surgical site infection ↑ [11]	Acute bronchitis ↑ [12] Urinary tract infections (f)↑ (m) ↔ [13] Sepsis ↔ [14]
Adults	Industrialized countries	Community-acquired infections (f) ↑ [15] Community-acquired pneumonia ↑ [16] Influenza-associated pneumonia ↑ [16]	Community-acquired infections (f) ↑ [15] Community-acquired pneumonia ↔ [16] Influenza-associated pneumonia ↑ ↓ [16,17] Hospital-based treated infections ↑ [18] Skin infections ↑ [19–21] Urinary tract infections (f)↑ [18,22] (m) ↔ ↑ [18,22] Nosocomial infections ↑ [23,24] Surgical site infection ↑ ↔ (BMI) [25–33] Sepsis ↑ (morbid obesity) ↔ (obesity) [34]
			Overall infection ↑ [44]
Elderly	Industrialized countries	Overall infection ↑ [44]	Overall infection ↑ [44]

Abbreviations: BMI, body mass index; (f), females; (m), males.

Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) 24–28

Review

Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity

J. Dobner¹, S. Kaser^{1,2,*}

¹ Christian Doppler Laboratory for Metabolic Research, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

² Department of Internal Medicine 1, Medical University Innsbruck, Austria

Obésité et Antibiotiques

- ❖ Patients obèses non inclus lors du développement des anti-infectieux
- ❖ Pas de recommandations actuelles
 - ✓ Variabilité des pratiques Therby JN1 2016
 - ✓ Sauf SFAR
- ❖ Peu d'études...
- ❖ Risque de sous-dosage/sous-exposition
 - ✓ Avéré Roe JL, *Am J Emerg Med* 2012
 - ✓ Lien / pronostic?
- ❖ Surdosage... toxicités?
- ❖ Ère de la multi résistance bactérienne.
- ❖ Que faire?

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 3588–3592
doi:10.1093/jac/dkw324 Advance Access publication 18 August 2016

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Information provision for antibacterial dosing in the obese patient: a sizeable absence?

Sara Elizabeth Boyd^{1,2*}, Esmita Charani¹, Tracy Lyons², Gary Frost³ and Alison Helen Holmes^{1,2}

¹National Institute for Health Research Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance, Imperial College London, Hammersmith Campus, London W12 0NN, UK; ²Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ³Department of Medicine, Imperial College London, Hammersmith Campus, London W12 0NN, UK

Hanrahan *et al. Critical Care* (2016) 20:240
DOI 10.1186/s13054-016-1426-y

Critical Care

EDITORIAL

Open Access

Antibiotic dosing in obesity: a BIG challenge

Timothy P. Hanrahan^{1,2}, Jeffrey Lipman^{1,2*} and Jason A. Roberts^{1,2,3,4}



❖ **Obésité (OMS)** : «accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé» « il y a obésité quand l'IMC est égal ou supérieur à 30 »

❖ **Indice de Masse Corporelle:**

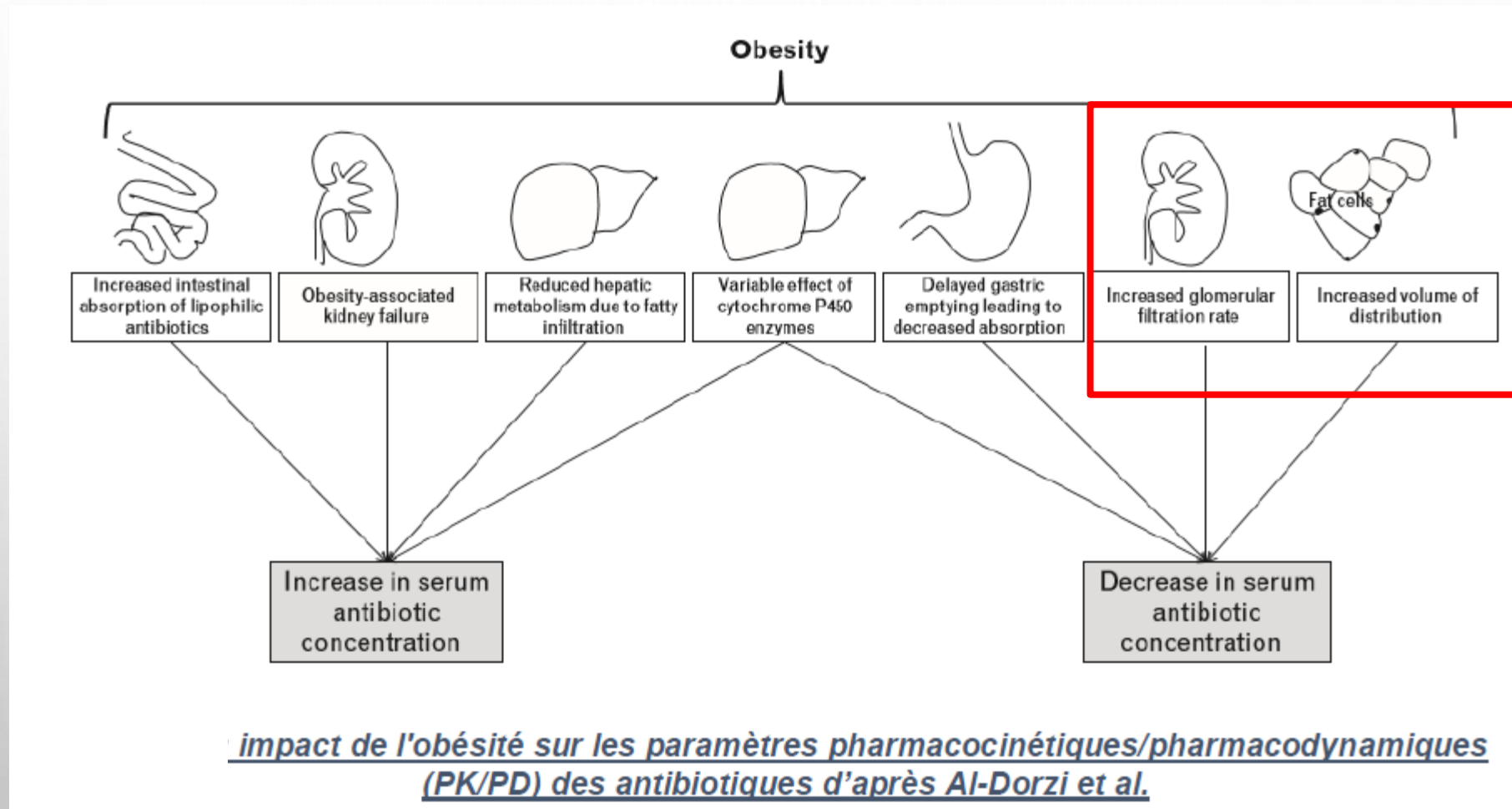
$$IMC(kg/m^2) = \frac{masse(kg)}{taille^2(m^2)}$$

