



## MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

Préparé au sein de l'Université de Caen Normandie

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie**

**Antibiothérapie et obésité : quelles adaptations posologiques ?**

Présenté par **Albane CHEREL**

**Soutenu publiquement le 2 octobre 2018 devant le jury composé de**

M. Jean-Christophe GIARD	PU / Faculté des Sciences Pharmaceutiques	Président du jury
Mr Guillaume SAINT-LORANT	Docteur en Pharmacie / PH / MAST/CHU Caen	Examineur
Mme Sylvie DARGERÉ	Docteur en Médecine / PH / CHU Caen	Examineur
Mme. Marie-Astrid PIQUET	PU / PH / CHU Caen	Examineur
Mme Alexandra MUZARD	Docteur en Pharmacie / PH / CHU Caen	Examineur

**Mémoire dirigé par Guillaume SAINT-LORANT**



**LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS**  
**Année Universitaire 2017 / 2018**

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

**Assesseurs**

Professeur Frédéric FABIS  
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

**Directrice administrative et Directrice administrative adjointe**  
Madame Sarah CHEMTOB  
Madame Alexandra HOUARD

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BOULOUARD Michel</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b>	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b>	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b>	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b>	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b>	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b>	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GAUDUCHON Pascal</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
<b>GIARD Jean-Christophe</b>	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b>	Pharmacie galénique
<b>RAULT Sylvain</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
<b>ROCHAIS Christophe</b>	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b>	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b>	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b>	Chimie médicinale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

<b>ANDRE Véronique – HDR</b>	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b>	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b>	Biologie cellulaire et moléculaire,
Biochimie, Cancérologie	
<b>DHALLUIN Anne</b>	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b>	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b>	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b>	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier)	Biologie clinique



**LAPORTE-WOJCIK Catherine**

**LEBAILLY Pierre – HDR**

**LECHEVREL Mathilde – HDR**

**LEGER Marianne**

**LEPAILLEUR Alban – HDR**

**N'DIAYE Monique**

Biochimie clinique

**PAIZANIS Eleni**

**PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima**

**POTTIER Ivannah**

**PREVOST Virginie – HDR**

thérapeutique du patient

**QUINTIN Jérôme**

**RIOULT Jean-Philippe**

**SINCE Marc**

**VILLEDIEU Marie**

cancers

**PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**PRICOT Sophie**

**PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SAINT-LORANT Guillaume**

**SEGONZAC Alain**

**RICHARD Estelle**

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Chimie bio-inorganique

Santé publique

Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Modélisation moléculaire

Parasitologie, Mycologie médicale,

Physiologie, Pharmacologie

Chimie organique et thérapeutique

Chimie et toxicologie analytiques

Chimie analytique, Nutrition, Education

Pharmacognosie

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

Chimie analytique

Biologie et thérapies innovantes des

Anglais

Pharmacie clinique

Pharmacologie, Essais cliniques

Pharmacie officinale

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Jean-Christophe GIARD**, pour avoir accepté d'être le président de ce jury. Soyez assuré de mon respect et de ma plus profonde gratitude.

**A Madame le Professeur Marie-Astrid PIQUET**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Guillaume SAINT-LORANT**, pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre soutien et vos conseils précieux. Soyez assuré de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

**A Madame le Docteur Sylvie DARGERÉ**, pour m'avoir proposée ce sujet passionnant et m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre soutien et vos conseils précieux. Soyez assurée de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

**A Madame le Docteur Alexandra MUZARD**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Madame Caroline SAINT**, pour votre disponibilité et votre aide dans l'élaboration des questionnaires.

**A Monsieur le Docteur Rémi DE MIL**, pour votre disponibilité et vos conseils précieux dans l'exploitation statistique des résultats de ce travail.

**A Monsieur, Bertrand HISZ**, pour votre disponibilité et votre aide dans la mise en place des outils sur l'intranet.

**A toute l'équipe de la pharmacie du CHU de Caen**. Merci de m'avoir accompagnée durant tous ces stages.

**A la pharmacie du Centre François Baclesse**, pour son accueil et son encadrement, au cours de mon semestre.

**A la pharmacie du CH de Bayeux**, pour son accueil et son encadrement au cours de mon semestre.

**A la pharmacie de l'EPSM de Caen**, pour son accueil et son encadrement au cours de mon semestre.

**A l'équipe de médecine interne du CHU de Caen**, pour son accueil chaleureux au cours de mon semestre.



# Table des matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>PARTIE I : OBÉSITÉ ET ADAPTATIONS POSOLOGIQUES DES ANTIBIOTIQUES .....</b>	<b>5</b>
1. DÉFINITION .....	6
2. EPIDÉMIOLOGIE .....	7
2.1. Au niveau mondial.....	7
2.2. Au niveau européen .....	8
2.3. Au niveau français .....	8
3. L'OBÉSITÉ : UN FACTEUR DE RISQUE D'INFECTIONS .....	10
3.1. Généralités .....	10
3.2. Complications infectieuses .....	13
3.2.1. Types d'infections associées à l'obésité .....	13
3.2.1.1. Infections nosocomiales.....	13
3.2.1.2. Autres types d'infections .....	14
3.2.2. Facteurs entrant en jeu dans la survenue, l'évolution et le traitement des infections chez le patient obèse.....	14
3.2.2.1. Comorbidités.....	14
3.2.2.2. Les facteurs « mécaniques » .....	15
3.2.2.3. L'altération du système immunitaire .....	15
3.2.2.4. Les facteurs chirurgicaux.....	19
3.2.2.5. Des posologies en anti-infectieux inadéquates .....	19
4. CONSÉQUENCES PHARMACOCINÉTIQUES INDUITES PAR L'OBÉSITÉ .....	20
4.1. Influence de l'obésité sur la phase d'absorption.....	20
4.2. Influence de l'obésité sur la phase de distribution.....	20
4.2.1. Modifications de la composition corporelle .....	21
4.2.2. Modifications hémodynamiques.....	22
4.2.3. Modifications des protéines plasmatiques .....	22
4.3. Influence de l'obésité sur la phase d'élimination .....	23
4.3.1. Modifications de la clairance hépatique .....	23
4.3.2. Modifications de la clairance rénale .....	24

5.	ADAPTATION POSOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS CHEZ LE SUJET OBÈSE : GÉNÉRALITÉS	24
5.1.	Quel indicateur corporel, pour l'adaptation des posologies ?	24
5.1.1.	Le Poids Corporel Total ou Poids Réel	24
5.1.2.	L'Indice de Masse Corporelle	25
5.1.3.	La Surface Corporelle	25
5.1.4.	Le Poids Corporel Idéal	25
5.1.5.	La Masse Non Graisseuse	26
5.1.6.	Le Poids de Masse Maigre	26
5.1.7.	Le Poids Ajusté	27
5.1.8.	Le pourcentage du Poids Idéal	27
5.1.9.	Le Poids Normal Prédit	27
5.2.	Comment estimer la fonction rénale chez le patient obèse ?	28
5.3.	Règles de l'adaptation posologique	29
6.	ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LE PATIENT OBÈSE	29
6.1.	Notions de pharmacodynamie	29
6.2.	Influence du caractère hydrophile ou lipophile des antibiotiques sur l'adaptation posologique	31
6.3.	Adaptation posologique des antibiotiques : revue de la littérature	33
6.3.1.	Méthodologie de la recherche bibliographique	33
6.3.2.	Résultats de la recherche bibliographique	34
6.3.2.1.	Bêtalactamines	36
6.3.2.2.	Fluoroquinolones	45
6.3.2.3.	Aminosides	49
6.3.2.4.	Antibiotiques actifs dans les infections à bactéries à gram positif	51
6.3.2.5.	Autres molécules	62

**PARTIE 2 : PRESCRIPTIONS DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES SUJETS OBÈSES  
AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE CAEN.....115**

1.	CONTEXTE ET OBJECTIFS	116
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODE	117
2.1.	Etat des lieux de l'adaptation posologique des antibiotiques chez les sujets obèses au CHU de Caen	118
2.2.	Sensibilisation et information des prescripteurs et pharmaciens sur la mise en place d'outils d'aide à la prescription	118
2.2.1.	Communication institutionnelle	119
2.2.2.	Communication destinée aux services « pilotes » et au service pharmacie	120

2.3.	Evaluation de l'appropriation des outils .....	120
2.3.1.	Evaluation de l'impact d'une communication institutionnelle (à distance) sur le niveau d'appropriation des outils.....	121
2.3.2.	Evaluation de l'impact d'une communication interventionnelle sur le niveau d'appropriation des outils .....	122
2.3.3.	Comparaison de l'impact des 2 types de communication sur le niveau d'appropriation des outils .....	123
3.	RÉSULTATS .....	123
3.1.	Etat des lieux.....	123
3.1.1.	Analyse de la prescription des bêta-lactamines.....	126
3.1.1.1	Amoxicilline (+/- acide clavulanique) .....	126
3.1.1.2.	Pipéracilline (+/- tazobactam).....	129
3.1.1.3.	Ceftriaxone.....	129
3.1.1.4.	Céfazoline .....	132
3.1.1.5.	Céfotaxime.....	133
3.1.1.6.	Ceftazidime .....	133
3.1.1.7.	Céfépime.....	133
3.1.2.	Analyse de la prescription des aminosides .....	134
3.1.3.	Analyse de la prescription des glycopeptides .....	136
3.1.4.	Analyse de la prescription des fluoroquinolones .....	137
3.2.	Communications et évaluation de l'appropriation des outils.....	137
3.2.1.	Présentation des outils.....	137
3.2.2.	Au niveau institutionnel.....	139
3.2.3.	Au niveau des services pilotes .....	145
3.2.4.	Comparaison du niveau d'appropriation des outils entre services « pilotes » et services « institutionnels ».....	153
3.2.4.1.	Tous services confondus.....	153
3.2.4.2.	Comparaison par type de service .....	153
3.2.5.	Au niveau de la pharmacie.....	155
4.	DISCUSSION .....	157
4.1.	Etat des lieux.....	157
4.2.	Communication et évaluation de son impact sur l'appropriation des outils.....	160
4.2.1.	Les outils.....	160
4.2.2.	Evaluation de l'appropriation des outils .....	164
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>173</b>

**BIBLIOGRAPHIE.....175**  
**ANNEXES .....187**

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

**ABW ou AdjBW:** *Adjusted Body Weight*

**AEPEI :** Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse

**ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ASC :** Aire sous la Courbe

**ATB :** Antibiotique

**AUC:** *Area Under Curve*

**BMI:** Body Mass Index

**BSA :** Body Surface Area

**CAI :** Commission des Anti-Infectieux

**CAZ :** Ceftazidime

**CEF :** Céfépime

**CH :** Centre Hospitalier

**CHU :** Centre Hospitalo-Universitaire

**CG:** Cockroft et Gault

**CKD-EPI:** *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*

**CME :** Commission Médicale d'Etablissement

**CMI :** Concentration Minimale Inhibitrice

**CMI<sub>90</sub> :** Concentration Minimale Inhibant 90% des souches testées

**CL :** Clairance

**CL<sub>Cr</sub> :** Clairance de la Créatinine

**CL<sub>s</sub> :** Clairance Systémique

**C<sub>max</sub> :** Concentration maximale plasmatique

**C<sub>min</sub> :** Concentration minimale plasmatique

**COMEDIMS :** Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux stériles

**CRP :** Protéine C réactive

**DFG :** Débit de Filtration Glomérulaire

**DIM :** Département d'Information Médicale

**DWCF :** *Dosing Weight Correcting Factor*

**CPK :** Créatinine Phospho Kinase

**CYP :** Cytochrome

**DATU :** Département d'Accueil et de Traitement des Urgences

**DC :** Dose de Charge

**DM** : Dose de Maintenance

**Fc**: Facteur de correction

**FFM**: *Fat Free Mass*

**FDA**: *Food and Drug Administration*

**GFR**: Glomerular Filtration Rate

**HP**: *Helicobacter pylori*

**HTA**: Hypertension artérielle

**IBW**: *Ideal Body Weight*

**IMC** : Indice de Masse Coprorelle

**IBAPTM** : Infections Bactériennes Aigues de la Peau et des Tissus Mous

**IM** : Intramusculaire

**IRB** : Infection Respiratoire Basse

**ISO** : Infection du Site Opératoire

**IcPTM** : Infection compliquées de la Peau et des Tissus Mous

**IU**: Infection Urinaire

**IV**: Intraveineuse

**LBW**: *Lean Body Weight*

**MDRD**: *Modification of Diet in Renal Disease*

**MEM** : Méropénème

**MNG** : Masse Non Graisseuse

**NA** : Non Attribuable

**NAFLD** : Non-alcoholic Fatty Liver Disease

**NAFL** : Non Alcoholic Fatty Liver

**NASH** : Non Alcoholic Steatohepatitis

**NO** : Non Obèse

**O** : Obèse

**Om** : Obèse modéré

**OM** : Obèse Morbide

**OMéDIT** : Observatoire du Médicament, Des Dispositifs Médicaux et de l’Innovation  
Thérapeutique

**PA** : Poids ajusté

**PD** : Pharmacodynamie

**PI** : Poids idéal

**PK** : Pharmacocinétique

**PMM** : Poids de Masse Maigre

**PN** : Poids Normal  
**PNP** : Poids normal Prédit  
**PNWT**: *Predicted Normal Weight*  
**PO**: Protocole Original  
**PR** : Protocole Révisé  
**PréI** : Pré-Intervention  
**PostI**: Post-Intervention  
**PT**: Poids Total  
**PTA**: *Probability of Target Atainment*  
**PTZ** : Pipéracilline-Tazobactam  
**PUI** : Pharmacie à Usage Interne  
**RCP** : Résumé des caractéristiques du Produit  
**RGO**: Reflux Gastro-oesophagien  
**SACCPN**: *Scottish Adult Critical Care Pharmacists Network*  
**SAHOS** : Syndrome d'Apnée Hypopnée Obstructive du Sommeil  
**SAMU** : Service d'Aide Médicale urgente  
**SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline  
**SASM** : *Staphylococcus aureus* sensible à la Méthicilline  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**STP** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique  
**TBW**: *Total Body Weight*  
**TMP-SMX**: Thriméthoprime-Sulfaméthoxazole  
**T<sub>1/2</sub>** : Demi-vie d'élimination  
**UE** : Union Européenne  
**UKCPA**: *United Kingdom Clinical Pharmacy Association*  
**VAS** : Voies Aériennes Supérieures  
**V<sub>d</sub>** : Volume de distribution  
**VO** : Voie Orale  
**V<sub>ss</sub>** : Volume de distribution à l'équilibre (*Steady State*)  
**V<sub>1</sub>** : Volume de distribution du compartiment central  
**V<sub>2</sub>** : Volume de distribution du compartiment périphérique

## INTRODUCTION

En 2014, le nombre de sujets adultes en surpoids dans le monde était estimé à plus de 1,9 milliard et celui d'adultes obèses à 600 millions (1). En France, une enquête réalisée en 2012 sur un échantillon de population, a permis d'estimer sa prévalence à 15% (2).

Aujourd'hui, l'obésité est devenue un problème majeur de santé publique et à l'échelle mondiale, elle tue plus que l'insuffisance pondérale. Associée à un risque accru de comorbidités telles que les pathologies cardiovasculaires, endocriniennes, musculo-squelettiques, cancéreuses, l'obésité expose aussi le sujet à des infections sévères, post-opératoires et nosocomiales.

Sous-représentée dans les études cliniques, la population obèse est soumise à de nombreuses modifications physiologiques, elles-mêmes responsables de modifications pharmacocinétiques des différentes drogues utilisées.

L'obésité est associée à un risque augmenté d'échec des antibiothérapies probablement dû à des posologies inadaptées (3). Cependant, les données de la littérature et les recommandations sur les adaptations posologiques des antibiotiques chez le patient obèse sont limitées. Alors que l'utilisation de posologies « standard » peut exposer à un sous-dosage et favoriser l'émergence de bactéries résistantes l'utilisation du poids total comme poids de calcul de posologie peut exposer à un surdosage et donc à une toxicité de l'antibiotique.

Ainsi, l'objectif de la thèse est d'analyser la problématique de l'adaptation posologique des antibiotiques chez les sujets obèses.

Dans ce travail, seront abordées, en premier lieu, les généralités sur l'obésité, les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité, les généralités sur l'adaptation posologique des médicaments chez les obèses et seront particulièrement détaillées les données de la littérature sur l'adaptation posologique des antibiotiques en cas d'obésité.

Ensuite, l'objectif de la démarche était d'évaluer les pratiques de prescription des antibiotiques chez l'obèse au Centre Hospitalo Universitaire (CHU) de Caen. Enfin, seront présentés les outils mis en place pour accompagner la prescription des antibiotiques chez les obèses au CHU de Caen, le travail de communication visant à présenter les outils aux prescripteurs et pharmaciens, ainsi que l'évaluation de son impact sur l'utilisation des outils.

**PARTIE I : OBÉSITÉ ET ADAPTATIONS  
POSOLOGIQUES DES ANTIBIOTIQUES**

## 1. Définition

L'obésité se définit comme un excès de tissus adipeux par rapport aux normales définies, compte tenu de l'âge et du sexe, entraînant des conséquences délétères pour la santé tant au niveau somatique, psychologique et social (4).

L'indice de masse corporelle ou indice de Quetelet, rapport du poids sur le carré de la hauteur [IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) = Poids total (kg)/Taille<sup>2</sup> (m)] permet de diagnostiquer et de définir le degré d'obésité (1) (Tableau 1).

Cette définition de l'obésité par l'IMC a un intérêt en santé publique, pour définir les populations à risque et des stratégies préventives et thérapeutiques collectives mais elle comporte ses limites. En effet, sa valeur prédictive individuelle est faible.

D'autres éléments doivent être pris en compte, tels que l'âge de constitution de l'obésité et son ancienneté, la composition corporelle (masse maigre, masse grasse), la répartition du tissu adipeux, qui sont susceptibles de modifier la relation IMC-morbidité.

L'IMC peut être élevé comme chez les sportifs du fait d'une augmentation de la masse musculaire, sans augmentation de la masse grasse. Par ailleurs, la répartition du tissu adipeux est différente suivant le sexe. Il représente 10 à 15% du poids corporel de l'homme et 20 à 25% du poids de la femme (4).

**Tableau 1** Classification de l'état nutritionnel chez l'adulte en fonction de l'IMC, selon l'OMS (1)

Catégorie	IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )
Dénutrition	< 16,5
Maigreur	16,5 à < 18,5
Poids de référence	18,5 à < 25
Surpoids	25 à <30
Obésité classe I	30 à <35
Obésité classe II (sévère)	35 à <40
Obésité classe III (morbide)	$\geq 40$

La répartition du tissu adipeux influe sur les comorbidités liées à l'obésité.

Il existe 2 types d'obésité, l'obésité androïde de l'obésité gynoïde.

L'obésité androïde correspond, d'une part, à l'augmentation de tissus adipeux principalement au niveau abdominal. La mesure du périmètre abdominal permet d'objectiver ce type d'obésité. L'obésité abdominale est ainsi définie par un périmètre abdominal supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme (4)

L'obésité gynoïde est, d'autre part, définie par l'augmentation de tissus adipeux se situant principalement au niveau des fesses et des cuisses.

## 2. Epidémiologie

### 2.1. Au niveau mondial

L'obésité concerne la quasi-totalité de la population mondiale, aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement. Le nombre d'obèses a doublé depuis 1980. En 2014, l'OMS estimait le nombre de personnes âgées de 18 ans et plus, en surpoids, à plus de 1,9 milliards, soit 39% de la population mondiale. Sur ce total, 600 millions de cas étaient obèses, soit 13% de la population mondiale. En 2016, 41 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses (1).

Désormais, la plupart de la population mondiale vit dans des pays où le surpoids et l'obésité causent plus de décès que l'insuffisance pondérale.

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité chez les adolescents, entre 2003-2004 et 2013-2014, est restée stable, contrairement aux adultes où elle a augmenté. Les Etats-Unis sont l'un des pays les plus touchés par cette pandémie avec des taux de 39,8% chez les adultes et 18,5% chez les enfants (2-19 ans) entre 2015 et 2016 (5).

Des projections alarmantes indiquent que l'on pourrait atteindre, en 2030, 2,16 milliards de personnes en surpoids et 1,12 milliards de personnes obèses soit respectivement 38% et 20% de la population mondiale (6).

L'augmentation croissante de la population, le vieillissement de la population, l'urbanisation, la sédentarité et la modification des habitudes alimentaires contribuent à une augmentation plus rapide des cas de surpoids et d'obésité dans les pays en voie de développement tels que la Chine.

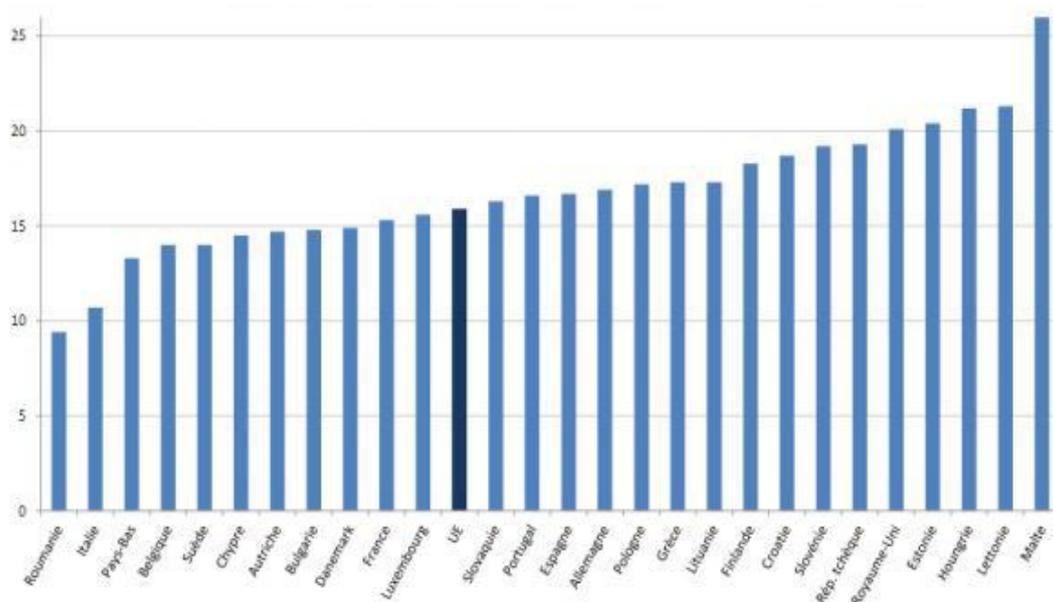
## 2.2. Au niveau européen

Dans l'Union Européenne (UE), en 2014, 51,6% des adultes étaient considérés comme étant en surcharge pondérale dont 35,7% de pré-obèses et 15,9% d'obèses. Cela représentait près d'une personne sur 6 (7).

Le taux d'obésité le plus bas, en 2014, était en Roumanie (9,4%). A l'opposé, l'obésité touchait plus d'un adulte sur 4 à Malte (26%). La France se situait dans une position intermédiaire avec un taux de 15,3% (Figure 1) (7).

Dans, l'UE, il n'y a pas de différences entre le niveau d'obésité des hommes et celui des femmes mais il existe des écarts importants dans certains Etats membres de l'UE (7).

Contrairement au sexe, l'âge influe clairement sur le taux d'obésité. En effet, le taux d'obèses augmente avec l'âge. Dans l'UE, les jeunes adultes obèses représentent 5,7% tandis que les personnes âgées obèses représentent 22,1% (7) .



**Figure 1** Taux d'obésité chez les personnes d'au moins 18 ans dans les Etats membres de l'UE en 2014 (7)

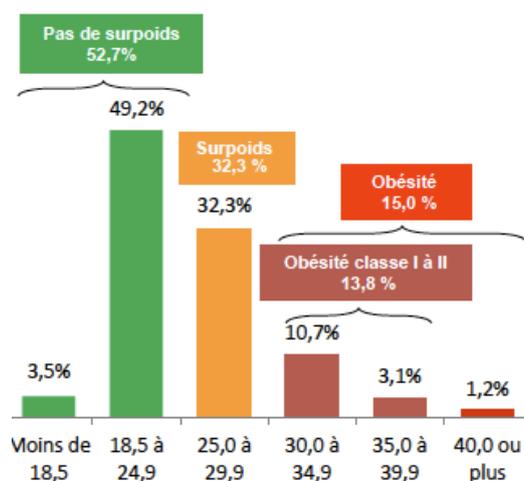
## 2.3. Au niveau français

La dernière enquête épidémiologique ObEpi-Roche 2012, rapporte que 32,3% des français adultes (18 ans et plus) sont en surpoids et 15% présentent une obésité, en 2012. Le poids moyen de la population française a augmenté, en moyenne, de 3,6 kg en 15 ans (2).

En France, la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes (15,7%) que chez les hommes (14,3%), en 2012.

L'IMC moyen est passé de 24,3 +/- 4,1 kg/m<sup>2</sup> en 1997 à 25 +/- 4,9 kg/m<sup>2</sup> en 2012 soit une augmentation moyenne de 1,1 kg/m<sup>2</sup> depuis 1997 (2).

Les obésités de classe I à II représentaient 13,8% de la population et l'obésité de classe III, 1,2% de la population française en 2012 (Figure 2) (2).



**Figure 2** Répartition de la population française en fonction du niveau d'IMC (2)

Comme à l'échelle de l'UE, la prévalence de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge (Figure 3) (2).

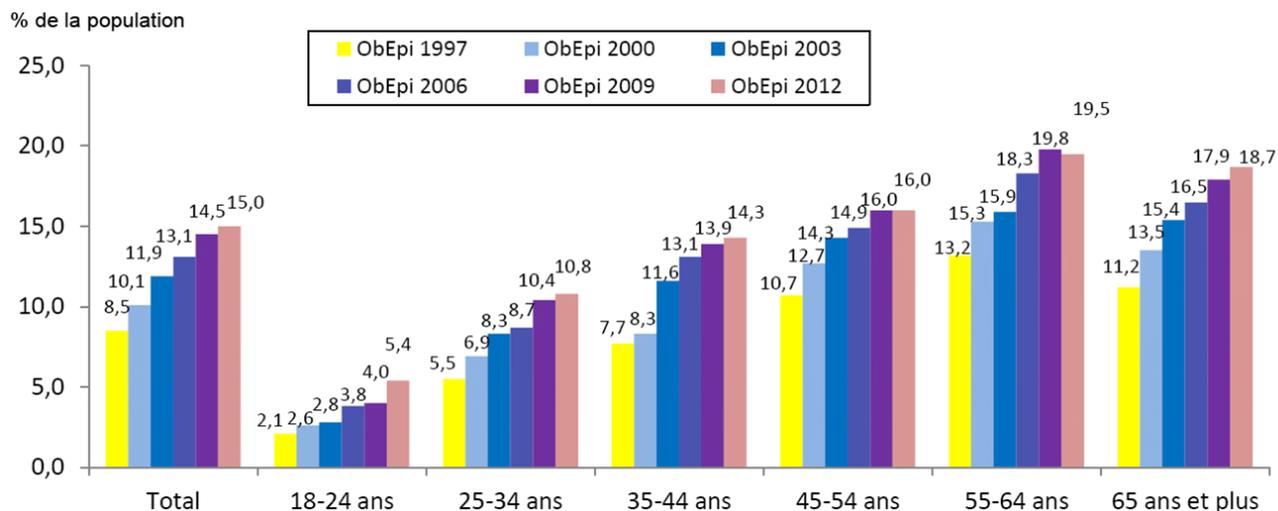


Figure 3 Evolution de la prévalence de l'obésité, en France (2)

Outre l'âge et le sexe, d'autres facteurs influent sur la prévalence de l'obésité comme la catégorie socio-professionnelle, le niveau d'instruction, le niveau de revenus du foyer et la taille de l'agglomération.

Quelques signaux positifs sont cependant à souligner. En effet, l'augmentation de la prévalence de l'obésité se poursuit mais avec une tendance significative à la décélération car le taux d'obésité estimé en 2009 était de 14,5%, ce qui représente une augmentation de 1% (2).

### 3. L'obésité : un facteur de risque d'infections

#### 3.1. Généralités

L'obésité est un problème majeur de santé publique car elle est associée à un grand nombre de comorbidités augmentant le risque de mortalité. Le taux de mortalité augmente avec le degré d'obésité. Une obésité sévère est associée à une diminution de l'espérance de vie de 5 à 20 ans (8).

Les complications chroniques et aiguës sont nombreuses, à savoir :

- ✓ Cardiovasculaires : au niveau vasculaire, l'hypertension artérielle (HTA) est la pathologie la plus fréquemment associée à l'obésité. L'étude ObEpi-Roche 2012 a d'ailleurs mis en évidence une prévalence de l'HTA, en France de 34,7% chez les sujets obèses. De plus, elle montre qu'il y a 3,6 fois plus d'HTA traitées chez ces derniers que chez les sujets de poids normal (2). A noter que l'augmentation de la pression artérielle est plus marquée dans les obésités de type abdominal (9). D'autres pathologies cardiovasculaires sont également très fréquemment retrouvées chez les patients obèses, telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies, les AVC, les troubles du rythme, les morts subites et les thromboses veineuses pouvant être à l'origine d'embolies pulmonaires (9) .
  
- ✓ Métaboliques : d'après l'étude ObEpi-Roche 2012, en France, 43,1% des diabétiques de type 2 sont obèses (2). En outre, au niveau mondial, 90% des cas de diabète de type 2 sont attribuables au surpoids (8). Il existe une corrélation entre l'accumulation de graisse au niveau viscéral (tissu adipeux intra-abdominal) et la survenue d'une résistance à l'insuline. Ensuite, l'obésité est fréquemment associée à la survenue de dyslipidémies. Selon l'étude ObEpi-Roche 2012, 25% des adultes obèses sont traités pour une dyslipidémie, correspondant à 2,7 fois plus que les sujets de corpulence normale (2).
  
- ✓ Respiratoires : le principal trouble respiratoire associé à l'obésité est le syndrome d'apnée-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Il s'agit le plus souvent d'apnées obstructives, c'est-à-dire liées à une occlusion des voies aériennes supérieures (VAS) pendant le sommeil (9). Cette obstruction des VAS est due à un rétrécissement anatomique de la région pharyngée (10) . D'autres pathologies peuvent également être associées à l'obésité et notamment androïde, telles que les troubles ventilatoires restrictifs et obstructifs, l'asthme, le syndrome d'obésité-hypoventilation ou syndrome de Pickwick et l'hypertension artérielle pulmonaire (9).
  
- ✓ Gastro-intestinales : il existe une corrélation entre l'augmentation de l'IMC et la survenue de reflux gastro-œsophagien (RGO)(11). La survenue de RGO peut être reliée à l'augmentation de la pression abdominale entraînant une diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.

L'inflammation de la muqueuse œsophagienne induite par le RGO est ensuite susceptible de favoriser le risque de développement d'œsophagite érosive et d'œsophage de Barrett (stade précancéreux de l'adénocarcinome de l'œsophage). Au niveau de l'estomac, l'obésité augmente le risque d'apparition de gastrite érosive (11). Enfin, l'obésité va avoir un impact sur la survenue de pathologies au niveau du colon et de l'intestin grêle telles que les diverticuloses, les polypes adénomateux, les diarrhées et les maladies cœliaques (11).

- ✓ Hépatobiliaires : l'obésité peut être associée au développement de pathologies au niveau hépatique telle que la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*), caractérisée par une accumulation excessive de graisses au niveau hépatique, sous forme de triglycérides (12). Suivant la présence ou non de lésions inflammatoires hépatiques, se distinguent 2 sous-groupes de NAFLD. D'une part, la stéatose isolée (NAFL : *Non Alcoholic Fatty Liver*) et d'autre part la stéato-hépatite non alcoolique (NASH : *Non Alcoholic Steatohepatitis*) pour laquelle des lésions types ballonnement des hépatocytes et inflammation lobulaire sont retrouvées. Au niveau biliaire, la prévalence des lithiases est augmentée chez l'obèse (11).
- ✓ Rénales : l'obésité est un facteur de risque d'altération de la fonction rénale. Il existe un risque accru de survenue de protéinurie, d'insuffisance rénale chronique et de glomérulopathie. Par ailleurs, une corrélation positive a été montrée entre l'élévation de l'IMC et le risque de développer une insuffisance rénale terminale (13).
- ✓ Cancéreuses : l'excès de poids est associé de façon significative à un risque global accru de tumeurs malignes ainsi qu'à des localisations spécifiques telles que les cancers du côlon, de l'œsophage, du pancréas, du sein post-ménopausique, de l'endomètre, du foie, du rein, de la vésicule biliaire et leucémies (14). En 2012, dans le monde, 481000 des nouveaux cas de cancers chez l'adulte de plus de 30 ans ont été considérés comme attribuables à un IMC élevé en 2002. Cela représentait 3,6% des cas de cancers en 2012. Le nombre de cancers attribuables au surpoids était par ailleurs supérieur chez les femmes (5,4% chez la femme contre 1,9% chez l'homme) (14).

Les résultats de cette étude sont cependant à nuancer car il est difficile d'établir un lien causal précis entre l'augmentation de l'IMC et le risque de cancer du fait de nombreux autres confondants tels que les facteurs environnementaux (alimentation, tabagisme, traitements hormonaux...), comportementaux et génétiques.

- ✓ Ostéoarticulaires : chez les sujets obèses, la gonarthrose est la complication la plus fréquente. Sont également associées à l'obésité, la goutte, les lombalgies et les tendinopathies (15).

## 3.2. Complications infectieuses

### 3.2.1. Types d'infections associées à l'obésité

#### 3.2.1.1. Infections nosocomiales

L'obésité augmente le risque de survenue d'infections nosocomiales telles que les bactériémies, les infections post-chirurgicales, les pneumopathies et les infections à *Clostridium difficile* (16).

Plusieurs études mettent en avant la susceptibilité des patients obèses aux bactériémies nosocomiales. En effet, dans leur étude rétrospective cas-témoin, incluant un total de 1660 patients, Kaye et coll. ont montré que l'obésité était un facteur de risque indépendant de bactériémies nosocomiales chez les patients obèses âgés (17).

En outre, plusieurs études ont montré que l'obésité augmentait le risque de développer une bactériémie en unité de soins intensifs. D'une part, l'étude de Dossett et coll., publiée en 2009 et menée sur 2037 patients conclue ainsi que l'obésité est un facteur de risque indépendant d'infections sur cathéters et de bactériémie chez les patients en unité de soins intensifs (18). D'autre part, l'étude prospective, menée chez 1167 patients, de Bochicchio et coll., montre que l'obésité multiplie par plus de 2 le risque de développer une bactériémie, une infection urinaire, une infection respiratoire en unité de soins intensifs et d'être admis en unité de soins intensifs (19).

