



# Obésité : Ajustement de la médication

Congrès annuel SSVQ – 19 novembre 2021

ERIC BOIVIN, PHARM. D, M. SC., PH. D.

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

# Conflits d'intérêts

- ▶ Aucun conflit

# Objectifs

- ▶ Décrire les **changements pharmacocinétiques** chez la personne obèse
- ▶ Optimiser l'**ajustement de la thérapie** en obésité

# Plan de la présentation

## ▶ **Particularités pharmacologiques** du patient obèse

- ❑ Concept généraux
- ❑ Absorption
- ❑ Distribution
- ❑ Métabolisme
- ❑ Élimination

## ▶ **Pistes d'ajustements**

- ❑ Antibiotiques



# Obésité

PARTICULARITÉS PHARMACOLOGIQUES DU PATIENT OBÈSE

# Concepts généraux

- ▶ Le patient obèse subit plusieurs **changements physiologiques**<sup>1</sup>
- ▶ Ces changements auront un impact sur :
  - ❑ **Pharmacocinétique (PK)** des médicaments
    - Exposition systémique à un médicament
  - ❑ **Pharmacodynamie (PD)** des médicaments
    - Réponse pharmacologique

# Concepts généraux

- ▶ Risques pour le patient ?<sup>2</sup>
  - **Sous-dosage** potentiel
    - si utilisation des doses usuelles
  - **Surdosage** potentiel
    - si utilisation du poids réel lorsque prescrit en **mg/kg**



# Concepts généraux

► Plusieurs façons d'**évaluer le poids** des patients pour **ajuster les doses**<sup>3</sup>

□ **TBW** (Total Body Weight) : Le poids réel du patient (kg).

□ **ABW** (Adjusted Body Weight) : Le poids ajusté ou de dosage

▪ Poids dosage (kg) = Poids idéal (kg) + 0,4 (Poids réel - Poids idéal)

\* *Le facteur de correction de 0,4 ou 40% sera utilisé pour la majorité des médicaments, sauf exception*