IMC (Kg/m ²)	Statut nutritionnel
<18,5	Insuffisance pondérale
18,5–24,9	Corpulence normale
24,9–29,9	Surpoids
29,9–34,9	Obésité grade 1
34,9–39,9	Obésité grade 2 (sévère)
>39,9	Obésité grade 3 (morbide)



Super obésité: IMC > 50 kg/m²

❖ « obèse » ou « lourd »?





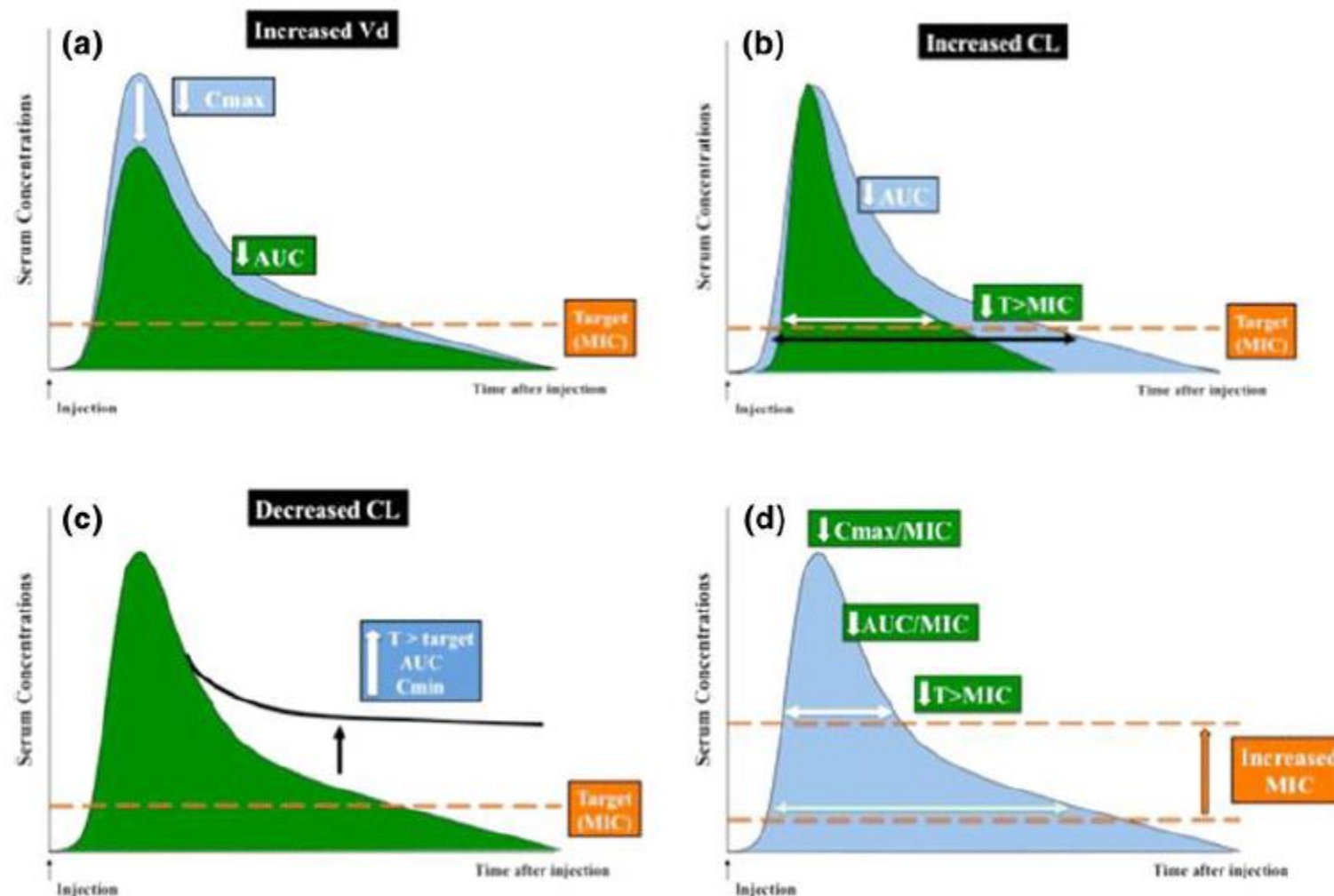
Jason A. Roberts
Fabio Silvio Taccone
Jeffrey Lipman