Ensuite, l'obésité augmente particulièrement le risque de survenue d'infections post-chirurgicales particulièrement après des chirurgies gastro-intestinales, orthopédiques, vasculaires, cardiaques et obstétriques (césariennes).

D'ailleurs, l'étude de cohorte prospective et multicentrique (206 hôpitaux anglais), menée par Thelwall et coll., entre 2007 et 2011, incluant 15 9720 patients, a conclu que l'obésité augmentait la probabilité de survenue d'une infection post-chirurgicale par rapport aux individus non obèses, avec des odds ratio de 1,1 à 4,4, selon le type de chirurgie (20).

Enfin, il existerait un lien entre l'obésité et la survenue d'infections à *Clostridium difficile*. L'étude rétrospective, cas-témoin de Bishara et coll., ayant inclu 148 patients avec une infection à *Clostridium difficile* et 148 patients sans infections à *Clostridium difficile* a ainsi montré que l'obésité était significativement associée à l'augmentation du risque de développer une infection à *Clostridium difficile* (21).

Ces études démontrent bien que l'obésité prédispose à des infections nosocomiales, mais aucune conclusion ne peut être tirée sur le lien entre l'obésité et l'évolution défavorable de ces infections (16).

#### 3.2.1.2. Autres types d'infections

L'obésité augmente le risque de développer des infections urinaires, de la peau et des tissus mous (y compris les cellulites) et des périodontites. Cependant, aucune étude n'a encore démontré que l'obésité pouvait avoir un rôle défavorable sur l'évolution de ces infections (22).

Par ailleurs, lors de la pandémie du virus H1N1 de 2009, il a été établi que l'obésité était associée à un mauvais pronostic de la maladie. En effet, les études ont montré que l'obésité était associée à une augmentation du nombre d'hospitalisations en unités de soins intensifs et à un taux de mortalité plus élevé, par rapport aux patients non obèses atteints de grippe A (22).

### 3.2.2. Facteurs entrant en jeu dans la survenue, l'évolution et le traitement des infections chez le patient obèse

#### 3.2.2.1. Comorbidités

Les nombreuses comorbidités présentent chez les patients obèses, telles que le diabète, l'athérosclérose ou les cancers vont affecter le processus de cicatrisation ainsi que la réponse du système immunitaire aux infections (16).

Par ailleurs, ces comorbidités vont contraindre les patients obèses à plus de séjours d'hospitalisation et donc à une augmentation du risque de survenue d'infections associées aux soins (16).

De plus, la durée de ces séjours pourra être allongée, du fait de procédures de diagnostic et de traitement modifiées. Par exemple, des équipements de diagnostic ne seront pas adéquates tels que le matériel d'imagerie (scanners).

#### *3.2.2.2. Les facteurs « mécaniques »*

Les infections broncho-pulmonaires chez les patients obèses vont être favorisées par plusieurs facteurs ou maladies présents chez ces patients : la diminution du volume de réserve expiratoire, l'hypoventilation, le syndrome d'apnée du sommeil ou encore la difficulté à l'expectoration (23).

Les infections de la peau et des tissus mous vont être la conséquence d'une hypoxie des tissus et de la stase veineuse (23).

#### *3.2.2.3. L'altération du système immunitaire*

Les anomalies du système immunitaire présentes chez la population obèse prédisposent cette dernière à un sur-risque infectieux.

Le tissu adipeux régule le système immunitaire par sa capacité à sécréter diverses substances pro et anti-inflammatoires, telles que des cytokines, des adipokines, des chemokines et des facteurs du complément.

Chez les sujets obèses, le tissu adipeux pathogène, va être à l'origine d'un déséquilibre entre les substances pro et anti-inflammatoires. En effet, il est observé chez les sujets obèses, une augmentation des substances pro-inflammatoires comme la leptine ou la résistine et une diminution des substances protectrices comme l'adiponectine (anti-inflammatoires). Il en résulte un état inflammatoire chronique qui va altérer à terme l'immunité innée et adaptative et donc la réponse aux infections (Figure 4) (23).

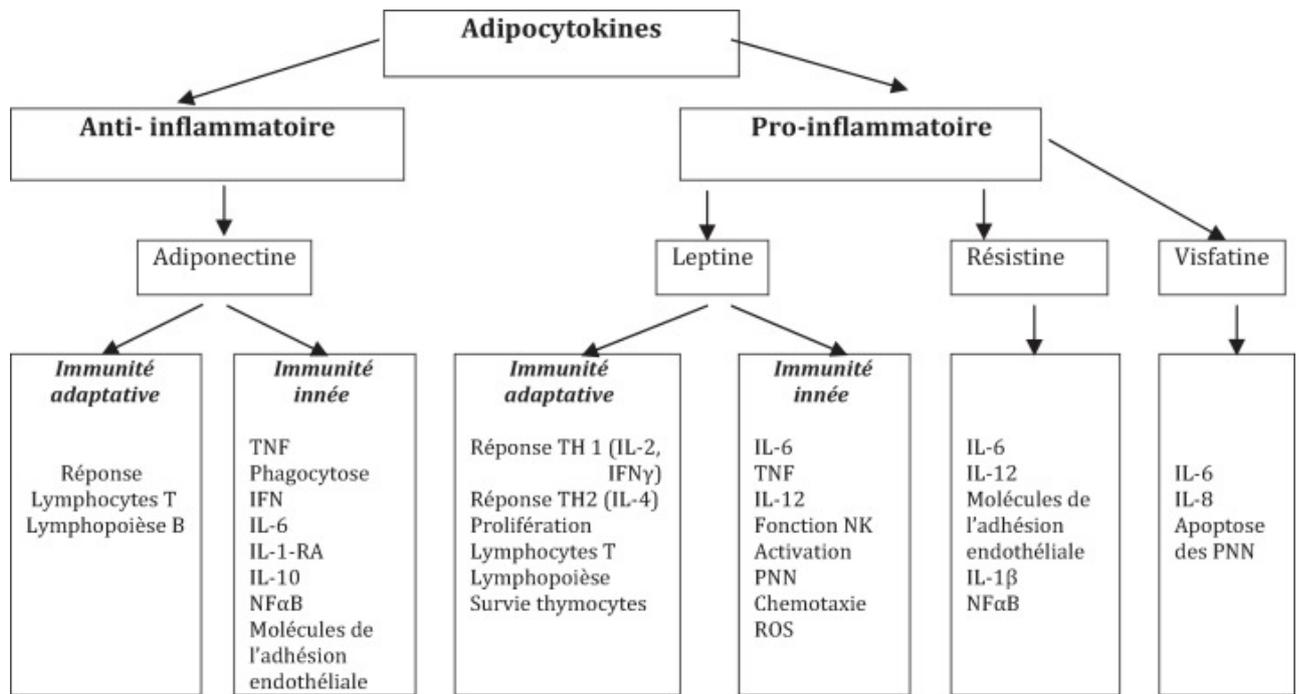


Figure 4 Balance pro- et anti-inflammatoire des adipocytokines (23)

La leptine permet de réguler l'appétit car elle permet la satiété. Par ailleurs, elle a une action sur l'immunité innée et adaptative et contribue donc à la réponse anti-infectieuse. Ses effets sont résumés au niveau de la Figure 5.

Paradoxalement, chez les patients obèses, les taux élevés de leptine dus à un phénomène de « résistance » (l'hypothalamus ne perçoit plus la sensation de satiété), vont diminuer la réponse aux infections par la diminution du nombre et de la fonctionnalité des cellules NK (23).

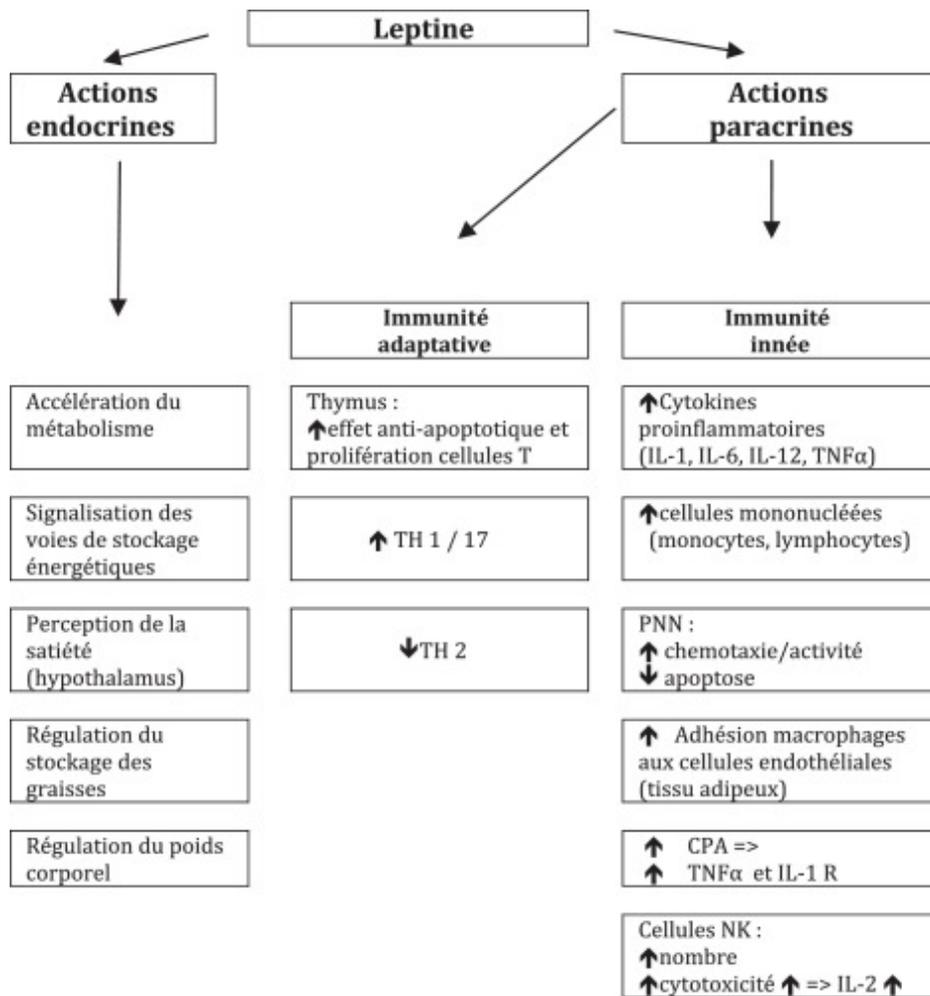


Figure 5 Fonctions endocrines et paracrines de la leptine (23)

Concernant l'adiponectine, les faibles taux présents chez les patients obèses vont conduire à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires type IL-6 et TNF-alpha ainsi qu'à une altération de la fonctionnalité des cellules NK, aboutissant au total, à une diminution de l'immunité innée et adaptative aux infections (23). Les actions de l'adiponectine sont résumées dans la Figure 6.

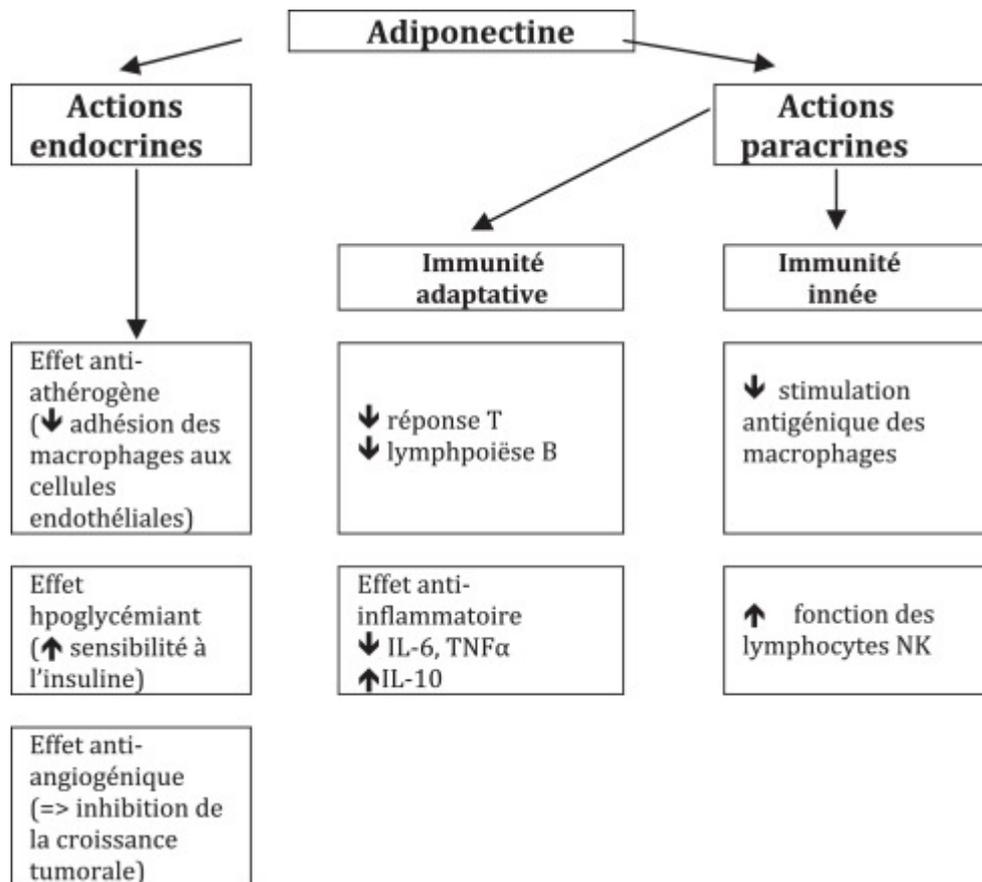


Figure 6 Actions endocrines et paracrines de l'adiponectine (23)

Enfin, le déséquilibre des taux de leptine et d'adiponectine va induire une modification du phénotype lymphocytaire avec : une prédominance des lymphocytes TH 1 sur les TH 2, une diminution des lymphocytes T mémoires, une diminution des lymphocytes T régulateurs, une diminution des lymphocytes CD8, une lymphopénie B et une diminution ainsi qu'une altération de la fonctionnalité des cellules NK (Figure 7) (23).

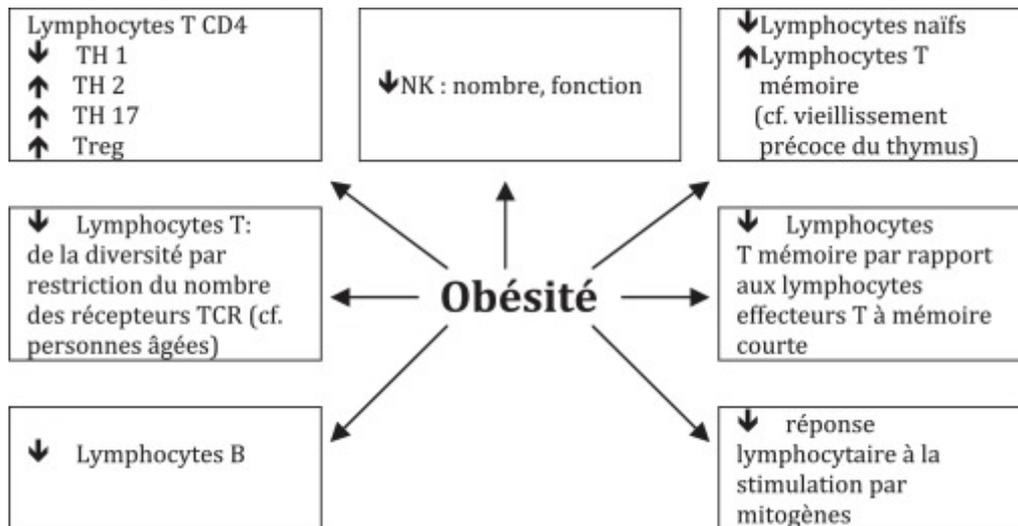


Figure 7 Modifications du phénotype lymphocytaire dans l'obésité (23)

#### 3.2.2.4. Les facteurs chirurgicaux

Il existe un sur-risque infectieux, lors des opérations chirurgicales chez les patients obèses, car ces-derniers vont nécessiter des interventions plus longues, les pertes de sang générées vont être accrues, la surface des plaies va être plus grande et la cicatrisation de ces dernières va être plus lente du fait des nombreuses comorbidités telles que le diabète (16, 23).

#### 3.2.2.5. Des posologies en anti-infectieux inadéquates

Dans l'étude transversale et multicentrique de Charani et coll., il a été rapporté qu'au cours des hospitalisations, les sujets obèses recevaient des antibiothérapies plus « complexes » que les patients de poids normal. Les antibiothérapies complexes étaient définies par plusieurs critères tels que l'utilisation d'antibiotiques de seconde ou troisième ligne ou l'allongement de la durée de traitement par rapport aux recommandations (24).

De multiples études indiquent que l'obésité affecte la pharmacocinétique des médicaments et notamment des anti-infectieux.

Compte tenu du sur-risque infectieux généré par l'obésité, il est primordial que les posologies des anti-infectieux en curatif et en antibioprophylaxie péri-opératoire soient adéquates chez les patients obèses.

Cependant, l'absence de consensus sur l'adaptation des posologies des anti-infectieux chez cette population augmente le risque de prescriptions inappropriées et donc d'échecs thérapeutiques voire de résistances bactériennes en cas de sous-dosages.

Les différentes études sur l'adaptation des posologies des antibiotiques, en situation curative, chez le patient obèse seront présentées dans la partie 6.

## 4. Conséquences pharmacocinétiques induites par l'obésité

L'obésité est associée à diverses modifications physiologiques susceptibles d'altérer les propriétés pharmacocinétiques des médicaments et notamment des antibiotiques.

Chez le patient obèse, les phases d'absorption, de distribution, d'élimination des médicaments sont altérées.

### 4.1. Influence de l'obésité sur la phase d'absorption

Tout d'abord, chez le sujet obèse, le processus de vidange gastrique est retardé. Ce retard serait associé aux régimes riches en graisses (25,26). De ce fait, pour certains médicaments, cette modification de la motilité gastrique pourra conduire à une diminution de leur absorption et de leur concentration plasmatique (27).

A l'inverse, pour les médicaments lipophiles, en cas de repas riches en graisses, le processus d'absorption sera augmenté (25,27).

Toutefois, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude pouvant conclure à une différence de biodisponibilité orale entre les sujets obèses et les individus de poids normal.

Ensuite, chez les sujets avec une obésité morbide, l'absorption des médicaments administrés par voie sous-cutanée est retardée ou incomplète (26).

Enfin, lors de l'administration de médicaments par voie intramusculaire chez les patients obèses, il existe un risque que l'administration soit en fait réalisée en sous-cutanée du fait de la présence de tissus adipeux (26,27).

### 4.2. Influence de l'obésité sur la phase de distribution

La distribution des antibiotiques peut être significativement modifiée chez le sujet obèse par rapport au sujet de poids normal.

Une fois absorbé, le médicament se distribue dans les différents tissus. C'est le volume de distribution ( $V_d$ ) qui permet de caractériser ce processus (27). Il correspond au volume théorique, dans lequel se dissout la quantité de substance active. Il se calcule en divisant la dose administrée de médicament par sa concentration plasmatique. Un  $V_d$  élevé signifie que la molécule possède une forte affinité pour les tissus et donc sa diffusion est importante (27). A l'inverse, un  $V_d$  faible montre que la molécule diffuse peu dans les tissus et est plutôt concentrée dans le plasma (27).

L'ampleur de la distribution d'un médicament dépend de ses caractéristiques intrinsèques : poids moléculaire et le degré d'ionisation de la molécule, sa capacité de liaison aux protéines, sa capacité à traverser les membranes biologiques et son caractère hydrophile ou lipophile (26).

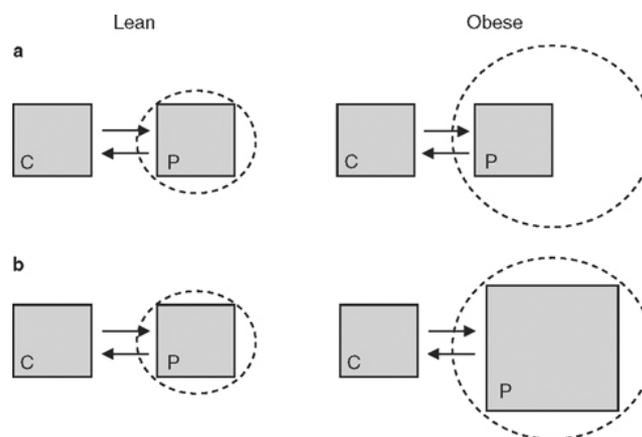
Chez le patient obèse, des modifications de la composition corporelle, des paramètres hémodynamiques et des taux des protéines vont altérer la phase de distribution des médicaments.

#### 4.2.1. Modifications de la composition corporelle

Chez le sujet obèse, de par l'augmentation de la masse grasse et de la masse maigre (représentant 20 à 40% de l'excès de masse corporelle totale), le volume de distribution des médicaments, et notamment des antibiotiques devrait être augmenté (28,29). On pourrait donc s'attendre à des concentrations plasmatiques inférieures chez les patients obèses (25).

L'augmentation de tissu adipeux est susceptible de modifier la distribution des médicaments.

En théorie, les médicaments hydrophiles ont une distribution dans le tissu adipeux limitée, le  $V_d$  normalisé au poids est inférieur à celui d'un individu non obèse. Les médicaments lipophiles ont une pénétration intracellulaire et tissulaire augmentée, le  $V_d$  normalisé au poids est similaire à celui des sujets non obèses (30) (Figure 8).



**Figure 8** Impact de l'obésité sur le volume de distribution sur la base d'un modèle à 2 compartiments (30)

(a) exemple d'une drogue qui n'est pas distribuée dans le tissu adipeux

(b) exemple d'une drogue qui se distribue largement dans le tissu adipeux

C= compartiment central

P= compartiment périphérique

Cercle en pointillé : tissu adipeux

Certaines études montrent néanmoins, que la distribution n'est pas toujours corrélée au degré de lipophilie des médicaments (30). En effet, tous les composés lipophiles ne présentent pas des  $V_d$  supérieurs. D'autres facteurs que le coefficient de distribution tels que la capacité de liaison aux protéines, l'affinité de liaison au tissu adipeux, le flux sanguin du tissu adipeux, sont à prendre en compte. L'affinité de chaque médicament pour le tissu adipeux est unique (30).

Bien que les molécules hydrophiles ne diffusent pas dans le tissu adipeux, leur volume de distribution peut être augmenté en cas d'obésité car le tissu adipeux est composé de 30% d'eau (31).

Ainsi, selon cette théorie, chez le patient obèse, le  $V_d$  devrait être faiblement augmenté pour les molécules hydrophiles et fortement augmenté pour les molécules lipophiles.

#### 4.2.2. Modifications hémodynamiques

Le volume et la vitesse de distribution d'un médicament dépendent du flux tissulaire.

Chez le patient obèse, le débit cardiaque et le volume sanguin sont augmentés mais le flux sanguin par gramme de tissus adipeux est inférieur à celui d'un sujet de poids normal, ce qui pourrait limiter la diffusion tissulaire de certains médicaments lipophiles (32).

La masse grasse ne reçoit que 5% du débit sanguin total, comparé à 22% pour les tissus maigres et 73% pour les viscères (32).

#### 4.2.3. Modifications des protéines plasmatiques

Enfin, chez le patient obèse, la modification de la liaison des molécules aux protéines plasmatiques pourrait également entrer en jeu dans la modification de leur volume de distribution.

Les trois protéines principales de liaison, sont l'albumine, l'alpha-1-glycoprotéine et les lipoprotéines. La plupart des molécules se lient à l'albumine et il apparaît que les taux sériques d'albumine ne sont pas modifiés chez l'obèse (26). En revanche, bien que les études soient contradictoires certaines montrent que les taux d'alpha-1-glycoprotéines pourraient être augmentés et ainsi être responsables d'une augmentation de la fixation des molécules basiques et donc d'une diminution de leur  $V_d$  (28,32). Ce phénomène pourrait être contrebalancé par l'augmentation des lipoprotéines, triglycérides, cholestérol et acides gras libres qui se lient aux protéines sériques telles que l'albumine, induisant une compétition de liaison avec les médicaments et donc une augmentation de la fraction libre avec ainsi une augmentation du  $V_d$  (32).

### 4.3. Influence de l'obésité sur la phase d'élimination

Les voies d'élimination d'une molécule sont la voie rénale et la voie biliaire.

La voie rénale concerne les molécules hydrosolubles et la voie biliaire concerne les molécules liposolubles.

#### 4.3.1. Modifications de la clairance hépatique

L'obésité s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque, du volume sanguin et du débit splanchnique. Par ailleurs elle peut être à l'origine de modifications histologiques hépatiques comme la stéatose (infiltration adipeuse), la fibrose et la cirrhose susceptibles d'altérer l'activité métabolique (27). En effet, quelques études suggèrent que l'obésité serait à l'origine d'une modification du métabolisme hépatique par l'altération de l'activité des enzymes de phase I et II.

Les enzymes de phase I sont des étapes d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse des médicaments qui conduisent à la formation de métabolites composés de groupes fonctionnels hydroxyles, amines ou carboxyles.

Les CYP450 sont des mono-oxygénases qui catalysent les réactions d'oxydation de la phase I. Plusieurs études suggèrent que l'obésité altérerait l'activité de ces enzymes. Ainsi, on note une augmentation de l'activité du CYP2E1 (26,33). Bien que les résultats soient controversés, l'activité du CYP3A4 aurait tendance à être diminuée chez le sujet obèse (26,33).

Par ailleurs, les activités des CYP1A2, 2C9, 2C19 et 2D6 auraient tendance à être augmentées chez les obèses (33).

Les xanthines oxydases sont également des enzymes de phase I. Chez le patient obèse, on note une augmentation de l'activité de ces dernières (33).

Les réactions de phase II sont des étapes de conjugaison qui permettent la fixation d'un groupement polaire sur une molécule hydrophobe. Chez le patient obèse, l'activité de ces enzymes est modifiée. En effet, les activités des UDP-glucuronyltransférases et des N-acétyltransférases sont augmentées (33).

### 4.3.2. Modifications de la clairance rénale

L'obésité génère également des modifications de la clairance rénale. Il a été démontré que les obèses avaient une clairance rénale plus élevée que celle des sujets de poids normaux (26). Le débit de filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire sont augmentés (33). La cause exacte de cette élévation de clairance reste encore inconnue mais elle pourrait être liée d'une part à l'augmentation du nombre ou de la taille des néphrons entraînant une hyperfiltration glomérulaire et d'autre part à l'augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque à l'origine d'une augmentation du débit sanguin rénal (34). Les formules couramment utilisées pour estimer la clairance de la créatinine ( $CL_{Cr}$ ) ne peuvent pas prédire de façon précise l'augmentation de la clairance rénale observée chez les obèses (27,34). De plus, le débit de filtration glomérulaire (DFG) n'augmente pas de façon linéaire avec le poids (28). Toutefois, il ne faut pas oublier que les nombreuses comorbidités présentes chez cette population peuvent à l'inverse diminuer la clairance rénale (26).

## 5. Adaptation posologique des médicaments chez le sujet obèse : généralités

### 5.1. Quel indicateur corporel, pour l'adaptation des posologies ?

Il existe différents indicateurs corporels, tels que le poids total, l'indice de masse corporelle, la surface corporelle, le poids idéal, le poids de masse maigre, la masse sans gras, le poids ajusté, le pourcentage du poids idéal et le poids normal prédit. Afin d'ajuster au mieux les posologies des médicaments, ces indicateurs du poids doivent rendre compte des variabilités individuelles liées au poids. Ils sont ainsi utilisés dans les études pharmacocinétiques afin d'évaluer leur corrélation avec la clairance et le volume de distribution des molécules.

#### 5.1.1. Le Poids Corporel Total ou Poids Réel

Les méthodes conventionnelles d'adaptation des posologies en dose/kg se basent le plus souvent sur le Poids Total (PT) ou *Total Body Weight* (TBW).

Chez le patient obèse, la prise en compte du seul poids total pour le calcul des posologies en dose/kg peut conduire à un surdosage. En effet, comme vu précédemment, la composition corporelle est modifiée en cas d'obésité. L'excès de poids ne se distribue pas dans les mêmes proportions entre le tissu adipeux et la masse maigre et les paramètres pharmacocinétiques n'augmentent donc pas de façon linéaire avec le poids (35).

### 5.1.2. L'Indice de Masse Corporelle

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou *Body Mass Index* (BMI), encore appelé indice de Quetelet correspond au poids (kg) divisé par la taille (cm) au carré. Comme précédemment indiqué, l'IMC permet de définir et classer les obésités. Il était par ailleurs, utilisé pour décrire la relation avec l'incidence des maladies coronaires chez les hommes (35). A noter que l'IMC n'a pas été dérivé pour la femme et ainsi il ne permet pas d'être une valeur prédictive de morbidité chez cette dernière (35).

Cet indice comporte une limite. En effet, il augmente avec le poids, mais il ne permet pas de différencier le tissu adipeux de la masse musculaire. De ce fait, il ne peut pas être utilisé comme base pour l'ajustement des posologies (30,35).

### 5.1.3. La Surface Corporelle

La Surface Corporelle (SC) ou *Body Surface Area* (BSA) est basée sur le poids et la taille. Elle ne prend pas en compte le sexe.

La première formule de SC qui a été développée est la formule de Dubois et Dubois (1916) (35). Elle s'exprime comme suit :

$$\text{Surface Corporelle (m}^2\text{)} = \text{PT}^{0,425} \times \text{taille (cm)}^{0,725} \times 0,007184 \quad (35)$$

Par la suite, a été développée la formule simplifiée de Mosteller (1987) qui est légèrement moins précise (35). Elle s'exprime de la façon suivante :

$$\text{Surface Corporelle (m}^2\text{)} = \sqrt{[(\text{PT}) \times (\text{taille [cm]}) / 3600]} \quad (35)$$

La SC est largement utilisée en pratique clinique pour le calcul de la dose des agents anticancéreux (30).

Mis à part son utilité dans le calcul des doses d'aciclovir en pédiatrie, elle n'a pas d'application dans le calcul des doses des anti-infectieux. Aucune étude n'a démontré quelle pouvait prédire les concentrations plasmatiques des anti-infectieux (34).

### 5.1.4. Le Poids Corporel Idéal

Le concept de Poids Idéal (PI) ou *Ideal Body Weight* (IBW) a été initialement développé en 1942 pour les hommes et en 1943 pour les femmes, à partir des données collectées par une compagnie d'assurance américaine (30,35). Il permet d'établir un lien entre la morphologie et la mortalité (35).

La valeur du poids corporel idéal est une estimation du poids corrigé en fonction du sexe, de la taille et de l'ossature (35).

En 1974, Devine a proposé une estimation empirique du poids corporel idéal, qui est la plus rencontrée dans la littérature (35). Elle s'exprime comme suit :

$$\text{Chez l'homme, PI (kg)} = 45,4 + 0,89 (\text{taille (cm)} - 152,4) \quad (30)$$

$$\text{Chez la femme, PI (kg)} = 49,9 + 0,89 (\text{taille (cm)} - 152,4) \quad (30)$$

Son utilisation pour la détermination des posologies des médicaments n'est pas appropriée car il implique que tous les patients du même sexe et de même taille aient la même dose (30).

#### 5.1.5. La Masse Non Graisseuse

La masse non graisseuse (MNG) ou *Fat Free Mass* (FFM), est constituée des muscles, du squelette, des organes et du fluide extracellulaire (36).

Elle peut être mesurée directement par des méthodes physiques comme l'impédance (BIA : Bioelectrical impedance analysis) ou estimée à partir de l'équation suivante (27) :

$$\text{Pour les hommes, MNG (kg)} = (\text{PT} \times 0,285) + [12,1 \times \text{taille (m)}^2] \quad (27)$$

$$\text{Pour les femmes, MNG (kg)} = (\text{PT} \times 0,287) + [9,74 \times \text{taille (m)}^2] \quad (27)$$

#### 5.1.6. Le Poids de Masse Maigre

Le Poids de Masse Maigre (PMM) ou *Lean Body Weight* (LBW) est un indicateur de poids proche de la masse non graisseuse. Il intègre en plus les lipides des membranes cellulaires, le système nerveux central et la moelle osseuse (36). Cependant, comme cette fraction lipidique supplémentaire ne représente que 3% du poids total chez la femme et 5% chez l'homme, la masse non graisseuse et le poids de masse grasse sont donc deux mesures interchangeables (36).

Plusieurs formules existent mais c'est la formule de Janmahasatian qu'il convient d'utiliser chez le patient obèse car elle s'applique pour une large gamme de poids (30).

Elle s'exprime comme suit :

$$\text{Pour les hommes, PMM (kg)} = (9270 \times \text{PT}) / [6680 + (216 \times \text{IMC})] \quad (30)$$

$$\text{Pour les femmes, PMM (kg)} = (9270 \times \text{PT}) / [8780 + (244 \times \text{IMC})] \quad (30)$$

### 5.1.7. Le Poids Ajusté

Le Poids Ajusté (PA) ou *Adjusted Body Weight* (ABW ou AdjBW) a été le premier indicateur de poids développé pour les études pharmacocinétiques (35). C'est un compromis entre le poids total et le poids idéal. Il prend en compte la diffusion variable des molécules au sein de la masse superflue. En effet, est intégré dans la formule un facteur de correction (Fc) ou DWCF (*Dosing Weight correcting Factor*) qui va varier suivant la capacité de diffusion des molécules au sein de l'excès de masse (27,35). Il prend en compte le sexe, le poids total et la taille.

Il s'exprime de la façon suivante :

$$PA \text{ (kg)} = PI + Fc \times (PT - PI) \text{ (35)}$$

### 5.1.8. Le pourcentage du Poids Idéal

Le pourcentage du Poids Idéal (%PI ou %IBW), correspond au rapport du poids total (PT) sur le poids idéal (PI) ou au ratio de la différence entre le poids total et le poids idéal sur le poids idéal (35).

Tout comme l'IMC, il permet de définir l'obésité. En effet, un patient est obèse lorsque son %PI est supérieur à 120% ou bien lorsque l'excès de poids total par rapport au poids idéal est de plus de 20%. Ce paramètre n'est cependant plus utilisé pour définir l'obésité et a été remplacé par l'IMC (37) .

Il peut s'exprimer de deux façons :

$$\%PI : (PT/PI) \times 100 \text{ ou } [(PT - PI) / PI] \times 100 \text{ (35)}$$

### 5.1.9. Le Poids Normal Prédit

Le Poids Normal Prédit (PNP) ou *Predicted Normal Weight* (PNWT), représente le poids normal attendu d'un individu obèse comme la somme de sa masse maigre et de la masse grasse « normale » attendue (en excluant l'excès de masse grasse) (30,35).

Il a été développé spécifiquement pour les études pharmacocinétiques des médicaments (35).

Il est peu fiable pour les valeurs extrêmes de taille et de poids (30).