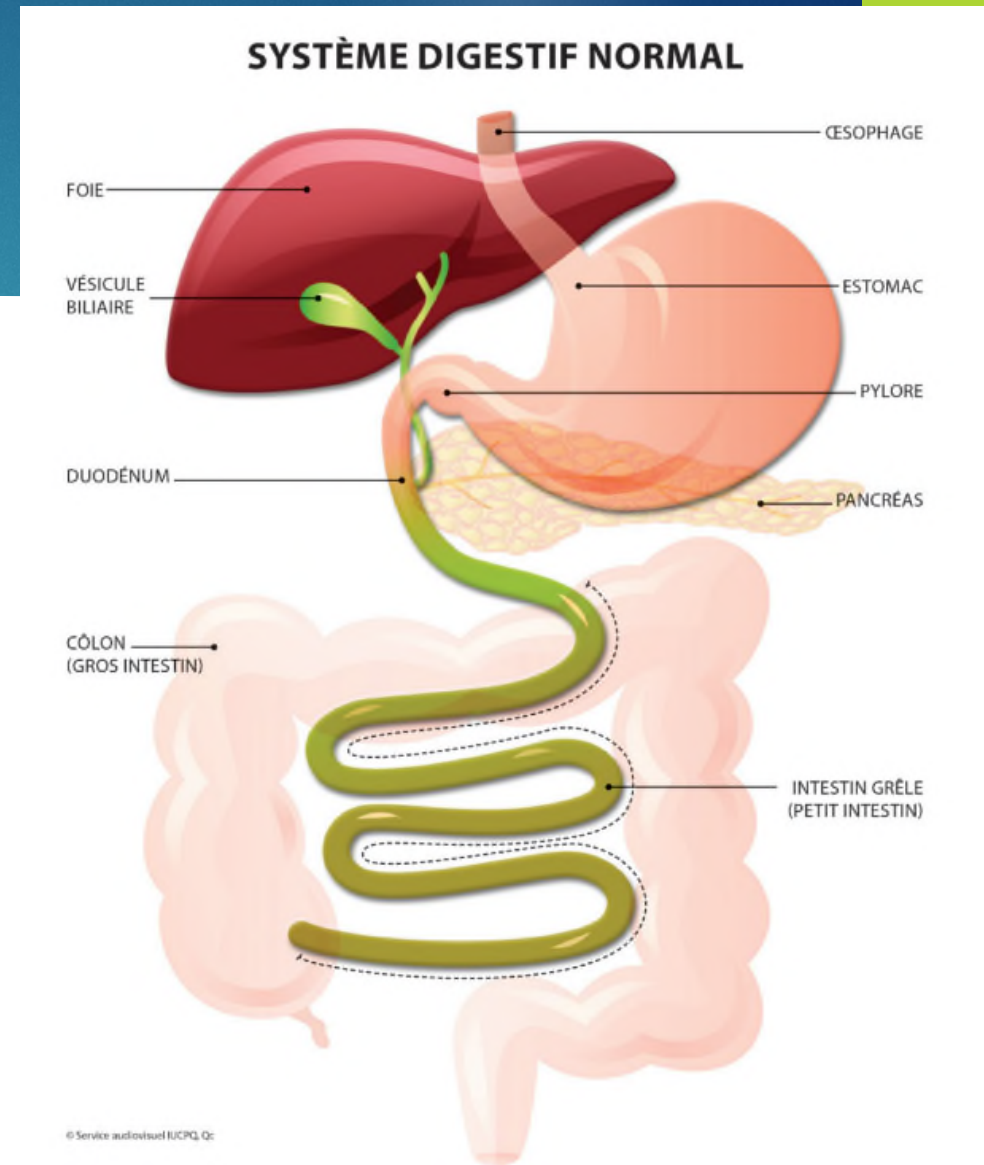


# Concepts généraux

- ▶ Plusieurs façons d'**évaluer le poids** des patients pour **ajuster les doses**<sup>3</sup>
  - **LBW** (Lean Body Weight) : Le poids maigre (Formule de Janmahasatian)
    - Poids maigre (kg) homme =  $(9270 \times \text{poids réel}) / (6680 + 216 \times \text{IMC})$
    - Poids maigre (kg) femme =  $(9270 \times \text{poids réel}) / (8780 + 244 \times \text{IMC})$
  - **IBW (Ideal Body Weight)** : Le poids idéal (Formule de Devine)
    - Poids idéal (kg) homme =  $50 + 2,3 (\text{Taille (pouces)} - 60)$
    - Poids idéal (kg) femme =  $45,5 + 2,3 (\text{Taille (pouces)} - 60)$

# Pharmacocinétique

- ▶ Absorption
- ▶ Distribution
- ▶ Métabolisme
- ▶ Élimination



# Pharmacocinétique – Absorption

- ▶ Absorption **per os**<sup>1</sup>
  - Augmentation de la perméabilité de la paroi intestinal
  - Accélération de la vidange gastrique
    - Impact clinique **peu significatif**
- ▶ Absorption **sous-cutanée**<sup>1</sup>
  - Semble peu affectée (donnée limitées)



# Pharmacocinétique – Distribution

- ▶ **Volume de distribution (Vd) :**
  - ▶ Concept décrivant l'étendue de la distribution d'un médicament
  - ▶ Dépend des propriétés physicochimiques du médicament<sup>1</sup>
    - **Lipophilicité** vs hydrophilicité
    - Degré d'ionisation
    - Liaison protéines plasmatiques et tissulaires
    - Perméabilité membranaire
  - ▶ Ce concept a un impact sur la **dose de charge** (loading) à administrer

# Pharmacocinétique - Distribution

## ► Adaptations physiologiques du patient obèse<sup>1</sup>

- ❑ ↑ masse adipeuse et maigre
- ❑ ↑ volume sanguin
- ❑ ↑ débit cardiaque et flot splanchnique
- ❑ ↑ débit sanguin tissulaire
- ❑ changement au niveau de certaines protéines plasmatiques
  - ↔ Protéines totales et albumine = Inchangées
  - ↑ Alpha-1-glycoprotéine (AGP)

# Pharmacocinétique - Métabolisme

## ► **Clairance (Cl)**

- Volume du sang duquel le médicament est complètement éliminé dans un temps déterminé (**capacité du corps à éliminer le médicament**)
  - Dépend de la physiologie du patient (foie, rein)
  - Détermine la dose de maintien ou l'intervalle requis entre les doses



# Pharmacocinétique - Métabolisme

## ▶ Métabolisme hépatique<sup>1</sup>

- Réaction de phase I (Oxydation via **CYP450**)
  - ↑ activité CYP2E1 et tendance ↑ 2D6, 2C9, 2C19
  - ↓ activité CYP3A4
- Réaction de phase II
  - ↑ glucuronidation et sulfatation

## ▶ ↑ métabolisme non-hépatique a/n tissu adipeux?

\*\* Baisse possible du flot hépatique avec le temps chez les patients obèses ayant développés une **stéatose hépatique non alcoolique** (NASH).