Understanding PK/PD

❖ obésité:

- ✓ Augmentation V_d
- ✓ Augmentation Cl ou...
- ✓ Diminution Cl ?

- ✓ CMI /pathogène?
- ✓ Éradication possible du foyer?
(chirurgie)
- ✓ Autres facteurs?



modifications de la courbe de concentrations en fonction du temps pour (a) V_d augmenté, (b) Cl_T augmentée, (c) Cl_T diminuée et (d) CMI augmentée, d'après Roberts et al. (29)

$$V_d = \frac{\text{Quantité totale de médicament dans l'organisme}}{\text{Concentration sanguine}}$$

- ❖ Posologie théorique par classes ou molécules selon V_d
- ❖ V_d selon répartition/diffusion dans masses maigre/grasse
- ❖ Donc posologies selon différents poids pour le même patient!

✓ **Poids mesuré ou réel** (Total Body Weight **TBW**): ben c'est la masse!

✓ Poids idéal: $IBW (kg) = 45,4 + 0,89 \times (taille (cm) - 152,4) (+ 4,5 \text{ chez l'homme})$

✓ Poids corporel maigre

Homme :

$$LBW (kg) = \frac{9270 \times TBW (kg)}{6680 + 216 \times IMC (kg/m^2)}$$

Femme :

$$LBW (kg) = \frac{9270 \times TBW (kg)}{8780 + 244 \times IMC (kg/m^2)}$$

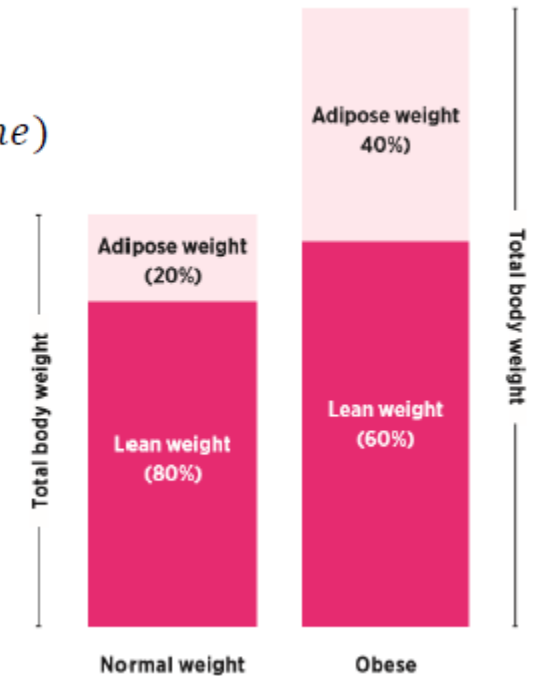
✓ **Poids ajusté** (Adjusted Body Weight, **ABW**) ($F_c = 0,3$ ou $0,4$)

$$ABW (kg) = F_c \times (TBW (kg) - IBW (kg)) + IBW (kg)$$

✓ Et aussi: surface corporelle, Predicted Normal Weight....

❖ **Autres paramètres potentiellement affectés:**

- ✓ Absorption (voie SC? IM?)
- ✓ Transport / fixation protéique
- ✓ Métabolisation hépatique



compositions corporelles d'un sujet de poids normal et d'un sujet obèse (d'après Barras et Leqq)

	Molécules hydrophiles	Molécules lipophiles
Exemples	Bétalactamines, monobactams, carbapénèmes, aminosides, fosfomycine, daptomycine, polymyxine(s?)	Fluoroquinolones, macrolides, clindamycine, linezolide, vancomycine, tetracyclines/tigécycline, Triméthoprim-Sulfaméthoxazole, Rifamycines, Chloramphénicol...
Vd	Hydrique	Tout?
Poids à utiliser (théorique)	Poids ajusté $F_c = 0,3$ /BL $F_c = 0,4$ /aminosides	Poids total mesuré?
Études	Aminosides surtout, BL	(très!) peu (vancomycine)
Remarques	Poids réel / Dapto...	Poids corrigé / FQ? Poids réel/ dose de charge Puis corrigé / Vanco?? Poids idéal / rifampicine Doses fixes souvent...

