

# Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids

## *Dosage of antibiotics in overweight patients*

F. Lemaitre\*, M. Antignac\*, C. Fernandez\*, R. Farinotti\*

La prescription des antibiotiques fait appel à un certain nombre de connaissances issues de spécialités différentes dont l'infectiologie, la bactériologie et la pharmacocinétique. Cette dernière spécialité s'intéresse à l'adaptation de la posologie des antibiotiques chez les patients appartenant à des populations particulières : insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, femmes enceintes, brûlés, etc. Les patients en surpoids en sont un autre exemple notable. En effet, chez ces derniers, les modifications physiologiques influençant la pharmacocinétique des antibiotiques sont nombreuses. Les variations du débit de perfusion des organes, les modifications histologiques du foie ainsi que d'autres tissus entraînent des variations du volume de distribution (Vd), de la clairance d'élimination, de la fixation protéique, etc. L'ensemble de ces variations rend extrêmement difficile la prédiction de la posologie qui permettra d'atteindre la concentration efficace de l'antibiotique adapté au site de

l'infection. Les bases de données sur le médicament ne sont pas très utiles et, hormis pour les aminosides et la vancomycine, la littérature scientifique est peu abondante. Pourtant, l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population générale rend encore plus aigu ce problème. L'objectif de cet article est donc de faire le point sur les données actuelles de la littérature permettant d'adapter la posologie des antibiotiques chez les patients en surpoids.

## Surpoids : définition et modifications pharmacocinétiques

### Marqueurs du surpoids et de l'obésité

La définition de "surpoids" n'est pas univoque, et il existe un certain nombre de marqueurs utilisés afin de statuer sur l'appartenance d'un patient aux groupes "surpoids" ou "obésité" (1).

Il est possible de déterminer de manière directe la masse maigre d'un patient, et donc d'en déduire la quantité de masse "grasse", mais cette détermination directe fait appel à des techniques complexes et coûteuses qui ne sont pas disponibles dans la majorité des centres hospitaliers et donc, à plus forte raison, en cabinet de ville (hydrodensitométrie, DEXA [Dual Energy X-ray Absorptiometry], etc.). C'est pourquoi des méthodes de détermination indirectes de la composition en graisse de l'organisme ont été mises au point. En plus du poids total (Total Body Weight [TBW]), les principales formules utilisées en pratique clinique et dans les études pharmacocinétiques sont

\* Service de pharmacie, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

**Tableau I.** Principales formules d'estimation du poids et de la surface corporelle utilisées en pratique clinique et lors d'études pharmacocinétiques (1).

Variable	Formules
Indice de masse corporelle (IMC) [kg/m <sup>2</sup> ]	$IMC = TBW / (taille [m])^2$
Surface corporelle (BSA) [m <sup>2</sup> ]	$BSA = TBW^{0,425} \times taille [cm]^{0,725} \times 0,007184$
Poids idéal (IBW) [kg]	$IBW = K + 2,3 \times [(taille [cm]) / 2,54] - 60]$ K = 50 (homme) ou 45,5 (femme)
Masse maigre (LBW) [kg]	$LBW = 1,1 \times TBW - 0,0128 \times IMC$ (homme) $LBW = 1,07 \times TBW - 0,0148 \times IMC$ (femme)
Poids normal prédict (PNWT) [kg]	$PNWT = 1,57 \times TBW - 0,0183 \times IMC \times TBW - 10,5$ (homme) $PNWT = 1,75 \times TBW - 0,0242 \times IMC \times TBW - 12,6$ (femme)

TBW: Total Body Weight, poids total du patient (kg).

# Résumé

Adapter la posologie des antibiotiques chez les patients appartenant à des populations particulières est une nécessité. En effet, la sous-exposition antibiotique expose au risque de sélection de mutants résistants, et la surexposition, au risque d'effets indésirables. Chez le patient en surpoids ou obèse, cette adaptation est particulièrement complexe en raison des nombreuses variations pharmacocinétiques consécutives aux modifications physiologiques observées dans cette sous-population. L'objectif est de faire le point sur la pharmacocinétique des antibiotiques chez le patient en surpoids afin de proposer aux cliniciens des clés leur permettant d'adapter la posologie des antibiotiques chez ces patients.