# Pharmacocinétique - Élimination

## ► Élimination rénale<sup>1</sup>

- Hyperfiltration et hyperperfusion glomérulaire compensatoire
  - ↑ **élimination des médicaments** (hydrophiles)
- Déclin de la fonction rénale avec le temps
  - Pression intraglomérulaire élevée
  - Autres comorbidités pouvant affecter les reins (ex: Diabète)

\*\* La plupart des équations pour le calcul de la clairance sont non validées chez les obèses.

# Conduite pour les patients obèses ?

- ▶ **Absence de recommandations spécifiques** dans la plupart des monographies
- ▶ **Peu d'information** dans la documentation scientifique
  - ❑ Études de bonne qualité manquantes pour la majorité des médicaments
- ▶ Comment ajuster les doses des patients obèses ?
  - ❑ **Prescription souvent empirique** chez les obèses
    - Se fier à l'expérience clinique
    - Se fier aux paramètres PK des médicaments
    - Prévoir des dosages lorsque disponibles



# Obésité

PISTES D'AJUSTEMENTS - ANTIBIOTIQUES

# Application Bariatrique Québec





# Pistes d'ajustements - Antibiotiques

Pénicillines	Recommandations	Données
<b>Amoxicilline</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> <sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : 1 g po q8h (max 3-4 g/jr)</li> </ul>
<b>Amoxicilline / Clavulanate</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> <sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : 500 mg po q8h ou 875 mg po q12h</li> </ul>
<b>Ampicilline</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Données limitées</u> <sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : 2 g IV q4h (max 12 g/jour)</li> <li>• Considérer les doses maximales si infections sévères</li> </ul>
<b>Cloxacilline</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> <sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : PO : 600 mg q6h (max 2,4 g/jour) IV : 4-5 MU q4-6h (max 30 MU/jour)</li> </ul>
<b>Penicilline V et G</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> <sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : Per os : 600 mg q6h (max 2,4 g/jour) IV : 4-5 MU q4-6h (max 30 MU/jour)</li> </ul>
<b>Piperacilline-Tazobactam</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection  <b>Perfusion prolongée à envisager</b> et/ou suivi des concentrations sériques	<u>Données limitées</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si infections sévères</b>, considérer <b>perfusion prolongée 4,5 g IV q8h</b> (perfusée sur 4h) si la Clcr &gt; 100 ml/min. <sup>2,3,5</sup></li> <li>• Si perfusion impossible, considérer doses max soit <b>4,5 g IV q6h</b> <sup>3,4</sup></li> </ul>



# Pistes d'ajustements - Antibiotiques

Céphalosporines 1 <sup>ère</sup> gen	Recommandations	Données
<b>Céfadroxil</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<p><u>Aucune donnée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : Considérer doses maximales 1000 mg per os BID<sup>4</sup> (max : 2 g/jour)</li> </ul>
<b>Céfazoline</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<p><u>Données limitées</u></p> <p><b>Antibioprophylaxie</b> : doses supérieures aux doses usuelles semblent nécessaires<sup>2,6</sup></p> <p><b>Traitement</b> : considérer les doses maximales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : 1-1,5 g IV q8h (max 12 g/jour)</li> <li>• Doses jusqu'à 12 g/jour ont été administrées pour des infections sévères<sup>7</sup></li> <li>• Doses à considérer : <b>2 g IV q8h en perfusion prolongée</b> ou <b>1,5-2 g IV q6h en intermittent</b><sup>4</sup></li> </ul>
<b>Céphalexine</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<p><u>Aucune donnée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : Considérer doses maximales 500-1000 mg per os q6h<sup>4</sup> (max : 4 g/jour).</li> </ul>

# Pistes d'ajustements - Antibiotiques

Céphalosporines 2 <sup>ème</sup> gen	Recommandations	Données
<b>Céfaclor</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> • <b>Monographie</b> : 250-500 mg per os q8h ou 500 mg per os q12h <sup>4</sup>
<b>Céfoxitine</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> • <b>Monographie</b> : 1-2 g IV q6-8h (max : 12 g/jour) <sup>4</sup>
<b>Cefprozil</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> • <b>Monographie</b> : 500 mg per os BID <sup>4</sup>
<b>Cefuroxime</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> • <b>Monographie</b> : Per os : 500 mg per os BID; IV : 1,5 g IV q6-8h <sup>4</sup>