Il s'exprime comme suit :

$$\text{Pour les hommes, PNP (kg)} = 1,57 \times PT - 0,0183 \times IMC \times PT - 10,5 \text{ (30)}$$

$$\text{Pour les femmes, PNP (kg)} = 1,75 \times PT - 0,0242 \times IMC \times PT - 12,6 \text{ (30)}$$

## 5.2. Comment estimer la fonction rénale chez le patient obèse ?

En pratique courante, sont utilisées, pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire, les formules suivantes : le Cockcroft et Gault (CG), le MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) et le CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*).

Cependant, comme abordé dans le point 4.3.2, ces formules utilisées pour estimer la clairance de la créatinine ( $CL_{Cr}$ ) ne peuvent pas prédire de façon précise la clairance rénale chez les obèses. En effet, ces différentes équations peuvent surestimer ou sous-estimer le DFG chez les patients obèses (27).

La méthode la plus juste pour estimer la clairance de la créatinine ( $CL_{Cr}$ ) chez le patient obèse, est la méthode d'évaluation par le recueil des urines sur 24h (25,27). Son utilisation est cependant trop complexe en pratique clinique.

A ce jour, il n'existe pas de consensus pour l'évaluation de la fonction rénale chez les patients obèses car les études n'aboutissent pas toutes à la même conclusion.

Dans l'étude de Demirovic et coll., publiée en 2009, qui a comparé la mesure de la clairance de la créatinine par la méthode de recueil des urines de 24h, à l'utilisation : du MDRD, des équations de Corcoran-Salazar et de Cockcroft et Gault, chez 54 patients, il a été rapporté que le MDRD et l'utilisation du poids idéal (PI) dans la formule de Cockcroft et Gault sous estimaient la  $CL_{Cr}$  tandis que la formule de Corcoran-Salazar et l'utilisation du poids total ou du poids ajusté dans l'équation de Cockcroft et Gault surestimaient la  $CL_{Cr}$  (38). En revanche, ils concluent que l'utilisation du poids de masse maigre ou de la masse non grasseuse dans la formule de Cockcroft et Gault permet d'estimer plus précisément la  $CL_{Cr}$  (38).

Dans l'étude de Winter et coll., publiée en 2012, et ayant inclus 3678 patients, la conclusion est différente. En effet, il a été montré dans cette étude que l'utilisation du poids ajusté avec un facteur de correction de 0,4 dans la formule de Cockcroft et Gault était plus appropriée pour déterminer précisément la  $CL_{Cr}$  comparé au poids total, au poids de masse maigre, au poids idéal et au poids ajusté avec un facteur de correction de 0,3 (39).

### 5.3. Règles de l'adaptation posologique

Chez le patient obèse, le  $V_d$  permet de proposer une dose initiale de médicament.

La compréhension de la manière dont le  $V_d$  d'un médicament change chez l'individu obèse est donc cruciale.

Dans les études pharmacocinétiques, le  $V_d$  est souvent exprimé comme le  $V_d$  absolu (non corrigé au poids total) mais il peut être normalisé au poids ( $V_d/PT$  ou  $V_d/PI$ ).

La comparaison des estimations de  $V_d$  normalisés au poids, entre sujets obèses et non obèses permet de fournir des informations sur la manière dont un médicament se distribue au sein de l'excès de masse corporelle (30).

Ainsi, si l'estimation du rapport  $V_d/PT$  est similaire entre obèses et non-obèses le médicament se distribue fortement dans le tissu adipeux. Dans ce cas, la dose de charge doit donc se baser sur le poids total (30,40). A l'inverse, un rapport  $V_d/PT$  inférieur chez les individus obèses par rapport aux sujets non-obèses, associé à un  $V_d$  supérieur en valeur absolue par rapport aux sujets non-obèses, indique une distribution incomplète du médicament dans l'excès de poids corporel total au-delà du poids corporel idéal (30,40). Cela indique que les médicaments ne diffusent pas ou très peu dans le tissu gras. La dose de charge devra donc plutôt prendre en compte le poids idéal (en cas de non diffusion dans l'excès de masse grasse), le poids de masse maigre (en cas de non diffusion dans l'excès de masse grasse) ou le poids ajusté (en cas de faible diffusion dans l'excès de masse grasse) (30,40).

En ce qui concerne la détermination de la dose d'entretien, elle doit prendre en compte la clairance car elle est inversement corrélée à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Cette clairance est la somme de la clairance rénale et de la clairance hépatique.

## 6. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient obèse

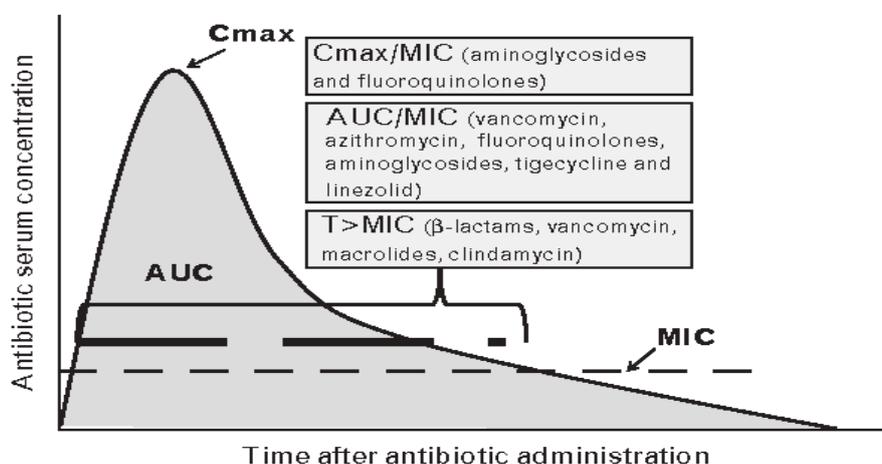
### 6.1. Notions de pharmacodynamie

En guise de préambule à cette partie, faisons un rappel sur certains concepts :

- ✓ La pharmacodynamie décrit les effets d'un principe actif produits sur l'organisme (29).

- ✓ La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible de souche bactérienne après un temps d'incubation de 18h à 37°C. Elle est spécifique à chaque antibiotique pour une souche bactérienne donnée. Elle permet de mesurer l'activité d'un antibiotique sur une bactérie (29).
- ✓ L'association PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamie) décrit la relation entre la dose et l'effet (29).

Les schémas d'adaptation posologique des antibiotiques sont étroitement liés à des paramètres PK/PD, tels que le pourcentage de temps pendant lequel les concentrations plasmatiques de l'antibiotiques se maintiennent au-dessus de la CMI ( $T > CMI$ ), le rapport de la concentration maximale plasmatique en antibiotique sur la concentration minimale inhibitrice ( $C_{max}/CMI$ ) et le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) ou Area Under Curve (AUC) sur la concentration minimale inhibitrice ( $ASC/CMI$ ) (Figure 9). Ces indices permettent de prédire l'activité in-vivo des antibiotiques (27).



**Figure 9** Les indices pharmacocinétiques et pharmacodynamiques décrivant

l'activité bactéricide des antibiotiques (25)

AUC = Area Under Curve (aire sous la courbe) ;  $C_{max}$  = concentration maximale ; MIC = Minimum Inhibitory Concentration (CMI = concentration minimale inhibitrice) ; T= temps

Il existe trois groupes différents d'antibiotiques selon leur mode d'action : les antibiotiques temps-dépendants, les antibiotiques concentration-dépendants et les antibiotiques aux propriétés mixtes.

- ✓ Les antibiotiques temps-dépendants (les antibiotiques de la famille des bêtalactamines, la vancomycine, les antibiotiques de la famille des macrolides et la clindamycine) ont leur efficacité corrélée au paramètre  $T > CMI$  (25). L'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration. Ce rapport peut être optimisé de plusieurs manières: par un accroissement de la dose ou de la fréquence d'administration, par un allongement de la durée de perfusion ou par une perfusion continue (27).
- ✓ Les antibiotiques concentration-dépendants (les antibiotiques de la famille des aminosides et fluoroquinolones) ont leur efficacité corrélée au rapport  $C_{max}/CMI$  (25). L'activité bactéricide augmente avec la concentration en antibiotique. Plus ce ratio est élevé et plus grandes sont les chances d'éradiquer la bactérie.
- ✓ Les antibiotiques ayant des propriétés mixtes (la vancomycine, l'azithromycine, les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones et des aminosides, la tigécycline et le linézolide) ont leur efficacité corrélée au rapport  $ASC/CMI$  (25). Ce rapport peut être optimisé par l'augmentation de la dose en antibiotique (27).

L'obésité est susceptible d'altérer ces différents paramètres PK/PD des antibiotiques par modification du  $V_d$  et de la clairance.

## 6.2. Influence du caractère hydrophile ou lipophile des antibiotiques sur l'adaptation posologique

Comme abordé précédemment dans le point 4.2.1, la diffusion des molécules au sein du tissu adipeux est en partie conditionnée par leur caractère hydrophile ou lipophile (Tableau 2).

Malgré le fait que les antibiotiques hydrophiles ne diffusent pas dans le tissu adipeux leur volume de distribution peut être augmenté en cas d'obésité car le tissu adipeux est composé d'environ 30% d'eau et les patients obèses ont tendance à avoir un poids maigre plus élevé que les sujets de poids normal (31).

En ce qui concerne les antibiotiques lipophiles, leur volume de distribution est généralement augmenté chez les sujets obèses, en raison de leur affinité pour le tissu adipeux. Toutefois, il existe des exceptions, car la diffusion des molécules lipophiles au sein du tissu adipeux dépend également d'autres facteurs (31).

En théorie, d'après ces considérations, l'adaptation de la posologie des antibiotiques hydrophiles devrait plutôt se baser sur le PI ou le PA alors que pour les antibiotiques lipophiles elle devrait plutôt prendre en compte le PT (41). Il sera cependant vu par la suite, que cette théorie n'est pas respectée pour toutes les classes d'antibiotiques et que l'adaptation posologique des antibiotiques chez le patient obèse est plus complexe.

Enfin, la fonction rénale sera à prendre en compte lors de l'adaptation posologique des antibiotiques hydrophiles du fait de leur élimination en majorité rénale. Quant aux antibiotiques lipophiles, c'est la fonction hépatique qui entrera en jeu dans l'adaptation posologique.

**Tableau 2** Classification des antibiotiques hydrophiles et lipophiles (42)

Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
Bêtalactamines	Fluoroquinolones
Aminosides	Macrolides
Glycopeptides	Tétracyclines
Polymixines	Oxazolidinones
Lipopeptides	

## 6.3. Adaptation posologique des antibiotiques : revue de la littérature

### 6.3.1. Méthodologie de la recherche bibliographique

Comme abordé précédemment, l'obésité est associée à un risque accru d'infections. Cette vulnérabilité rend l'optimisation posologique des antibiotiques chez cette population indispensable.

Néanmoins, les autorités de santé telles que l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ou la FDA (*Food and Drug Administration*) n'imposent pas aux firmes pharmaceutiques de conduire des études spécifiques chez cette population.

L'absence de données chez cette population est soulignée par les résultats de l'étude britannique de Boyd et coll. En effet, ces derniers ont analysé les résumés des caractéristiques des produits (RCP), à la recherche d'une éventuelle information sur une adaptation posologique chez les patients obèses, des 42 antibiotiques ayant un impact clinique majeur ou les plus fréquemment prescrits au Royaume-Uni. Leur travail a révélé que pour 83% (n = 35) de ces molécules, aucune information sur une adaptation posologique chez les obèses, ne figurait dans le RCP (43).

Devant l'absence de consensus émanant de sociétés savantes, une recherche bibliographique a été menée du 1<sup>er</sup> mars 2018 au 23 juillet 2018, à partir de la base de données Pubmed, sur 36 molécules.

Les mots clés utilisés étaient les termes anglais : « *obese* » ou « *obesity* » associés à chaque molécule (en anglais) ci-dessous :

- ✓ Bêtalactamines : amoxicillin, piperacillin, ticarcillin, cloxacillin, ceftriaxone, cefazoline, cefepime, cefotaxime, cefuroxime, ceftaroline, cefixime, ceftazidime, imipenem, meropenem, ertapenem.
- ✓ Oxazolidinones : linezolid, tedizolid
- ✓ Lipopeptides : daptomycin
- ✓ Glycopeptides : vancomycin, teicoplanin
- ✓ Fluoroquinolones : ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
- ✓ Aminosides : amikacin, gentamicin, tobramycin
- ✓ Macrolides : clarythromycin, spiramycin, azithromycin, roxithromycin
- ✓ Autres molécules : metronidazole, pristinamycin, thrimethoprim-sulfamethoxazole, rifampicin, clindamycin

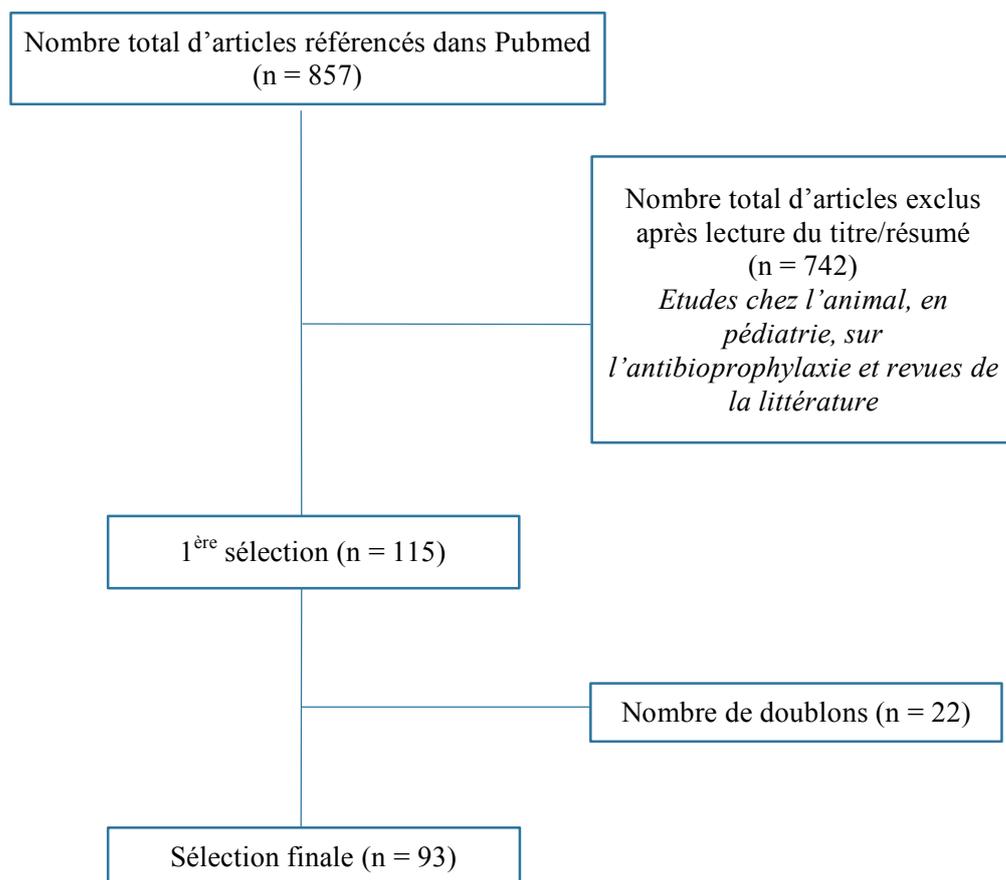
Les articles sélectionnés dans cette revue étaient les études incluant dans leur effectif des sujets obèses et apportant des informations sur : la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité clinique d'une posologie donnée, la tolérance clinique ou biologique d'un schéma posologique donné, une surveillance biologique ou pharmacologique à associer à l'administration d'un ATB chez cette population. Ont été incluses tous les types d'études sans exclusion basée sur la date de la publication, y compris les cas cliniques, malgré leur faible niveau de preuve. Ont été exclues, les études conduites : en pédiatrie, chez l'animal, sur l'antibioprophylaxie chirurgicale et les revues de la littérature.

Pour chaque article retenu, plusieurs éléments ont été recueillis dans un tableau récapitulatif, à savoir : la conception de l'étude (rétrospectif, prospectif, case report ou autre), le nombre de patients inclus dans l'étude, les paramètres de définition de l'obésité tels que l'IMC ou le % PI, les caractéristiques des sujets inclus (présence d'une pathologie infectieuse ou non, le poids moyen ou médian, l'IMC moyen ou médian, l'âge moyen ou médian), les posologies de l'antibiotique utilisé, les modifications pharmacocinétiques et ou pharmacodynamiques liées à l'obésité, les surveillances biologiques et/ou pharmacologique à associer à l'antibiotique administré, l'efficacité clinique du schéma posologique ainsi que les éléments de tolérance clinique et/ou biologique associés à l'antibiotique.

### 6.3.2. Résultats de la recherche bibliographique

La recherche bibliographique dans la base de données Pubmed a permis de sélectionner 93 articles.

Le diagramme des flux est représenté par la Figure 10.



**Figure 10** Diagramme des flux décrivant la sélection bibliographique

**Pour un certain nombre de molécules, telles que l'amoxicilline, la ticarcilline, la cloxacilline, la ceftriaxone, la céfazoline, le cefuroxime, le céfixime, l'imipénème, la téicoplanine, l'ofloxacin, la spiramycine, la roxithromycine, l'azithromycine et la pristinamycine, la recherche bibliographique n'a pas permis de recueillir des données, bien que certaines de ces molécules soient fréquemment utilisées en France.**

La revue de la littérature a permis d'obtenir des données pour 21 molécules.

Parmi les 93 articles sélectionnés, pour 13 d'entre eux, seul le résumé était disponible.

Dans les tableaux, répertoriant les caractéristiques générales des études sélectionnées, telles que la conception de l'étude ou les résultats PK/PD, les lignes de couleur bleu clair correspondent aux publications pour lesquelles, l'article n'est pas disponible en entier.

Dans la suite de ce paragraphe, les données relatives à l'adaptation posologique des antibiotiques chez les obèses, seront présentées en classant les antibiotiques par famille et/ou spectre d'action.

### 6.3.2.1. Bêtalactamines

#### ✓ Pénicillines

##### ▪ Pipéracilline (+/- tazobactam)

La pipéracilline est un antibiotique temps-dépendant. Son efficacité est donc corrélée au temps ( $fT$ ) pendant lequel la concentration sérique en pipéracilline non liée est maintenue au-dessus de la CMI ( $fT > CMI$ ). Un  $fT > CMI \geq 50\%$  de l'intervalle de dosage est nécessaire pour obtenir une activité maximale (44)

La posologie en pipéracilline-tazobactam, du résumé des caractéristiques du produit (RCP) est de 4 g/0,5g toutes les 8h à toutes les 6h (perfusion de 30 minutes).

La pipéracilline est une molécule hydrophile essentiellement éliminée au niveau rénal.

Six études menées chez des patients obèses infectés (hors réanimation) rapportent une altération de la pharmacocinétique de la pipéracilline et concluent sur la nécessité d'adapter les schémas posologiques chez ce type de patients. Néanmoins, les recommandations des auteurs sont parfois divergentes.

En effet, dans l'étude prospective de Cheatham et coll., les auteurs ont montré une augmentation du  $V_d$  et de la CL systémique ( $CL_s$ ) de la pipéracilline et du tazobactam chez les obèses par rapport aux sujets de poids normal. Lorsque que le  $V_d$  était normalisé au PT, la valeur était inférieure pour la pipéracilline et le tazobactam chez les sujets obèses par rapport au sujet sain laissant supposer une distribution partielle de la pipéracilline et du tazobactam dans l'excès de masse grasse (45). A partir de simulations de Monte Carlo, les auteurs rapportent que des doses en pipéracilline, supérieures ou égales à 4,5 g/8h administrées avec un temps de perfusion supérieur à 4h permettent d'atteindre les pathogènes avec des CMI  $\leq 16 \mu\text{g/L}$  avec une probabilité d'atteinte de la cible PK/PD (PTA : Probability of Target Atteintment) supérieure à 90%. Quant au tazobactam la PTA n'était que de 57% pour des posologies de 4,5 g/8h.

Dans le cadre de traitements empiriques, afin de s'assurer de l'obtention de concentrations adéquates en tazobactam pour l'inhibition des bêta-lactamases, Cheatham et coll. recommandent d'utiliser plutôt des doses de 6,75 g/8h (temps de perfusion  $> 4h$ ). Ce dosage n'est néanmoins pas disponible en France.

A l'inverse, dans leur étude rétrospective Chung et coll. recommandent l'utilisation de posologies de 4,5 g/8h administrées sur au moins 4h pour les traitements empiriques (46).

Dans l'étude prospective de Hites et coll. publiée en 2014, 31 patients obèses ont reçu de la piperacilline-tazobactam (PTZ) à la posologie de 4 g/6h. Il a été montré qu'une CL élevée (> 150 ml/min) était l'unique facteur de risque d'obtention de concentrations plasmatiques insuffisantes. Les auteurs concluent à une probable inefficacité des doses standard en PTZ chez les patients obèses, en particulier pour des infections à des germes moins sensibles du type *Pseudomonas aeruginosa* (44).

Un cas clinique publié en 2007 par Newman et coll. a analysé la pharmacocinétique de la PTZ chez un patient obèse morbide avec une cellulite récurrente. Les auteurs ont montré une diminution des concentrations moyennes à l'état d'équilibre, une augmentation du  $V_d$  et de la  $t_{1/2}$  chez ce patient par rapport aux paramètres pharmacocinétiques de la population générale. De plus ils rapportent que pour des CMI  $\geq 16$  mg/L avec des posologies 3,375 g/4h (dosage non disponible en France), le pourcentage de temps au-dessus de la CMI était insuffisant. Ils en déduisent que pour des germes avec des CMI  $\geq 16$  mg/L, les posologies doivent être adaptées et que des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer de nouveaux schémas posologiques (augmentation des doses ou de la fréquence, perfusion continue) chez les patients obèses avec des infections compliquées (47).

Un second cas clinique publié en 2012 par Deman et coll. a démontré, après administration d'une posologie de 4 g/0,5 g toutes les 6h sur 30 minutes de PTZ chez un patient obèse morbide, une altération modérée des paramètres pharmacocinétiques chez le patient par rapport aux sujets sains : augmentation du  $V_d$ , de la CL et de la  $t_{1/2}$  ; diminution de l'ASC. Les paramètres PK/PD étaient toutefois adaptés et l'évolution clinique a été positive. Ils considèrent qu'allonger la durée de perfusion permettrait de maximiser la cible PK/PD chez les patients obèses infectés avec des souches plus résistantes ou en cas d'immunosuppression. Ils soulignent également l'intérêt du STP dans ce type de situations (48).

Enfin, après administration de PTZ à la posologie de 3,375 g/6h, chez des patients de chirurgie avec une infection intra-abdominale compliquée, il a été rapporté une diminution mais non significative du taux de réponse à la PTZ chez des patients avec un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, par rapport à des patients avec un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette différence pourrait être liée au type d'infection ou au sexe. Ils concluent également sur le fait que des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si la perfusion continue ou les doses/fréquence d'administration doivent être augmentées dans le cas d'infections compliquées (49).

L'ensemble des résultats de ces études doit néanmoins être nuancé.

En effet, certaines des études n'incluaient qu'un faible nombre de patients (45). La plupart n'évaluaient pas l'impact des posologies sur l'efficacité clinique et la tolérance clinique/biologique pour une posologie supérieure au RCP (44-46). Enfin, seules les concentrations sériques étaient mesurées empêchant ainsi de connaître l'effet de l'obésité sur la pénétration tissulaire de la pipéracilline (associée ou non au tazobactam) (44,48).

Cinq études ont étudié la pharmacocinétique de la pipéracilline (+/- tazobactam) chez des patients obèses infectés de réanimation.

Une première étude rétrospective, menée par Hites et coll. et publiée en 2013, a comparé les concentrations sériques de PTZ entre des patients obèses et des patients non-obèses (50).

Les patients non-obèses ont reçu des posologies standard de 12 à 16 g/24h et les sujets obèses des schémas posologiques standard (doses de 12 à 16 g/24h) ou des doses calculées à partir du PA ( $F_c = 0,3$ ). Les auteurs n'ont pas rapporté de différences significatives des valeurs du  $V_d$ , de la CL, de la  $t_{1/2}$  et des concentrations sériques plasmatiques les 2 cohortes. En outre, pour différentes CMI, il n'a été montré aucune différence significative pour atteindre les cibles PK/PD entre les 2 cohortes. Les doses journalières pour atteindre les cibles PK/PD étaient similaires entre les 2 obèses et non-obèses. Pour les sujets obèses, les doses basées sur le PA fournissaient des posologies journalières plus élevées mais les concentrations sériques résultantes n'étaient que faiblement augmentées et il n'a été relevé aucun impact sur l'adéquation du traitement. Les auteurs en déduisent que le sepsis altère plus les paramètres pharmacocinétiques que l'obésité en elle-même et ils soulignent l'intérêt de l'utilisation du STP (suivi thérapeutique pharmacologique) dans l'attente des résultats d'études de plus grande ampleur. Le *design* rétrospectif de cette étude et le faible nombre de résultats de STP récolté pour la PTZ ( $n = 19$ ) constituent des limites de cette étude.

Dans l'étude prospective de Sturm et coll. incluant un faible nombre de patients ( $n = 9$ ), obèses morbides de réanimation chirurgicale, ayant reçu une posologie de 4 g/0,5 g toutes les 6h sur 30 minutes, les paramètres pharmacocinétiques étaient altérés ( $V_d$ , CL et  $t_{1/2}$ ) mais les simulations de Monte Carlo ont montré que tous les patients ont atteint les cibles PK/PD avec succès, pour des pathogènes avec CMI élevées (16 et 32 mg/L). Par ailleurs, ils n'ont montré aucune différence de PTA entre une perfusion de 4h et une administration sur 30 minutes. Ils en tirent la conclusion que des posologies de 4 g/0,5 g toutes les 6h, en PTZ, sont adéquates (51).

L'étude rétrospective d'Alobaid et coll., publiée en 2016, a montré qu'après administration de posologies moyennes de 12 g de pipéracilline, à des patients obèses et non-obèses, les concentrations minimales ( $C_{\min}$ ) médianes en pipéracilline étaient significativement abaissées chez les obèses par rapport aux non-obèses. L'obésité n'était pas associée à l'atteinte du paramètre  $100\% fT > CMI$  mais l'augmentation de l'âge et le sexe féminin affectaient les paramètres PK/PD (52).

Ensuite, une étude prospective menée par Jung et coll., a comparé la pharmacocinétique de la pipéracilline entre des patients obèses et des patients avec une obésité sévère en situation de sepsis ou de choc septique (53). La PTZ a été administrée à la posologie de 16 g/2 g en perfusion continue sur 24h. Les concentrations plasmatiques étaient similaires entre obèses et obèses sévères. Pour des germes avec des  $CMI \geq 64$  mg/L, les simulations de Monte Carlo ont montré que la PTA était inadéquate avec une posologie de 16 g/2 g sur 24h. En revanche, avec des doses de 20 g/24h en pipéracilline, 18% des obèses avaient des concentrations toxiques. Les auteurs mettent en avant l'utilité du STP pour les patients de réanimation car les concentrations plasmatiques sont imprévisibles.

Enfin, l'étude d'Alobaid et coll., publiée en 2017 a comparé la pharmacocinétique de la pipéracilline entre des patients non-obèses, obèses et obèses morbides (54). Les auteurs ont rapporté que l'IMC avait moins d'impact que la  $CL_{Cr}$  sur la PTA et que des  $CL_{Cr}$  élevées étaient fortement associées à une moins bonne PTA. Au niveau des schémas posologiques, ils concluent que pour les patients non-obèses et obèses avec une  $CL_{Cr}$  modérée à sévère la dose de 4 g/8h-6h est adéquate pour atteindre les germes avec des  $CMI \leq 8$  mg/L (*E. coli*). En ce qui concerne les patients non-obèses et obèses avec  $CL_{Cr}$  élevée ou avec des germes ayant des  $CMI \geq 16$  mg/L (*P. aeruginosa*) la dose de 4 g/4h est appropriée (soit 24 g/24h). Pour les patients non-obèses et obèses avec des germes ayant des  $CMI = 8$  mg/L, les auteurs recommandent d'allonger la durée de perfusion et de réduire la fréquence d'administration. Enfin, pour les patients avec des  $CMI = 16$  mg/L et une  $CL_{Cr}$  élevée ( $> 150$  ml/min), la posologie de 4 g/6h avec une durée de perfusion de 3h est d'après les auteurs, appropriée. Ils ajoutent que le suivi de la fonction rénale et le STP sont cruciaux pour optimiser les posologies.

Les résultats de ces 5 études menées chez des patients de réanimation sont à interpréter avec précaution. Tout-d'abord, certaines des études sont rétrospectives (50,52). Ensuite, les effectifs de patients inclus sont parfois très faibles (51). Enfin, les concentrations en tazobactam n'étaient pas étudiées et ces études ne fournissaient, pour la majorité, aucune information sur l'efficacité clinique d'une posologie donnée et la tolérance clinique/biologique des patients pour une posologie dépassant la posologie maximale du RCP.

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur la piperacilline-tazobactam est disponible dans le Tableau 3.

✓ Céphalosporines

Comme toutes les bêta-lactamines, les céphalosporines sont des médicaments hydrophiles avec une diffusion limitée dans le tissu adipeux. Leur efficacité pharmacodynamique est corrélée à l'atteinte du paramètre  $60-70\% fT > CMI$  (55).

▪ Ceftaroline

La posologie standard recommandée par le RCP est de 600 mg/12h (perfusion IV de 60 min).

Deux études rétrospectives ont étudié l'efficacité clinique de la ceftaroline, dans les infections de la peau et des tissus mous, chez des patients obèses. Ces 2 études concluent à une efficacité clinique satisfaisante de la ceftaroline chez les patients obèses (56,57).

Une troisième étude, prospective, de pharmacocinétique, menée chez 32 volontaires sains a montré une modification de la pharmacocinétique de la ceftaroline administrée à une dose unique de 600 mg. En effet, les  $V_d$  et la CL étaient augmentés tandis que la  $C_{max}$  moyenne et l' $ASC_{0-12h}$  étaient abaissées de 30% chez les patients obèses morbides par rapport aux non-obèses. Néanmoins, les résultats sur l'atteinte des cibles PK/PD, permettent de conclure que l'ajustement posologique de la ceftaroline sur le PT ne semble pas nécessaire sauf pour des cibles plus élevées (58).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur la ceftaroline est disponible dans le Tableau 4.

▪ Céfépime (CEF) / Ceftazidime (CAZ) :

Les posologies en céfépime, mentionnées dans le RCP varient de 1 g/12h, 2 g/12h à 2 g/8h, selon la gravité de l'infection, chez un patient avec une fonction rénale normale.

Pour le ceftazidime, la posologie minimale est de 1 g/ 8h et peut être portée à 2 g/8h.

Une première étude prospective menée chez des patients obèses morbides sains a montré une modification des paramètres pharmacocinétiques par rapport aux sujets de poids normal (élévation CL et  $V_d$ ) après administration d'une dose unique de 2 g.

Par ailleurs, les auteurs rapportent que l'intervalle de dosage pour maintenir une cible  $60\% f_t > CMI$  est de 10,12 h (temps incluant la durée de perfusion) les amenant ainsi à conclure sur une nécessité d'une posologie de 2 g/8h chez les obèses morbides avec des infections post-opératoires (59).

Ensuite, l'étude prospective de Hites et coll., publiée en 2014 et précédemment mentionnée dans la revue, a montré que chez les patients obèses, dans le cadre d'infections à des germes tel que *P.aeruginosa*, les posologies standard en céfépime ou ceftazidime sont probablement insuffisantes. Cette étude n'incluait qu'un faible nombre de patients sous céfépime ou ceftazidime (n = 11) et son *design* ne permettait pas d'évaluer l'impact d'une posologie adéquate sur l'efficacité clinique (44).

Enfin, une étude rétrospective, cas-témoin, menée chez des patients de réanimation et précédemment détaillée pour la PTZ, avec un faible nombre de prélèvements (n =12) de STP pour le céfépime ou le ceftazidime n'a pas montré de différences significatives au niveau des paramètres pharmacocinétiques entre obèses et non-obèses ( $V_d$ , CL et  $t_{1/2}$ ) et les doses journalières étaient similaires entre obèses et non-obèses pour atteindre les cibles PK/PD (50). En outre, chez les patients obèses, les posologies basées sur le PA ( $F_c = 0,3$ ) n'ont pas eu d'impact sur l'adéquation du traitement. Les auteurs ne recommandent pas d'adaptation posologique chez les sujets obèses de réanimation. Les auteurs soulignent malgré tout l'intérêt du STP chez cette population particulière. Comme pour la précédente étude, il est important de noter que l'étude n'a pas évalué l'impact d'une posologie adéquate sur l'évolution clinique et que les concentrations plasmatiques ne sont pas forcément le reflet des concentrations tissulaires.

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur le céfépime est disponible dans le Tableau 5.

- Céfotaxime :

Selon le RCP, la posologie moyenne est de 3 g/jour et elle peut être augmentée jusqu'à 12 g/jour. Dans le cadre de méningites, des doses de 200 à 300 mg/kg/jour doivent être utilisées. Il est par ailleurs, mentionné, qu'il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance, au-delà de 24 g/jour.

Une seule étude sur la pharmacocinétique du céfotaxime chez les patients obèses a été publiée en 1986 (Tableau 6).

Cette dernière, menée chez des sujets sains, a comparé la pharmacocinétique du céfotaxime, après administration d'une dose unique, entre des sujets obèses et des individus non-obèses (60). Les résultats ont montré des concentrations plasmatiques similaires entre les 2 groupes malgré une augmentation de 50% du  $V_d$  chez les obèses et une légère hausse de la CL chez ces derniers. Les auteurs concluent que des doses standard de 1-2 g/12-6h peuvent être utilisées chez les obèses. Il est toutefois important de préciser que les concentrations plasmatiques ne sont pas le reflet des concentrations tissulaires.

#### ✓ Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des antibiotiques temps-dépendants dont l'activité bactéricide est corrélée à l'atteinte de la cible  $40\% fT > CMI$  et l'activité bactériostatique à l'atteinte de la cible  $20\% fT > CMI$  (61).

Les publications disponibles portent sur le méropénème et l'ertapénème. A ce jour, il n'existe aucune donnée pour l'imipénème.

#### ▪ Méropénème

La posologie standard mentionnée dans le RCP varie de 500 mg/8h à 2 g/8h (perfusion IV de 15 à 30 minutes).