## Mots-clés

Antibiotiques  
Surpoids  
Obésité  
Pharmacocinétique  
Posologie

les suivantes : indice de masse corporelle (IMC), formule du poids idéal (*Ideal Body Weight* [IBW]), formule de masse maigre (*Lean Body Weight* [LBW]), formule de la surface corporelle (*Body Surface Area* [BSA]) et formule du poids normal prédit (*Predicted Normal Body Weight* [PNWT]) [tableau I]. Les deux premières formules sont le plus souvent retrouvées dans la littérature concernant la pharmacocinétique des antibiotiques (2). La première est utilisée afin de déterminer le statut pondéral du patient (surpoids, obésité, obésité morbide) et la seconde, associée ou non au TBW, afin de proposer une adaptation de la posologie des antibiotiques.

L'IMC est calculé en divisant le poids (en kilogrammes) du patient par sa taille (en mètres) au carré. C'est le paramètre le plus couramment utilisé dans la littérature pour déterminer si le patient est en surpoids : un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> indique un surpoids, un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, une obésité. Au-delà de 40 kg/m<sup>2</sup>, le patient est classé dans la catégorie "obésité morbide" (2).

La formule de calcul de l'IBW permet de déterminer le statut pondéral d'un patient et entre dans un grand nombre d'équations proposées dans la littérature pour l'adaptation de la posologie des antibiotiques (3). Cette formule est définie, pour les 2 sexes, par les équations suivantes : IBW (homme) = 50 + 2,3 × [(taille [cm]/2,54) – 60]; IBW (femme) = 45,5 + 2,3 × [(taille [cm]/2,54) – 60] (4).

On estime généralement qu'un patient est obèse lorsque son TBW excède de 25 à 90 % son IBW, et qu'il souffre d'obésité morbide si son TBW excède de plus de 90 % son IBW (2, 5).

## Modifications pharmacocinétiques chez le patient en surpoids

On considérait habituellement que les modifications pharmacocinétiques, chez le sujet en surpoids, altéraient essentiellement la phase de distribution du médicament dans l'organisme. À ce titre, la prise en compte de ces variations se résumait à la considération d'un troisième compartiment grasseux dans lequel pouvait diffuser le médicament (6). La réalité est sans doute plus complexe. En effet, chez le patient en surpoids, il existe d'importantes modifications

pharmacocinétiques qui vont affecter la distribution, le métabolisme et l'élimination des antibiotiques dans l'organisme. Ces modifications ne semblent toutefois pas toucher la première phase pharmacocinétique que constitue la résorption (absorption digestive), qui semble peu modifiée (7).

### ◆ Volume de distribution

Chez le patient obèse, le débit cardiaque et le volume sanguin sont augmentés, ce qui pourrait entraîner une augmentation de la diffusion intratissulaire des antibiotiques. Néanmoins, la masse grasse ne reçoit que 5 % du débit sanguin total, et son flux sanguin par gramme de masse est inférieur à celui de la masse maigre (8). La fixation protéique est, elle aussi, modifiée en cas de surpoids. En effet, si cette situation ne semble pas avoir d'impact sur l'albumine, il pourrait y avoir une augmentation de la fixation protéique des molécules basiques par augmentation de la fraction d' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide (7, 9). Cet effet, en faveur d'une diminution du Vd, pourrait être contrebalancé par l'augmentation des lipoprotéines, du cholestérol et des acides gras libres, qui entraînerait, en se liant aux protéines sériques compétitivement aux antibiotiques, une diminution de la fixation protéique et donc une augmentation du Vd (9).

### ◆ Métabolisme

Le métabolisme des antibiotiques pourrait, lui aussi, être modifié par l'obésité. Si les modifications histologiques hépatiques comme la stéatose (infiltration adipeuse), la fibrose et la cirrhose ont peu d'effet sur l'activité des enzymes de phase I, elles pourraient entraîner une augmentation de l'activité du métabolisme de phase II (9).

### ◆ Élimination

Enfin, le surpoids génère aussi des modifications de la clairance. L'augmentation du nombre de néphrons chez le patient obèse entraîne un phénomène d'hyperfiltration glomérulaire, tandis que l'augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque est à l'origine d'une augmentation du débit sanguin rénal (7, 9). Ces phénomènes entraînent une augmentation de la clairance des antibiotiques et expliquent l'augmentation de la clairance de la créatinine observée chez le patient obèse par rapport aux patients maigres (10, 11).

## Summary

*Dosage adjustment of antibiotics in patients belonging to special populations is a necessity. Indeed, antibiotic under-dosage may expose to the risk of selection of resistant mutants and over-dosage to the risk of side effects. In patients who are overweight or obese, this adaptation is particularly complex because of many pharmacokinetic variations due to physiological changes in this population. We review the latest data on antibiotic pharmacokinetics in overweight patients in order to offer clinicians the keys helping them to adapt antibiotic dosage in such patients.*

## Keywords

Antibiotics  
Overweight  
Obesity  
Pharmacokinetics  
Dosage

Au final, ces variations pharmacocinétiques multiples et parfois contraires rendent la prédiction du Vd et de la clairance totale d'un antibiotique extrêmement difficile. En pratique, la prévision du Vd permet de proposer une dose initiale adaptée au patient en surpoids, puis, associée à l'estimation de la clairance, de proposer la dose d'entretien la plus adéquate possible.