# Pistes d'ajustements - Antibiotiques

Céphalosporines 3-4 <sup>ème</sup> gen	Recommandations	Données
<b>Céfépime</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection <b>Perfusion prolongée à envisager</b>	<u>Données limitées</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : 1-2 g IV q8-12h.</li> <li>• Doses <b>2 g IV q8h probablement insuffisante chez les obèses</b> avec une infection sévère surtout si la couverture du <i>Pseudomonas</i> est désirée (CMI 16 mg/L). Considérer l'administration en <b>perfusion prolongée</b><sup>4,7</sup></li> </ul>
<b>Céfixime</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : 400 mg/jour<sup>4</sup></li> </ul>
<b>Ceftazidime</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection <b>Perfusion prolongée à envisager</b>	<u>Données limitées</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : 2 g IV q8h. Données jusqu'à 8-12 g/jour dans la population fibreuse kystique.</li> <li>• Doses <b>2 g IV q8h probablement insuffisante chez les obèses</b> avec une infection sévère surtout si la couverture du <i>Pseudomonas</i> est désirée (CMI 16 mg/L). Considérer l'administration en <b>perfusion prolongée</b><sup>4,7</sup></li> </ul>
<b>Ceftriaxone</b>	Doses usuelles ou maximales selon la sévérité de l'infection	<u>Aucune donnée</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monographie</b> : dose maximale 1-2 g IV q12-24h (max : 4g/jour)<sup>2,3,4</sup></li> </ul>

# Pistes d'ajustements - Antibiotiques

Carbapenemes	Recommandations	Données
<b>Ertapénem</b>	<b>Doses usuelles</b>	<p><b>Données contradictoires</b> : ajustement en obésité ne semble pas requis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Données jusqu'à <b>182 kg</b></li> <li>Donnée récente où la dose de <b>1 g IV q24h a atteint les CMI requises</b><sup>4</sup></li> <li>1 g probablement suffisant pour infections intra-abdominales compliquées ou les infections modérées à sévères du pied diabétique (IMC moyen 37 kg/m<sup>2</sup>).</li> <li><b>SANFORD</b> : Doses supérieures <u>pourraient être nécessaires</u><sup>8</sup></li> </ul>
<b>Méropénem</b>	<p>Doses usuelles ou maximales selon sévérité</p> <p><b>Perfusion prolongée à envisager</b> et/ou suivi des concentrations sériques</p>	<p><b>Données contradictoires</b> : ajustement en obésité ne semble pas requis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients avec infections sévères, considérer la <b>perfusion prolongée 1g IV q8h (perfusée sur 4h)</b> si la Clcr &gt; 100 ml/min.<sup>4</sup></li> <li>Doses jusqu'à 2g IV q8h possibles si perfusion non disponible.<sup>7</sup></li> <li><b>SANFORD</b> : doses usuelles.<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Imipenem/cilastatine</b>	Doses usuelles ou maximales selon sévérité	<p><b>Aucune donnée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuster selon la fonction rénale car risque convulsion avec dose de 1g IV q6h<sup>4</sup></li> <li><b>SANFORD</b> : doses usuelles.<sup>8</sup></li> </ul>



# Pistes d'ajustements - Antibiotiques

Aminosides	Recommandations	Données
Amikacine Gentamycine Tobramycine	Ajustement à partir d'un IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ajuster selon <b>dosages plasmatiques</b>.<sup>2,4</sup></li><li>• Intervalle selon la fonction rénale.<sup>2</sup></li><li>• PK bien documentée (11 études chez l'humain).</li><li>• Le poids de dosage entre <b>20 et 58%</b> selon études.<sup>9</sup></li><li>• SANDFORD : dosage en mg/kg avec <b>poids dosage</b> calculé avec facteur de correction de <b>40%</b>.<sup>8</sup></li></ul>

# Pistes d'ajustements - Antibiotiques


Glycopeptide	Recommandations	Données
Vancomycine	Ajustement à partir d'un IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (poids de dosage) <sup>4,7</sup>	Recommandations ASHP/IDSA: <sup>10</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <u>Dose de charge</u> : 20 à 25 mg/kg <b>poids réel</b> ad max 3 g</li><li>▪ <u>Dose de maintien</u> : <b>max 4,5 g/jour</b>. Prévoir dose de maintien avec des logiciels de calcul.</li></ul>

# Pistes d'ajustements - Antibiotiques

- ▶ Exemple d'ordonnance standardisée pour la prescription initiale de Vancomycine

**ORDONNANCE MÉDICAMENT INITIALE - VANCOMYCINE INJECTABLE**

Poids contrôlé : \_\_\_\_\_ kg    Taille : \_\_\_\_\_ cm    Allergies : \_\_\_\_\_  
Intolérances : \_\_\_\_\_

Pour plus d'informations sur les doses, la fréquence d'administration et le suivi pharmacocinétique, consulter le guide d'utilisation de la Vancomycine injectable à l'IUCPQ-UL. 