Les résultats de 4 études s'orientent vers une distribution incomplète du méropénème dans le tissu adipeux. Dans les études de Cheatham et coll. et Hites et coll. (2013), le  $V_d$  à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) ou le  $V_d$  normalisés au PT étaient inférieurs chez les sujets obèses morbides par rapport aux sujets non-obèses (50,62). Ensuite, dans l'étude de Chung et coll., quand le  $V_{ss}$ , le  $V_1$  et le  $V_2$  étaient normalisés au PT, les valeurs étaient inférieures chez les obèses morbides en comparaison avec les sujets non-obèses. A l'inverse, lorsque ces paramètres étaient normalisés au poids de masse maigre (PMM) ou au PI, les valeurs étaient similaires entre les sujets de poids normal, les sujets obèses et les sujets obèses morbides (63). Enfin, Wittau et coll. ont rapporté que la concentration, du méropénème dans le tissu sous-cutané était en moyenne 27,9% inférieure à celle du plasma et qu'il était donc primordial que des études complémentaires soient menées pour évaluer l'efficacité de la perfusion continue versus la perfusion intermittente dans les infections intra-abdominales et du tissu sous-cutané (64).

Plusieurs études n'ont objectivé aucune différence significative au niveau des paramètres pharmacocinétiques entre des sujets obèses et des sujets de poids normal (50,62,63).

Hites et coll. en concluent que, chez des patients obèses en réanimation, le sepsis altère plus les paramètres pharmacocinétiques et les concentrations sériques que l'obésité en elle-même (50). En revanche, dans la seconde étude d'Hites et coll. publiée en 2014, le  $V_d$ , la  $CL$  et la  $t_{1/2}$  étaient augmentés chez les obèses (hors réanimation) par rapport aux individus de poids normal (44). Dans l'étude d'Alobaid et coll., les concentrations en méropénème non lié n'étaient pas affectées par l'obésité (52).

La plupart des études montrent un faible impact de l'obésité sur l'atteinte des cibles pharmacodynamiques contrairement à la  $CL_{Cr}$ . Il apparaît également, que les doses standard en méropénème, chez les patients obèses, sont adéquates sauf dans le cas d'infections avec des germes ayant des CMI plus élevées.

Ainsi, dans leur étude publiée en 2014, Hites et coll. concluent que des  $CL_{Cr}$  élevées sont associées à des concentrations plasmatiques plus faibles et donc à un risque d'inefficacité thérapeutique en cas d'infections à des germes résistants, lorsque des doses standard sont utilisées chez les patients obèses (44). Dans une autre étude, Chung et coll rapportent que pour des cibles  $40\% fT > CMI$  et  $54\% fT > CMI$ , les doses standard conviennent mais pour une cible  $100\% fT > CMI$ , il est nécessaire d'augmenter les doses et d'allonger la durée de perfusion (63). Enfin, les résultats des simulations de Monte Carlo de l'étude de Kays et coll. ont montré que les doses standard de 500 mg à 1 g/8h permettaient de couvrir les bactéries sensibles les sujets obèses (65).

Par ailleurs, les résultats de trois études menées chez des patients en unité de soins intensifs ou en réanimation convergent également vers l'idée que des doses plus élevées ou un allongement de la durée de perfusion sont nécessaires afin d'éradiquer les bactéries avec des CMI élevées. En effet, Cheatham et coll., montrent que pour des germes avec des  $CMI \geq 4$  mg/L ou pour les infections respiratoires, des doses supérieures (2 g/8h ou 1 g/6h) avec un allongement de la durée de perfusion (3 h) peuvent être nécessaires (62). Dans une seconde étude, les auteurs ont rapporté que l'IMC avait peu d'effet sur l'atteinte des paramètres PK/PD, à la différence de l'augmentation de la  $CL_{Cr}$ . Ils concluent qu'il est judicieux d'utiliser des doses plus élevées ou allonger la durée de perfusion pour les patients avec des germes avec des CMI élevées et/ou des  $CL_{Cr}$  élevées (66). Enfin, à partir de l'étude de cas d'un patient avec un choc septique à *Pseudomonas aeruginosa* ( $CMI = 8$  mg/L), traité efficacement par 3 g/6h sur 3h, Taccone et coll. estiment que pour des souches multi-résistantes, les posologies doivent être majorées et associées au STP (67).

Les auteurs de 3 études menées en réanimation soulignent l'intérêt du STP pour optimiser les posologies (50,66,68).

Enfin, l'étude menée par Pai et coll. a montré que la  $CL_{Cr}$  était le mieux estimée par la formule de CG incluant le PA, chez les patients avec un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  et qu'elle permettait d'ajuster les doses afin d'obtenir une exposition adéquate à l'antibiotique même en cas de germes multi-résistants (69).

L'ensemble de ces études comportaient d'importantes limites. En effet, le niveau de preuve apporté par beaucoup d'études était faible du fait :

- De l'inclusion de petites cohortes de patients obèses (44,62,64-66)
- De la conception des études (rétrospectives/cas cliniques) (50,52,63,67-69)
- De l'inclusion de volontaires sains (64)

De plus, le *design* des études ne permettait pas d'évaluer l'impact d'une posologie sur l'évolution clinique des patients (44,50,52,62,63,66,69).

Enfin, seules les concentrations plasmatiques en méropénème étaient mesurées ne permettant pas ainsi d'évaluer sa pénétration au niveau des sites d'infection (62,63).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur le méropénème est disponible dans le Tableau 7.

#### ▪ Ertapénème

Selon le RCP, la posologie usuelle chez l'adulte est de 1 g/24h sur 30 minutes.

Les résultats de l'étude de Chen et coll. sont en faveur d'une faible pénétration de l'ertapénème dans le tissu adipeux (61). En effet, le volume de distribution du compartiment central ( $V_1$ ) était plus élevé chez les obèses et obèses morbides par rapport aux non-obèses et lorsqu'il était normalisé au PT, la valeur était inférieure chez les obèses et obèses morbides par rapport aux sujets de poids normal.

Concernant le choix de la posologie chez les sujets obèses, les résultats des études divergent.

En effet, dans l'étude de Chen et coll., les résultats montrent une altération de la pharmacocinétique chez les obèses (diminution de l' $ASC_{0-\infty}$ ) et les simulations de Monte Carlo suggèrent que la dose standard de 1 g/24h sur 30 minutes est probablement insuffisante pour des germes avec des CMI de 0,25 à 0,5  $\mu\text{g/L}$  (61).

Dans l'étude de Wittau et coll., publiée récemment, les auteurs concluent que dans le cadre de traitement d'infections intra-péritonéales, chez les sujets obèses morbides, la posologie à utiliser est de 500 mg/12h (sur 15 min) ou 1 g/24h (en perfusion continue) avec une dose de charge afin de couvrir les germes avec des CMI élevées (70).

En outre, un cas clinique suggère d'augmenter la posologie à 1,5 g/24h chez les patients « super-obèses » avec une fonction rénale normale tout en associant un STP (71).

Enfin, une étude clinique indique que la dose standard de 1 g/24h peut être suffisante dans le cadre d'infections intra-abdominales compliquées (49).

Certaines limites sont néanmoins à prendre en considération. Les études de Wittau et coll. et Chen et coll. n'étaient menées que chez de petits effectifs de patients obèses sains et l'étude clinique de Zakrison et coll. était une analyse post-hoc.

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur l'ertapénème est disponible dans le Tableau 8.

#### 6.3.2.2. *Fluoroquinolones*

Les fluoroquinolones (FQ) ont leur efficacité corrélée aux ratios  $ASC_{0-24}/CMI$  et  $C_{max}/CMI$ .

Leur caractère lipophile incite à penser que leur  $V_d$  est augmenté en cas d'obésité (42).

Les données sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des FQ chez les patients obèses sont limitées.

- Ciprofloxacin

Pour rappel, la posologie standard en ciprofloxacin, chez un patient avec une fonction rénale normale, mentionnée dans le RCP varie de 250 mg/12h à 750 mg/12h pour l'administration per os et de 400 mg/12h à 400 mg/8h pour la voie intraveineuse.

La première étude publiée est celle d'Allard et coll. en 1993. Elle avait pour but de comparer la pharmacocinétique de la ciprofloxacin et de ses métabolites entre des sujets obèses et des sujets de poids normal. Les sujets ont reçu une dose de 400 mg IV. Il a été rapporté que la CL totale et le  $V_{ss}$  (Volume de distribution à l'équilibre) étaient significativement augmentés chez les obèses par rapport aux non-obèses. Quand le  $V_{ss}$  était normalisé au PT, la valeur était inférieure chez les obèses par rapport au non obèses indiquant ainsi une distribution partielle dans le tissu adipeux. Par ailleurs, il a été noté une diminution significative de la  $C_{max}$  et de l'ASC chez les obèses, comparé aux sujets témoins mais sans changement de la  $t_{1/2}$ . Les auteurs recommandent de se baser sur le poids ajusté pour le calcul de la posologie ( $F_c = 0,45$ ) sans expliquer le choix du facteur de correction (72). Seules les concentrations plasmatiques ont été mesurées alors qu'elles ne peuvent pas prédire de façon adéquate les concentrations tissulaires.

Une autre étude a consisté à comparer la distribution de la ciprofloxacine dans les liquides interstitiels entre des sujets obèses et des sujets maigres. Après un bolus de 2,85 mg/kg (PT), la  $C_{\max}$  et la concentration résiduelle (à 6h) plasmatiques étaient significativement plus élevés chez les obèses. En revanche, dans le liquide interstitiel, ces 2 paramètres étaient inchangés.

Le rapport  $ASC_{\text{tissue}}/ASC_{\text{plasma}}$ , permettant de juger de la pénétration tissulaire, était significativement abaissé chez les obèses laissant indiquer une distribution de la ciprofloxacine dans l'espace interstitiel altérée. Les auteurs concluent ainsi qu'il est nécessaire de se baser sur le PT pour ajuster les posologies afin d'atteindre les mêmes concentrations tissulaires que chez le sujet maigre tout en étant prudent quant au risque de survenue d'effets indésirables. Aucune donnée sur la tolérance au traitement n'ont été rapportées (73). Ces 2 études étaient menées chez des sujets volontaires sains et une seule dose de ciprofloxacine a été administrée.

Enfin, 2 cas cliniques ont fait l'objet d'une publication en 1994. Le cas rapporté par Caldwell et Nilsen est celui d'un patient de 250 kg traité pour une cellulite avec une posologie de ciprofloxacine basée sur le poids ajusté ( $F_c = 0,45$ ) soit 800 mg/12h en IV. Les auteurs ont noté que la valeur de  $C_{\max}$  était dans la zone thérapeutique, qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté et que l'évolution clinique a été positive. Les auteurs concluent que ce cas donne une estimation de la dose initiale en ciprofloxacine mais que des recherches complémentaires sont nécessaires pour établir des recommandations plus fiables (74). Le second cas est celui d'Utrup et coll., il concerne un patient obèse morbide de réanimation, sous hémodiafiltration avec une ostéomyélite à *Enterobacter aerogenes*. Il a été traité par ciprofloxacine 800 mg/12h en IV (dose de 4,3 mg/kg basée sur le PT). Les cibles pharmacodynamiques visées ont été atteintes. Les auteurs en déduisent que des posologies standard de 400 mg ou 800 mg/jour sont insuffisantes chez des patients obèses de réanimation sous hémodiafiltration avec des bactéries dont les CMI sont supérieures à 0,5 µg/ml pour atteindre les cibles pharmacodynamiques. Aucune données sur la tolérance au traitement par le patient n'ont été mentionnées par les auteurs (75).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur la ciprofloxacine est disponible dans le le Tableau 9.

### ✓ Lévofoxacine

Selon le RCP, la posologie standard s'échelonne de 250 mg/jour à 500 mg/12h pour la voie orale et de 500 mg/jour à 500 mg/12h pour la voie intraveineuse.

Une première étude, prospective, non randomisée, menée par Cook et coll. et publiée en 2011 a évalué l'efficacité de l'obésité sévère et l'effet de l'association obésité-infection sur la pharmacocinétique de la lévofoxacine chez des sujets avec une fonction rénale normale après une administration d'une unique dose de 750 mg IV de lévofoxacine.

Il a été montré que les valeurs de  $C_{max}$  et de  $V_d$  étaient similaires entre les obèses hospitalisés, les obèses en ambulatoire et les sujets de poids normal. En revanche, les valeurs de CL et d'ASC étaient variables. Les auteurs ont relevé que les patients obèses avec une fonction rénale normale et en l'absence d'affection aigüe, élimineraient plus rapidement la lévofoxacine que les sujets de poids normal ( $t_{1/2}$  plus courte). Ils concluent que des recherches complémentaires sont nécessaires pour identifier les patients obèses ayant besoin de doses plus élevées (CL augmentée ou germes avec CMI plus élevées) (76).

Il est toutefois important de pondérer ces résultats car le nombre de patients obèses en ambulatoire inclus était faible ( $n = 3$ ), la population obèse hospitalisée était hétérogène laissant supposer des variabilités pharmacocinétiques entre patients (les patients avec un sepsis avaient probablement une pharmacocinétique différente de ceux sans sepsis), la description de la pharmacocinétique ne s'est faite que sur une seule dose de lévofoxacine 750 mg IV et aucunes données sur l'évolution clinique des patients n'ont été relevées.

Parallèlement, l'analyse d'un cas de patient obèse morbide ayant reçu une posologie de 750 mg/12h (4 mg/kg/12h) a montré que les valeurs de  $C_{max}$  et de CL étaient similaires à celles de patients non obèses ayant reçu une dose de 750 mg/24h mais la valeur de l'ASC était doublée. Les auteurs suggèrent ainsi qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'administrer des posologies doubles chez les patients avec une obésité morbide mais qu'il pourrait être cependant adéquat d'administrer une dose de charge afin d'atteindre rapidement l'état d'équilibre (demi-vie allongée) (77).

Enfin, l'étude rétrospective de Pai et coll., sur 68 patients, visant à caractériser la pharmacocinétique de la lévofoxacine chez des patients avec une obésité morbide et à évaluer l'influence de différents indicateurs de poids et de la fonction rénale sur la CL de la lévofoxacine et sur l'ASC a montré que la clairance était le mieux corrélée à l'estimation de la  $CL_{Cr}$  par l'équation de CG incorporant le PI. Les auteurs proposent 4 stratégies de posologie (500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1250 mg), stratifiées par une évaluation de la  $CL_{Cr}$  à partir de l'équation de CG (PI) permettant d'atteindre la cible pharmacodynamique.

Ils soulignent par ailleurs, le fait que la fonction rénale peut être augmentée chez les patients obèses du fait d'une élévation de la filtration glomérulaire et ainsi impacter l'efficacité d'une dose à 750 mg/24h. De par le *design* rétrospectif de l'étude, les données sur l'évolution clinique des patients ou sur leur tolérance clinique/biologique pour une posologie dépassant la posologie maximale du RCP n'ont pu être mesurées. L'étude se limitait à l'évaluation pharmacocinétique (78).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur la lévofloxacine est disponible dans le Tableau 10.

✓ Moxifloxacine

La posologie de moxifloxacine recommandée par le RCP est de 400 mg/jour (per os ou IV).

Seules 2 études ont été publiées sur l'utilisation de la moxifloxacine chez le patient obèse.

La première, est celle de Kees et coll. publiée en 2011. Les auteurs ont étudié la pharmacocinétique de la moxifloxacine chez des sujets obèses après administration d'une dose de 400 mg per os pendant 3 jours suivie d'une administration d'une dose de 400 mg IV le jour du by-pass. Il n'a été montré aucune altération de la biodisponibilité orale et les auteurs n'ont pas relevé d'altération significative des paramètres pharmacocinétiques au niveau plasmatique par rapport aux sujets de poids normal. Toutefois, les concentrations dans le tissu adipeux étaient significativement inférieures à celles plasmatiques. Les auteurs concluent qu'aucun ajustement posologique ne semble requis chez le patient obèse mais que cela dépend de la localisation de l'infection (79).

La seconde étude a été publiée par Colin et coll. en 2014. Elle s'est intéressée à la pharmacocinétique de la moxifloxacine chez les patients obèses ayant eu une chirurgie bariatrique (by-pass au moins 6 mois avant). Les auteurs ont démontré que la dose standard de 400 mg/24h est probablement insuffisante pour les patients avec un poids de masse maigre (PMM)  $\geq$  78 kg. Ils concluent ainsi sur la nécessité d'adapter les doses au poids de masse maigre afin d'atteindre les cibles PK/PD de façon optimale, en particulier avec les germes résistants (80).

Il est important de noter que ces 2 études n'incluaient qu'un faible nombre de patients et de surcroît sans infection.

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur la moxifloxacine est disponible dans le Tableau 11.

### 6.3.2.3. Aminosides

Les aminosides sont l'une des classes d'antibiotiques les mieux étudiées chez les sujets obèses.

Ils ont la propriété d'être concentration-dépendants et leur efficacité est corrélée à l'atteinte de la cible pharmacodynamique  $C_{\max}/CMI > 8-10$  (29).

Par ailleurs, ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, signifiant que la dose thérapeutique est proche de la dose toxique. La posologie usuelle en gentamicine ou tobramycine est de 3 à 8 mg/kg/jour tandis que pour l'amikacine, elle est de 15 à 30 mg/kg/jour (81).

La durée de traitement est le plus souvent de 48h-72h. Ils peuvent être poursuivis pour une durée maximale de 5 jours. Au-delà de 5-7 jours de traitement, le risque de développer une toxicité est augmenté.

Chez le patient obèse, le calcul de la posologie basé sur le PT peut amener à un risque de surdosage avec un risque de toxicité rénale ou auditive tandis qu'une dose basée sur le PI peut conduire à un sous-dosage. En conséquence, l'ANSM recommande de se baser sur le poids ajusté avec un facteur de correction égal à 0,43 (81).

Leur caractère hydrophile laisse supposer une faible pénétration dans le tissu adipeux et donc l'obtention d'un  $V_d$  faiblement augmenté chez les sujets obèses.

Plusieurs études confirment l'augmentation du  $V_d$  des aminosides chez les sujets obèses par rapport aux patients de poids normal (82-84). Néanmoins, quand le  $V_d$  était normalisé au PT, celui-ci était inférieur par rapport aux individus non-obèses. A l'inverse, quand le  $V_d$  était normalisé au PI, la valeur était plus élevée chez les obèses par rapport aux sujets de poids normal. Ces données indiquent que la pénétration des molécules dans le tissu adipeux est inférieure par rapport aux autres tissus.

A l'opposé, l'étude de Korsager et coll. rapporte un  $V_d$  abaissé chez les patients obèses par rapport aux patients de poids normal (85).

La plupart des études s'accordent le fait que la dose doit être calculée à partir du PA afin d'éviter tout sous ou surdosage (82,83,85-91). Cependant, les conclusions des auteurs sur la valeur du facteur de correction varient. Le facteur de correction (Fc) ainsi proposé est compris entre 0,2 et 0,58.

L'étude d'Ortega et coll. n'incluait cependant pas que des patients obèses (90).

D'autres études aboutissent à des conclusions différentes.

En effet, dans leur étude prospective non randomisée publiée en 1985 et menée chez 27 femmes en période gestationnelle ayant une endométrite, Gibbs et coll. ont comparé les concentrations au pic entre des patientes chez qui la dose de gentamicine ou de tobramycine était basée sur le PA ( $F_c = 0,4$ ) et des patientes chez qui la dose était calculée à partir du PT. Ils n'ont démontré aucune différence au niveau de la pharmacocinétique entre les 2 groupes mais aucune valeur de  $p$  n'a été rapportée empêchant ainsi d'évaluer la significativité des résultats. Aucune des patientes n'a eu de signes de néphrotoxicité. Les auteurs suggèrent ainsi qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose sur l'excès de poids (92). Dans une autre étude prospective, publiée en 2011, menée chez des patients de différentes catégories de poids (sous-poids, poids normal, surpoids, obèses), le  $V_d$  de la gentamicine et de la tobramycine normalisé au poids de masse maigre ( $PMM_{2005}$ ) n'était pas significativement différent entre les groupes de poids, permettant à Pai et coll. de conclure à une adaptation des posologies sur le poids de masse maigre ( $PMM_{2005}$ ) (93).

Concernant la prédiction de la CL des aminosides les résultats des études divergent. En effet, une étude conclue que le PNP incorporé dans la formule de CG est le meilleur prédicteur de la CL de la gentamicine (94), une autre suggère que c'est plutôt le PT incorporé dans la formule de CG et (90) et enfin l'étude plus récente de Pai et coll. rapporte que le CKD-EPI prédit le mieux la CL des aminosides (93).

Plusieurs auteurs soulignent l'utilité du STP pour optimiser les posologies et éviter toute toxicité (84,86,92,93).

Les résultats de ces études sont néanmoins à pondérer. En effet, un certain nombre d'études sont anciennes et les schémas posologiques utilisés à l'époque différaient de ceux préconisés actuellement (82,83,85,86,88,92). De plus, la définition de l'obésité se basait très souvent sur d'autres paramètres que l'IMC tels que le pourcentage de poids au-dessus du PI, le rapport  $(PT-PI) / PI$  ou le ratio  $PT/PI$ . En outre, plusieurs de ces études ont étudié la pharmacocinétique des aminosides après l'administration d'une unique dose, limitant ainsi l'extrapolation des résultats aux conditions réelles d'utilisation car les propriétés pharmacocinétiques des aminosides sont probablement différentes lorsque des doses multiples sont administrées (83,85,88,89). Bauer et coll. émettent d'ailleurs la possibilité d'une accumulation des aminosides dans le tissu adipeux après administration de doses multiples (82).

Ensuite, un certain nombre d'études étaient de faible puissance car :

- Elles n'incluaient que de petits effectifs de patients (83,85,87-89,92)
- Certaines étaient rétrospectives (86,87,90,94)

- Certaines études n'incluaient que des volontaires sains (83,88)
- Certaines avaient des effectifs de patients relativement jeunes (82,84).
- La plupart des études se limitaient à l'évaluation de la pharmacocinétique. Le *design* de certaines études ne permettait pas d'évaluer : l'atteinte des paramètres pharmacodynamiques, l'évolution clinique des patients ainsi que leur tolérance au traitement (82,86,87).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur les aminosides est disponible dans le Tableau 12.

#### 6.3.2.4. Antibiotiques actifs dans les infections à bactéries à gram positif

##### ✓ Glycopeptides

Seules des données pour la vancomycine existent. Aucune publications étudiant la téicoplanine chez l'obèse ne sont actuellement disponibles.

##### ▪ Vancomycine :

L'IDSA (*The Infectious Diseases Society of America*), recommande l'administration d'une posologie de vancomycine chez l'adulte (avec une fonction rénale normale), y compris obèse, de 15 à 20 mg/kg (PT) toutes les 12 à 8h, sans excéder 2 g par dose. Les doses  $\geq 1,5$  g doivent être administrées sur au moins 1,5 à 2h. Par ailleurs, les recommandations américaines précisent qu'en cas d'infections sévères (sepsis, méningite, endocardite, pneumopathie), une dose de charge de 25 à 30 mg/kg (PT) doit être associée mais aucune dose maximale n'est évoquée (95).

L'IDSA ajoute qu'un suivi des concentrations résiduelles doit être pratiqué et la valeur cible en cas d'infections sévère (bactériémie, endocardite, ostéomyélite, méningite, pneumopathie, fasciite nécrosante à SARM) doit se situer entre 15-20  $\mu\text{g/L}$ . Le STP doit être débuté avant la 4<sup>ième</sup> dose ou la 5<sup>ième</sup> dose (95).

L'IDSA recommande de plafonner la dose journalière à 4 g afin d'éviter toute altération de la fonction rénale. Elle s'appuie sur un article publié par Lodise et coll. qui a rapporté que des doses excédant 4 g/jour et les patients avec un poids corporel total  $\geq 101,4$  kg étaient associés à une incidence accrue des néphrotoxicités (96).

En France, la posologie usuelle recommandée est de 30 mg/kg/jr accompagnée d'une dose de charge.

Les concentrations résiduelles à atteindre dans le cadre d'infections relativement peu sévères sont de 15-20 µg/L alors qu'elles sont de 20-30 µg/L dans les infections ostéoarticulaires ou les endocardites.

L'efficacité pharmacodynamique de la vancomycine est corrélée à l'atteinte du rapport ASC/CMI  $\geq 400$ .

La vancomycine est une molécule hydrophile laissant supposer une faible pénétration dans le tissu adipeux et donc un risque de surdosage en cas de posologies basées sur le PT.

L'étude de Ducharme et coll. indique une influence de l'obésité sur la pharmacocinétique de la vancomycine car le  $V_d$  normalisé au PI était plus élevé en cas d'obésité par rapport aux sujets de poids normal (97).

Les résultats des premières études publiées sont en faveur d'une adaptation de la posologie de la vancomycine sur le PT. En effet, dans l'étude de Vance-Bryan et coll., il a été montré que le PT était un prédictif significatif du  $V_d$  et de la CL et qu'il était supérieur au poids de masse maigre pour le calcul de la dose initiale de vancomycine (98). En outre, dans leur étude rétrospective, Bauer et coll. ont rapporté une bonne corrélation entre le PT et la CL mais une corrélation modeste entre le PT et le  $V_d$  (99). Les résultats indiquent par ailleurs que des doses journalières plus élevées avec une fréquence augmentée, par rapport aux sujets de poids normaux, sont nécessaires afin d'atteindre les concentrations thérapeutiques cibles. Ils recommandent ainsi d'adapter la dose initiale de vancomycine sur le PT (30 mg/kg/jour) chez le patient obèse morbide avec une fonction rénale normale et d'augmenter la fréquence à toutes les 8h, sachant que la demi-vie est raccourcie chez le sujet obèse. Une troisième étude publiée en 1982 confirme que le PT est le plus approprié pour adapter les posologies. Les auteurs ont, en effet, montré une très bonne corrélation entre le PT et la CL et le PT et le  $V_d$  et les doses journalières en mg/kg étaient similaires entre les obèses morbides et les sujets de poids normal pour atteindre la concentration à l'état d'équilibre (100). Enfin, dans leur case report, Penzak et coll. concluent que le PT est plus adapté que le PI pour la détermination de la posologie de vancomycine (101).

Ces 5 premières publications comportent cependant plusieurs limites à souligner. Trois d'entre elles sont rétrospectives, l'une est un cas clinique et la quatrième est une étude pharmacocinétique prospective mais menée chez seulement 10 sujets sains après administration d'une seule dose de vancomycine (97-101). De plus, pour ces 5 études l'obésité n'était pas définie à partir de l'IMC et le *design* ne permettait pas d'évaluer la tolérance clinique et biologique d'une posologie basée sur le PT.

Par la suite, une étude de cohorte prospective menée chez 31 patients obèses morbides et publiée en 2015 montre que le  $V_d$  est influencé par le PT et que la CL de la vancomycine par la  $CL_{Cr}$ . En outre, à partir de simulations, Adane et coll. montrent que des doses de 4 g à 5 g seraient nécessaires pour atteindre la cible PK/PD,  $ASC_{24h} / CMI \geq 400$  (CMI de 1  $\mu\text{g/ml}$ ), avec une probabilité  $\geq 93\%$  (102).

Deux études rétrospectives ont comparé l'incidence des néphrotoxicités entre des sujets de poids normal et des sujets obèses (103,104). Les résultats sont contradictoires. Dans l'étude de Davies et coll. (n = 530) publiée en 2015, il n'a été montré aucune association entre l'obésité et un risque plus élevé de néphrotoxicité après administration d'une posologie de 15 mg/kg/12h basée sur le PT avec un maximum par dose de 2 g. A l'inverse, dans l'étude de Choi et coll. (n = 410), publiée en 2017, l'incidence des néphrotoxicités augmentait avec l'IMC après administration d'une dose de charge (moyennes de 19,8 +/- 5,4 mg/kg chez l'obèse et 14,5 +/- 5 mg/kg chez l'obèse morbide) puis d'une dose de maintenance de 15 mg/kg/12h (PT) plafonnée à 2 g/dose. Des doses de maintenances élevées (en mg/jr ou mg/kg/jr) étaient un facteur de survenue d'une néphrotoxicité.

Trois études remettent en question l'utilisation du PT comme poids de calcul de la posologie de vancomycine.

En effet, dans l'étude rétrospective de Kubiak et coll., il apparaît que le PI est un meilleur prédicteur des concentrations initiales résiduelles de vancomycine que le PA ou le PT. Les auteurs en concluent que pour atteindre des vancocynémies de 15-20  $\mu\text{g/L}$ , des posologies de 45-65 mg/kg/jr basées sur le PI doivent être utilisées plutôt qu'une posologie classique de 30 mg/kg/jr (PT). Il est cependant important de noter que la corrélation entre le PI et les concentrations initiales résiduelles est modeste (105).

Une seconde étude rétrospective et multicentrique, publiée en 2015 rapporte que des posologies de maintenance de 30 mg/kg/jr basées sur le PT sont adéquates chez le patient obèse pour atteindre une concentration résiduelle cible de 15-20  $\mu\text{g/L}$  mais que chez les patients obèses morbides, les doses doivent être abaissées à 20-25 mg/kg/jr (106).

Enfin, une étude menée par Richardson et coll. rapporte un  $V_d$  et une  $t_{1/2}$  plus élevés chez les patients obèses par rapport aux patients non-obèses. En revanche, la CL de la vancomycine était similaire entre les 2 groupes.

Les résultats montrent par ailleurs que l'obésité était associée à une fréquence plus élevée de concentrations supra-thérapeutiques ( $> 20$  mg/L) par rapport aux non-obèses, après administration d'une dose de 15 mg/kg (PT) plafonnée à 2 g suivie de posologies adaptées à la  $CL_{Cr}$ . Les auteurs en concluent que le schéma posologique doit être adapté en cas d'obésité (dose de charge suivie d'une posologie de maintenance en mg/kg réduite) (107).

Ces 3 publications ne fournissent aucune information sur la dose de charge de vancomycine à administrer en cas d'obésité. Par ailleurs, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les concentrations résiduelles cibles se basent sur les recommandations de l'IDSA, avec un maximum de 20 mg/L alors que certaines indications peuvent nécessiter des concentrations résiduelles cibles supérieures.

Une étude a comparé l'efficacité et la tolérance clinique de la vancomycine administrée avec une posologie classique de 15 mg/kg/12h pour des infections de la peau et des tissus mous ou des pneumopathies, entre différentes catégories de poids. L'efficacité clinique était maintenue pour tous les quartiles de poids, dans les 2 indications, sauf pour le quartile 4 (poids : 97-295 kg), dans les infections de la peau et des tissus mous où le taux de succès clinique était significativement inférieur au linézolide ( $p = 0,03$ ). Les profils de tolérance étaient similaires entre les différents quartiles de poids (108).

Quatre études ont évalué la performance de nouveaux schémas posologiques et pour 3 d'entre elles, le schéma posologique testé s'est avéré approprié sur l'atteinte des concentrations résiduelles cibles.

Suite à un constat de concentrations résiduelles supérieures à 20 mg/L chez 50% des sujets obèses, en pratique clinique, Reynolds et coll. ont testé un protocole révisé. Ce nouveau schéma, avec une dose de maintenance de 15 mg/kg/24h à 10 mg/kg/12h permettait d'améliorer l'atteinte des concentrations résiduelles cibles par rapport au protocole original (15 mg/kg toutes les 8 à 12h). Cependant, le taux de concentrations résiduelles en dessous de la cible était supérieur avec le protocole révisé (23% versus 9%,  $p = 0,033$ ). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative au niveau du risque de survenue d'une néphrotoxicité entre les 2 stratégies (109). A noter que 20% des patients ont reçu une dose de maintenance supérieure à 4 g/jr (4-6 g/jr) et aucun cas de néphrotoxicité n'a été observé.

Ensuite, Deneteclaw et coll. ont évalué la performance d'un nouveau schéma posologique sur l'atteinte des concentrations résiduelles cibles à 12h et 24h de l'initiation puis en maintenance dans une étude prospective.

Le schéma composé d'une dose de charge prenant en compte le PI, le % PI et la  $CL_{Cr}$  suivie d'une adaptation à la  $CL_{Cr}$  et à la résiduelle, s'est avéré performant dans l'atteinte des concentrations résiduelles et aucune néphrotoxicité n'a été notifiée (110).

Une troisième étude rétrospective a comparé 2 stratégies de détermination des posologies en vancomycine, l'une basée sur le consensus (15 mg/kg toutes les 12h à 8h) et l'autre basée sur l'allométrie (correspondant à l'étude de la relation entre la taille d'un individu et la physiologie). Les résultats ont montré que chez les obèses, les concentrations initiales résiduelles étaient atteintes dans 73% des cas avec la stratégie allométrique et dans 46% des cas avec la posologie consensuelle ( $p = 0,0327$ ). L'incidence des néphrotoxicités était similaire entre les 2 groupes (111).

Enfin, l'étude rétrospective de Kosmisky et coll. a montré qu'un schéma posologique avec une dose de charge de 25-30 mg/kg (maximum de 2,5 g) suivi d'une dose de maintenance abaissée à 10 mg/kg toutes les 12h ou 24h et adaptée à la fonction rénale conduisait à des concentrations sub-thérapeutiques chez 56,3% des patients de l'étude. De plus les auteurs n'ont rapporté aucun impact significatif du PT ou du % de PT au-dessus du PI sur les concentrations résiduelles (112). Là aussi, les auteurs ont testé ce nouveau schéma après qu'une étude ait montré des concentrations supra-thérapeutiques ( $> 20$  mg/L) chez 63,6% des patients pesant plus de 100 kg.

Dans ces 4 études, les critères de définition de l'obésité variaient. Seule l'étude de Brown et coll. définissait le critère d'obésité à partir de l'IMC. Par ailleurs, aucune de ces études ne fournissaient des informations sur l'efficacité clinique de ces schémas posologiques révisés et seules les études de Deneteclaw et coll. et Kosmisky et coll. ont utilisé des schémas posologiques avec une dose de charge.

Une étude rétrospective a consisté à comparer la dose appropriée en perfusion continue, à administrer, chez des patients obèses et non-obèses en unité de soins intensifs, pour atteindre la concentration cible de 20 mg/L. Les résultats ne montrent aucune corrélation entre la CL de la vancomycine et le PT et il apparaît que la dose de maintenance en mg/kg est significativement plus faible chez les patients obèses pour atteindre la concentration cible par rapport aux patients de poids normal (113).

Concernant le STP, la plupart des auteurs soulignent son intérêt.

Jones et coll. concluent à partir de leur cas clinique qu'il ne faut pas différer le STP et le faire après la 4<sup>ème</sup> injection afin d'éviter toute insuffisance rénale aiguë.

Dans leur étude rétrospective (n =48), Leong et coll. rapportent que le PA ( $F_c = 0,4$ ) est supérieur au PT pour la prédiction de la CL de la vancomycine chez les sujets obèses.

Hong et coll. concluent à partir de leur étude que le calcul des posologies de maintenance à partir des paramètres pharmacocinétiques déterminés sur la concentration résiduelle et la concentration au pic permet d'optimiser l'atteinte des concentrations résiduelles cibles (114).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine est disponible dans le Tableau 13.

✓ Oxazolidinones

▪ Linézolide

Le linézolide est classé dans la catégorie des antibiotiques avec des propriétés mixtes (concentration dépendant et temps dépendant). Son efficacité clinique est donc corrélée à l'atteinte du rapport  $ASC_{24h}/CMI : 80-120$  et du paramètre  $85\% fT > CMI$  (115).