Body weight	Equation	Weight-based drug recommendations
IBW	Men: 50 kg + 2.3 kg/each inch over 5 feet Women: 45.5 kg + 2.3 kg/each inch over 5 feet	Acyclovir Amphotericin (lipid-associated) Flucytosine Isoniazid Pyrazinamide Rifampin
ABW or LBW	$IBW + 0.4 (ABW - IBW)$ Men: $1.1 \times Wt (kg) - 128 (Wt^2 (kg)/(100 \times Ht (m))^2)$ Women: $1.07 \times Wt (kg) - 148 (Wt^2 (kg)/(100 \times Ht (m))^2)$	Acyclovir Amikacin Ganciclovir Gentamicin Streptomycin Tobramycin Trimethoprim-sulfamethoxazole
TBW	Patient's actual weight	Amphotericin (conventional) Daptomycin Quinupristin-dalfopristin Telavancin Vancomycin Voriconazole

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

Boris Jung, MD, PhD^{1,2}; Martin Mahul, MD, MSc^{1,2}; Dominique Breilh, PharmD, PhD³; Rachel Legeron, PharmD³; Jeremy Signe, MD^{1,2}; Helene Jean-Pierre, MD⁴; Anne-Catrin Uhlemann, MD, PhD⁵; Nicolas Molinari, PhD⁶; Samir Jaber, MD, PhD^{1,2}

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002287

May 2017 • Volume 45 • Number 5

TABLE 3. Probability of Target Attainment for Specific Minimal Inhibitory Concentrations With Different Dosing Regimen of Piperacillin-Tazobactam in Monte Carlo Simulation

Targeted Minimum Inhibitory Concentration (mg/L)	Probability of Target Attainment (%)					
	PTZ 12g/1.5g/24 hr		PTZ 16g/2g/24 hr		PTZ 20g/2.5g/24 hr	
	Obese	Nonobese	Obese	Nonobese	Obese	Nonobese
16	90	100	100	100	100	100
32	88	100	91	100	100	100
64	21	65	44	98	75	100
150	0	8	12	27	18	42

PTZ = piperacillin-tazobactam.

The optimal target was to spend 100% of the time over breakpoints minimum inhibitory concentrations of 16, 32, and 64 mg/L.

11 obèses sévères (IMC >35 kg/m²) vs 12 non obèses...

À 16gr/24h, risque effectif de sous-dosage

Monitoring?



Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients

Abdulaziz S. Alobaid,^a Steven C. Wallis,^a Paul Jarrett,^c Therese Starr,^c Janine Stuart,^c Melissa Lassig-Smith,^c Jenny Lisette Ordóñez Mejía,^a Michael S. Roberts,^b Jeffrey Lipman,^{a,c,d} Jason A. Roberts^{a,c,e}

Burns Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia^a; Therapeutics Research Centre, Basil Hetzel Institute for Translational Health Research, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, Australia^b; Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia^c; Faculty of Health, Queensland University of Technology, Brisbane, Queensland, Australia^d; School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia^e

creatinine clearance (CL_{CR}) was associated with a lower probability of target attainment, with BMI having little effect. Although obesity was found to be associated with an increased V_1 , dose adjustment based on CL_{CR} appears to be more important than patient BMI.

Higher

Critically ill patients prescribed meropenem were recruited into the following three body mass index (BMI) groups: nonobese (18.5 to 29.9 kg/m²), obese (30.0 to 39.9 kg/m²), and morbidly obese (≥ 40 kg/m²). Serial plasma samples were taken, and meropenem concentrations were determined using a validated chromatographic method. Population PK analysis and Monte Carlo dosing simulations were undertaken with Pmetrics. Nineteen critically ill patients with different BMI categories were enrolled. The patients' mean $\pm$ standard deviation (SD) age, weight, and BMI were 49 $\pm$ 15.9 years, 95 $\pm$ 22.0 kg, and 33 $\pm$ 7.0 kg/m², re-

in Table 3. The results showed that increasing CL_{CR} was associated with a lower PTA for different BMI categories. Furthermore, at the high CL_{CR} of 150 ml/min, the intermittent dosing regimens of 500 mg and 1,000 mg consistently failed to achieve the PK/PD target for a MIC of 2 mg/liter in almost all BMI groups. In contrast, all

prolonged-infusion doses as well as intermittent infusions of 2,000 mg achieved PK/PD targets up to a MIC of at least 2 mg/liter.