## Adaptation de la posologie chez le patient en surpoids

### Influence des caractéristiques physicochimiques des antibiotiques

La diffusion des antibiotiques dans le tissu adipeux est conditionnée par leur caractère lipophile ou hydrophile (*tableau II*), ainsi que par leur capacité à franchir les membranes biologiques. Le patient obèse est caractérisé par un excès de poids par rapport à son poids idéal. La nature de cette masse en excès conditionne l'estimation de la diffusion tissulaire des antibiotiques. Cet excès de masse n'est pas totalement composé de tissus adipeux. Il est généralement admis qu'il contient 30 % d'eau, d'où une mauvaise diffusion des molécules hydrophiles dans ce compartiment. La plupart des antibiotiques hydrophiles ( $\beta$ -lactamines, aminosides, glycopeptides) diffusent assez mal dans le tissu adipeux tandis que les antibiotiques lipophiles (fluoroquinolones, macrolides et apparentés [pristinamycine, clindamycine], tétracyclines, rifamycines, linézolide) s'y distribuent bien. Le Vd des antibiotiques hydrophiles est donc estimé en prenant en compte l'IBW des patients, tandis que celui des antibiotiques lipophiles sera estimé en prenant en compte le TBW. Néanmoins, lorsque l'adaptation de la posologie est proposée à l'aune de ces éléments, il existe un risque de sous-estimation de la dose pour les antibiotiques hydrophiles et un risque de surdosage pour les antibiotiques lipophiles.

Heureusement, les études pharmacocinétiques menées sur différentes classes d'antibiotiques ont permis d'affiner l'adaptation de la posologie chez le patient en surpoids. Ce sont les antibiotiques de la classe des aminosides et la vancomycine qui ont été le mieux étudiés pour différentes raisons, dont la facilité avec laquelle les dosages sériques peuvent être réalisés. L'exemple théorique d'un patient masculin de 140 kg pour 180 cm (IMC = 43,2 kg/m<sup>2</sup>; IBW = 75 kg; TBW = 140 kg) permettra dans les paragraphes suivants d'illustrer le propos pour chacune des classes d'antibiotiques discutées.

### Aminosides

Les aminosides sont sans doute la classe d'antibiotiques pour laquelle la littérature sur l'adaptation de la posologie chez le patient en surpoids est la plus importante. Les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants, dont l'efficacité ainsi que le risque de sélection de mutants résistants dépendent de la concentration plasmatique obtenue au pic ( $C_{max}$ ) [12, 13]. De plus, l'augmentation du succès clinique lors d'un traitement par aminosides a été corrélée à l'obtention d'un rapport de 10 entre  $C_{max}$  et concentration minimale inhibitrice (CMI) de la croissance de la bactérie à traiter et ce, dès l'administration de la première dose du traitement (12, 14). Les aminosides étant des antibiotiques hydrophiles, il y a un risque de surdosage lors du calcul de la posologie à partir du TBW chez le patient en surpoids, ce qui pourrait entraîner une néphrotoxicité. A contrario, le calcul de la posologie à partir de l'IBW entraînerait une sous-exposition et donc l'inefficacité du traitement en plus d'un risque de sélection de mutants résistants (15). Les études pharmacocinétiques menées chez le patient en surpoids suggèrent d'utiliser un facteur de correction tenant compte de l'excès de masse par rapport au poids idéal. Ce facteur de correction a été rapporté comme variant de 0,3 à 0,58, mais un facteur de 0,4 est classiquement utilisé en clinique (3, 15-17). Le poids à prendre en compte pour le calcul de la posologie chez un patient en surpoids (*Adjusted Body Weight* [ABW]) lors d'un traitement par aminosides serait donc le suivant :  $ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$  [*tableau III*] (3). C'est-à-dire qu'on prend en compte 40 % de l'excès de poids. Cette formule peut être utilisée de manière empirique, les adaptations posologiques ultérieures se faisant en fonction du suivi thérapeutique des aminosides avec prélèvement au pic et en résiduel.