*Ordonnance non applicable aux usagers sous thérapie de remplacement rénal, consulter le guide.*

**1) Dose de charge x 1 dose**  Non requise

Recommandée pour les usagers gravement malades. Peut être considérée pour tout usager selon le jugement clinique pour réduire le délai d'efficacité.

Poids (kg)	Dose (mg)	Poids (kg)	Dose (mg)	Poids (kg)	Dose (mg)
<input type="checkbox"/> 35 - 39,9	750	<input type="checkbox"/> 60 - 69,9	1500	<input type="checkbox"/> 90 - 99,9	2250
<input type="checkbox"/> 40 - 49,9	1000	<input type="checkbox"/> 70 - 79,9	1750	<input type="checkbox"/> 100 - 129,9	2500
<input type="checkbox"/> 50 - 59,9	1250	<input type="checkbox"/> 80 - 89,9	2000	<input type="checkbox"/> 130 et plus	3000

Autre : \_\_\_\_\_

**2) Traitement d'entretien (dose et fréquence d'administration)**

Pour mieux estimer la dose d'entretien et la fréquence d'administration, l'utilisation d'un outil de calcul est recommandée (vancopk.com), particulièrement pour les usagers avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

DFGe = \_\_\_\_\_ mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Poids (kg)	Dose (mg)
<input type="checkbox"/> 35 - 39,9	500
<input type="checkbox"/> 40 - 59,9	750
<input type="checkbox"/> 60 - 79,9	1000
<input type="checkbox"/> 80 - 99,9	1250
<input type="checkbox"/> 100 et plus	1500

Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Fréquence d'administration
<input type="checkbox"/> plus de 90	q 8 h
<input type="checkbox"/> 50 - 90	q 12 h
<input type="checkbox"/> 15 - 49	q 24 h
<input type="checkbox"/> moins de 15	dose unique puis selon dosage

Autre : \_\_\_\_\_

**3) Prélèvements**

Creux immédiat avant \_\_\_\_\_ \*dose (incluant la dose de charge s'il y a lieu)

Pic 90 minutes après la \_\_\_\_\_ \*dose (incluant la dose de charge s'il y a lieu)

Urée / créatinine \_\_\_\_\_



▶ Merci pour votre attention

▶ Questions?



# Références

- ▶ **1.** Smit, C.S., De Hoogd, S., Bruggeman, R.J.M et al. (2018), Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameter, *Expert opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14:3, 275-285.
- ▶ **2.** Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG). How should antibiotics be dosed in obesity? Scottish Medicines Consortium [En ligne]. 6 novembre 2013 [mis à jour 1er mars 2017; cite le 27 septembre 2017]. 21 pages. Disponible : [https://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/Hospital\\_prescribing](https://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/Hospital_prescribing)
- ▶ **3.** Addie K, Bell A, Gall M, Naysmith M, Timmins A et al. Drug Dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients 1st edition. UKCPA [En ligne]. Septembre 2013 [cité le 28 septembre 2017]. 48 pages. Disponible : <http://ukclinicalpharmacy.org/groups/critical-care/>
- ▶ **4.** Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy*. 2017 Nov;37(11):1415-1431
- ▶ **5.** Chung EK, Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Shea KM, Kays MB. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin and Tazobactam Administered by Prolonged Infusion in Obese and Nonobese Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 55(80) : 899-908.

# Références

- ▶ **6.** Moine P, Mueller SW, Schoen J, Rothchild KB, Fish DN. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of a Weight-Based Dosing Regimen of Cefoxitin for Perioperative Surgical Prophylaxis in Obese and Morbidly Obese Patients. *American Society for Microbiology: Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016; 60(10): 5885-5893.
- ▶ **7.** Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2012; 25(6) : 634-649.
- ▶ **8.** Gilbert DV et coll. Obesity dosing adjustments. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2017. 47<sup>th</sup> edition. [En ligne] (Application électronique Sandford - dernière mise à jour le 19 août 2020). Consulté le 22 octobre 2020.
- ▶ **9.** Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidity obese adults and comprehensive literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014; 39(6) : 584-608.
- ▶ **10.** Rybak MJ, Le J, Lodise TP et coll. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 05 19;77(11):835-64.