Fractional target attainment. The FTA values for different simulated dosing regimens and patient BMIs and CL_{CR} for both directed and empirical coverage of *A. baumannii* and *P. aeruginosa*

Patients et bactéries non « extrêmes », impact de la clairance rénale... et de la dose



Optimal Meropenem Concentrations To Treat Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Septic Shock

Fabio Silvio Taccone,^a Frédéric Cotton,^b Sandrine Roisin,^c Jean-Louis Vincent,^a and Frédérique Jacobs^d

Department of Intensive Care, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^a; Department of Clinical Biology, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^b; Department of Microbiology, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^c; and Department of Infectious Diseases, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^d

A patient with septic shock due to extensively drug resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* was cured by optimizing the meropenem (MEM) regimen to obtain at least 40% of the time between two administrations in which drug levels were four times higher than the MIC of the pathogen. As the standard drug dose did not achieve these optimal concentrations, the MEM regimen was progressively increased up to 12 g/day (3 g every 6 h in a 3-h extended infusion), which eventually resulted in sepsis resolution. High MEM dosage may represent a valuable therapeutic option for infection due to multidrug-resistant (MDR) strains, and drug monitoring would allow rapid regimen adjustment in clinical practice.

120 kgs, choc septique
PAVM *Pseudomonas aeruginosa*

Doses initiales insuffisantes... élévation
de la CMI, pas d'amélioration

Majoration posologies ET perfusion
prolongée pour atteintes objectifs
PK/PD... et amélioration

3gr sur 3h x 4!

Amikacine: étude OBAMIK, Clara Lu, ECCMID 2014

35 patients obèses en sepsis/choc septique, jusque IMC = 66 kg/m²

Utilisation ABW... atteinte pic > 60mg/L si posologie >30 mg/kg... comme chez le non-obèse

Molécule ou classe	Proposition	Remarques	Toxicités
Bétalactamines	ABW	Intérêt selon CMI ou foyer Doses max? ? / molécules récentes Monitoring	Neurologique (cefepime +++) Rénale (cristaux): dose par perfusion, vraie clairance =?
Carbapénèmes	Plutôt meropenem / toxicité <, quelques données	Attention au SC pour ertapenem	Neurologique...
Vancomycine	Poids réel au début	Monitoring +++ (vite, et souvent)	Rénale
Aminoglycosides	ABW, >30mg/kg pour AMK (?/genta selon indications)	Monitoring	Rénale, cochléaire Injecter avant EER
FQ, macrolides	???	Données contradictoires, doses fixes...	Tendons, SNC, QT...
Rifampicine	Poids idéal	Attention NACH/OH	Hépatique
Oseltamivir	75mg x 2 suffisants	Prise entérale	Neuro si surdosage (ECMO+EER)
Daptomycine	Poids réel	?? Si EER	CPK
Échinocandines	?? Augmenter posologies si obèses >100Kgs	Peu de données, différentes selon molécules, espèce...	Le prix...
Azols	Poids réel? Variabilité inter-individuelle...	Interactions... monitoring Avis pharmacie!	Tout?
ARV	Doses fixes ou presque	Monitoring... Commencer + dosé si obèse et CV >>?	...

L'ETAT DES STOCKS



Enki Bilal 1999

EER = épuration extra-rénale

Niveau de preuve... très bas

❖ Exemple personnel de iatrogénie appliquée:

- ✓ Patiente de 67 ans: 1,64m; 160 kgs (IMC 56,7kgs/m²)
 - ✓ Poids idéal: 59,7 kgs
 - ✓ Poids corrigé: 99,8 kgs
- ✓ Admise pour coma agité et comitialité fébrile
- ✓ CGS = 8, intubée, inhale...
- ✓ Pas d'imagerie possible... pas de PL
- ✓ 16000 leucocytes/mm³; CRP 63 mg/L; PCT 0,47 ng/ml
- ✓ Traitement (H2):
 - ✓ DEXAMETHASONE 15mg x4/24h
 - ✓ CEFOTAXIME 4gr puis 24 g/24h
 - ✓ ACYCLOVIR 1500 mg x3/24h
- ✓ Évolution: anurie à H18 – dialyse H36!
- ✓ Méningite à pneumocoque
- ✓ *Restitutio ad integrum* (ouf!)

❖ Connaître les formules d'adaptation, ou demander!

dans cette indication, la dose en mg/jour se calcule et s'affiche dans la cellule correspondante		BÊTA-LACTAMINES		
		Pénicillines		
		amoxicilline		Cefotaxime
dose "usuelle"				
mg/kg		200	200	300
calcul de dose chez le patient obèse selon :		Poids corrigé (fa		
DOSE CHEZ <u>LE</u> PATIENT OBESE (mg/j)		18 587	18 587	27 881
DOSE CHEZ <u>LA</u> PATIENTE OBESE (mg/j)		17 957	17 957	26 936
		En 4 perfusions ou en continue		Au moins 4 perfusions

Aciclovir				
				Calculatrice
IV				
5	10	15		
Poids idéal théorique				
321	642	963		
298	597	895		
posologie à administrer par injection				
				la colonne "calculatrice" vous permet de choisir une dose en mg/kg

Problème posé

Précisions sémantiques

Physiopath/adaptation

État des stocks

Et en pratique?