**Tableau II.** Antibiotiques hydrophiles ou lipophiles.

Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
$\beta$ -lactamines	Fluoroquinolones
• Pénicillines	Macrolides
• Céphalosporines	Lincosamides
• Carbapénèmes	Synergistines
• Monobactames	Rifamycines
Aminosides	Linézolide
Glycopeptides	Tétracyclines
Polymyxines	Cotrimoxazole
Fosfomycine	

Dans notre exemple, pour un patient avec un TBW de 140 kg et un IBW de 75 kg, la posologie sera donc calculée sur la base suivante :  $75 + 0,4 \times (140 - 75) = 101$  kg. Pour un traitement de gentamicine à raison de 3 mg/kg/j, le patient recevra 303 mg au lieu des 420 mg qu'il aurait reçus avec un calcul à partir de son TBW et des 225 mg qu'il aurait reçus avec un calcul à partir de son IBW.

### Vancomycine

Plusieurs études se sont intéressées à la pharmacocinétique de la vancomycine chez le patient obèse. Le volume de distribution est plus ou moins augmenté selon les travaux (de 13 à 49 %), tandis que la clairance augmente de façon plus uniforme (de 131 à 156 %) dans ces études (18-20). En utilisant ces données et devant la faible toxicité de la vancomycine sur le rein (inférieure à 5 % hors insuffisance rénale préexistante et associations avec d'autres néphrotoxiques), les auteurs recommandent de calculer la dose initiale en se fondant sur le TBW (tableau III), et ce, bien que la vancomycine soit un antibiotique plutôt hydrophile (3, 21). Comme pour les aminosides, les adaptations de la posologie ultérieures pourront se faire en fonction des résultats des dosages obtenus à partir du nécessaire suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques en vancomycine.

Dans notre exemple, pour un patient avec un TBW de 140 kg et un IBW de 75 kg, la posologie sera donc calculée sur la base de 140 kg. Pour un traitement par vancomycine avec une dose de charge de 15 mg/kg immédiatement suivie d'une perfusion continue de 30 mg/kg/j, le patient recevra donc une dose de charge de 2 100 mg suivie d'une perfusion de 4 200 mg/j.

### $\beta$ -lactamines

Bien que la classe des  $\beta$ -lactamines soit l'une des plus utilisées en clinique, les données de pharmacocinétique chez le patient en surpoids sont peu nombreuses dans la littérature. Les petites cohortes de patients traités par céphalosporines dominent parmi toutes les données publiées. Le Vd et la clairance sont augmentés dans les études menées sur le céfotaxime et le céfamandole (22, 23). Un cas clinique récent fait état d'une diminution des concentrations maximales ainsi que des aires sous la courbe (ASC) obtenues chez un patient obèse par rapport à la population générale lors d'un traitement par pipéracilline

**Tableau III.** Résumé des formules de calcul du poids pour la prescription d'antibiotiques chez le patient en surpoids.

Classe d'antibiotiques	Poids à prendre en compte pour le calcul de la posologie chez le patient en surpoids	Références bibliographiques
Aminosides	$ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$	3
Glycopeptides	TBW	3, 21
$\beta$ -lactamines	$ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$	26
Fluoroquinolones	$ABW = IBW + 0,45 \times (TBW - IBW)$	27

ABW : Adjusted Body Weight, formule du poids ajusté ; IBW : Ideal Body Weight, poids idéal ; TBW : Total Body Weight, poids total du patient.

et tazobactam (24). En général, les  $\beta$ -lactamines sont des molécules hydrophiles, très liées aux protéines plasmatiques et qui diffusent donc peu dans le tissu adipeux. Les diminutions du volume de distribution obtenues après chirurgie bariatrique sont pourtant en faveur d'une diffusion relative des pénicillines dans les graisses (23, 25). De manière empirique, les auteurs recommandent de déterminer les doses de  $\beta$ -lactamines en calculant un ABW prenant en compte la fraction d'eau contenue dans les tissus adipeux, soit 30 % (26). D'où la formule suivante :  $ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$  [tableau III] (26). Dans notre exemple, pour un patient avec un TBW de 140 kg et un IBW de 75 kg, la posologie sera donc calculée sur la base suivante :  $75 + 0,3 \times (140 - 75) = 94,5$  kg. Pour un traitement par oxacilline avec la posologie usuelle de 100 mg/kg/j, le patient recevra une dose d'environ 9,5 g/j, tandis qu'il aurait reçu une dose de 14 g en se fondant sur le TBW et une dose de 7,5 g/j en se fondant sur l'IBW.

### Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des molécules lipophiles et possèdent ainsi un Vd élevé. Les travaux concernant la diffusion de la ciprofloxacine publiés par S. Allard et al. ont permis aux auteurs de proposer une formule prenant en compte 45 % de l'excès de poids dans le calcul de la dose :  $ABW = IBW + 0,45 \times (TBW - IBW)$  [tableau III] (27). Malgré le caractère lipophile de cet antibiotique, les travaux menés par ces auteurs sur une série de 17 patients obèses ne montraient qu'une distribution relative de la molécule dans le tissu adipeux. Ces travaux sont confirmés par une seconde série de 12 patients ainsi que par un cas clinique où l'emploi de la formule de S. Allard a permis d'atteindre des concentrations thérapeutiques chez un patient obèse (28, 29). Des données contradictoires coexistent néanmoins quant à la nécessité d'adapter la posologie des fluo-

**Tableau IV.** Résumé des conclusions des études de pharmacocinétique sur les antibiotiques menées chez les patients en surpoids (5).

Antibiotiques	Nombre de patients inclus	Conclusion
Ertapénème	20	Augmentation de la posologie chez le sujet en surpoids
Méropénème	9	Pas d'adaptation nécessaire
Daptomycine	7	Calcul de la posologie à partir du TBW
Linézolide	7	Augmentation de la posologie chez le sujet en surpoids
Rifampicine	1	Calcul de la posologie à partir de IBW

roquinolones chez le patient obèse, d'autant qu'en pratique celles-ci sont prescrites en dose fixe et non en milligramme par kilogramme. Il paraît malgré tout raisonnable de proposer une augmentation de dose chez le patient en surpoids ainsi que d'effectuer un suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques en fluoroquinolones, ce type de dosage étant disponible dans certains centres spécialisés.

**Autres antibiotiques**

Quelques études isolées ou cas cliniques concernant d'autres antibiotiques ont été rapportés dans la littérature (tableau IV). Néanmoins, à l'exception des travaux menés sur les carbapénèmes, les données sont éparées et ne permettent pas de proposer une stratégie d'adaptation de la posologie sans confirmation ultérieure (5).

**Conclusion**

L'adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids représente actuellement un défi important. Si l'ampleur des travaux menés sur les aminosides et la vancomycine permet raisonnablement d'avancer une stratégie consensuelle, cette dernière est plus difficile à trouver pour les β-lactamines et les fluoroquinolones. Dans la mesure du possible, le suivi thérapeutique des concentrations en antibiotique devra donc toujours être envisagé lors du traitement de patients en surpoids. Empiriquement ou en l'absence de dosage pharmacologique pour le suivi thérapeutique, les formules d'adaptation des posologies fournies par la littérature pour les 4 classes précitées devront être mises en œuvre (tableau III). Pour les autres classes d'antibiotiques, l'adaptation de la posologie sera fondée sur le poids idéal pour les antibiotiques hydrophiles, et sur le poids total pour les antibiotiques lipophiles. De nouveaux travaux sont nécessaires afin de mieux appréhender la pharmacocinétique des antibiotiques chez le patient en surpoids. Il est par exemple peu probable que celle-ci soit indépendante des classes d'obésité. La plupart des molécules anti-infectieuses appartiennent aujourd'hui au domaine public ; c'est pourquoi seule la recherche institutionnelle semble pouvoir relever ce défi, sous réserve de disposer facilement de l'outil que représente le dosage d'un antibiotique. ■

**Références bibliographiques**

- Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:119-33.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in human. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
- Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibiotics in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:415-26.
- Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974;8:650-5.
- Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081-91.
- Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation* 2006;15:427-32.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010;375:248-51.
- Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:215-31.
- Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:112-8.
- Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988;84:1053-60.
- Dionne RE, Bauer LA, Gibson GA, Griffen WO, Blouin RA. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:841-4.
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
- Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1054-60.
- Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623-9.
- Leader WG, Tsubaki T, Chandler MH. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2125-30.
- Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:643-7.
- Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients with various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:545-8.
- Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:575-80.
- Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender and body weight. *Ther Drug Monit* 1994;16:513-8.
- Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:621-5.
- Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:679-87.
- Yost RL, Derendorf H. Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male and female subjects. *Ther Drug Monit* 1986;8:189-94.
- Mann HJ, Buchwald H. Cefamandole distribution in serum, adipose tissue, and wound drainage in morbidly obese patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:869-73.
- Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA et al. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother* 2007;41:1734-9.
- Kampman JP, Klein H, Lumholtz B, Molholm JE. Ampicillin and propylthiouracil pharmacokinetics in intestinal bypass patients followed up to a year after operation. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:168-76.
- Bronner S, Levêque D, Jehl F. Les volumes apparents de distribution des antibiotiques : évaluation, intérêt et limites. *Antibiotiques* 2006;8:27-38.
- Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sörgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:368-73.
- Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:354-8.
- Caldwell JB, Nilsen AK. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother* 1994;28:806.