Il s'administre par voie IV ou orale, à la posologie de 600 mg toutes les 12h.

Le linézolide s'administre à dose fixe et possède la propriété d'être modérément lipophile laissant suggérer un risque de sous-dosage. Cependant, dans l'étude de Bhalodi et coll., les  $ASC_{12h}$  étaient similaires entre les patients avec une obésité modérée, les patients avec une obésité sévère et les patients non obèses (116). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'ASC ou la CL et les différents indicateurs du poids. En revanche, une corrélation significative a été démontrée entre le  $V_d$  et les différents indicateurs du poids tels que le PT, le PA et le poids de masse maigre mais pas avec l'IMC. Les auteurs concluent ainsi que l'ajustement des posologies basé sur l'IMC seul, n'est pas recommandé et que les posologies standard chez les patients pesant jusqu'à 150 kg fournissent des  $ASC_{12h}$  similaires à celles des patients non-obèses. Néanmoins, les résultats de cette étude prospective sont à pondérer puisqu'elle n'incluait que des patients volontaires sains et non avec une pathologie infectieuse pouvant altérer les paramètres pharmacocinétiques.

L'étude de Puzniak et coll. confirme également qu'une dose fixe de linézolide, à 600 mg/12h est efficace quel que soit le poids, dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous et les pneumopathies nosocomiales (108). Néanmoins, il est important de souligner que la taille des patients n'était pas mesurée et que l'IMC, caractérisant l'obésité, n'a pu être calculé.

Plusieurs études rapportent cependant des modifications pharmacocinétiques remettant en question l'efficacité de la posologie standard du linézolide. Ainsi, dans leur étude prospective, Stein et coll. rapportent une diminution des  $C_{max}$  et de l'ASC chez les patients obèses avec une cellulite par rapport aux sujets non obèses (117). Leur étude de l'activité antibactérienne sur différents germes montre que le linézolide à la posologie de 600 mg/12h est efficace pour les germes avec des CMI  $< 4 \mu\text{g/L}$  mais que l'exposition est probablement insuffisante pour les germes avec une CMI  $\geq 4 \mu\text{g/L}$ .

Par ailleurs, en étudiant les paramètres pharmacocinétiques d'un patient obèse morbide avec une pneumopathie communautaire à SARM, Muzevich et coll. ont montré une diminution des  $C_{max}$  et  $C_{min}$  et une augmentation du  $V_d$  du linézolide, chez ce patient obèse par rapport à la population générale (118). La normalisation du  $V_d$  par le PT ( $V_d/PT$ ) aboutie à une valeur similaire à celle d'un sujet de poids normal laissant suggérer une augmentation du  $V_d$  attribuée à l'obésité. La posologie de 600 mg/12h conduit après 48h de traitement à une absence d'efficacité clinique. Les auteurs concluent que pour les patients avec un IMC  $< 50 \text{ kg/m}^2$ , l'exposition et l'efficacité clinique du linézolide est maintenue mais que pour les patients avec un IMC  $> 50 \text{ kg/m}^2$ , il existe un risque d'échec thérapeutique.

Les cas cliniques de Tsuji et coll. et Mersfelder et coll. ont montré des modifications de la pharmacocinétique du linézolide chez 2 obèses morbides avec des concentrations sériques inférieures ou très proches de la CMI<sub>90</sub> mais qui n'ont pas eu d'impact sur l'efficacité clinique du traitement. Tsuji et coll. mentionnent que cette efficacité est peut-être due à la très bonne pénétration pulmonaire du linézolide (119). Mersfelder et coll. suggèrent de se baser sur le PA ( $F_c = 0,27$ ) pour la détermination de la posologie en linézolide afin d'atteindre des concentrations similaires à celles des patients non-obèses (120).

Par la suite, dans leur étude rétrospective, Cojutti et coll. ont rapporté une augmentation légère mais significative de la CL du linézolide avec l'élévation de l'IMC (121). Ils relient cette augmentation de la fonction rénale à la possible augmentation de la taille des reins chez les sujets obèses. En outre, cette étude a montré que l'IMC et le PT n'étaient pas des covariables de la CL. Ces résultats incitent les auteurs, à penser que l'ajustement des posologies en linézolide devrait se baser sur la  $CLCr_{CKD-EPI}$  plutôt que sur l'IMC. A partir de simulations de Monte Carlo, Cojutti et coll. ont démontré que des posologies de 600 mg/12h et 450 mg/8h, selon la  $CLCr_{CKD-EPI}$ , permettent une bonne exposition du patient au linézolide pour des CMI  $\leq 1 \text{ mg/L}$ . En revanche, pour des CMI de 2 mg/L, pour toutes les classes de  $CLCr_{CKD-EPI}$ , aucun de ces schémas posologiques ne permet une bonne exposition.

Toutefois, ils ne recommandent pas d'augmenter la posologie à 600 mg/8h, en l'absence de suivi pharmacologique, compte tenu de la probabilité  $\geq 40\%$  d'obtenir des  $C_{\min} > 8,06$  mg/L associées à une surexposition et à un risque de thrombopénie.

Une étude prospective randomisée et contrôlée et 2 cas cliniques concernent des patients obèses de réanimation. L'étude, menée par De Pascale et coll., comparant l'atteinte du paramètre pharmacodynamique  $T > CMI$  et la pénétration dans l'épithélium pulmonaire du linézolide administré par perfusion intermittente et perfusion continue chez des patients obèses morbides avec une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique a montré une augmentation significative de la pénétration pulmonaire du linézolide quand celui-ci est administré en perfusion continue par rapport à la perfusion intermittente (122). En outre, les auteurs rapportent que l'administration discontinuée est associée à un moins bon pourcentage d'atteinte du paramètre  $T > CMI$  par rapport à l'administration continue. Cependant, les auteurs soulignent que l'administration continue ne permet pas peut-être pas d'optimiser le paramètre  $T > CMI$  pour les germes avec des CMI de 4 mg/L. Cette étude ne comportait que des patients ayant une obésité modérée limitant ainsi l'extrapolation de ces résultats aux patients avec une obésité morbide. L'étude de cas de 2 patients traités également pour une PAVM, rapportée par De Pascale et coll. confirme également la difficulté d'atteinte du paramètre  $T > CMI$  mais aussi du rapport  $ASC_{24h}/CMI$  pour des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) avec des CMI de 2 à 4 mg/L (115). Enfin une autre étude de cas de 2 patients obèses morbides (patient 1 : pneumopathie sévère à *S. epidermidis* résistant à la méthicilline avec CMI = 2 mg/L ; patient 2 : pneumopathie associée aux soins avec choc septique à SARM avec CMI = 1 mg/L) par linézolide à la posologie de 600 mg/8h rapporte une augmentation de la CL chez le patient 1 par rapport au patient 2 (123). Par ailleurs, seul le patient 2 atteint des  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  et ratio  $ASC/CMI$  satisfaisants. De plus, l'analyse de ces 2 cas montre une augmentation du  $V_d$  chez ces 2 patients par rapport à celui de sujets sains indiquant ainsi une corrélation entre le poids et le  $V_d$ . Les auteurs concluent que la pharmacocinétique du linézolide peut être fortement influencée par le degré d'obésité et que la dose standard de 600 mg/12h est insuffisante.

La plupart des auteurs mettent en avant la nécessité du STP pour l'optimisation des posologies (115,121-123).

Les résultats de l'ensemble de ces études sont cependant à prendre avec précautions. En effet, la moitié de ces études sont des cas cliniques et une étude est rétrospective. Les données apportées ont donc un faible niveau de preuve. D'autre part, le *design* de plusieurs de ces études ne permettait pas de donner des informations sur l'efficacité clinique du linézolide (115,121-123).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur le linézolide est disponible dans le Tableau 14.

- Tédizolide

Selon le RCP, le tédizolide est indiqué dans les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM). La posologie recommandée en tédizolide est de 200 mg par jour pendant 6 jours.

Son efficacité clinique est corrélée au rapport  $ASC_{24h}/CMI$ .

A l'heure actuelle, très peu de données existent sur l'adaptation posologique du tédizolide en cas d'obésité.

Deux études ont comparé la pharmacocinétique du tédizolide entre sujets non-obèses et sujets obèses et les auteurs aboutissent à la conclusion qu'il n'est pas nécessaire d'adapter les posologies en cas d'obésité.

En effet, dans une première étude, publiée en 2016, les résultats n'ont pas montré de différences significatives entre les sujets obèses morbides et les sujets non-obèses pour les paramètres pharmacocinétiques suivants :  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-\infty}$ ,  $V_z$ , CL et  $t_{1/2}$  (124). Les résultats de cette étude sont à pondérer car elle a été menée chez un faible effectif de patients jeunes et sains après administration d'une dose unique.

La seconde étude de Flanagan et coll. a analysé rétrospectivement les résultats d'études de phase I ayant inclus environ 22% de sujets avec une obésité (125).

Les auteurs ont rapporté une faible diminution de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-\infty}$  chez les obèses par rapport aux non-obèses mais cette différence n'a pas eu d'impact sur l'efficacité clinique.

Ensuite, après analyse de 4 cas de patients obèses ayant été traités par tédizolide pour une cellulite ou une infection compliquée de la peau et des tissus mous, Shlyapnikov et coll. concluent que le tédizolide est efficace à la posologie standard de 200 mg/24h pour des traitements de 7 à 14 jours (126).

Enfin, l'étude de la pharmacocinétique du tédizolide chez une patiente obèse morbide ayant eu une chirurgie bariatrique permet de montrer que le tédizolide est efficace une posologie identique au sujet de poids normal après un by-pass car le rapport  $ASC_{0-24h}/CMI$  était supérieur à 3 (127).

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur le tédizolide est disponible dans le Tableau 15.

✓ Lipopeptides

▪ Daptomycine

La daptomycine est un antibiotique actif contre les germes gram positifs, incluant les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline (SASM), les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) et les entérocoques y compris ceux résistants à la vancomycine (ERV). Son efficacité est corrélée aux rapports  $ASC/CMI$  et  $C_{max}/CMI$ .

Son caractère hydrophile laisse supposer que son  $V_d$  est faiblement impacté par l'obésité (128). Les posologies mentionnées dans le RCP du produit varient de 4 à 6 mg/kg/jour. Néanmoins, en pratique clinique, des posologies de 10 à 12 mg/kg/jour sont très souvent utilisées notamment les infections ostéoarticulaires et les endocardites. Par ailleurs, le RCP précise que pour les patients avec un  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  et une clairance de la créatinine  $> 70 \text{ ml/min}$ , l' $AUC_{0-\infty}$ , est significativement augmentée chez le groupe des obèses (en moyenne de 42%) par rapport au groupe contrôle des sujets non-obèses nécessitant ainsi une précaution d'emploi chez la population obèses, sans pour autant réduire les posologies.

Deux études prospectives ont étudié la pharmacocinétique de la daptomycine chez les sujets obèses.

D'une part, l'étude de Dvorchik et coll. a rapporté une augmentation de l'exposition de la daptomycine chez les obèses par rapport aux non-obèses (129). En effet, les valeurs  $C_{max}$  et  $ASC$  étaient augmentées de 25% et 30% respectivement. Cependant, les auteurs soulignent que ces paramètres restaient dans la zone de sécurité/tolérance. En outre, le  $V_d$  absolu et la  $CL$  absolue étaient augmentés chez les patients obèses par rapport aux sujets non-obèses. Quand ces 2 paramètres étaient normalisés au  $PT$  et au  $PI$ , les valeurs étaient inférieures à celles des patients non-obèses indiquant ainsi que les différences de valeurs absolues n'étaient pas uniquement le résultat de l'augmentation de dose. Les auteurs concluent que les posologies doivent être adaptées au  $PT$  et non sur le seul critère de l'obésité.

D'autre part, l'étude de Pai et coll. publiée en 2007, retrouve chez les obèses une augmentation de 60% du  $C_{max}$  et de l'ASC par rapport aux non-obèses, fonction de la dose totale administrée. Le  $V_d$  et la CL restaient inchangés chez les obèses (130). Pai et coll. ont également rapporté que le  $V_d$  était le mieux corrélé au PT. Toutefois, le taux de filtration glomérulaire (GFR : *Glomerular Filtration Rate*) était le mieux estimé par le MDRD ou le PI dans la formule de Cockcroft et Gault. Les auteurs concluent que l'adaptation des posologies sur le PT est appropriée.

Ces 2 études comportent cependant certaines limites. En effet, les sujets inclus étaient des patients volontaires sains et jeunes sans altération de la fonction rénale, les effectifs de patients étaient faibles, la dose administrée était faible et unique (4 mg/kg) et l'étude de Pai et coll. n'a pas étudié la tolérance au traitement.

Deux études se sont intéressées à la tolérance de la daptomycine administrée à des patients obèses avec des posologies basées sur le PT. La première étude publiée est celle de Figueroa et coll. (131). Elle présente les données de tolérance sur l'administration de fortes posologies de daptomycine pendant un traitement de longue durée obtenues à partir de 61 patients. Les auteurs démontrent une bonne tolérance de la daptomycine à des posologies moyennes de 8 mg/kg/jr (PT) avec une médiane de traitement de 25 jours. Les auteurs précisent que l'incidence de l'élévation des CPK (Créatine PhosphoKinase) symptomatique est identique à celle rapportée avec des doses moins élevées et/ou des traitements plus courts. Plusieurs limites se dégagent de cette étude, la cohorte de patients était petite, l'analyse des CPK n'était pas toujours disponible et aucunes données sur l'évolution clinique des patients n'ont été retrouvées.

La seconde publication est l'étude prospective de Bookstaver et coll. (128). Les auteurs rapportent une augmentation mais non significative de la survenue de taux de CPK > 1000UI/L avec l'élévation de l'IMC. Ils concluent ainsi qu'il existe un risque d'élévation des CPK et donc d'arrêt de traitement, chez les patients obèses recevant des posologies en mg/kg basées sur le PT. Ils rappellent cependant que le taux d'arrêt de traitement, dans l'étude, pour cause d'effets indésirables était faible.

Ces 2 études n'étaient pas contrôlées par un groupe de sujets non-obèses limitant ainsi l'interprétation des résultats.

Ensuite, 3 cas cliniques ont souligné l'efficacité clinique de la daptomycine administrée avec des stratégies différentes d'adaptation posologique comprenant la détermination des doses à partir du STP en temps réel et la détermination des paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine à partir de la  $CL_{Cr}$  de la vancomycine (68,132,133).

Par ailleurs, l'étude pharmacocinétique prospective chez des patients d'oncologie médicale menée par Bubalo et coll. rapporte une diminution significative de la clairance avec l'augmentation de l'IMC (134). En outre, les auteurs ont montré que la posologie de 6 mg/kg/jr (PT) permettait d'être efficace contre les germes du type *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* tout en étant bien tolérée (élevations asymptomatiques des CPK). Cette étude n'incluait cependant qu'une faible proportion de patients obèses.

Enfin, une étude très récente, publiée en juin 2018, a comparé les paramètres pharmacocinétiques ( $CL$ ,  $V_{SS}$  et  $t_{1/2}$ ) entre des sujets obèses morbides et non-obèses ayant reçu de la daptomycine (135). Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les 2 groupes de patients, leur permettant de conclure que les doses basées sur le PT ne sont probablement pas adéquates pour obtenir une exposition identique à la daptomycine entre obèses morbides et non-obèses. En outre, les simulations de Monte Carlo montrent que l'ASC, le  $C_{max}$  et le  $C_{min}$  sont 2 fois plus élevés chez les obèses morbides lorsque des doses de 6 mg/kg/jr (PT) sont utilisées, par rapport aux non-obèses. A l'inverse, quand une dose fixe de 500 mg/jr est utilisée, les simulations de Monte Carlo permettent de conclure à une exposition similaire entre les 2 groupes. De plus, le risque d'élévation des CPK est plus élevé avec les doses basées sur le PT par rapport aux doses fixes.

Le récapitulatif présentant les caractéristiques générales des études sélectionnées sur la daptomycine est disponible dans le Tableau 16.

#### 6.3.2.5. *Autres molécules*

##### ✓ Métronidazole

Une étude rétrospective, incluant 738 patientes dont 199 obèses, publiée en 2008 a étudié l'effet de l'IMC sur l'efficacité thérapeutique du métronidazole administré par voie orale, à la posologie de 2 g (renouvelée à 48h) chez des patientes enceintes avec une vaginose bactérienne. Les résultats n'ont montré aucun impact de l'IMC sur le taux de réponse au traitement (136).

### ✓ Clarithromycine

Une première étude, publiée en 2008, a évalué l'impact de l'IMC sur l'éradication d'HP (*Helicobacter Pylori*). Cette étude prospective monocentrique a inclu 41 patients de poids normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ) et 40 patients en surpoids ou obèses ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) hospitalisés dans un service d'endocrinologie ou d'hépatogastroentérologie. Ces derniers étaient traités par une trithérapie composée de pantoprazole 40 mg, amoxicilline 1 g (3 /jour) et clarithromycine 250 mg (3/jour). Le taux d'éradication était de 55% chez les patients en surpoids/obèses contre 85,4% chez les sujets de poids normal ( $p < 0,005$ ). Les auteurs ont montré que l'élévation de l'IMC était un facteur de risque d'échec thérapeutique ( $p < 0,02$ ) et ils concluent que les schémas posologiques doivent être adaptés chez les sujets obèses/surpoids (augmentation des doses/allongement de la durée de traitement) afin d'atteindre un taux d'éradication optimal (137).

De même, Cerqueira et coll. ont évalué l'efficacité thérapeutique de la quadrithérapie concomitante d'une durée de 14 jours (inhibiteur de la pompe à protons, Clarithromycine 500 mg, amoxicilline 1 g et métronidazole 500 mg) sur l'éradication d'HP chez des patients obèses adultes ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) allant avoir un by-pass (138). Cette étude prospective a inclu 600 patient d'âge moyen de 40,7 ans. Les auteurs ont montré qu'HP était éradiqué chez seulement 69% des patients de l'étude ( $n = 416$ ) alors que le taux d'éradication recommandé est d'au moins 80%.

### ✓ Clindamycine et Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (TMP - SMX)

Une étude de pharmacocinétique, prospective incluant 36 sujets volontaires sains d'âge moyen 37 ans (18-77ans) dont 12 avec un IMC compris entre 25 et 40  $\text{kg/m}^2$  et 12 avec un  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  a montré un impact majeur de l'IMC sur la CL du TMP-SMX et son  $V_d$  avec pour conséquence une diminution de l'ASC et de la  $C_{max}$  chez les sujets avec un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (139)

Une seconde étude, rétrospective et publiée en 2012, a étudié les facteurs de risque d'échec thérapeutique chez les patients hospitalisés pour une cellulite associée ou non à des abcès cutanés. La population de l'étude comportait 210 patients avec un poids moyen de 101 kg et un IMC moyen de  $34 \text{ kg/m}^2$ . La population obèse ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) représentait 58,1% ( $n = 122$ ) des patients inclus et la population obèse morbide ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) 21,9% des cas ( $n = 46$ ). Un  $PT > 100 \text{ kg}$  et un  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  étaient des facteurs de risque d'échec thérapeutique.

Par ailleurs, chez les patients obèses morbides, des doses orales inappropriées (trop faibles) en TMP-SMX (1 dose 3 fois par jour) ou clindamycine (150-300 mg/6-8h) étaient associées à un risque élevé d'échec thérapeutique ( $p = 0,002$ ). Les auteurs suggèrent ainsi de calculer les doses en prenant en compte le PT chez les patients de poids élevé (140).

✓ Rifampicine

Geiseler et coll. ont publié en 1985, le cas d'un patient obèse (PT = 166 kg ; PI = 87 kg) avec une tuberculose chez qui les  $C_{\max}$  et  $C_{\min}$  sériques ont été mesurées pour la rifampicine, la streptomycine, l'éthambutol et le pyrazinamide. Les auteurs ont montré que les concentrations sériques étaient dans les normes lorsque les posologies étaient basées sur le PI plutôt que le PT (141). Seul le résumé de cet article était disponible.

**Tableau 3** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la piperacilline-tazobactam

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual Newman et coll. (2007) (47)</p>	<p>Cas clinique N = 1 Type d'infection : cellulite Poids: 167 kg; IMC: 50 kg/m<sup>2</sup></p>	<p>3,375 g/4h</p>	<p><b>Comparaison avec les résultats de la population générale :</b> <u>Concentration moyenne sérique à l'état d'équilibre :</u> Obèses : 39,8 mg/L Population : 123,6mg/L <u>V<sub>d</sub></u> Obèses : 54,3L Population : 12,7L <u>T<sub>1/2</sub></u> Obèses : 1,4h Population : 0,6h.  % T &gt; CMI : 100% pour des CMI de 2 et 4mg/L, 90,9% pour les CMI de 8 mg/L, 55,4% pour des CMI de 16 mg/L, 19,9% pour des CMI de 32 mg/L et 0% pour des CMI de 64 et 128 mg/L</p>	<p>Pas de données dans le résumé</p>	<p></p>	<p>Germs avec CMI élevées (≥ 16 mg/L) : modification des schémas posologiques  Etudes complémentaires nécessaires pour évaluer des nouveaux schémas posologiques (augmentation des doses, augmentation de la fréquence ou perfusion continue) chez les obèses avec des infections compliquées.</p>
<p>Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. Zakrisson et coll. (2012) (49)</p>	<p>Analyse Post-hoc (utilisation des data d'une précédente étude : Namias et al.) N = 219 2 groupes : IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> ; IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> Type d'infections : intra-abdominales compliquées Ages moyens (ans) IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>: 48,1 +/- 19,2 IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>: 51,7 +/- 12,9</p>	<p>3,375 g/6h</p>	<p>Non attribuable (NA)</p>	<p>Taux de réponses favorables à la PTZ chez les patients avec un IMC ≥ 30 : 65% contre 86% pour les patients avec IMC &lt; 30 (différence non significative de 21% ; 95% IC : 1%-47%)</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Etudes complémentaires nécessaires pour déterminer si la perfusion continue ou les doses/fréquence d'administration doivent être augmentées dans le cas d'infections compliquées.</p>

**Tableau 3** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la pipéracilline-tazobactam (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient Deman et coll. (2012) (48)</p>	<p>Cas clinique N = 1 Type d'infection : infection du site opératoire après chirurgie orthopédique Poids = 220 kg; IMC = 55 kg/m<sup>2</sup> Age: 33 ans</p>	<p>4 g/500 mg toutes les 6h avec une durée de perfusion de 30 min pendant 15 jours</p>	<p><u>Sujet obèse morbide :</u> C<sub>max</sub> = 86,5 mg/L C<sub>min</sub> = 2,5 mg/L ASC = 181 mg.h/L V<sub>d</sub> = 33 L t<sub>1/2</sub> = 1,07h CL = 21 L/h  %fT &gt; 4 x CMI : 25% %fT &gt; CMI : 60%  <u>Sujets sains :</u> ASC = 281 mg.h/L V<sub>d</sub> = 8,24 L t<sub>1/2</sub> = 0,71h CL = 8,03 L/h</p>	<p>Bonne évolution</p>	<p>STP pour évaluer et optimiser la PK afin de garantir l'efficacité de l'antibiotique, dans ce type de situation</p>	<p>Altérations modérées des paramètres PK/PD.  Allonger la durée de perfusion permettrait de maximiser la cible PK/PD chez les patients obèses infectés avec des souches plus résistantes ou en cas d'immunosuppression</p>
<p>Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients Cheatham et coll. (2013) (45)</p>	<p>Etude PK prospective Simulations de Monte Carlo N = 14 (PT &gt; 120 kg) Infection : oui (pas de précision du type) Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyens : Poids = 161 +/- 29; IMC = 52,3 +/- 10,8 Age moyen: 57 +/- 11 ans</p>	<p>4.5 g toutes les 8h ou 6.75 g toutes les 8h  Durée de perfusion supérieure à 4h pour les 2 schémas</p>	<p><u>Sujets obèses :</u> <u>Pipéracilline</u> V<sub>d</sub> (L) : 33,4 +/- 14 V<sub>d</sub>/PT (L/kg): 0,21 +/- 0,07 CL<sub>s</sub> (L/h): 13,7 +/- 5,2 Atteinte du paramètre (≥ 50% T &gt; CMI) : 4,5 g/8h : PTA ≥ 91% pour des CMI ≤ 16 µg/ml <u>Tazobactam</u> V<sub>d</sub> (L): 37,5 +/- 15,3 V<sub>d</sub>/PT (L/kg): 0,23 +/- 0,08 CL<sub>s</sub> (L/h) : 11,1 +/- 4,2 Atteinte du paramètre (f'ASC 0-24 ≥ 96 mg.h/L) : 4,5g : PTA = 57% ; 6,75 g : PTA = 84% ; 9g : PTA = 94%  <u>Non-obèses :</u> <u>Pipéracilline</u> V<sub>d</sub> (L) : 21,8 +/- 5,1 V<sub>d</sub>/PT (L/kg): 0,28 +/- 0,07 CL<sub>s</sub> (L/h): 8,6 +/- 3 <u>Tazobactam</u> V<sub>d</sub> (L): 21,7 +/- 7,8 V<sub>d</sub>/PT (L/kg): 0,28 +/- 0,11 CL<sub>s</sub> (L/h): 6,5 +/- 2,4</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas d'effets indésirables rapportés</p>	<p>PK altérée chez les obèses.  Doses en pipéracilline ≥ 4,5 g/8h avec durée de perfusion &gt; 4h permettent d'atteindre les pathogènes avec une CMI ≤ 16 µg/ml avec une PTA &gt; 90%.  Mais, dans les traitements empiriques, afin de s'assurer d'obtenir des concentrations adéquates en tazobactam pour l'inhibition des bêta-lactamases, des doses de 6,75g toutes les 8h avec une durée de perfusion &gt; 4h devraient être utilisées.</p>

**Tableau 3** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la pipéracilline-tazobactam (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Broad-spectrum $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients Hites et coll. (2014) (44)	Etude prospective N = 56 (31 patients sous PTZ) Sites d'infections : abdominales, peau, poumons, arbre urinaire, autres Définition obésité : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ Poids (kg) et $IMC (\text{kg/m}^2)$ moyens : Poids : 103 (81-153) ; $IMC$ : 36 (30-54) Age moyen (ans) : 61 (18-84)	4 g x 4/jr de PTZ  En cas d'insuffisance rénale : première dose inchangée mais doses suivantes adaptées à la $CL_{cr}$ calculée avec la formule de Cockcroft-Gault	Augmentation du $V_d$ , $CL$ et $t_{1/2}$ chez les obèses par rapport aux non-obèses.  <b>Atteinte des cibles PK/PD :</b> <u>Infections à <i>Enterobacteriaceae spp</i> :</u> Cible ( $\geq 50\% fT > CMI$ ) atteinte pour 84% des patients Cible ( $\geq 50\% T > 4 CMI$ ) atteinte pour 55% des patients : pas d'atteinte des concentrations thérapeutiques <u>Infections à <i>P. aeruginosa</i> :</u> Cible ( $\geq 50\% fT > CMI$ ) atteinte pour 68% des patients Cible ( $\geq 50\% T > 4 CMI$ ) atteinte pour 19% des patients : pas d'atteinte des concentrations thérapeutiques $CL_{cr}$ élevée ( $> 150 \text{ ml/min}$ ) : unique facteur d'obtention de concentrations plasmatiques insuffisantes	Pas de données	Pas de données	Doses standard chez les obèses (hors réanimation) : concentrations plasmatiques insuffisantes pour traiter infections avec des germes moins sensibles (type <i>P. aeruginosa</i> ) Augmentation $CL$ rénale responsable de concentrations plasmatiques plus faibles
Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin and Tazobactam Administered by Prolonged Infusion in Obese and Nonobese Patients Chung et coll. (2015) (46)	Etude PK rétrospective (exploitation des résultats PK de 2 études antérieures dont l'étude de Cheatham et al.) Simulations de Monte Carlo N = 27 Obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) : 16 Non-obèses ( $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ) : 11 Infection : oui (pas de précision du type) Poids (kg) : 60-211 et $IMC (\text{kg/m}^2)$ : 19,6-72,9 Age moyen (ans) : 51 (27-76)	4.5 g toutes les 8h sur 4h ou 6.75 g toutes les 8h sur 4h	PK pipéracilline significativement associée à : $CL_{cr}$ , PT et $IMC$  PK tazobactam significativement associée à : $CL_{cr}$  CL de la pipéracilline et CL tazobactam : augmentation chez obèses ( $p=0,005$ )  $V_d$ de la pipéracilline et $V_d$ tazobactam : augmentation chez obèses ( $p = 0,019$ )  Atteinte du paramètre ( $\geq 50\% T > CMI$ ) : $CMI \leq 16 \text{ mg/L}$ Non-obèses : PTA > 90% pour dose $\geq 3,375 \text{ g/8h}$ Obèses : PTA > 90% pour dose $\geq 4,5 \text{ g/8h}$	Pas de données	Pas de données	Altération paramètres PK pipéracilline et tazobactam chez les obèses. Dose de 4.5g/8h administrée sur au moins 4h devrait être recommandée pour les traitements empiriques.

**Tableau 3** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la pipéracilline-tazobactam (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<b>Etudes chez les patients de réanimation</b>						
Case-Control Study of Drug Monitoring of $\beta$ -Lactams in Obese Critically Ill Patients Hites et coll. (2013) (50)	<p>Etude rétrospective cas-témoin</p> <p>N = 108 Obèses : n = 49 Non-obèses : n = 59 19 STP pour PTZ Sites d'infections : poumons, abdominal, peau, arbre urinaire, autres.</p> <p>Poids (kg) et IMC (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>) moyens : Obèses (IMC <math>\geq 30</math>) : poids : 116 (80-178) ; IMC : 40 (30-60) Non-obèses (IMC <math>&lt; 35</math>) : poids : 61 (37-80) ; IMC : 22 (15-25)</p> <p>Age moyen (ans) : Obèses : 59 (24-79) Non-obèses : 57 (19-91)</p>	<p><b>Obèses :</b> Régime standard : 1<sup>ère</sup> dose de 4 g PTZ puis adaptation à la <math>\text{Cl}_{\text{Cr}}</math>. Posologie médiane reçue : 16 g/jr (12-16) Régime non standard : (Basé sur le poids corrigé avec un facteur de correction de 0.3). Posologie médiane reçue de PTZ : 20 g/jr (16-24 g)</p> <p><b>Non-obèses :</b> Régime standard. 1<sup>ère</sup> dose de 4 g PTZ puis adaptation à la <math>\text{Cl}_{\text{Cr}}</math>. Posologie médiane de 16 g/jr (12-16 g)</p>	<p>Concentrations plasmatiques similaires entre les 2 cohortes</p> <p>Pas de différence significative du <math>V_d</math>, CL et <math>t_{1/2}</math></p> <p><math>V_d</math> normalisé au PT : plus élevé chez les non-obèses (p = 0,003)</p> <p>Pas de différence significative pour atteindre les cibles PK/PD avec différentes CMI</p> <p>Doses journalières pour atteindre les cibles pharmacodynamiques : similaires entre les 2 cohortes.</p> <p>Posologies basées sur le PA : posologies journalières plus élevées, faibles différences de concentrations sériques. Pas d'impact sur l'adéquation du traitement</p>	Pas de données	STP à poursuivre chez les patients obèses en réanimation jusqu'à ce que de larges études PK soient menées	Sepsis altère plus les paramètres PK et les concentrations sériques que l'obésité en elle-même. Pas de recommandation d'adaptation de posologie
Pharmacokinetic Analysis of Piperacillin Administered with Tazobactam in Critically Ill, Morbidly Obese Surgical Patients Sturm et coll. (2014) (51)	<p>Etude PK prospective monocentrique Simulations de Monte Carlo</p> <p>N = 9</p> <p>Types d'infections (les plus communes) : sepsis sur infection intra-abdominale, PAVM, sepsis</p> <p>Définition obésité morbide : IMC <math>\geq 40</math> <math>\text{kg}/\text{m}^2</math> Poids (kg) et IMC (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>) moyens : Poids = 164 +/- 50 ; IMC = 57 +/- 15,3</p> <p>Age moyen : 57 +/- 11 ans</p>	4,5 g toutes les 6h, en administration de 30 min	<p><u>Résultats PK</u> <math>V_d</math> augmenté CL totale diminuée <math>t_{1/2}</math> (h) = 3,7 +/- 1,2 (versus 1h dans les autres populations)</p> <p><u>Résultats PD</u> CMI = 16 mg/L : % fT &gt; CMI : 100% CMI = 32 mg/L : % fT &gt; CMI : <math>\geq 85\%</math> Pas de différences de PTA entre une perfusion sur 4h et une injection standard de 30 min</p>	Pas de données	Pas de données	PK altérée chez les patients avec une obésité morbide en unité chirurgicale de soins intensifs. Dose standard de 4,5g toutes les 6h est appropriée. Allongement de la durée de perfusion à 4h : pas d'avantage significatif par rapport à une durée de 30 min pour atteindre la cible PK/PD.

**Tableau 3** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la piperacilline-tazobactam (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<b>Etudes chez les patients de réanimation</b>						
What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? Alobaid et coll. (2016) (52)	Etude PK, rétrospective, multicentrique N = 1400 Infection : oui (pas de précision du type) Patients classés en 2 groupes : Obèses : IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> Non-obèses : IMC : 18,5-29,9 kg/m <sup>2</sup> Poids moyen (kg) : 79 (69-90) Age moyen (ans): 67 (52-76)	<u>Obèses</u> : posologie moyenne de 12 g en piperacilline (12-16) Perfusion prolongée (> 2h) pour 59.3% des cas  <u>Non obèses</u> : posologie moyenne de 12 g en piperacilline (8-16) Perfusion prolongée (> 2h) pour 64.8% des cas	<u>C<sub>min</sub> piperacilline médiane (mg/L)</u> : Obèses : 29,4 (17-58) Non-obèses : 42 (21,5-73,5) P = 0,001  Obésité non associée au paramètre : 100% fT > CMI  Perfusion prolongée, CL <sub>Cr</sub> $\leq$ 100 ml/min, augmentation de l'âge, sexe féminin : facteurs de variation des paramètres PK/PD piperacilline	Pas de données	Pas de données	L'obésité, chez les patients en réanimation peut affecter les concentrations en piperacilline non liée.
Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Measurements in Severely Obese Versus Non-Obese Critically Ill Septic Patients and the Risk of Under and Overdosing Jung et coll. (2017) (53)	Etude prospective et comparative Simulations de Monte Carlo N = 23 (11 obèses sévères ; 12 non-obèses) Infection : oui (sepsis) Obèses sévères : IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> Non-obèses : IMC < 30 kg/m <sup>2</sup>	PTZ : 16 g/2g par 24h en perfusion continue	Pas de différence significative au niveau des concentrations plasmatiques en piperacilline entre les 2 groupes.  CMI de 16 à 32 mg/L : posologie de 12 g/24h en continu = PTA adéquates pour les 2 groupes.  CMI de 64 mg/l : le groupe des obèses n'avait pas de PTA adéquates avec une posologie de 16 g/24h en continu. (Adéquate pour les non-obèses)  Avec des doses de 20 g/24h, 18% des obèses atteignaient des concentrations toxiques (> 150 mg/L).	Pas de données	STP probablement nécessaire pour patients en réanimation car les concentrations plasmatiques sont imprévisibles.	Posologies de 16 g/24h en continu chez les patients obèses probablement insuffisantes quand les pathogènes ont des CMI élevées.