- ❖ Nécessité de prise en compte: **de la molécule, de la formule d'adaptation, du patient aussi**
 - ❖ Des autres paramètres altérés par l'obésité (absorption SC ou IM, dysfonction hépatique...)
 - ❖ Des antécédents et comorbidités (NACH et rifampicine, comitialité et cefepime...)
 - ❖ Des défaillances d'organes chroniques ou aiguës associées
 - ❖ De la VRAIE clairance rénale
 - ❖ De la phase et de la gravité de l'infection
- ❖ Quelle posologie de départ?

Détermination des poids

TAILLE (cm)		168	
POIDS EFFECTIF (kg) (= poids réel)		160	
		HOMME	FEMME
POIDS IDEAL THEORIQUE (kg)		64,2	59,7
POIDS CORRIGE (kg)	facteur 0,4 (aminosides et les fluoroquinolones)	102,5	99,8
	facteur 0,3 (bêta-lactamines)	92,9	89,8

Saisissez
le poids et la taille
de votre patient

Le poids idéal théorique
et les poids corrigés se
calculent
automatiquement
et se reportent dans les
différents feuillets du
tableau (= les différentes
situations cliniques)

Indice de Masse Corporelle (kg/m²) : IMC
IMC = PCT / (Taille(m))²

56,6893424

Poids Corporel Total ou poids effectif : PCT

PCT = poids réel

Poids Idéal Théorique : PIT

PIT = X + 0,91 (Taille (cm) – 152,4)

avec X(femme) = 45,5 et X(homme) = 50

Poids Corrigé : PC

PC = PIT + [FC x (PCT – PIT)]

Avec FC (facteur de correction) variable

Masse maigre : MM

Homme : MM = 1,1 x PCT - 0,0128 x IMC

Femme : MM = 1,07 x PCT - 0,0148 x IMC

L'IMC se calcule
automatiquement

Classification de l'IMC¹

	IMC en kg/m ²
Poids normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité classe I	30-34,9
Obésité classe II (sévère)	35-39,9
Obésité classe III (massive)	≥ 40

1. World Health Organization. BMI classification 2004.

Les modalités d'adaptation des
doses d'anti-infectieux selon les
données de la littérature au 1er
décembre 2011 sont renseignées
dans ce tableau
(Bibliographie sous le tableau)

Remarques : Bêta-lactamines :

- Large classe mais peu d'études chez l'obèse (12)
- Dans les études, formule d'adaptation fournie pour le classe entière.
- Mais peu de données spécifiques à une molécule précise.

Modalités d'adaptation des doses
des anti-infectieux

Références

Remarque

4	dans cette indication, la dose en mg/jour se calcule et s'affiche dans la cellule correspondante
5	
6	
7	
8	dose "usuelle" (mg/j)
9	mg/kg
19	calcul de dose chez le patient obèse selon :
20	DOSE CHEZ LE PATIENT OBESE (mg/j)
21	DOSE CHEZ LA PATIENTE OBESE (mg/j)
22	dose max/injection ou prise
23	

BÊTA-LACTAMINES											
Pénicillines					C3G				Carbapénèmes		
Amoxicilline	Amoxicilline A.Clavulanique	Oxacilline	Pipéra/Tazo	Ticarcilline	Céfépime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefotaxime	Doripénème	Imipénème	Méropénème
											A voir
1000 x 3	1000 x 3	8000 à 12000	4000 x 3		2000 x 2		1000 à 2000	1000 à 2000 x 3	500 x 3	1000 x 3	1000 à 2000 x 3
50	50	100	200	250	60	100	30	100		50	
Poids corrigé (facteur 0,3)					Poids corrigé (facteur 0,3)				Poids corrigé (facteur 0,3)		
4 647	4 647	9 294	18 587	23 234	5 576	9 294	2 788	9 294	Pas de consensus sur la posologie en mg/kg	4 647	Pas de consensus sur la posologie en mg/kg
4 489	4 489	8 979	17 957	22 447	5 387	8 979	2 694	8 979		4 489	
									Intérêt des perfusions prolongées		
3 injections		4 à 6 injections							3 à 4 prises MAX 4gr / jour		