Au final, ces variations pharmacocinétiques multiples et parfois contraires rendent la prédiction du Vd et de la clairance totale d'un antibiotique extrêmement difficile. En pratique, la prévision du Vd permet de proposer une dose initiale adaptée au patient en surpoids, puis, associée à l'estimation de la clairance, de proposer la dose d'entretien la plus adéquate possible.

## Adaptation de la posologie chez le patient en surpoids

### Influence des caractéristiques physicochimiques des antibiotiques

La diffusion des antibiotiques dans le tissu adipeux est conditionnée par leur caractère lipophile ou hydrophile (*tableau II*), ainsi que par leur capacité à franchir les membranes biologiques. Le patient obèse est caractérisé par un excès de poids par rapport à son poids idéal. La nature de cette masse en excès conditionne l'estimation de la diffusion tissulaire des antibiotiques. Cet excès de masse n'est pas totalement composé de tissus adipeux. Il est généralement admis qu'il contient 30 % d'eau, d'où une mauvaise diffusion des molécules hydrophiles dans ce compartiment. La plupart des antibiotiques hydrophiles ( $\beta$ -lactamines, aminosides, glycopeptides) diffusent assez mal dans le tissu adipeux tandis que les antibiotiques lipophiles (fluoroquinolones, macrolides et apparentés [pristinamycine, clindamycine], tétracyclines, rifamycines, linézolide) s'y distribuent bien. Le Vd des antibiotiques hydrophiles est donc estimé en prenant en compte l'IBW des patients, tandis que celui des antibiotiques lipophiles sera estimé en prenant en compte le TBW. Néanmoins, lorsque l'adaptation de la posologie est proposée à l'aune de ces éléments, il existe un risque de sous-estimation de la dose pour les antibiotiques hydrophiles et un risque de surdosage pour les antibiotiques lipophiles.

Heureusement, les études pharmacocinétiques menées sur différentes classes d'antibiotiques ont permis d'affiner l'adaptation de la posologie chez le patient en surpoids. Ce sont les antibiotiques de la classe des aminosides et la vancomycine qui ont été le mieux étudiés pour différentes raisons, dont la facilité avec laquelle les dosages sériques peuvent être réalisés. L'exemple théorique d'un patient masculin de 140 kg pour 180 cm (IMC = 43,2 kg/m<sup>2</sup>; IBW = 75 kg; TBW = 140 kg) permettra dans les paragraphes suivants d'illustrer le propos pour chacune des classes d'antibiotiques discutées.

### Aminosides

Les aminosides sont sans doute la classe d'antibiotiques pour laquelle la littérature sur l'adaptation de la posologie chez le patient en surpoids est la plus importante. Les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants, dont l'efficacité ainsi que le risque de sélection de mutants résistants dépendent de la concentration plasmatique obtenue au pic ( $C_{max}$ ) [12, 13]. De plus, l'augmentation du succès clinique lors d'un traitement par aminosides a été corrélée à l'obtention d'un rapport de 10 entre  $C_{max}$  et concentration minimale inhibitrice (CMI) de la croissance de la bactérie à traiter et ce, dès l'administration de la première dose du traitement (12, 14). Les aminosides étant des antibiotiques hydrophiles, il y a un risque de surdosage lors du calcul de la posologie à partir du TBW chez le patient en surpoids, ce qui pourrait entraîner une néphrotoxicité. A contrario, le calcul de la posologie à partir de l'IBW entraînerait une sous-exposition et donc l'inefficacité du traitement en plus d'un risque de sélection de mutants résistants (15). Les études pharmacocinétiques menées chez le patient en surpoids suggèrent d'utiliser un facteur de correction tenant compte de l'excès de masse par rapport au poids idéal. Ce facteur de correction a été rapporté comme variant de 0,3 à 0,58, mais un facteur de 0,4 est classiquement utilisé en clinique (3, 15-17). Le poids à prendre en compte pour le calcul de la posologie chez un patient en surpoids (*Adjusted Body Weight* [ABW]) lors d'un traitement par aminosides serait donc le suivant :  $ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$  [*tableau III*] (3). C'est-à-dire qu'on prend en compte 40 % de l'excès de poids. Cette formule peut être utilisée de manière empirique, les adaptations posologiques ultérieures se faisant en fonction du suivi thérapeutique des aminosides avec prélèvement au pic et en résiduel.