**Tableau 3** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la pipéracilline-tazobactam (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<u>Etudes chez les patients de réanimation</u>						
Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients Alobaid et coll. (2017) (54)	Etude PK Simulations de Monte Carlo  N = 37 3 cohortes : 13 non-obèses, 12 obèses et 12 obèses morbides  Infection : oui (type non précisé)  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Poids : 104 +/- 35 ; IMC : 38 +/- 15  Age moyen (ans) : 50 +/- 15	PTZ : 4 g/500 mg toutes les 6h excepté pour 2 patients (obésité morbide) qui ont reçu 4 g/500 mg toutes les 12h	<u>CL<sub>Cr</sub> élevée</u> : associée à PTA plus faibles, toutes classes d'IMC confondues. <u>CL<sub>Cr</sub> faibles à modérées (30-50 ml/min)</u> : doses 4 g toutes les 4h ou 6h = PTA similaires entre non-obèses, obèses et patients avec une obésité morbide. Pour des doses de 4 g/8h la PTA variait entre les différentes classes d'IMC.  Allongement de la durée de perfusion ou la perfusion continue permettait d'atteindre les cibles PK/PD avec une CMI ≥ 8mg/L	Non	Suivi de la fonction rénale important pour optimiser les posologies  STP permet d'optimiser les doses.	IMC a moins d'impact que CL <sub>Cr</sub> sur la PTA. CL <sub>Cr</sub> élevée fortement associée à une moins bonne PTA cibles PK/PD  Patients non-obèses et obèses avec CL <sub>Cr</sub> modérée à sévère : 4 g/6h-8h pour atteindre germes avec CMI ≤ 8 mg/L ( <i>E. coli</i> )  Patients non-obèses et obèses avec CL <sub>Cr</sub> élevée ou CMI ≥ 16 mg/L ( <i>P. aeruginosa</i> ) : 4 g/4h  Patients obèses et non-obèses et CMI = 8 mg/L : schéma avec injections moins fréquentes et allongement durée de perfusion approprié  Patients avec CMI = 16 mg/L et CL <sub>Cr</sub> élevée (150 ml/min) : 4 g/6h avec durée de perfusion de 3h

**Tableau 4** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la ceftaroline

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration- posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>Pharmacokinetics of Ceftriaxone in Normal Body Weight and Obese (Classes I, II, and III) Healthy Adult Subjects Justo et coll. (2015) (58)</p>	<p>Etude PK, prospective, en ouvert, simulations de Monte Carlo</p> <p>N = 32</p> <p>Poids normal et surpoids (IMC : 18,5-29,9 kg/m<sup>2</sup> et PT : 50-100 kg) : 8</p> <p>Obèses I (IMC : 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> et PT : 90-115 kg) : 8</p> <p>Obèses II : (IMC : 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> et PT : 105-130 kg) : 8</p> <p>Obèses III : IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> et PT ≥ 120 kg) : 8</p> <p>Infection : non (volontaires sains)</p> <p>Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyens : Poids normal et surpoids : 74,5 ; 24,6 Obèses I : 101,4 ; 33,9 Obèses II : 113,8 ; 37,4 Obèses III : 145,4 ; 48,1</p> <p>Âges moyens (ans): Poids normal et surpoids : 34,6 +/- 11,6 Obèses I : 35,8 +/- 8,7 Obèses II : 36,3 +/- 11,3 Obèses III : 34,8 +/- 11</p>	<p>1 dose Ceftriaxone 600 mg IV (1h)</p>	<p><u>C<sub>max</sub> moyenne et ASC<sub>0-12h</sub></u> : 30% plus basse chez IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> versus IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Augmentation CL ceftaroline et V<sub>d</sub> avec PT</p> <p><u>Simulations :</u> PTA (30% fT ≥ CMI) ≥ 90% (CMI ≤ 1 µg/mL) (indépendamment PT ou CL<sub>Cr</sub>)</p>	<p>NA</p>	<p>Bien tolérée Pas d'effets indésirables graves</p>	<p>Pas d'ajustement posologie sur PT seul chez adultes avec CL<sub>Cr</sub> comparable.</p> <p>Pour cible plus élevée 50% fT ≥ CMI : Considérer 600 mg/8h (des études complémentaires sont nécessaires)</p>

**Tableau 4** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la ceftaroline (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration- posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>Ceftaroline Fosamil forthe Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Stucture Infections in Obese Patients Evans et coll. (2014) (57)</p>	<p>Etude rétrospective N = 951 IMC normal (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) (N) : 261 IMC obèse (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) (O) : 416 IMC obèses morbides ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) (OM) : 274 Infection : cellulite (2/3 des cas) Poids et IMC moyens : pas de données Ages moyens (ans): N : 59 +/- 20,6 ; O : 58 +/- 15,7 ; OM : 56 +/- 13,3</p>	<p>97% des patients : 600 mg/12h Petit nombre : 600 mg/8h ou 24h Durée de traitement moyenne (N et O) : 5,9 jours Durée de séjour moyenne et médiane similaire entre N, O et OM</p>	<p>NA</p>	<p>Taux de succès clinique : N : 85,1% O : 89% OM: 87,2%</p>	<p>12 effets indésirables dont 8 chez les obèses</p>	<p>Traitement efficace chez les obèses</p>
<p>Ceftaroline fosamil and treatment of acute bacterial skin and skin stucture infections: CAPTURE study Santos et coll. (2013) (56)</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective, multicentrique N = 647 Obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) : 52% des patients Diabétiques : 46% Maladie vasculaire : 19% Infection : peau et tissus mous</p>	<p>Doses standard IV</p>	<p>NA</p>		<p>Taux de succès clinique &gt; 80% similaire entre les groupes</p>	

**Tableau 5** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le céfépime/ceftazidime

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration- posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Cefepime Dosing in the Morbidly Obese Patient Population Rich et coll. (2012) (59)	Etude prospective N = 10 Obésité morbide : IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> Infection : non IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) : 48,43 +/- 5,29 Age médian: 39 ans (31-74)	2 g sur 30 min (une dose)	Elévation CL et V <sub>d</sub> par rapport aux sujets de poids normal Intervalle de dosage pour maintenir cible 60% fT > CMI : 10,12 h (incluant temps de perfusion)	NA	Pas de toxicité relevée	Nécessité augmentation dose céfépime à 2 g/8h chez les patients avec une obésité morbide ayant une infection post-opératoire.
Broad-spectrum β-lactams in obese non-critically ill patients Hites et coll. (2014) (44)	Etude prospective N = 56 (11 patients sous céfépime ou ceftazidime : CEF/CAZ) Sites d'infections : abdominales, peau, poumons, arbre urinaire, autres Définition obésité : IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Poids : 103 (81-153) ; IMC : 36 (30-54) Age moyen (ans) : 61 (18-84)	2 g x 3/jr de CEF/CAZ En cas d'insuffisance rénale : première dose inchangée mais doses suivantes adaptées à la Cl <sub>Cr</sub> calculée avec la formule de Cockcroft-Gault	Augmentation du V <sub>d</sub> , CL et t <sub>1/2</sub> chez les obèses par rapport aux non-obèses. <b>Atteinte des cibles PK/PD :</b> <u>Infections à <i>Enterobacteriaceae spp</i> :</u> Cible (≥ 70% fT > CMI) atteinte pour 91% des patients Cible (≥ 50% T > 4 CMI) atteinte pour 91% des patients <u>Infections à <i>P. aeruginosa</i> :</u> Cible (≥ 50% fT > CMI) atteinte pour 73% des patients Cible (≥ 50% T > 4 CMI) atteinte pour 18% des patients ; pas d'atteinte des concentrations thérapeutiques CL <sub>Cr</sub> élevée (> 150 ml/min) : unique facteur d'obtention de concentrations plasmatiques insuffisantes	Pas de données	Pas de données	Pour <i>P. aeruginosa</i> et les germes moins sensibles, la cible T > 4 CMI doit être atteinte. Chez les patients obèses (hors réanimation), doses standard en CEF/CAZ : risque concentrations plasmatiques insuffisantes pour le traitement de ce type d'infection.

**Tableau 5** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le céfépime/ceftazidime (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration- posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<b>Etudes chez les patients de réanimation</b>						
Case-Control Study of Drug Monitoring of $\beta$ -Lactams in Obese Critically Ill Patients Hites et coll. (2013) (50)	Etude rétrospective, cas-témoin  N = 108 Obèses : n = 49 Non-obèses : n = 59 12 STP pour CEF/CAZ  Sites d'infections : poumons, abdominal, peau, arbre urinaire, autres.  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Obèses (IMC $\geq$ 30) : poids : 116 (80-178) ; IMC : 40 (30-60) Non-obèses (IMC < 35) : poids : 61 (37-80) ; IMC : 22 (15-25)  Age moyen (ans) : Obèses : 59 (24-79) ; Non-obèses : 57 (19-91)	<b>Obèses :</b> Régime standard : 1 <sup>ère</sup> dose de 2 g CEF/CAZ puis adaptation à la Cl <sub>cr</sub> . Posologie médiane reçue : 6 g/jr (2-6) <b>Régime non standard :</b> (Basé sur le poids corrigé avec un facteur de correction de 0.3). Posologie médiane reçue de CEF/CAZ : 8 g/jr (2-8 g)  <b>Non-obèses :</b> Régime standard. 1 <sup>ère</sup> dose de 2 g CEF/CAZ puis adaptation à la Cl <sub>cr</sub> . Posologie médiane de 6 g/jr (2-6 g)	Concentrations plasmatiques similaires entre les 2 cohortes  Pas de différence significative du V <sub>d</sub> , CL et t <sub>1/2</sub>  Pas de différence significative pour atteindre les cibles PK/PD avec différentes CMI  Doses journalières pour atteindre les cibles PD : similaires entre les 2 cohortes.  Posologies basées sur le PA : posologies journalières plus élevées, faibles différences de concentrations sériques. Pas d'impact sur l'adéquation du traitement	Pas de données	STP à poursuivre chez les patients obèses en réanimation jusqu'à ce que de larges études PK soient menées	Sepsis altère plus les paramètres PK et les concentrations sériques que l'obésité en elle-même. Pas de recommandation d'adaptation de posologie

**Tableau 6** Caractéristiques générales de l'étude sélectionnée sur le céfotaxime

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration- posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male and female subjects Yost et coll. (1986) (60)	Etude PK, prospective  N = 23 Poids normal (90-110% du PI) : 12 Obèses (190-210% du PI) : 11  Infection : non  Age moyen : pas de données	1 dose de 1 g	Concentrations plasmatiques similaires entre les 2 groupes.  Augmentation du V <sub>d</sub> de 50% et légère augmentation de la CL dans le groupe des obèses	NA	Pas de données	Doses standard de céfotaxime (1-2 g toutes les 12-6h) pouvaient être utilisés chez les patients obèses.

**Tableau 7** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le méropénème (MEM)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Optimal Meropenem Concentrations To Treat Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Septic Shock Taccone et coll. (2012) (67)	Cas clinique N = 1 Infection : choc septique à <i>P. aeruginosa</i> (CMI= 8 mg/L) Poids: 120 kg, IMC: 35 kg/m <sup>2</sup> Age: 70 ans	Augmentation progressive posologie jusqu'à 12 g/jr	3 g/6h ( <b>sur 3h</b> ) : atteinte du paramètre <i>fT</i> > 4 CMI (50%)	Bonne évolution	Pas d'effets indésirables STP nécessaire pour souches multi-résistantes	Souches multi-résistantes : augmentation des posologies en association au STP
Broad-spectrum $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients Hites et coll. (2014) (44)	Etude prospective N = 56 (14 patients sous méropénème) Sites d'infections : abdominales, peau, poumons, arbre urinaire, autres Définition obésité : IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Poids : 103 (81-153) ; IMC : 36 (30-54) Age moyen (ans) : 61 (18-84)	1 g x 3/jr de méropénème  En cas d'insuffisance rénale : première dose inchangée mais doses suivantes adaptées à la Cl <sub>Cr</sub> calculée avec la formule de Cockcroft-Gault	Augmentation du V <sub>d</sub> , CL et t <sub>1/2</sub> chez les obèses par rapport aux non-obèses. <b>Atteinte des cibles PK/PD :</b> <u>Infections à <i>Enterobacteriaceae spp</i> :</u> Cible ( $\geq 40\% fT > CMI$ ) atteinte pour 93% des patients Cible ( $\geq 50\% T > 4 CMI$ ) atteinte pour 21% des patients : pas d'atteinte des concentrations thérapeutiques <u>Infections à <i>P. aeruginosa</i> :</u> Cible ( $\geq 40\% fT > CMI$ ) atteinte pour 93% des patients Cible ( $\geq 40\% T > 4 CMI$ ) atteinte pour 21% des patients : pas d'atteinte des concentrations thérapeutiques Cl <sub>Cr</sub> élevée (> 150 ml/min) : unique facteur d'obtention de concentrations plasmatiques insuffisantes	Pas de données	Pas de données	Doses standard chez les obèses (hors réanimation) : concentrations plasmatiques insuffisantes pour traiter infections avec des germes moins sensibles (type <i>P. aeruginosa</i> )  Augmentation CL rénale responsable de concentrations plasmatiques plus faibles.

**Tableau 7** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le méropénème (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of doripenem and meropenem in obese patients Kays et coll. (2014) (65)	Etude PK, prospective Simulations de Monte Carlo  N = 20 IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> ou PT $\geq$ 100 livres au-dessus de l'IBW  Infection : pas de données dans le résumé	1 g/8h (sur 30 min)  Simulations : 500 mg et 1g/8h (sur 30 min et 3h)	PTA (40% $f_T >$ CMI) $>$ 90% pour tous les schémas posologiques (CMI $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)	Pas de données dans le résumé		Doses standard = exposition PD adéquate pour les bactéries sensibles, chez les patients obèses
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous Infusion Meropenem in Overweight, Obese, and Morbidly Obese Patients with Stable and Unstable Kidney Function: A step Toward Dose Optimization for the treatment of Severe Gram-Negative Bacterial Infections Pai et coll. (2015) (69)	Etude PK rétrospective  N = 375 Surpoids (IMC: 25-29,99 kg/m <sup>2</sup> ): 43,9% Obèses I (IMC: 30-34,99 kg/m <sup>2</sup> ): 37,7% Obèses II (IMC : 35-39,99 kg/m <sup>2</sup> ) : 8,8% Obèses III (IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> ) : 9,6%  Infection : oui (pas de type précisé)  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Poids: 95,3 (+/- 18); IMC: 31,9 (+/- 6,48)  Age médian: 66 ans (50-75)	Posologie moyenne de 2 g/jr et fréquence de 4 fois/jour	Nomogramme de dose basé sur l'estimation de la Cl <sub>C</sub> , calculée à partir du poids ajusté : exposition adéquate au méropénème même en cas de germes multi-résistants (Concentrations à l'équilibre C <sub>ss</sub> $>$ CMI)	Pas de données		Même en cas de fonction rénale instable : CL du méropénème est le mieux estimée par l'utilisation de la formule du poids ajusté (PA) dans la formule de CG chez les patients avec un IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> .

Tableau 7 Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le méropénème (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration- posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Population Pharmacokinetics and Target Attainment of meropenem in Plasma and Tissue of Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Intraperitoneal Surgery Wittau et coll. (2015) (64)	Etude PK, prospective Simulations de Monte Carlo  N = 5 (IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> )  Infection : non  Poids (kg) et IMC moyens (kg/m <sup>2</sup> ) : Poids : 158 +/- 33,5 ; IMC : 54,2 +/- 7,02  Age moyen (ans) : non précisé	1 g/8h IV (sur 15 min) le jour de la chirurgie	PTA 40% fT > CMI > 90% pour les CMI $\leq$ 2mg/L dans le plasma et le liquide péritonéal et pour des CMI de 0,5mg/L dans le tissu sous cutané (SC).  Variation des concentrations dans le tissu sous-cutané : en moyenne 27,9% inférieures à celles du plasma	NA	Pas de données	Paramètres PK du méropénème dans le plasma et le liquide péritonéale prévisibles  Pénétration dans le tissu SC varie considérablement  Etudes complémentaires nécessaires pour déterminer les cibles PK/PD dans le tissu adipeux et pour évaluer l'efficacité de la perfusion continue versus perfusion intermittente dans les infections intra- abdominales et du tissu sous-cutané.
Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Patients Chung et coll. (2017) (63)	Etude PK, rétrospective Simulations de Monte Carlo  N = 40 Non-obèses (NO) (IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> ) : 11 Obèses (O) (IMC : 30-40 kg/m <sup>2</sup> ) : 9 Obèses morbides (OM) (IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> ) : 20  Infection : oui (pas de type précisé)  Poids (kg): 57-305; IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 19,2- 88,8  Age moyens (ans): NO: 54 +/- 19; O: 61 +/- 13; OM: 54 +/- 11	500 mg/6h, 8h ou 12h ou 1 g/6h ou 8h Sur 30 min  Simulations de Monte Carlo pour 5 posologies : <u>Si Cl<sub>Cr</sub> <math>\geq</math> 50ml/min :</u> 500 mg/8h ou 6h, 1 g/8h ou 6h et 2 g/8h <u>Si Cl<sub>Cr</sub> &lt; 50ml/min</u> 500 mg/12h et 1 g/12h Pour chaque posologie : simulation temps de perfusion sur 30 min et 3h	Paramètres PK similaires entre les différents groupes  V <sub>SS</sub> ou V <sub>1</sub> ou V <sub>2</sub> normalisés au PT : valeurs inférieures chez OM par rapport aux NO  V <sub>SS</sub> ou V <sub>1</sub> ou V <sub>2</sub> normalisés au PMM ou PI : valeurs similaires entre les groupes  <u>Cl<sub>Cr</sub> &gt; 50 ml/min et CMI <math>\leq</math> 2 mg/L :</u> PTA (40% fT > CMI) $\geq$ 90% pour toutes les posologies chez tous les groupes. PTA (54% de fT > CMI) $\geq$ 90% pour tous les dosages sauf 500 mg/8h sur 30 min chez NO et OM PTA (100% de fT > CMI) > 90% 1 g/6h et 2 g/8h sur <b>3h</b> pour tous les groupes  <u>Cl<sub>Cr</sub> &lt; 50ml/min et CMI <math>\leq</math> 2mg/L :</u> PTA (40% de fT > CMI et 54% fT > CMI) > 90% pour toutes les posologies PTA (100% de fT > CMI) > 90% pour 1 g/12h sur <b>3h</b> pour les obèses et non obèse	Pas de données	Pas d'effets indésirables	Cibles de 40% et 54% fT > CMI : doses standard adéquates pour tous les groupes  Cible 100% fT > CMI : augmenter les doses et allonger la durée de perfusion  Pas de nécessiter adaptation doses sur uniquement le paramètre poids.

Tableau 7 Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le méropénème (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<b>Etudes chez les patients de réanimation</b>						
TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient Pea et coll. (2011) (68)	Cas clinique  N = 1  Type d'infection : cellulite sévère  Poids: 250 kg; IMC: 81,6 kg/m <sup>2</sup>  Age: 63 ans	Fonction rénale altérée : adaptation des doses avec STP. 0,25 g/8h sur 6h à 0,5 g/4h (en continu)	Pas de données	Réponse clinique dans les 72h.	Pas de données	Apport inestimable de la STP en temps réel dans ce contexte d'obésité morbide et d'insuffisance rénale.
Case-Control Study of Drug Monitoring of $\beta$ -Lactams in Obese Critically Ill Patients Hites et coll. (2013) (50)	Etude rétrospective cas-témoin  N = 108 Obèses : n = 49 Non-obèses : n = 59 37 STP pour MEM  Sites d'infections : poumons, abdominal, peau, arbre urinaire, autres.  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Obèses (IMC $\geq$ 30) : poids : 116 (80-178) ; IMC : 40 (30-60) Non-obèses (IMC $<$ 35) : poids : 61 (37-80) ; IMC : 22 (15-25)  Age moyen (ans) : Obèses : 59 (24-79) Non-obèses : 57 (19-91)	<b>Obèses :</b> <u>Régime standard</u> : 1 <sup>ère</sup> dose de 1g MEM puis adaptation à la Cl <sub>cr</sub> . Posologie médiane reçue : 6 g/jr (2-6) <u>Régime non standard</u> : (Basé sur le poids corrigé avec un facteur de correction de 0.3). Posologie médiane reçue MEM : 8 g/jr (2-8)  <b>Non-obèses :</b> Régime standard. 1 <sup>ère</sup> dose de 1g MEM puis adaptation à la Cl <sub>cr</sub> . Posologie médiane de 6 g/jr (2-6)	Concentrations plasmatiques inférieures chez les obèses par rapport aux non-obèses.  Pas de différence significative du V <sub>d</sub> , CL et t <sub>1/2</sub>  V <sub>d</sub> normalisé au PT : plus élevé chez les non-obèses (p = 0,003)  Pas de différence significative pour atteindre les cibles PK/PD avec différentes CMI  Doses journalières pour atteindre les cibles PD : pour les obèses (hors dialyse) : doses supérieures par rapport aux non-obèses pour atteindre les cibles PD (p = 0,011)  Posologies basées sur le PA : posologies journalières plus élevées, faibles différences de concentrations sériques. Pas d'impact sur l'adéquation du traitement	Pas de données	STP : doit être poursuivi chez les patients obèses en réanimation jusqu'à ce que de larges études PK soient menées	Sepsis altère plus les paramètres PK et les concentrations sériques que l'obésité en elle-même. Pas de recommandation d'adaptation de posologie.

**Tableau 7** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le méropénème (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<b>Etudes chez les patients de réanimation</b>						
Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Morbidly Obese Patients Hospitalized in an Intensive Care Unit Cheatham et coll. (2014) (62)	<p>Etude prospective, PK, non randomisée Simulations de Monte Carlo</p> <p>N = 9</p> <p>Unité de soins intensifs</p> <p>Infection : oui</p> <p>Obésité morbide : <math>IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2</math> Poids (kg) et IMC moyens (<math>\text{kg/m}^2</math>) : Poids : 152,3 +/- 31 ; IMC : 54,7 +/- 8,6</p> <p>Age moyen (ans) : 55,4 +/- 10,1</p>	<p>500 mg/6h ou 1 g/6h sur 1h</p> <p>Simulations de Monte Carlo : 500 mg/8h, 1 g/8h, 2 g/8h, 500 mg/6h et 1 g/6h sur 30 min et 3h</p>	<p><math>V_{ss}(L)</math> : obèses morbides : 37,8 ; non-obèses morbides : 21,7-29,3</p> <p><math>V_{ss}/PT (L/kg)</math> : obèses morbides : 0,25 ; non-obèses morbides : 0,28-0,38</p> <p>Autres paramètres PK comparables aux non-obèses morbides</p> <p><math>CMI \leq 2 \text{ mg/L}</math> ; PTA (40% <math>fT &gt; CMI</math>) <math>\geq 90\%</math> pour toutes les posologies sur 30 min sauf 500 mg/8h</p> <p><math>CMI = 4 \text{ mg/L}</math> ; PTA (40% <math>fT &gt; CMI</math>) <math>\geq 90\%</math> pour : 2 g/8h et 1 g/6h Allonger la durée de perfusion à <u>3h</u> : optimisation atteinte cible pour toutes les posologies.</p> <p><math>CMI = 8 \text{ mg/L}</math> ; PTA (40% <math>fT &gt; CMI</math>) <math>\geq 90\%</math> pour : 2 g/8h et 1 g/6h sur <u>3h</u></p> <p>Infections respiratoires : cible : 54% <math>fT &gt; CMI</math> ; <math>CMI = 2 \text{ mg/L}</math> ; 2 g/8h ou 1 g/6h sur 30 min = PTA &gt; 90%. Si allongement durée de perfusion : atteinte cible sauf pour 500 mg/8h</p>	Pas de données	Pas de données	<p>Pathogènes sensibles : posologies standard adéquates.</p> <p>Pour des germes avec des <math>CMI \geq 4\text{mg/L}</math> ou pour les infections respiratoires : doses supérieures avec un allongement de la durée de perfusion peuvent être nécessaires.</p>
What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? Alobaid et coll. (2016) (52)	<p>Etude PK, rétrospective, multicentrique</p> <p>N = 1400</p> <p>Infection : oui (pas de précision du type)</p> <p>Patients classés en 2 groupes : Obèses : <math>IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2</math> Non-obèses : <math>IMC : 18,5-29,9 \text{ kg/m}^2</math></p> <p>Poids moyen (kg) : 79 (69-90)</p> <p>Age moyen (ans) : 67 (52-76)</p>	<p>Obèses : posologie moyenne de 3 g (2-3) Perfusion prolongée (&gt; 2h) pour 53% des cas</p> <p>Non obèses : posologie moyenne de 3 g (2-3) Perfusion prolongée (&gt; 2h) pour 55,3% des cas</p>	<p><math>C_{min}</math> méropénème médiane (mg/L) : Obèses : 10,3 (4,8-16) Non-obèses : 11 (4,3-18,5) P = 0,296</p> <p>Obésité non associée au paramètre : 100% <math>fT &gt; CMI</math></p> <p>Perfusion prolongée, <math>Cl_{Cr} \leq 100 \text{ ml/min}</math>, augmentation de l'âge, sexe féminin : facteurs de variation des paramètres PK/PD méropénème</p>	Pas de données	Pas de données	L'obésité, chez les patients en réanimation n'affecte pas les concentrations en méropénème non lié.

**Tableau 7** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le méropénème (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<b><u>Etudes chez les patients de réanimation</u></b>						
Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients Alobaid et coll. (2016) (66)	<p>Etude prospective, PK Simulations de Monte Carlo</p> <p>N = 19 Non-obèses (NO) (IMC : 18,5- 29,9 kg/m<sup>2</sup>) : 6 Obèses (O) (IMC : 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>) : 7 Obèses morbides (OM) (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) : 6</p> <p>Infection : oui (pas de type précisé)</p> <p>Poids (kg) : 95 et IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyens : Poids : 95 +/- 22 ; IMC : 33 +/- 7</p> <p>Age moyens (ans): NO: 41 +/- 19,1; O: 49 +/- 16,2; OM: 58 +/- 7,6</p>	<p>500 mg, 1 g et 2 g toutes les 8h</p> <p>Simulations avec des posologies : 500 mg/8h (en 30 min ou 3h), 1 g/8h (en 30 min ou 3h), 2 g/8h (en 30 min ou 3h) et différents niveaux de fonction rénale : 30, 50 et 150ml/min</p>	<p><u>Traitements empiriques :</u> <b>A. baumannii et toutes les classes d'IMC et aux différentes CL<sub>Cr</sub> :</b> 40% de fT&gt;CMI : PTA &lt; 90% avec 500 mg/8h (30 min ou 3h) <b>P. aeruginosa et CL<sub>Cr</sub> ≥ 50ml/min :</b> 40% de fT&gt;CMI : PTA &lt; 90% avec posologie de 500 mg/8h (sur 30 min ou 3h) <b>P. aeruginosa et toutes les classes d'IMC et aux différentes CL<sub>Cr</sub> :</b> 40% de fT&gt;CMI : PTA ≥ 90% avec posologie de 2 g/8h (sur 3h) <b>A. baumannii et pour O et OM avec une CL<sub>Cr</sub> ≥ 150ml/min :</b> 40% de fT&gt;CMI : PTA &lt; 90% avec posologie 2 g/ 8h sur 3h <u>Traitements dirigés :</u> <b>P. aeruginosa, A baumannii et CL<sub>Cr</sub> ≥ 150 ml/min :</b> 40% de fT&gt;CMI : PTA &lt; 90% avec 500 mg/8h sur 30 min <b>P. aeruginosa, A baumannii et toutes les classes d'IMC et aux différentes CL<sub>Cr</sub> :</b> 40% de fT&gt;CMI : PTA &gt; 90% avec 500 mg/8h sur 3h</p>	Pas de données	STP	<p>A la différence de l'augmentation de la CL<sub>Cr</sub> (calculée sur le PT avec la formule de CG), l'IMC a peu d'effet sur l'atteinte des paramètres PK/PD chez les patients de réanimation.</p> <p>Doses plus élevées ou allongement de la durée de perfusion : pour des germes avec des CMI élevées et/ou pour des patients de réanimation obèses et non obèses avec des CL<sub>Cr</sub> élevées.</p>

**Tableau 8** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur l'ertapénème

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Ertapenem in Normal-Weight, Obese, and Extremely Obese Adults Chen et coll. (2006) (61)</p>	<p>Etude PK prospective Simulations de Monte Carlo</p> <p>N = 30 Poids normal (IMC : 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) : 10 Obèses classes I-II (IMC : 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>) : 10 Obèses classes III (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) : 10</p> <p>Infection : non (volontaires sains)</p> <p>Poids (kg) et IMC moyens (kg/m<sup>2</sup>) : Poids normal (N): poids: 66,7 +/- 9,6; IMC: 22,5 +/- 1,9 Obèses classes I-II (O): poids: 96 +/- 9,1; IMC: 33,4 +/- 2,6 Obèses classes III (OM) : poids : 127,2 +/- 12,5 ; IMC : 43,4 +/- 2,9</p> <p>Âges moyens (ans) : Poids normal: 34,1 +/- 8,4 Obèses classes I-II: 41,8 +/- 5,1 Obèses classes III: 35,9 +/- 7,1</p>	<p>1 g/jour (sur 30min)</p>	<p><u>ASC<sub>0-∞</sub> (µg.h/mL)</u> N: 586 +/- 50,4 O: 513 +/- 63,2 OM : 486 +/- 64,9 (P ≤ 0,04)</p> <p><u>V<sub>1</sub>/PT (L/kg) avec V<sub>1</sub> = volume distribution compartiment central</u> N: 0,078 +/- 0,008 O: 0,063 +/- 0,01 OM: 0,057 +/- 0,009 (P ≤ 0,004)</p> <p><u>V<sub>1</sub> (L)</u> N: 5,15 +/- 0,5 O: 6,04 +/- 1,2 OM: 7,18 +/- 1,1 (P &lt; 0,001)</p> <p>PTA (20% fT &gt;CMI : effet bactériostatique) : N : 90% pour les CMI ≤ 0,5 mg/L O et OM : 90% pour une CMI ≤ 0.25mg/L</p> <p>PTA (40% de fT &gt;CMI : activité bactéricide) maximale) : aucun des groupes n'a atteint un niveau de probabilité de 90%</p>	<p>NA</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Dose standard de 1g/24h : peut-être pas suffisante pour obtenir une PTA 90% pour des cibles 20% fT &gt;CMI ou 40% de fT &gt;CMI, avec des CMI de 0,25 à 0,5 mg/L pour tous les groupes d'IMC.</p>
<p>Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam Zakrisson et coll. (2012) (49)</p>	<p>Analyse Post-hoc (utilisation des data d'une précédente étude : Namias et al.)</p> <p>N = 219 2 groupes : IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> ; IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Type d'infections : intra-abdominales compliquées</p> <p>Âges moyens (ans) IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>: 48,1 +/- 19,2 IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>: 51,7 +/- 12,9</p>	<p>1 g/jour</p>	<p>NA</p>	<p>Taux de réponses favorables de 81% pour les obèses (versus 80% pour les non obèses). Pas de différence significative du taux de réponses favorables entre les 2 groupes (95% IC -1% ; 47%)</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Etudes complémentaires nécessaires pour évaluer impact de l'IMC sur paramètres PK/PD</p>

**Tableau 8** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur l'ertapénème (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Ertapenem in Plasma and Tissue Assessed via Microdialysis in Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Visceral Surgery Wittau et coll. (2017) (70)	Etude PK prospective Simulations de Monte Carlo N = 6 Infection : non Obésité morbide : IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> Patients ayant eu chirurgie (laparoscopie) Poids (kg) et IMC moyens (kg/m <sup>2</sup> ) : Poids: 139 +/- 29,6; IMC : 50,1 +/- 5,74	1 g/jr (sur 15min)  Simulations : de 1 g/jr (sur 15 min), 500 mg/12h (sur 15 min) et 1 g/24h en continu (avec une dose de charge de 500 mg)	ASC 49% inférieure dans le tissu sous cutané (SC) et 25% inférieure dans le liquide péritonéal par rapport à l'AUC dans le plasma.  <u>Posologie : 1 g/24h (sur 15 min)</u> PTA ( $f_t > 40\%$ CMI) : Plasma : $> 90\%$ pour des CMI $\leq$ 1 mg/L Tissus SC : $> 90\%$ pour des CMI $\leq$ 0,25 mg/L Liquide péritonéal : $> 90\%$ pour des CMI $\leq$ 0,25 mg/L  <u>Posologie : 500 mg/12h (sur 15 min) ou 1 g/24h (en continu avec dose de charge) : meilleure atteinte des paramètres PK/PD pour des CMI élevées</u>	NA	Pas de données	Chez les patients obèses morbides : en antibioprofylaxie des chirurgies viscérales laparoscopiques et traitement des infections intra-péritonéales : 500 mg/12h (sur 15 min) ou 1 g/jr en continu.
<b><u>Etudes chez les patients de réanimation</u></b>						
Dosing of Ertapenem in an Extreme Obesity: A case Report of 250 kg Patient Lass et coll. (2017) (71)	Cas clinique N = 1 Infection : détresse respiratoire avec sepsis à <i>Enterobacter aerogenes</i> (CMI = 0,064 mg/L) Unité de soins intensifs Poids : 250 kg ; IMC = 85 kg/m <sup>2</sup> Fonction rénale normale Age : 58 ans	1,5 g/jr (Fonction rénale normale)	Concentration maximale (C <sub>max</sub> ) : 106,66 mg /L (témoin d'une augmentation du V <sub>d</sub> )  Concentration minimale (C <sub>min</sub> ) : 3,38mg/L  Sujet sain non obèse : C <sub>max</sub> = 155mg/L et C <sub>min</sub> =1 mg/L	Bonne évolution	STP chez les patients de réanimation	1,5 g/jr : pourrait être adéquate chez les super-obèses avec une fonction rénale normale, pour atteindre la cible PD