Calculatrice

Amikacine

15 20 25 30

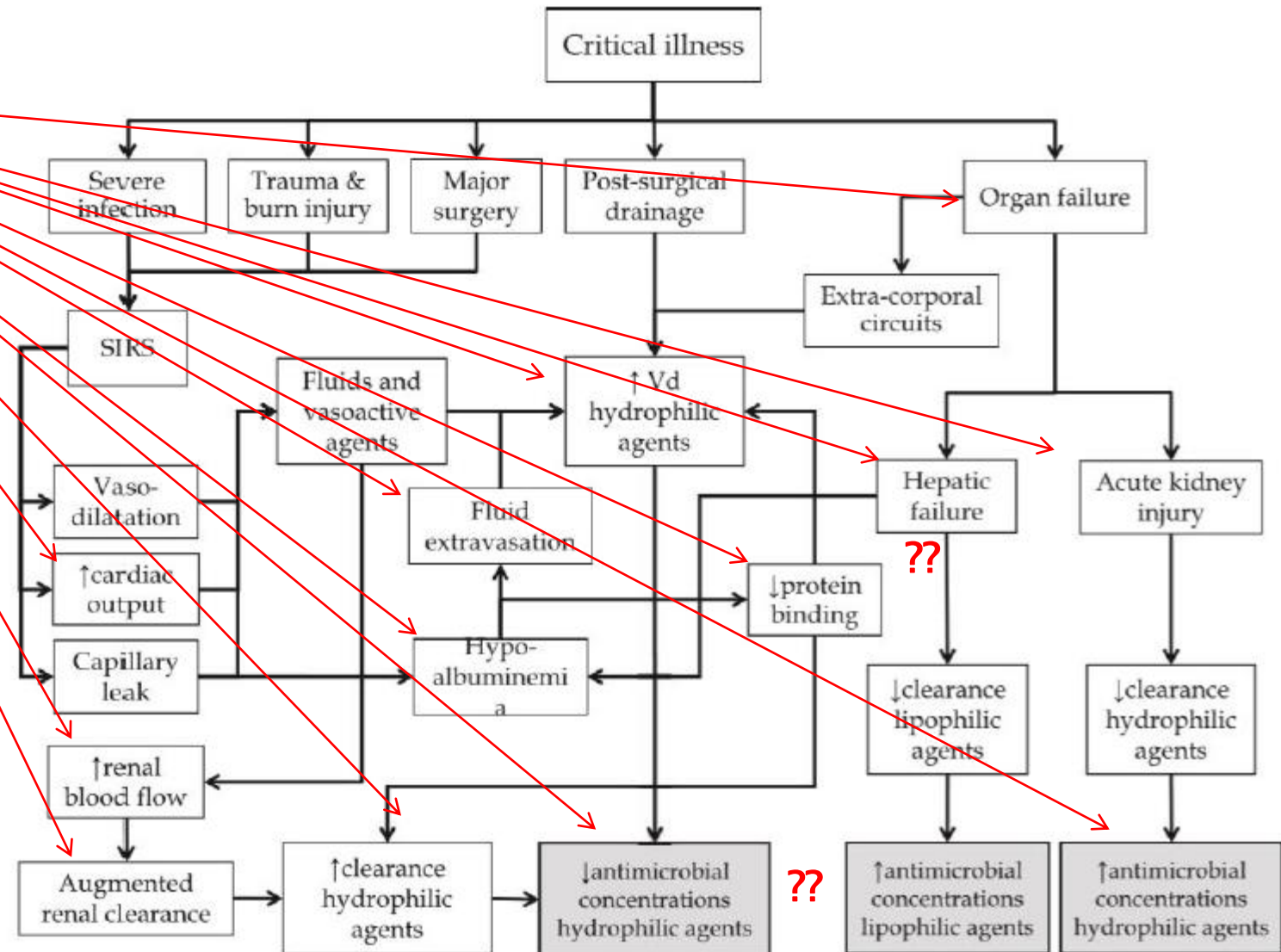
1 538 2 050 2 563 3 076

1 497 1 996 2 495 2 995

Obésité

& Infections graves
(et/ou en réanimation)

Suivez (toutes) les flèches!