**Tableau II.** Antibiotiques hydrophiles ou lipophiles.

Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
$\beta$ -lactamines	Fluoroquinolones
• Pénicillines	Macrolides
• Céphalosporines	Lincosamides
• Carbapénèmes	Synergistines
• Monobactames	Rifamycines
Aminosides	Linézolide
Glycopeptides	Tétracyclines
Polymyxines	Cotrimoxazole
Fosfomycine	

Dans notre exemple, pour un patient avec un TBW de 140 kg et un IBW de 75 kg, la posologie sera donc calculée sur la base suivante :  $75 + 0,4 \times (140 - 75) = 101$  kg. Pour un traitement de gentamicine à raison de 3 mg/kg/j, le patient recevra 303 mg au lieu des 420 mg qu'il aurait reçus avec un calcul à partir de son TBW et des 225 mg qu'il aurait reçus avec un calcul à partir de son IBW.

### Vancomycine

Plusieurs études se sont intéressées à la pharmacocinétique de la vancomycine chez le patient obèse. Le volume de distribution est plus ou moins augmenté selon les travaux (de 13 à 49 %), tandis que la clairance augmente de façon plus uniforme (de 131 à 156 %) dans ces études (18-20). En utilisant ces données et devant la faible toxicité de la vancomycine sur le rein (inférieure à 5 % hors insuffisance rénale préexistante et associations avec d'autres néphrotoxiques), les auteurs recommandent de calculer la dose initiale en se fondant sur le TBW (*tableau III*), et ce, bien que la vancomycine soit un antibiotique plutôt hydrophile (3, 21). Comme pour les aminosides, les adaptations de la posologie ultérieures pourront se faire en fonction des résultats des dosages obtenus à partir du nécessaire suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques en vancomycine.

Dans notre exemple, pour un patient avec un TBW de 140 kg et un IBW de 75 kg, la posologie sera donc calculée sur la base de 140 kg. Pour un traitement par vancomycine avec une dose de charge de 15 mg/kg immédiatement suivie d'une perfusion continue de 30 mg/kg/j, le patient recevra donc une dose de charge de 2 100 mg suivie d'une perfusion de 4 200 mg/j.

### $\beta$ -lactamines

Bien que la classe des  $\beta$ -lactamines soit l'une des plus utilisées en clinique, les données de pharmacocinétique chez le patient en surpoids sont peu nombreuses dans la littérature. Les petites cohortes de patients traités par céphalosporines dominent parmi toutes les données publiées. Le Vd et la clairance sont augmentés dans les études menées sur le céfotaxime et le céfamandole (22, 23). Un cas clinique récent fait état d'une diminution des concentrations maximales ainsi que des aires sous la courbe (ASC) obtenues chez un patient obèse par rapport à la population générale lors d'un traitement par pipéracilline

**Tableau III.** Résumé des formules de calcul du poids pour la prescription d'antibiotiques chez le patient en surpoids.

Classe d'antibiotiques	Poids à prendre en compte pour le calcul de la posologie chez le patient en surpoids	Références bibliographiques
Aminosides	$ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$	3
Glycopeptides	TBW	3, 21
$\beta$ -lactamines	$ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$	26
Fluoroquinolones	$ABW = IBW + 0,45 \times (TBW - IBW)$	27

ABW : Adjusted Body Weight, *formule du poids ajusté* ; IBW : Ideal Body Weight, *poids idéal* ; TBW : Total Body Weight, *poids total du patient*.

et tazobactam (24). En général, les  $\beta$ -lactamines sont des molécules hydrophiles, très liées aux protéines plasmatiques et qui diffusent donc peu dans le tissu adipeux. Les diminutions du volume de distribution obtenues après chirurgie bariatrique sont pourtant en faveur d'une diffusion relative des pénicillines dans les graisses (23, 25). De manière empirique, les auteurs recommandent de déterminer les doses de  $\beta$ -lactamines en calculant un ABW prenant en compte la fraction d'eau contenue dans les tissus adipeux, soit 30 % (26). D'où la formule suivante :  $ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$  (*tableau III*) (26). Dans notre exemple, pour un patient avec un TBW de 140 kg et un IBW de 75 kg, la posologie sera donc calculée sur la base suivante :  $75 + 0,3 \times (140 - 75) = 94,5$  kg. Pour un traitement par oxacilline avec la posologie usuelle de 100 mg/kg/j, le patient recevra une dose d'environ 9,5 g/j, tandis qu'il aurait reçu une dose de 14 g en se fondant sur le TBW et une dose de 7,5 g/j en se fondant sur l'IBW.

### Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des molécules lipophiles et possèdent ainsi un Vd élevé. Les travaux concernant la diffusion de la ciprofloxacine publiés par S. Allard et al. ont permis aux auteurs de proposer une formule prenant en compte 45 % de l'excès de poids dans le calcul de la dose :  $ABW = IBW + 0,45 \times (TBW - IBW)$  (*tableau III*) (27). Malgré le caractère lipophile de cet antibiotique, les travaux menés par ces auteurs sur une série de 17 patients obèses ne montraient qu'une distribution relative de la molécule dans le tissu adipeux. Ces travaux sont confirmés par une seconde série de 12 patients ainsi que par un cas clinique où l'emploi de la formule de S. Allard a permis d'atteindre des concentrations thérapeutiques chez un patient obèse (28, 29). Des données contradictoires coexistent néanmoins quant à la nécessité d'adapter la posologie des fluo-

**Tableau IV.** Résumé des conclusions des études de pharmacocinétique sur les antibiotiques menées chez les patients en surpoids (5).

Antibiotiques	Nombre de patients inclus	Conclusion
Ertapénème	20	Augmentation de la posologie chez le sujet en surpoids
Méropénème	9	Pas d'adaptation nécessaire
Daptomycine	7	Calcul de la posologie à partir du TBW
Linézolide	7	Augmentation de la posologie chez le sujet en surpoids
Rifampicine	1	Calcul de la posologie à partir de IBW

roquinolones chez le patient obèse, d'autant qu'en pratique celles-ci sont prescrites en dose fixe et non en milligramme par kilogramme. Il paraît malgré tout raisonnable de proposer une augmentation de dose chez le patient en surpoids ainsi que d'effectuer un suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques en fluoroquinolones, ce type de dosage étant disponible dans certains centres spécialisés.

### Autres antibiotiques

Quelques études isolées ou cas cliniques concernant d'autres antibiotiques ont été rapportés dans la littérature (**tableau IV**). Néanmoins, à l'exception des travaux menés sur les carbapénèmes, les données sont éparpillées et ne permettent pas de proposer une stratégie d'adaptation de la posologie sans confirmation ultérieure (5).

## Conclusion

L'adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids représente actuellement un défi important. Si l'ampleur des travaux menés sur les aminosides et la vancomycine permet raisonnablement d'avancer une stratégie consensuelle, cette dernière est plus difficile à trouver pour les  $\beta$ -lactamines et les fluoroquinolones. Dans la mesure du possible, le suivi thérapeutique des concentrations en antibiotique devra donc toujours être envisagé lors du traitement de patients en surpoids. Empiriquement ou en l'absence de dosage pharmacologique pour le suivi thérapeutique, les formules d'adaptation des posologies fournies par la littérature pour les 4 classes précitées devront être mises en œuvre (**tableau III**). Pour les autres classes d'antibiotiques, l'adaptation de la posologie sera fondée sur le poids idéal pour les antibiotiques hydrophiles, et sur le poids total pour les antibiotiques lipophiles. De nouveaux travaux sont nécessaires afin de mieux appréhender la pharmacocinétique des antibiotiques chez le patient en surpoids. Il est par exemple peu probable que celle-ci soit indépendante des classes d'obésité. La plupart des molécules anti-infectieuses appartiennent aujourd'hui au domaine public ; c'est pourquoi seule la recherche institutionnelle semble pouvoir relever ce défi, sous réserve de disposer facilement de l'outil que représente le dosage d'un antibiotique. ■

## Références bibliographiques

- Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:119-33.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in human. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
- Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibiotics in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:415-26.
- Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974;8:650-5.
- Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081-91.
- Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation* 2006;15:427-32.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010;375:248-51.
- Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:215-31.
- Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:112-8.
- Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988;84:1053-60.
- Dionne RE, Bauer LA, Gibson GA, Griffen WO, Blouin RA. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:841-4.
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
- Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1054-60.
- Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623-9.
- Leader WG, Tsubaki T, Chandler MH. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2125-30.
- Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:643-7.
- Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients with various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:545-8.
- Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:575-80.
- Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender and body weight. *Ther Drug Monit* 1994;16:513-8.
- Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:621-5.
- Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:679-87.
- Yost RL, Derendorf H. Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male and female subjects. *Ther Drug Monit* 1986;8:189-94.
- Mann HJ, Buchwald H. Cefamandole distribution in serum, adipose tissue, and wound drainage in morbidly obese patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:869-73.
- Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA et al. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother* 2007;41:1734-9.
- Kampman JP, Klein H, Lumholtz B, Molholm JE. Ampicillin and propylthiouracil pharmacokinetics in intestinal bypass patients followed up to a year after operation. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:168-76.
- Bronner S, Levêque D, Jehl F. Les volumes apparents de distribution des antibiotiques : évaluation, intérêt et limites. *Antibiotiques* 2006;8:27-38.
- Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sörgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:368-73.
- Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:354-8.
- Caldwell JB, Nilsen AK. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother* 1994;28:806.