**Tableau 9** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la ciprofloxacine

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity Allard et coll. (1993) (72)</p>	<p>Etude cas-témoin, Etude PK</p> <p>N = 28, avec : Obèses (cas) : n = 17 Non-obèses (témoins) : n = 11 Définition obésité : IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> et selon épaisseur de 5 plis cutanés)</p> <p>Patients volontaires sains</p> <p>Poids moyen (kg) et IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>) : Obèses : poids = 110,7 +/- 20,2 ; IMC = 36,4 +/- 3,9 Non-obèses : poids = 71,8 +/- 9,9 ; IMC = 23,3 +/- 2,4</p> <p>Âges moyens (ans) Obèses : 29,2 +/- 7,5 Non-obèses : 25 +/- 5,1</p>	<p>400 mg IV sur 1h (une dose)</p>	<p><u>CL (mL/min)</u> Obèses = 897,44 +/- 159,57 Non-obèses = 744,44 +/- 120,51 P &lt; 0,05</p> <p><u>t<sub>1/2</sub> (h)</u> Obèses = 4,26 +/- 0,66 Non-obèses = 4 +/- 0,34 P &gt; 0,05</p> <p><u>V<sub>SS</sub> (L)</u> Obèses = 269,17 +/- 51,64 Non-obèses = 219,03 +/- 35,8 P &lt; 0,001</p> <p><u>V<sub>SS</sub>/PT (L/kg)</u> Obèses = 2,46 +/- 0,42 Non-obèses = 3,06 +/- 0,31 P &lt; 0,001</p> <p><u>ASC (µg.h/mL)</u> Obèses = 7,72 +/- 1,49 Non-obèses = 9,27 +/- 1,51 P &lt; 0,05</p> <p><u>C<sub>max</sub> (µg/mL)</u> Obèses = 2,66 +/- 0,53 Non-obèses = 0,95 +/- 0,1 p &lt; 0,05</p>	<p>NA</p>	<p><u>Effets indésirables :</u> Réactions au site d'injection, diarrhées, vertiges, nausées.</p>	<p>La distribution de la ciprofloxacine est partielle dans le tissu adipeux. Pour normaliser le V<sub>ss</sub> chez les obèses par rapport aux non obèses, le calcul des doses de ciprofloxacine devrait se baser sur le poids ajusté avec un facteur de correction de 0,45.</p>
<p>Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient Caldwell et Nilsen. (1994) (74)</p>	<p>Cas clinique</p> <p>N = 1</p> <p>Type d'infection : cellulite</p> <p>Poids (kg) : 250 à 226</p> <p>Age (ans) : 57 ans</p>	<p>Posologie basée sur le travail d'Allard et coll. (Poids ajusté avec un facteur de 0,45) soit 800 mg/12h (IV) (400 mg + 3 x 0,45 x (PT - PI))</p>	<p>C<sub>max</sub> = 4,2 mg/L (zone thérapeutique : 0,5-5 mg/L)</p>	<p>Bonne évolution (traitement de 19 jours)</p>	<p>Pas d'effets indésirables rapportés</p>	<p>Ce cas donne une estimation de la dose initiale de ciprofloxacine IV chez un patient obèse morbide. Des études complémentaires sont nécessaires pour élaborer des recommandations plus fiables</p>

**Tableau 9** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la ciprofloxacine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing Hollenstein et al. (2001) (73)	Etude PK, comparative  N = 24, avec : Obèses : n = 12 Non-obèses : n = 12  Patients volontaires sains  Poids moyen (kg) et IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) : Obèses : poids = 122 +/- 22,6 ; IMC = 41 +/- 7,8 Non-obèses : 59 +/- 8,6 ; IMC = 19,8 +/- 1,4	Bolus IV de 2,85 mg/kg (poids total) (une dose)	<b>Plasma</b> <u>C<sub>max</sub></u> (µg/mL) Obèses : 9,97 +/- 5,64 Non-obèses : 2,59 +/- 1,06 p < 0,05 <u>C<sub>6h</sub></u> (µg/mL) Obèses : 0,44 +/- 0,1 Non-obèses : 0,19 +/- 0,09 p < 0,05 <b>Liquide interstitiel</b> <u>C<sub>max</sub></u> (µg/mL) Obèses : 2,16 +/- 1,92 Non-obèses : 1,72 +/- 0,89 p : non significatif <u>C<sub>6h</sub></u> (µg/mL) Obèses : 0,11 +/- 0,08 Non-obèses : 0,06 +/- 0,04 p : non significatif <b>Pénétration tissulaire : ASC<sub>tissuel</sub>/ASC<sub>plasma</sub></b> Obèses : 0,45 +/- 0,27 Non-obèses : 0,82 +/- 0,36 p < 0,01	NA	Pas de données	En raison de l'altération de la pénétration de la ciprofloxacine dans l'espace interstitiel, les posologies doivent se baser sur le poids total afin d'atteindre les mêmes concentrations tissulaires que celles chez les sujets maigres mais prudence quant au risque d'effets indésirables.
<b><u>Etudes chez des patients de réanimation</u></b>						
High-dose ciprofloxacin for serious gram-negative infection in an obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemodialfiltration. Utrup et coll. (2010) (75)	Cas clinique  N = 1  Type d'infection : ostéomyélite à <i>Enterobacter aerogenes</i> (CMI ≤ 1 µg/mL)  Patient sous hémodiafiltration  Poids (kg) = 195; IMC (kg/m <sup>2</sup> ) = 53,7	800 mg/12h IV Dose basée sur l'étude d'Hollenstein et al. (4,3 mg/kg PT)	Atteinte des cibles :  ASC <sub>0-24</sub> /CMI > 125  C <sub>max</sub> /CMI > 10	Décès par la suite du patient (infection concomitante à <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant)	Pas de données	Chez les patients obèses de réanimation sous hémodiafiltration, avec des infections profondes impliquant des bactéries avec des CMI > 0,5 µg/ml : dose standard de 400 mg ou 800 mg/jr insuffisante pour atteindre les cibles PD

**Tableau 10** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la lévofloxacine

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
Pharmacokinetics of Intravenous Levofloxacin Administered at 750 Milligrams in Obese Adults Cook et coll. (2011) (76)	Etude PK, prospective, non randomisée  N = 15 (IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> ) 2 groupes : Obèses hospitalisés (n = 12) Obèses ambulatoires sains (n = 3)  Types d'infections (obèses hospitalisés) : pneumopathie, infection urinaire, infection de plaie  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) : Obèses ambulatoires (OA) : poids = 113,3 +/- 12,3 ; IMC = 37,4 +/- 5,9 Obèses hospitalisés (OH) : poids = 161,9 +/- 67,1 ; IMC = 54,8 +/- 23,5  Ages moyens (ans) : OA: 35,3 +/- 12,5 OH: 41,5 +/- 11,8	Une dose de 750 mg IV (sur 90 min)	OA : C <sub>max</sub> (mg/L) = 7,84 +/- 0,99 ; V <sub>d</sub> (L) = 79,4 +/- 12,8 ; t <sub>1/2</sub> (h) = 2,63 +/- 0,687 ; ASC <sub>0-24</sub> (mg/L.h) = 36,8 +/- 6,4  OH : C <sub>max</sub> (mg/L) = 8,4 +/- 1,8 ; V <sub>d</sub> (L) = 82,7 +/- 20,5 ; t <sub>1/2</sub> (h) = 6,93 +/- 4,27 ; AUC <sub>0-24</sub> (mg/L.h) = 90,12 +/- 40,8  Moyenne ASC <sub>0-24</sub> (OA et OH) = 76,55 +/- 32,96  Sujets de poids normal (étude de 2001) : C <sub>max</sub> (mg/L) = 8,12 +/- 0,99 ; V <sub>d</sub> (L) = 106 +/- 12 ; t <sub>1/2</sub> (h) = 6,91 +/- 0,83 ; ASC <sub>0-24</sub> (mg/L.h) = 61,1 +/- 1,3	Pas de données	Pas d'effets indésirables	Variation possible de la PK entre obèses et non-obèses (variation de l'ASC et de la clairance).  Les patients obèses avec une fonction rénale normale élimineraient plus rapidement la lévofloxacine que les individus non obèses, en particulier en absence d'affection aigue.  Recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier les patients obèses (clairance augmentée ou germes avec CMI élevées) nécessitant des doses plus élevées.
Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient Luque et coll. (2011) (77)	Cas clinique  N = 1  Type d'infection : infection respiratoire à <i>S. pneumoniae</i>  Poids = 179 kg; IMC = 56,2 kg/m <sup>2</sup>  Age: quinquagénaire	4 mg/kg/12h (poids total) (dose calculée selon les résultats de l'étude sur la ciprofloxacine de Hollenstein et al.) soit 750 mg/12h sur 1,5h pendant 6 jours. Puis relai oral de 500 mg/12h pour 4 jours	<b>En comparaison à des sujets non obèses sains ayant reçu une dose de 750 mg/24h :</b> C <sub>max</sub> et clairance similaires. ASC double reflétant l'administration toutes les 12h. V <sub>ss</sub> et demi-vie d'élimination plus élevés, reflétant une distribution significative dans l'excès de masse. Atteinte de la cible PK/PD pour le <i>S. pneumoniae</i> (ASC/CMI = 143,27)	Bonne évolution	Pas d'effets indésirables rapportés	Il n'est peut-être pas nécessaire d'administrer des posologies doubles chez les patients avec une obésité morbide (car ASC double). Il pourrait cependant être nécessaire d'administrer une dose de charge pour atteindre rapidement l'état d'équilibre (car demi-vie allongée). Ces hypothèses doivent être confirmées par des études supplémentaires incluant un plus grand nombre de patients.

**Tableau 10** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la lévofloxacine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>Levofloxacin Dosing Regimen in Severely Morbidly Obese Patients (BMI <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup>) Should Be Guided by Creatinine Clearance Estimates Based on Ideal Body Weight and Optimized by Therapeutic Drug Monitoring Pai et coll. (2014) (78)</p>	<p>Etude PK, rétrospective Simulations de Monte Carlo  N = 68  Types d'infections : respiratoires, peau et tissus mous, urinaires, intra-abdominales, bactériémies et autres types non précisés  Définition obésité morbide : IMC <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup> Poids moyen (kg) : 131 (98-250)  Age moyen (ans) : 59,7</p>	<p>Dose médiane (5<sup>ème</sup>, 95<sup>ème</sup> percentile) : 1000 mg/jr (250-1500 mg) pour 14 jours en moyenne (3-105)</p>	<p>Corrélation de la clairance de la lévofloxacine à la taille (p &lt; 0,05) et non au PT.  CL le mieux corrélée (r<sup>2</sup> = 0,57) à la CL<sub>Cr</sub> estimée par le CG avec le PI<sub>3</sub>, comparé aux autres indicateurs de poids (r<sup>2</sup> <math>\leq</math> 0,490)  Selon la CL<sub>Cr</sub> (CG-PI), des doses journalières de 500, 750, 1000, 1250 mg permettent d'atteindre avec une probabilité &gt; 90% la cible ASC<sub>0-24</sub> = 50-150 mg.h/L  Avec des patients avec une fonction rénale augmentée (CL<sub>Cr</sub> &gt; 110 ml/min), la dose de 750 mg/24h ne permettait pas d'atteindre l'ASC cible recherchée.</p>	<p>Pas de données</p>	<p>STP : pour prévenir la toxicité (en cas d'insuffisance rénale) et le risque d'échec thérapeutique (en cas de clairance rénale augmentée ou de germes résistants)</p>	<p>Adapter les doses à la CL<sub>Cr</sub> calculée à partir de la formule de Cockcroft et Gault basée sur le poids idéal (PI). Utiliser des posologies de 500 à 1250 mg/jr.</p>

**Tableau 11** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la moxifloxacine

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients Kees et coll. (2011) (79)	Etude PK, en ouvert, non randomisée, Monocentrique  N = 12 (IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> )  Infection : non  Poids (kg) : 98-166 IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 43-58,2  Age (ans): 25-61	400 mg/jr per os pendant 3 jours puis 400 mg IV le jour du bypass	Biodisponibilité orale : 79,6% +/- 11,5%  Concentrations moyennes dans l'intestin grêle : 2 fois plus élevées que la concentration moyenne plasmatique  Concentrations dans le tissu adipeux : significativement inférieures à celles de patients de poids normal (1/4 de la concentration plasmatique)  CL inférieure de 20% par rapport aux non-obèses (mais dans les normes)  V <sub>d</sub> similaire entre obèses et sujets de poids normal  V <sub>d</sub> mieux corrélé au PI, à la MNG ou au PMM <sub>2005</sub> (r <sup>2</sup> = 0,6-0,67 ; p = 0,001-0,003) qu'au PT (r <sup>2</sup> = 0,46 ; p = 0,015) chez les obèses.	NA	Bonne tolérance (pas d'effets indésirables) Pas d'allongement du QT	Pas d'altération significative de la PK chez les patients obèses. L'ajustement posologique ne semble pas nécessaire chez les patients obèses mais cela dépend de la localisation de l'infection
Moxifloxacin dosing in post-bariatric surgery patients Colin et coll. (2013) (80)	Etude PK, simulations PK/PD  N = 12  Infection : non  Chirurgie par by-pass (au moins 6 mois avant)  Poids moyen (kg): 78,1 (57,4-104)  Age (ans): 41 (25-57)	2 doses espacées d'une semaine : 400 mg PO puis 400mgIV	Poids de masse maigre mieux corrélé à la PK de la moxifloxacine que le PT. Pour des patients avec un PMM ≥ 78 kg, la probabilité d'atteindre la cible thérapeutique (ASC/CMI) pour un <i>S. pneumoniae</i> est proche de 0 quand des doses standard de 400 mg/jr sont utilisées.	NA	Pas de données	Dose standard de 400 mg/jr adéquate pour éradiquer les germes avec des CMI ≤ 0,5 mg/L. Pour des germes résistants, la dose de 400 mg/jr est insuffisante.  Nécessité d'adaptation des doses au PMM afin d'atteindre des cibles PK/PD optimales pour l'éradication de germes résistants.

**Tableau 12** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur les aminosides

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
A controlled investigation of the pharmacokinetics of <u>gentamicin</u> and <u>tobramycin</u> in obese subjects Schwartz et coll. (1978) (83)	Etude PK, dose unique, prospective  N = 26 2 groupes : obèses : O (n = 13) ; sujets de poids normal : N (n = 13)  Infection : non Définition obésité : PT : $\geq 30\%$ d'excès de poids Poids moyens (kg) : Gentamicine : O : 103,6 +/-17,6 ; N : 55,3 +/- 8,6 Tobramycine : O : 85,2 +/- 18 ; N : 58,1 +/- 13  % de surpoids : Gentamicine : O : 76,1 Tobramycine : O : 61 Age moyen (ans) : non précisé	1 mg/kg en IV (max : 120 mg)	<b>Gentamicine :</b> V <sub>d</sub> (L) : O : 19,2 ; N : 13,36 (p < 0,05) V <sub>d</sub> /PT (mL/kg) : O : 185 ; N : 244 (p < 0,05) V <sub>d</sub> /PA (mL/kg) : O : 248 ; N : 244 (NS) Vd (poids corporel normalisé) (mL/kg) : O : 337 ; N : 244 (p < 0,05)  <b>Tobramycine:</b> V <sub>d</sub> (L) : O : 19,21 ; N : 17 (p < 0,05) V <sub>d</sub> /PT (mL/kg) : O : 232 ; N : 295 (p < 0,05) V <sub>d</sub> /PA (mL/kg) : O : 297 ; N : 295 (NS) Vd (poids corporel normalisé) (mL/kg) : O : 365 ; N : 295 (p < 0,05)	NA	Pas de données	Gentamicine et la tobramycine : moins distribuées dans le tissu adipeux, par rapport aux autres tissus mais il existe une distribution partielle.  V <sub>d</sub> relatif moyen des obèses est très proche de celui de sujets de poids normaux quand le poids ajusté avec Fc =0,4 est utilisé.
<u>Tobramycin</u> pharmacokinetics in morbidly obese patients Blouin et coll. (1979) (88)	Etude PK, dose unique  N = 9 Femmes ayant eu un by-pass  Infection : non Définition obésité morbide : (PT-PI) /PI $\geq 0,95$ En moyenne : 124,9 +/- 36% de surpoids  Age moyen : non précisé	Tobramycine : 120 mg IV sur 1 min	V <sub>d</sub> /PI (L/kg) : 0,44  V <sub>d</sub> /PT (L/kg) : 0,20  Fc = 0,58 pour normaliser le V <sub>d</sub> à 0,26 L/kg (patient non-obèse)	NA	Pas de données	Adaptation des doses sur le PA (Fc =0,58)
<u>Amikacin</u> pharmacokinetics in morbidly obese patients Bauer et coll. (1980) (89)	Etude PK, dose unique  N = 7  Poids moyen (kg) : 166,5	Amikacine: 1250 mg	Fc = 0,38 pour normaliser le V <sub>d</sub> à 0,26 L/kg (patient non-obèse)	NA	<b>Pas de données dans le résumé</b>	Adaptation des doses sur le PA (Fc =0,38)

**Tableau 12** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur les aminosides (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Administration of gentamicin to obese patients Korsager et coll. (1980) (85)	Etude PK, dose unique  N = 27 2 groupes : obèses : O (n = 17), sujets de poids normal : N (n = 10)  Infection : oui (pas de type précisé)  Obèses : 82,7% d'excès de poids  Age moyen : non disponible dans le résumé	Gentamicine: 0,8-1,3 mg/kg (PT)	<u>V<sub>d</sub> apparent</u> O : 17% ; N : 23% Tissu adipeux : 10,3% Masse maigre : 31% <u>T<sub>1/2</sub></u> : inchangée entre les 2 groupes. Absorption gentamicine dans le tissu adipeux = 43,7% de l'absorption dans la masse corporelle totale des patients de poids normal.	Pas de données dans le résumé		Détermination des posologies en gentamicine à partir du PA avec Fc =0,437
Effect of Obesity on Gentamicin Pharmacokinetics Sketris et coll. (1981) (84)	Etude PK, prospective, observationnelle  N = 60 2 groupes appariés : obèses (n =30) ; non-obèses (n = 30)  Infection : patientes de gynécologie-obstétrique avec une infection à gram négatif  Obèses : Poids au moins 30% au-dessus du PI Non-obèses : Poids à +/- 20% du PI  Poids moyens (kg) : obèses : 87,7 +/- 12 ; Non-obèses : 54,1 +/- 6  Ages moyens (ans) : obèses : 25 +/- 8 ; non-obèses : 25 +/- 7	Pas de données	Obèses : V <sub>d</sub> = 13,3 +/- 4,7 L ; V <sub>d</sub> = 0,15 L/kg (PT) ; V <sub>d</sub> = 0,23 L/kg (PI) Non-obèses : V <sub>d</sub> = 10 +/- 2,9L ; V <sub>d</sub> = 0,19 L/kg (PT)	Pas de données	STP primordial	Excès de poids contribue à un V <sub>d</sub> /kg inférieur par rapport au PI ou le poids de masse maigre.

**Tableau 12** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur les aminosides (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>Influence of Weight on <u>Aminoglycoside</u> Pharmacokinetics in Normal Weight and Morbidly Obese Patients Bauer et coll. (1983) (82)</p>	<p>Etude PK, cas-témoin, doses multiples</p> <p>N = 60 2 groupes : obèses morbides (&gt; 90% de surpoids) : OM (n = 30) ; patients de poids normal : N (n = 30)</p> <p>Infection : gram négatif (pneumopathie, sepsis, urinaire, plaie)</p> <p>Poids moyens (kg) : <u>Gentamicine</u> : OM : 138,3 +/-15,2 ; N : 73,2 +/- 7,5 <u>Tobramycine</u> : OM : 151,1 +/-17,2 ; N : 71 +/-8,5 <u>Amikacine</u> : OM : 147,3 +/-16,3 ; N : 72,4 +/- 4,2</p> <p>Âges moyens (ans) : <u>Gentamicine</u> : OM : 28,3 +/- 3,9 ; N : 29,1 +/- 4,2 <u>Tobramycine</u> : OM : 27,5 +/-3,1 ; N : 71 +/-8,5 <u>Amikacine</u> : OM : 29,3 +/- 4,1 ; N : 28,5 +/- 3,7</p>	<p>Doses journalières moyennes (divisées en 3 prises) :</p> <p><u>OM</u> : <u>Gentamicine</u> : 540 mg <u>Tobramycine</u> : 690 mg <u>Amikacine</u> : 1970 mg</p> <p><u>N</u> : <u>Gentamicine</u> : 380 mg <u>Tobramycine</u> : 420 mg <u>Amikacine</u> : 1420 mg</p>	<p>T<sub>1/2</sub> inchangée entre les groupes</p> <p><u>Gentamicine</u> : V<sub>d</sub> (L) : OM : 23,31 ; N : 17,01 (p &lt; 0,01) V<sub>d</sub>/PT (L/kg) : OM : 0,17 ; N : 0,25 P &lt; 0,01 CL/PT (mL/min/kg) : OM : 1,02 ; N : 1,31 P &lt; 0,01</p> <p><u>Tobramycine</u> : V<sub>d</sub> (L) : OM : 29,01 ; N : 18,31 (p &lt; 0,01) V<sub>d</sub>/PT (L/kg) : OM : 0,19 ; N : 0,26 P &lt; 0,01 CL/PT (mL/min/kg) : OM : 1,11 ; N : 1,43 P &lt; 0,01</p> <p><u>Amikacine</u> : V<sub>d</sub> (L) : OM : 26,81 ; N : 18,61 (p &lt; 0,01) V<sub>d</sub>/PT (L/kg) : OM : 0,18 ; N : 0,26 P &lt; 0,01 CL/PT (mL/min/kg) : OM : 1,11 ; N : 1,43 P &lt; 0,01</p> <p>Corrélation positive entre V<sub>d</sub> et PT (r = 0,751 ; p &lt; 0,005)</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas de données</p>	<p>V<sub>d</sub> et CL plus élevées chez les obèses : des doses plus élevées en mg/jr sont nécessaires pour atteindre les concentrations sériques cibles</p> <p>Pour normaliser le V<sub>d</sub> chez les OM : utiliser le PA avec Fc = 0,4 afin de ne pas sous-doser ou sur-doser les patients. En effet, les valeurs de FC étaient comprises entre 0,14 et 0,98 laissant ainsi supposer que pour certains patients le PI ou le PT étaient plus appropriés. Puis ajustement de la dose à la fonction rénale.</p>
<p><u>Aminoglycoside dosing in obese puerperal women</u> Gibbs et coll. (1985) (92)</p>	<p>Etude PK, prospective, non randomisée</p> <p>N = 27 (femmes obèses en période de gestation) 2 groupes : dose basée sur l'AdjBW Fc = 0,4 (n = 13) (gentamicine) ; dose non ajustée (TBW) (n = 14) (5 gentamicine et 4 tobramycine)</p> <p>Infection : endométrite</p> <p>Obésité : PT &gt; 30% d'un poids normal Poids moyen (kg) : dose ajustée : 90,4 +/- 13,5 ; dose non ajustée : 85,4 +/- 8,7 (NS) Excès de poids : dose ajustée : 51% +/- 16 ; dose non ajustée : 46% +/-18 (NS)</p>	<p><u>Dose ajustée</u> 1,5 mg/kg (PA)/8h Dose moyenne : 109 +/-16 mg</p> <p><u>Dose non ajustée</u> : 1,5 mg/kg (PT)/8h Max: 150 mg/8h Dose moyenne : 128 +/- 10 mg (p &lt; 0,002)</p> <p>Sur 30 min</p>	<p><b>Concentrations sériques (pic) :</b></p> <p>Dose ajustée : 4,7 +/- 1,4 Dose non ajustée : 5,5 +/- 1,6 Pas de p-value</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas de signes de néphrotoxicité</p> <p>Pas de concentrations sériques &gt; 10 µg/mL</p> <p>STP recommandé</p>	<p>Ajustement doses gentamicine et tobramycine sur l'excès de poids non nécessaire initialement</p>

Tableau 12 Caractéristiques générales des études sélectionnées sur les aminosides (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Creatinine-clearance estimates for predicting <u>gentamicin</u> pharmacokinetic values in obese patients Leader et coll. (1994) (91)	Etude PK N = 200 2 groupes : Obèses (n = 100) ; non-obèses (n = 100)		<b>Pas de données dans le résumé</b>			Utilisation du PA dans la formule de CG : méthode la plus précise pour estimer la $Cl_{Cr}$ chez les obèses.  Utilisation du poids ajusté pour calculer la dose initiale de gentamicine
Aminoglycoside Dosing Weight Correction factors for patients of Various Body Sizes Traynor et coll. (1995) (86)	Etude PK, rétrospective  N = 1708  Infection : oui (pas de type précisé)  Stratification des patients selon ratio PT/PI et IMC ( $kg/m^2$ ) : <u>PT/PI</u> : < 0,75 : patient en sous-poids ; 0,75-1,24 : patient de poids moyen ; ≥ 1,25 : patient en surpoids <u>IMC</u> : ≥ 27,8 : surpoids masculin ; ≥27,3 : surpoids féminin ; < 20,7 : sous-poids masculin ; < 19,1 : sous-poids féminin  Age moyen (ans) : non précisé	<u>Gentamicine ou tobramycine</u> : Dose de 2 mg/kg sur au moins 48h	Prédiction du $V_d$ par le ratio PT/PI.  Pas de différence entre le Fc déterminé par l'IMC et le Fc déterminé par le PI	Pas de données	STP	PA pour adaptation des posologies Fc = 0,43 pour patients avec PT/PI ≥ 1,25

**Tableau 12** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur les aminosides (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Relationship between pharmacokinetic parameters of gentamicin and patient characteristics and/or clinical data in patients with solid organ tumors Ortega et coll.(1999) (90)	Etude rétrospective  N = 198 <b>Nombre de patients obèses inconnu</b>	<b>Pas de données dans le résumé</b>	V <sub>d</sub> le mieux prédit par : Poids ajusté : $PI + 0,2 \times (PT - PI)$  Formule de CG incorporant le PT : meilleur prédicteur de la CL des aminosides chez la plupart des patients	<b>Pas de données dans le résumé</b>		V <sub>d</sub> le mieux prédit par : Poids ajusté : $PI + 0,2 \times (PT - PI)$  Formule de CG incorporant le PT : meilleur prédicteur de la CL des aminosides chez la plupart des patients
A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient Duffull et coll. (2004) (94)	Etude rétrospective  N = 3849 (673 obèses) Obèses : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  Poids (kg): 25-165 IMC ( $\text{kg/m}^2$ ): 12-52  Ages (ans): 16-100	Pas de données	PT : surestimation de la clairance supérieure à 50% de la gentamicine chez les obèses	NA	Pas de données	PNP incorporé dans la formule de CG : meilleurs prédicteurs de la CL de la gentamicine chez les patients obèses

**Tableau 12** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur les aminosides (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
Simplified Estimation of Aminoglycoside Pharmacokinetics in Underweight and Obese Adult Patients Pai et coll. (2011) (93)	Etude PK, prospective  N = 2073 (tobramycine : 497 ; gentamicine : 1576) 4 groupes : sous-poids (sP) (8, 8%) ; poids normal (N) (45,5) ; surpoids (SP) (26,5%) ; obèses (O) (19,2%) (Classification OMS)  Infection ? : non précisé  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Poids : 70 (29,7-206,7) ; IMC : 24,4 (11,3-73,8)  Ages moyens (ans) : tobramycine : 62,2 +/- 17,3 ; gentamicine : 61,5 +/- 17,5	Pas de données	<b>V<sub>d</sub>/PMM<sub>2005</sub> (L/kg)</b> Tobramycine : sP : 0,51 ; N : 0,47 ; SP : 0,48 ; O : 0,51 (Pas de différence significative) Gentamicine : sP : 0,51 ; N : 0,48 ; SP : 0,46 ; O : 0,47 (Pas de différence significative)  <b>V<sub>d</sub>/PI (L/kg)</b> Tobramycine : sP : 0,31 ; N : 0,35 ; SP : 0,41 ; O : 0,48 (p ≤ 0,008 : N, O et SP) Gentamicine : sP : 0,31 ; N : 0,35 ; SP : 0,39 ; O : 0,45 (p ≤ 0,008 : N et O)  <b>V<sub>d</sub>/PT (L/kg)</b> Tobramycine : sP : 0,41 ; N : 0,35 ; SP : 0,33 ; O : 0,30 (p ≤ 0,008 : N et O) Gentamicine : sP : 0,40 ; N : 0,35 ; SP : 0,32 ; O : 0,27 (p ≤ 0,008 : N, O et SP)	Pas de données	STP pour adaptation posologies	Adaptation posologies simplifiée pour toutes les catégories de poids par l'utilisation du PMM <sub>2005</sub>  CKD-EPI : prédit le mieux la clairance des aminosides
Evaluation of Extended Interval Dosing Aminoglycosides in the Morbidly Obese Population Ross et coll. (2013) (87)	Etude rétrospective  N = 31  Infection : oui (pas de type précisé)  Obésité morbide : Poids ≥ 190% du PI Poids moyen (kg) : 127,7 +/- 24,5 soit 212% +/- 24,7 du PI  Age moyen (ans) : 51 +/- 13,3	<u>Gentamicine ou tobramycine</u> à 5-7 mg/kg (poids ajusté avec Fc = 0,4) /24h	NA	Pas de données	Concentrations thérapeutiques : 71% des patients (n = 22)  Concentrations supra-thérapeutiques : 13% des patients (n = 4)  Concentrations subthérapeutiques : 16% des patients (n = 5)  Age élevé : unique variable corrélée à des concentrations supratherapeutiques (p = 0,04)	PA avec un Fc = 0,4 semble adapté chez les patients obèses morbides pour la détermination des posologies  Prudence chez les sujets âgés obèses morbides

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Vancomycin Pharmacokinetics in Normal and Morbidly Obese Subjects Blouin et coll. (1982) (100)	Etude PK, non contrôlée Dose unique  N = 10 Obèses morbides (3-4h après un by-pass) (OM) : n = 6 Poids normal (PN) : n = 4 OM : (PT-PI) /PI > 90%  Infection : non  Poids (kg) moyens : PN : 65,9-89,1 ; OM : 11,4-226,4  Ages moyens (ans) : PN : 27 ; OM : 31  Fonction rénale normale	Sur 40 min (pas plus de précision)	Corrélation positive entre PT et CL (r = 0,981 ; p < 0,0001)  Corrélation positive entre PT et V <sub>d</sub> (r = 0,943 ; p < 0,005)  t <sub>1/2β</sub> : PN = 4,8h ; OM = 3,2h  Pas de différences significatives des doses en mg/kg/jr, entre les 2 groupes pour atteindre la concentration à l'état d'équilibre (C <sub>ss</sub> de 15μg/ml)	NA	Pas de données	Adaptation de la posologie en vancomycine chez les obèses sur le PT.  Fréquence d'administration peut être augmentée (t <sub>1/2β</sub> plus courte chez les obèses morbides)
Effect of Obesity on Vancomycin Pharmacokinetic Parameters as Determined by Using a Bayesian Forecasting Technique Vance-Bryan et coll. (1993) (98)	Etude PK rétrospective, analyse Bayésienne Régression multiple  N = 230 Obèses : 135 ; Non-obèses : 95  Infection : type non précisé  Poids : stratification en plusieurs groupes selon % (PT-LBW) Obèse si % (PT-LBW) > 20%  Age (ans) : 18-92  Fonction rénale normale	10-15 mg/kg IV sur 60 min	PT : prédicteur significatif du V <sub>d</sub> et CL  % (PT-PMM) : prédicteur significatif du V <sub>d</sub> et de la t <sub>1/2β</sub> (p < 0,05)  PMM : n'est pas un prédicteur du V <sub>d</sub> , CL et t <sub>1/2β</sub>	Pas de données	STP  Pas d'évaluation de la sécurité	PT : supérieur au PMM pour le calcul de la dose initiale de vancomycine

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>Vancomycin Pharmacokinetics in a Patient Population: Effect of Age, Gender, and Body Weight Ducharme et coll. (1994) (97)</p>	<p>Etude rétrospective</p> <p>N = 704 Obèses (n = 108) : PT/PI &gt; 1,3 Poids normal (n = 559): PT/PI: 0,8-1,3 Sous-poids (n = 37) : PT/PI &lt; 0,8</p> <p>Infection : oui</p> <p>Poids moyen (kg) et PI moyen (kg) Obèses : 94,3 (90,1-98,5) ; 59,7 (57,6-62,4)</p> <p>Age moyen (ans) : obèses = 50 (46,8-53,2)</p>	<p>Dose moyenne : 1030 (+/- 182) mg avec intervalle moyen d'administration de 15,2h</p>	<p><b>V<sub>a</sub> (ajusté au PI) :</b></p> <p>Femmes de poids normal : 0,7 L/kg Hommes de poids normal : 0,63 L/kg Femmes obèses : 1,17 L/kg Hommes obèses : 0,9 L/kg</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Ajuster les doses : sexe, âge et obésité</p>
<p>Vancomycin dosing in morbidly obese patients Bauer et coll. (1998) (99)</p>	<p>Etude PK, rétrospective appariée</p> <p>N = 48 Obèses : n = 24 Non-obèses (NO) : n = 24 Obèse morbide (OM) : PT &gt; 90% du PI</p> <p>Infection : non précisé</p> <p>Poids moyen (kg) : OM : 165 (+/- 46) ; NO : 68 (+/- 6)</p> <p>Agés moyens (ans) : OM : 41 (+/- 7) ; NO : 40 (+/-7)</p> <p>Fonction rénale normale</p>	<p>Pas de données</p>	<p>CL (ml/min): NO: 77; OM: 197</p> <p>Bonne corrélation entre PT et clairance (r = 0,948 ; p &lt; 0,0001)</p> <p>V<sub>a</sub> (L): NO: 46L; OM: 52L (similaire)</p> <p>Modeste corrélation entre PT et V<sub>a</sub> (r = 0,490 ; p &lt; 0,05)</p> <p>V<sub>d</sub>/PT (L/kg): NO: 0,68; OM: 0,32</p> <p>V<sub>d</sub>/PI (L/kg): NO: 0,83; OM: 0,64</p> <p>t<sub>1/2</sub> (h) : NO : 7,2 ; OM : 3,3h</p> <p>20 patients OM : des doses plus élevées avec une fréquence augmentée (toutes les 8h au lieu de toutes les 12h) (1938 mg/8h) par rapport aux NO (954 mg/12h), étaient nécessaires pour atteindre les concentrations cibles.</p>	<p>Pas de données</p>	<p>STP Pas d'évaluation de la sécurité</p>	<p>Dose initiale : 30mg/kg/jr (PT) chez les patients OM avec une fonction rénale normale</p> <p>Fréquence : toutes les 8h au lieu de toutes les 12h pour éviter des concentrations minimales trop faibles (t<sub>1/2</sub> plus faible chez les obèses)</p>