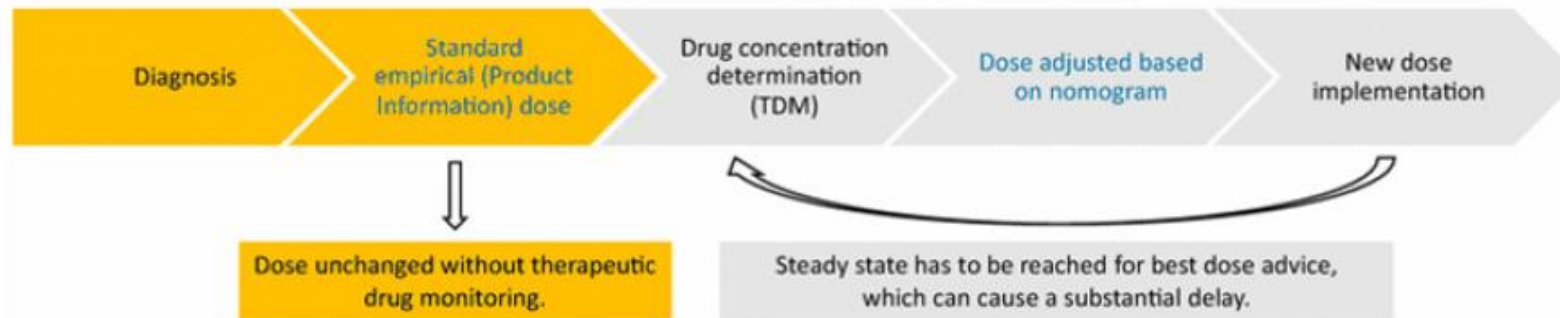


Guidelines

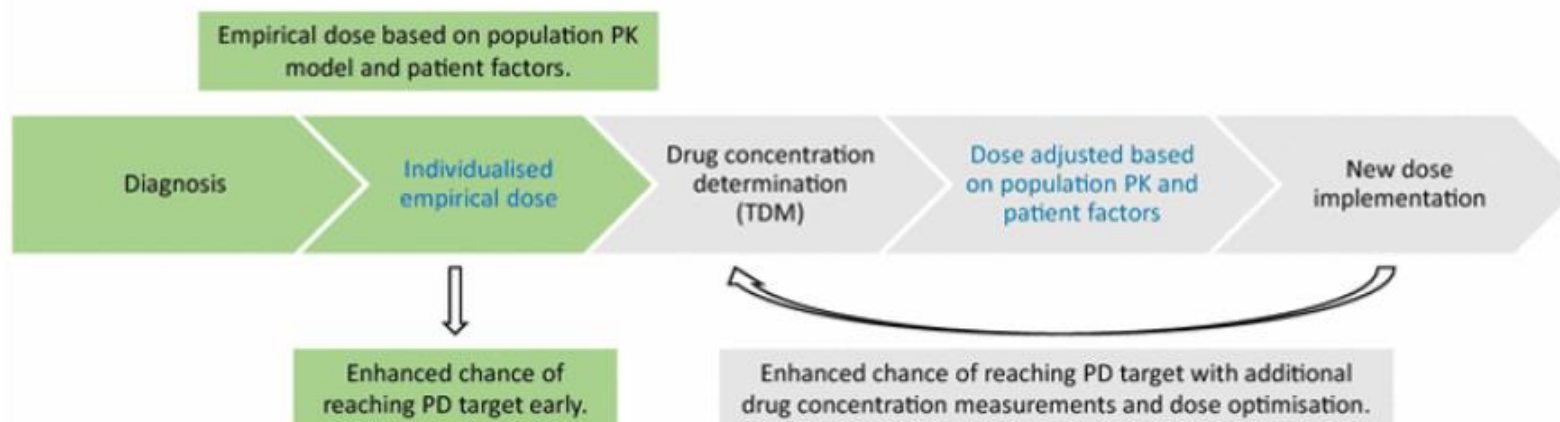
Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

J. Rello ^{1,*}, T.S.R. van Engelen ^{2,†}, E. Alp ³, T. Calandra ⁴, V. Cattoir ⁵, W.V. Kern ^{6,13}, M.G. Netea ^{7,12}, S. Nseir ⁸, S.M. Opal ⁹, F.L. van de Veerdonk ⁷, M.H. Wilcox ¹⁰, W.J. Wiersinga ^{2,11,13,**}

Conventional dosing with or without therapeutic drug monitoring (TDM)



Individualised dosing with therapeutic drug monitoring (TDM)



Tängdén T, *Int Care Med* 2017

Key messages

- The rapid in-ICU emergence and dissemination of multidrug-resistant microorganisms worldwide constitute a problem of crisis dimensions that is linked directly to inappropriate antimicrobial use.
- Appropriate antibiotic stewardship is a two-stage process.
- Stage I includes rapidly identifying patients with infection, starting an empirical regimen likely to treat the institution's most common etiological agents, and optimizing bacterial killing by adjusting antibiotic doses and administration modalities based on PK-PD characteristics.

Luyt et al. *Critical Care* 2014, 18:480
<http://ccforum.com/content/18/1/480>

Donc, si patient obèse « extrême » et/ou CMI élevée et/ou comorbidités/gravité...

❖ Augmenter les doses!

- ✓ Pas n'importe comment
- ✓ Quelle doses maximales??
- ✓ Surveiller les effets secondaires

Beumier Minerva Anesthesiol 2015, Klapka-Petit SRLF 2018

- ✓ Si sepsis dose de charge >>

❖ Donc:

- ✓ Connaître les formules d'adaptation...
- ✓ Ou pas: demandez aux pharmacien(ne)s!
- ✓ Ou...

❖ Doser!

- ✓ Donner les informations pertinentes au laboratoire
- ✓ Perfusion continue des BL... aussi pour pouvoir interpréter les dosages?
- ✓ Et récupérer les résultats!



Au total:

- ❖ Peu de connaissances et encore moins de recommandations
- ❖ Mais un vrai problème!
- ❖ Marge de progression dans la PEC des infections compliquées chez l'obèse
- ❖ Augmenter les doses, mais pas n'importe comment
- ❖ Utilisation des données disponibles selon classes de molécules
- ❖ Nécessité de validation des formules d'adaptation proposées... et de(s) posologies en mg/kg!
- ❖ Aide par pharmaciens voire intelligence artificielle / calculateurs?
- ❖ Vers le monitoring thérapeutique +++