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient Penzak et coll. (1998) (101)	Cas clinique Analyse rétrospective de 4 nomogrammes d'adaptation de la posologie de la vancomycine  N = 1  Infection : Infection à SARM (Ulcère du pied)  Poids : 307 kg  Age : 52 ans	Pas de données	PT : plus précis que le PI pour la détermination de la dose de vancomycine, sauf pour un des normogrammes	Pas de données	STP nécessaire pour adapter le schéma posologique	Posologie empirique de vancomycine basée sur le PT plutôt que PI
Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population Leong et coll. (2011)	Etude rétrospective  N = 48  Infection : oui  Poids > 120% de leur PI  Poids moyen (kg) : 104,6 +/-22,4 % PI : 145,4 +/- 29,6  Age moyen (ans) : 63,6 +/-12,1  Patients avec fonction rénale stable	Pas de données	PA (Fc = 0,4) supérieur au PT pour la prédiction de la clairance de la vancomycine	Pas de données	STP plus fréquent	PA (Fc = 0,4) : supérieur au PT pour la prédiction de la clairance de la vancomycine chez les obèses et sujets en surpoids
Should monitoring of vancomycin be delayed? A case of likely nephrotoxicity occasioned by morbid obesity and minimal monitoring Jones et coll. (2012)	Cas clinique  N = 1  Infection : hyperthermie avec historique infection à SARM  Obèse morbide  Poids (kg) : environ 150  Age: 54 ans	15 mg/kg (PT) / 12h soit 2g x 2/jr	NA	Pas de données	Pas de STP avant le J9 Elévation créatininémie au J9 et J10 (> 50% au-dessus de la norme). Elévation de la vancocynémie à 54,8 mg/L, 27h après la dernière dose.	Ne pas différer le STP, en particulier lorsque de fortes posologies sont utilisées  Faire un STP après la 4 <sup>ième</sup> dose

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients Reynolds et coll. (2012) (109)</p>	<p>Etude rétrospective</p> <p>N = 138 Protocole original : 64 Protocole révisé : 74</p> <p>Infection : oui</p> <p>Obésité : poids <math>\geq</math> 100 kg et PT <math>\geq</math> 140% du PI</p> <p><u>Protocole original</u> : Poids moyen de 117 kg +/- 19 kg Et PT moyen = à 179% +/- 31 % du PI</p> <p><u>Protocole révisé</u> : Poids moyen de 129 kg +/- 29 kg Et PT moyen = à 200 % +/- 50 % du PI</p> <p>Exclusion si <math>Cl_{Cr} &lt; 60</math>ml/min</p> <p>Agés moyens (ans) : Protocole original : 52 +/- 14 ; Protocole révisé : 55 +/- 13</p>	<p><u>Protocole original (PO)</u> : 15 mg/kg (PT) toutes les 8-12h (30-45 mg/kg/jr)</p> <p><u>Protocole révisé (PR)</u> : 10 mg/kg toutes les 12h ou 15 mg/kg (PT) toutes les 24h (15-20 mg/kg/jr)</p>	<p>Dose moyenne de maintenance : PO : 34 +/- 7 mg/kg/jr PR : 19 +/- 2 mg/kg/jr P &lt; 0,001</p> <p>Concentration résiduelle cible : PR : 59%, PO : 36% (p = 0,006)</p> <p>Concentration résiduelle &lt; cible : 23% PR : 23%, PO : 9% (p = 0,033)</p> <p>Concentration résiduelle &gt; cible : 18% PR : 18%, PO : 55% (p &lt; 0,001)</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Taux néphrotoxicité : PR : 2,7% (n = 2) PO : 3,1% (n = 2) P = 1</p> <p>20% (n = 28) des patients avec dose maintenance &gt; 4 g/jr : pas de néphrotoxicité (durée médiane de traitement : 5,5 jours)</p>	<p>Amélioration atteinte concentrations résiduelles cibles et néphrotoxicité minimale avec le protocole révisé</p>
<p>Impact of weight on Treatment Efficacy and safety in Complicated Skin and Skin Structure Infections and Nosocomial Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Puzniak et coll. (2013) (108)</p>	<p>2 études cliniques de phase IV randomisées prospectives multicentriques :</p> <p><u>Etude 1</u> (en ouvert) : infections compliquées de la peau et des tissus mous (cSSSIs) (2004-2007)</p> <p><u>Etude 2</u> (en double aveugle) : Pneumopathies nosocomiales (NP) (2004-2010)</p> <p>Etude 1 : N = 638 (316 sous vancomycine) Etude 2 : N = 447 (223 sous vancomycine)</p> <p>Poids : Stratification des patients en fonction du poids en 4 quartiles :</p> <p><u>Etude 1</u> : Q1 : 37-67 ; Q2 : &gt;67-78,7 ; Q3 : &gt;78,7-97 Q4 &gt;97-295</p> <p><u>Etude 2</u> : Q1 : 40-63 ; Q2 : &gt;63-74 ; Q3 : &gt;74-88 ; Q4 : &gt;88-215</p>	<p>15 mg/kg (PT) IV/12h</p> <p>Doses moyennes (mg/jour) Q1: 1543 +/- 498,2 Q2: 1826,3 +/- 461,2 Q3: 1980,8 +/- 582,1 Q4: 2417,4 +/- 813,7</p>	<p>NA</p>	<p><u>Etude 1</u> : succès clinique de Q1 à Q3. Pour Q4 : taux de succès clinique significativement inférieur pour la vancomycine en comparaison avec le linézolide (69,5% versus 86,2% p = 0,03)</p> <p><u>Etude 2</u> : pas de différences significatives pour les taux de succès clinique entre les différents quartiles</p>	<p>Profil de tolérance similaire entre les différents quartiles</p>	<p>Pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous : efficacité vancomycine maintenue de Q1 à Q3</p>

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
An Evaluation of Systemic Vancomycin Dosing in Obese Patients Kubiak et coll. (2015) (105)	Etude rétrospective N = 67 IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> Infection : oui Poids (kg) et IMC moyens (kg/m <sup>2</sup> ) : 137 (91-256) ; 48 (35-79) Age moyen (ans) : 53 (20-82)	Au moins 3 doses de vancomycine.  93% des patients ont reçu une posologie moyenne de 21,2 mg/kg (PT)	<b>Prédiction des concentrations initiales résiduelles en vancomycine (15-20 µg/mL)</b>  PT : $r^2=0,3$ (p = 0,041) PI : $r^2=0,41$ (p < 0,001) PA : $r^2=0,37$ (p = 0,004)  Posologie de 30 mg/kg (PI) prédit des concentrations de 11-12 mg/L  Pour atteinte des concentrations $\geq 15$ mg/L : posologies de 45 mg/kg/jr (PI)	Pas de données	Pas de données	Ajustement posologies sur le PI = meilleur prédicteur des concentrations résiduelles initiales que le PT chez les patients avec IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>  Utiliser des posologies de 45-65 mg/kg/jr (PI) pour atteindre une cible de 15-20 mg/L, plutôt que la posologie de 30mg/kg/jr (PT)
Vancomycin Dosing Considerations in a Real-World Cohort of Obese and Extremely Obese Patients Morill et coll. (2015) (106)	Etude de cohorte, rétrospective Multicentrique N = 334 Obèses (O) (IMC : 30-40 kg/m <sup>2</sup> ) : 263 Obèses morbides (OM) (IMC $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> ) : 71 Infection : suspicion pneumopathie à SARM Poids (kg) et IMC moyens (kg/m <sup>2</sup> ) : O : 102,7 +/-13,1 ; 33,1 +/-2,4 OM : 139,2 +/-31,1 ; 45,9 +/-7 Ages moyens : O : 66,7 ; OM : 64,4	<b>Dose moyenne journalière de maintenance (mg/jr) :</b> O : 2005 +/- 736,3 OM : 2306 +/- 934,4 P < 0,05  <b>Dose moyenne journalière en mg/kg/jr</b> O: 20 +/-7,4 OM: 17 +/- 6,8 p < 0,05	<u>Atteinte des concentrations résiduelles cibles (15-20 mg/L) :</u>  O : 19,4% (n=51) OM : 22,5% (n=16)  O : 30mg/kg/jr appropriée pour atteindre la concentration résiduelle cible (OR 5,15 et 95% intervalle de confiance 1,69-15,64)  OM : 20-25 mg/kg/jr appropriée morbides pour atteindre la concentration résiduelle (OR 6,07 et 95% intervalle de confiance 1,01-36,51)	Pas de données	Pas de données	O : posologie standard 30 mg/kg/jr appropriée pour atteindre la cible 15-20 mg/L.  OM : doses inférieures en mg/kg/jr seraient nécessaires
Pharmacokinetics of Vancomycin in Extremely Obese Patients with suspected or Confirmed <i>Staphylococcus aureus</i> infections Adane et coll. (2015) (102)	Etude PK, prospective, cohorte N = 31 Obésité morbide : IMC $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> Infection : suspicion ou infection confirmée à <i>S. aureus</i> Poids (kg) et IMC médians (kg/m <sup>2</sup> ) : 147,9 (142,8-178,3) ; 49,5 (44,3-54,8) Age médian (ans) : 43 (38,5-53)	15 mg/kg/dose  Si dose $\leq 2$ g : infusion sur 1h  Si dose > 2g : infusion >2h  <u>Dose maximale</u> : 2500 mg/12h  <u>Dose médiane</u> : 4000 mg/jr  <u>Durée</u> : au moins 3 jours	V <sub>d</sub> moyen : 0,51 L/kg (PT)  Clairance moyenne de la vancomycine : 6,54 L/h (Cl <sub>cr</sub> de 125 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )  ASC <sub>24h</sub> : 582,9 mg.h/L (dose médiane de 4000mg/jr)  Simulations : 4000 mg-5000 mg/jr permet d'atteindre la cible ASC <sub>24h</sub> / CMI $\geq 400$ (CMI de 1 µg/ml) avec une probabilité $\geq 93\%$	Pas de données	STP  Pas d'évaluation de la toxicité	PT influence V <sub>d</sub>  Cl <sub>cr</sub> influence clairance de la vancomycine.  La posologie initiale de vancomycine chez les obèses morbides doit se baser sur la fonction rénale et paramètres PK de cette étude

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity Richardson et coll. (2015) (107)</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>N = 108 Obèses (O) : n = 37 Non-obèses (NO) : n = 71</p> <p>Infection : infection documentée ou infection suspectée (concentration résiduelle cible : 15-20mg/L)</p> <p>Poids (kg) et IMC moyens (kg/m<sup>2</sup>) : O: 106,2 (+/- 20,8); 36,7 (+/- 6,4) NO: 71,9 (+/- 13,3); 23,9 (+/- 3,1)</p>	<p>Dose initiale : 15 mg/kg (PT) (Maximum : 2000 mg)</p> <p>Puis adaptation de l'intervalle de dose selon CL<sub>Cr</sub></p> <p>Remarque : pas d'utilisation de dose de charge en routine</p>	<p><b>Concentrations résiduelles moyennes (mg/L) :</b> Obèses : 16,5 Non-obèses : 12,1 p=0,004</p> <p><b>Concentrations résiduelles &gt; 20 mg/L, n (%)</b> Obèses : 7 (18,9) Non-obèses : 3 (4,2) p= 0,03</p> <p><b>Clairance vancomycine moyenne (L/h)</b> Obèses : 4,7 (+/- 1,3) Non-obèses : 4,4 (+/-1,4)</p> <p><b>V<sub>d</sub> moyen (L)</b> Obèses : 74,4 (+/-14,5) Non-obèses : 50,4 (+/- 9,3) p &lt; 0,001</p> <p><b>t<sub>1/2</sub> (h)</b> Obèses : 11,8 (+/-3,7) Non-obèses : 8,5 (+/- 2,5) p &lt; 0,001</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas de différences significatives entre les 2 groupes au niveau de la tolérance</p> <p>STP pour optimiser l'atteinte des concentrations cibles.</p>	<p>Obésité et l'augmentation des niveaux d'obésité associés à une fréquence plus élevée des concentrations résiduelles &gt; 20 mg/L</p> <p>Les patients obèses nécessitent schéma posologique différent (dose de charge puis réduction des doses en mg/kg)</p>
<p>Performance of a Divided-Load Intravenous Vancomycin Dosing Strategy for Obese Patients Denetclaw et coll. (2015) (110)</p>	<p>Etude prospective</p> <p>N = 54 PT ≥ 137 %PI</p> <p>Infection : oui</p> <p>Poids médian (kg) : 105 (66-245,2) 137 à 325% du PI</p> <p>Age median: 58 +/- 14 ans</p>	<p><b>Stratégie initiale : (puis adaptation selon CL<sub>Cr</sub> et résiduelle)</b></p> <p><u>IBW (kg) ≤ 83 ; %IBW ≥137 et CL<sub>Cr</sub> &gt; 60ml/min (IBW) :</u> 1 g/6h (max: 20 mg/kg IBW)</p> <p><u>IBW (kg) ≤ 83; %IBW ≥137 et CL<sub>Cr</sub> 21-60 ml/min (IBW):</u> 1 g/6h (max: 17 mg/kg IBW)</p> <p><u>IBW (kg) &gt; 83 ; %IBW ≥137 et CL<sub>Cr</sub> ≥ 21ml/min (IBW) :</u> 15 mg/kg IBW/6h (max: 1,5 g/dose)</p>	<p><b>12h après initiation :</b> <u>Concentrations résiduelles 10-20 µg/ml</u> (en moyenne 14,5 (+/- 3,2 µg/ml)) : 89% <u>Concentrations résiduelles &gt;10 µg/ml</u> : 94% <u>Concentrations résiduelles &gt;20 µg/ml</u> : 6%</p> <p><b>24h après l'initiation :</b> <u>Concentrations résiduelles de 10-20 µg/ml</u> (en moyenne 15 (+/- 3,1) µg/ml) : 97%</p> <p><b>Maintenance :</b> 32 concentrations résiduelles mesurées (24 patients) : valeur moyenne = 15,1 (+/- 2,5) µg/ml</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas de créatininémie &gt; 0,3 µg/dL</p>	<p>Efficacité du schéma posologique</p>

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<p>Individualized Vancomycin Dosing in Obese Patients: A Two-sample Measurement Approach Improves Target Attainment Hong et coll. (2015) (114)</p>	<p>Etude pré et post intervention</p> <p>N = 150</p> <p>Pré-intervention (Prél) = mesure résiduelle : 75</p> <p>Post-intervention (PostI) = mesure résiduelle + pic : 75</p> <p>IMC <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></p> <p>Infection : en majorité : infections cutanées ; dans un tiers des cas : infections compliquées</p> <p>Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) médians : 105 (79,8-164) ; 34,5 (30-55,1)</p> <p>Age médian (ans) : 59 (34-80)</p> <p>Exclusion : CL<sub>Cr</sub> &lt; 30 ml/min (CG : PA)</p>	<p>Au minimum 48h.</p> <p><b>Dose de charge (infections compliquées) :</b> 25-30 mg/kg (PT) (max : 3 g)</p> <p><u>Prél :</u> dose moyenne de 19 +/- 3 ,89 mg/kg</p> <p><u>PostI :</u> dose moyenne de 20,6 +/-3,87 mg/kg</p> <p><b>Dose de maintenance initiale (PT)</b></p> <p><u>Prél :</u> dose moyenne de 14,8 +/- 2,7 mg/kg</p> <p><u>PostI :</u> dose moyenne de 15,6 +/-2,6 mg/kg</p> <p>Fréquence : toutes les 12h pour 65,3% des patients</p> <p>Calcul paramètre PK à partir de la résiduelle +/- pic pour adaptation dose maintenance</p>	<p><b>1<sup>ère</sup> mesure résiduelle</b></p> <p><u>Prél :</u> 32% résiduelle cible</p> <p><u>PostI :</u> 42,7% résiduelle cible (p =0,117)</p> <p><b>2<sup>ème</sup> mesure résiduelle</b></p> <p><u>Prél :</u> 31% résiduelle cible</p> <p><u>PostI :</u> 65,2% résiduelle cible (p =0,024)</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Mesure des 2 concentrations (pic et résiduelle) améliore l'atteinte des concentrations résiduelles cibles chez les obèses</p>
<p>Evaluation of a New Vancomycin Dosing Protocol in Morbidly Obese Patients Kosmisky et coll. (2015) (112)</p>	<p>Etude rétrospective, monocentrique</p> <p>N = 48</p> <p>Poids &gt; 100 kg et PT <math>\geq 140\%</math> du PI</p> <p>Infection : 37,5% avec pneumopathie</p> <p>Poids (kg) et % PI médians : 122,5 (IQR108, 7-140,2) ; 206,5 (IQR 162-228,5)</p> <p>Age médian (ans) : 52,5 (42,5-58,5)</p> <p>Exclusion des patients avec CL<sub>Cr</sub> &lt; 35 ml/min ou fonction rénale instable</p>	<p><b>Dose de charge</b></p> <p>20-25 mg/kg (PT) (25 mg/kg réservée aux patients de réanimation) (max : 2,5 g)</p> <p>Dose médiane : 19,4 mg/kg (2500 mg/dose pour 79,2% des patients)</p> <p><b>Dose de maintenance</b></p> <p>10 mg/kg (PT) toutes les 12h ou 24h à adapter à la fonction rénale.</p> <p>Dose médiane : 9,9 mg/kg.</p> <p>Pour toutes les doses : intervalle = 12h</p>	<p>Concentrations résiduelles cibles (10-20 µg/ml) : 35,4% (n = 17)</p> <p>Concentrations résiduelles sub-thérapeutiques (&lt; 10 µg/ml) : 56,3% (n=27)</p> <p>Concentrations résiduelles supra-thérapeutiques (&gt; 20 µg/ml) : 8,3% (n=4)</p> <p>Age &lt; 45 ans (p = 0,0073) et CL<sub>Cr</sub> &gt; 100 mL/min (p = 0,0170) associés à des concentrations sub-thérapeutiques</p>	<p>Pas de données</p>	<p>1 patient avec une néphrotoxicité</p>	<p>Majorité des patients avec des concentrations sub-thérapeutiques : risque d'échec thérapeutique et résistance</p> <p>PT (p =0,1350) et % du PI au-dessus du PI (p=0,0567) : pas d'influence significative sur la concentration résiduelle obtenue. Le degré d'obésité morbide ne joue pas de rôle dans l'atteinte des concentrations résiduelles</p>

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: The obesity Factor Davies et coll. (2015) (103)</p>	<p>Etude de cohorte, rétrospective</p> <p>N = 530 Obèses (O) (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>): 207 Non-obèses (NO) (IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>): 323</p> <p>Infection : à gram positif ou infections mixtes</p> <p>Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyens : pas de données</p> <p>Agés moyens (ans) : O : 54 +/- 14 ; NO : 56 +/- 17</p>	<p>15 mg/kg/12h (PT) (patients avec une fonction rénale normale) Maximum de la dose initiale : <b>1750-2000 mg/dose</b></p>	<p>NA</p>	<p><u>Durées de traitement (jours)</u> : similaires entre les 2 groupes (O : 8,4 +/- 7,6 ; NO : 9,1 +/- 9,6) (p=0,94) <u>Durée d'hospitalisation (jours)</u> : similaire entre les 2 groupes (O : 24 +/- 25 jours; NO : 24 +/- 32) (p =0,64)</p>	<p>Pas d'association de l'obésité à un risque plus élevé de néphrotoxicité : RR =0,98 IC 95% [0,93-1,04] p = 0,59</p> <p>Pas de différence de valeur des concentrations résiduelles entre les 2 groupes (p = 0,8)</p> <p>Pas de différence du nombre de décès entre les 2 groupes (p =0,77)</p>	
<p>Allometric versus consensus guideline dosing in achieving target vancomycin trough concentrations Brown et coll. (2017) (111)</p>	<p>Rétrospective</p> <p>N = 162 Obésité = IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> Groupe "consensus" : 81 (51% d'obèses) Groupe "stratégie allométrique" : 81(41% d'obèses)</p> <p>Oui : en majorité des infections peau et tissus mous</p> <p>Poids moyen (kg) : Consensus : 91,4 +/- 27 Stratégie allométrique : 89,8 +/- 29,8</p> <p>Agés moyens (ans) : Consensus : 56 +/- 15,4 Stratégie allométrique : 59 +/- 16,8</p> <p>Exclusion des patients avec CL<sub>Cr</sub> &lt; 25 ml/min</p>	<p>« <b>Consensus</b> » : 15-20 mg/kg (PT)/ 8h ou 12h</p> <p>« <b>Stratégie allométrique</b> » : Dose (mg) = dose moyenne (mg) x [PT (kg)/ PT moyen (kg)]<sup>B</sup></p> <p><math>\beta</math> = 0,5 et dose moyenne = 1,2 g</p> <p>Dose moyenne = PT moyen x posologies du consensus (15mg/kg) PT moyen : environ 80 kg aux Etats-Unis</p> <p>Intervalle de dose adapté à la CL<sub>Cr</sub></p>	<p>« <b>Allométrique</b> » versus « <b>consensus</b> »</p> <p><u>Tous les patients</u> :</p> <p>Atteinte de la concentration initiale résiduelle (10-20 mg/L) : 77% versus 57% (p = 0,0121)</p> <p>Concentration résiduelle initiale supra-thérapeutique : 12% versus 20% (p = 0,2844)</p> <p>Concentration résiduelle initiale sub-thérapeutique : 11% versus 23% (p = 0,0601)</p> <p><u>Obèses</u> :</p> <p>Atteinte de la concentration initiale résiduelle : 73% versus 46% (p = 0,0327)</p>	<p>Pas de données</p>	<p><b>Fréquence des néphrotoxicités</b> : Pas de différence significative entre les 2 groupes (1% pour la stratégie allométrique versus 7% pour la stratégie consensus p = 0,0584)</p>	<p>Elévation de la fréquence d'atteinte de la concentration initiale résiduelle cible pour la stratégie allométrique versus la stratégie consensus</p>

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>Intravenous Vancomycin Is Associated With the Development of Nephrotoxicity in Patients With Class III Obesity Choi et coll. (2017) (104)</p>	<p>Etude de cohorte, rétrospective</p> <p>N = 410 Non-obèses (NO) (IMC &lt; 25 kg/m<sup>2</sup>) : n = 150 Obèses de classe I et II (O) (IMC : 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>) : n = 161 Obèses de classe III (OM) (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) : n = 99</p> <p>Infection : oui (pas de type précisé)</p> <p>Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyens : NO : 63,3 (56-70,3) ; 22,3 (20,2-23,5) O : 99,8 (90,7-112) ; 34 (31,6-35,9) OM : 127,8 (113,4-147,8) ; 45,18 (42,5-50,4)</p> <p>Âges moyens (ans) : NO : 50,94 +/- 18,76 O : 53,94 +/- 13,96 ; OM : 51,96 +/- 14,76</p>	<p><b>Durée de traitement :</b> entre 4 et 5 jours (similaire entre O, NO, OM)</p> <p><b>Dose de charge (DC) :</b> NO : DC moyenne (mg/kg) : 23,31 +/- 4,48. 48% des patients : DC de 25-30 mg/kg O : DC moyenne (mg/kg) : 19,78 +/- 5,40. 6,5% des patients : DC de 25-30 mg/kg OM : DC moyenne (mg/kg) : 14,5 +/- 4,87. 0% des patients : DC de 25-30 mg/kg</p> <p><b>Dose de maintenance (DM) 15 mg/kg (PT) max : 2 g/dose</b> NO : DM moyenne (mg/jr) : 2000 (2000-2500) O : DM moyenne (mg/jr) : 3000 (2500-4000) OM : DM moyenne (mg/jr) : 4000 (3000-4000)</p> <p>Pour les 3 groupes, environ 80% des patients ont reçu une DM/12h</p>	<p>NA</p>	<p>Pas de données</p>	<p><b>Néphrotoxicité :</b> 15,1% des patients (n=62) NO : 8,7% (n=13) O : 14,3% (n=23) OM : 26,3% (n=26) (p = 0,002)</p> <p><b>Facteurs associés à la survenue de la néphrotoxicité :</b> Allongement de la durée de traitement (p &lt; 0,0001), doses initiales de maintenance en mg/jr élevées (p =0,0137), doses initiales de maintenance en mg/kg élevées (p =0,0307), concentrations résiduelles &gt; 20 mg/L (p &lt; 0,0001), administration concomitante PTZ, diurétiques, produits de contraste (p &lt; 0,005)</p> <p>OM : 3 fois plus de risque de développer une néphrotoxicité en comparaison aux NO (OR =2,99 ; IC [1,12-7,94]) et O (OR = 3,14 ; IC [1,27-7,75])</p>	<p>Ajustement posologies en vancomycine sur le PT chez les obèses augmente l'exposition à l'antibiotique et est associé à une incidence plus élevée de néphrotoxicité</p>

**Tableau 13** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la vancomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<b><u>Etudes chez des patients de réanimation</u></b>						
Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients Lin et coll. (2016) (113)	Etude de cohorte, rétrospective  N = 52 2 groupes appariés : Non-obèses (NO) (IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> ) : 26 Obèses (O) (IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> ) : 26  Infection : oui  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : NO : 75,2 (+/- 13,3) ; 24,9 (+/- 3,16) O : 117 (+/- 23,3) ; 41 (+/- 8,12)  Ages moyens (ans) : NO: 55,4 (+/- 16) O: 54,2 (+/- 16,8)	Dose de charge : 25-30 mg/kg (PT) Doses moyennes : O : 2894 (+/- 525) mg/jr soit 24,8 (+/- 2,05) mg/kg/jr NO: 1923 (+/- 345) mg/jr soit 25,6 (+/- 1,68) mg/kg/jr  Puis dose de maintenance adaptée à la fonction rénale. CL <sub>Cr</sub> estimée selon CG avec PA (Fc =0,4)	<u>Dose moyenne en mg/kg de maintenance de pour atteinte concentration cible (20 mg/L)</u> O: 25,6 mg/kg (PT) NO: 43,8 mg/kg (p < 0,01)  <u>Dose moyenne en mg/jr de maintenance de pour atteinte concentration cible (20 mg/L)</u> O : 2961 +/- 1670 NO : 3189 +/- 1600,69 (p = 0,61)  Pas de corrélation entre CL <sub>vancomycine</sub> et PT	Pas de données	Pas de données	Dose d'entretien en mg/kg significativement plus faible chez les O pour atteindre la même concentration cible que les NO

**Tableau 14** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le linézolide

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
Linezolid pharmacokinetics in an obese patient Mersfelder et coll. (2005) (120)	Cas clinique N = 1 Type d'infection : cellulite Poids = 86 kg et IMC = 86 kg/m <sup>2</sup> Age: 43 ans	600 mg/12h voie orale (21 jours) avec céfazoline en parallèle pendant 8 jours	<b>Comparaison aux paramètres PK de la population générale</b> Diminution des C <sub>max</sub> V <sub>d</sub> augmenté (135,7 L versus 40-50 L) V <sub>d</sub> /PT = 0,47 L/kg Augmentation du V <sub>d</sub> non proportionnelle au PT car le linézolide est soluble dans l'eau.  Concentrations sériques inférieures ou très proches de la CMI <sub>90</sub>	Bonne évolution (très bonne pénétration tissulaire du linézolide)	Pas de données	Afin d'atteindre des concentrations sériques similaires à celles des patients non obèses, il faudrait se baser sur le poids ajusté avec un facteur de 0,27
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patient with cellulitis Stein et coll. (2005) (117)	Etude PK, prospective N = 7 Type d'infection : cellulite Définition obésité : PT>150% du PI Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) : Poids: 101-195 IMC: 34-73	600 mg/12h per os	<b>Comparaison aux paramètres PK des sujets de poids normal</b> Diminution des C <sub>max</sub> et de l'ASC  <b>Activité inhibitrice</b> Test sur : SARM (CMI 1 µg/mL), SARM (CMI 2 µg/mL), SARM (CMI 4 µg/mL), Entérocoques résistants à la Vancomycine (CMI 2 µg/L), Bacteroides fragilis (CMI 2 µg/mL) et Peptostreptococcus (CMI 1 µg/mL). Activité 100% pour CMI < 4 µg/mL mais moins efficace pour CMI ≥ 4 µg/mL	Bonne évolution clinique	Pas de données	Les doses standard peuvent être utilisées mais l'exposition au linézolide peut être insuffisante dans le cas de CMI ≥ 4 µg/mL
Evaluation of the pharmacokinetics of linezolid in an obese Japanese patient Tsuji et coll. (2012) (119)	Cas clinique Analyse bayésienne N = 1 Type d'infection : Infection pulmonaire à SARM Poids = 116 kg et IMC = 37 kg/m <sup>2</sup> Age: 36 ans	600 mg/12h IV. Perfusion de 60-90 min. 9 jours	<b>Comparaison aux paramètres PK de la population générale</b> Augmentation de la CL (17,7 l/h versus 9,2l/h) Diminution de l'ASC (67,8 µg/ml/h versus 130,4 µg/ml/h) Diminution des concentrations sériques  Concentrations minimales < CMI <sub>90</sub> (2 µg/ml)	Efficacité clinique	Pas de données	Efficacité clinique malgré des concentrations sériques en dessous de la CMI <sub>90</sub> pouvant être due à la bonne pénétration pulmonaire du linézolide.

**Tableau 14** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le linézolide (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Subtherapeutic Linezolid Concentrations in a Patient with Morbid Obesity and Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Pneumonia: Case Report and Review of the Literature Muzevich et coll. (2013) (117)	Cas clinique N = 1 Type d'infection : Pneumopathie communautaire avec sepsis sévère à SARM Poids = 265 kg et IMC = 82 kg/m <sup>2</sup> Age: 34 ans	600 mg/12h voie orale	<b>Comparaison aux paramètres PK de la population générale</b> C <sub>max</sub> et C <sub>min</sub> inférieures (4,13 µg/ml versus 15-27 ; 1,27 µg/ml versus 2-9) t <sub>1/2</sub> similaires (5,6 h versus 3,4-7,4h) V <sub>d</sub> plus élevé (145 versus 40-50L) V <sub>d</sub> /PT (kg) similaires (0,55 L/kg versus 0,45-0,84 L/kg) -> Augmentation du V <sub>d</sub> attribuée à l'obésité	Après 48h de traitement : pas d'efficacité clinique	Pas de données	Corrélation entre V <sub>d</sub> et le poids. Pour les patients avec un IMC < 50 kg/m <sup>2</sup> : maintien de l'exposition au linézolide et efficacité clinique. Pour les patients avec un IMC > 50 kg/m <sup>2</sup> : risque d'échec thérapeutique
Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Moderately to Morbidly Obese Adults Bhalodi et coll. (2013) (116)	Etude PK, prospective, ouverte N = 20 Patients sains volontaires Groupe 1 (n = 10) : obèses modérés (IMC : 30-39,9 kg/m <sup>2</sup> ) Groupe 2 (n = 10) : obèses morbides (IMC : 40-54,9 kg/m <sup>2</sup> ) Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : Groupe 1 : poids = 98,9 +/- 13,9 ; IMC = 36,2 +/- 1,7 Groupe 2 : poids = 120 +/- 16,1 ; IMC = 45,3 +/- 3,2 Ages moyens (ans) : Groupe 1 : 41,7 +/- 13 Groupe 2 : 42,6 +/- 12,7	600 mg/12h sur 30 min (5 doses)	ASC <sub>0-12h</sub> : Groupe 1 : 130,3 +/- 60,1 µg.h/ml Groupe 2 : 109,2 +/- 25,5 µg.h/ml P = 0,32 Relation entre ASC ou CL et les indicateurs de poids (PT, PMM, PA, PI, IMC) : Aucune relation Corrélation entre V <sub>d</sub> et descripteurs du poids : V <sub>d</sub> et PT (r <sup>2</sup> = 0,524 et p = 0,0005) V <sub>d</sub> et PA (r <sup>2</sup> = 0,587 et p = 0,0001) V <sub>d</sub> et PMM (r <sup>2</sup> = 0,495 et p = 0,0008) V <sub>d</sub> et PI (r <sup>2</sup> = 0,398 et p = 0,0038) V <sub>d</sub> et IMC (r <sup>2</sup> = 0,171 et p = 0,0785)	NA	NA	Ajustement des posologies en linézolide basé sur l'IMC seul n'est pas nécessaire. Des doses standard chez des patients pesant jusqu'à 150 kg devraient fournir des ASC similaires à celles de patients non obèses.

**Tableau 14** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le linézolide (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Impact of weight on Treatment Efficacy and safety in Complicated Skin and Skin Structure Infections and Nosocomial Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Puzniak et coll. (2013) (108)	2 études cliniques de phase IV randomisées prospectives multicentriques : <u>Etude 1</u> (en ouvert) : infections compliquées de la peau et des tissus mous (cSSSIs) (2004-2007) <u>Etude 2</u> (en double aveugle) : pneumopathies nosocomiales (NP) (2004-2010)  Etude 1 : N = 638 (316 sous linézolide) Etude 2 : N = 447 (224 sous linézolide)  Poids : Stratification des patients en fonction du poids en 4 quartiles : Etude 1 : Q1 : 37-67 ; Q2 : >67-78,7 ; Q3 : >78,7-97 Q4 >97-295 Etude 2 : Q1: 40-63; Q2: >63-74; Q3 : >74-88 ; Q4 : >88-215	600 mg/12h en IV ou per os	NA	<u>Etude 1</u> : efficacité clinique du linézolide pour tous les quartiles  <u>Etude 2</u> : pas de différences significatives pour les taux de succès clinique entre les différents quartiles pour le linézolide	Profils de tolérance similaires entre les différents quartiles	Dose fixe de linézolide efficace quel que soit le poids pour les cSSSIs et NP
Population Pharmacokinetics and Dosing Considerations for the Use of Linezolid in Overweight and Obese Adult Patients Cojutti et coll. (2017) (121)	Etude PK, rétrospective, simulations de Monte Carlo  N = 112 (83 obèses et 29 patients en surpoids)  Définition obésité : IMC $\geq 30$ IMC médian : 32,2 kg/m <sup>2</sup> (30-35,4)  Types d'infections : pour la majorité des patients, dans toutes les classes de poids (surpoids, obèses I, obèses II et obèses III) : sepsis et pneumopathie  Age médian (ans): 65 (66-72)	600 mg/12h IV ou per os	<b>CL (valeur médiane) du linézolide</b> Surpoids : CL = 6,11 L/h Obésité I : CL = 6,24 L/h Obésité II : CL = 7,33 L/h Obésité III : CL = 8,24 L/h P = 0,027  <b>ASC<sub>24h</sub></b> Diminution avec augmentation de l'IMC mais non significatif (p = 0,085)  IMC et PT ne sont pas des covariables de la CL  <b>Simulations de Monte Carlo</b> <u>CMI <math>\leq 1</math> mg/L</u> Patients avec une CL <sub>Cr</sub> CKD-EPI $\leq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 600 mg/12h Patients avec une CL <sub>Cr</sub> CKD-EPI 60-200 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 450 mg/8h <u>CMI = 2 mg/L</u> Pour toutes les classes de CL <sub>Cr</sub> CKD-EPI, inefficacité des posologies à 600 mg/12h et 450 mg/8h. Mais 600 mg/8h : risque de thrombopénie car C <sub>min</sub> > 8,06 mg/L.	Pas de données	<b>Suivi pharmacologique :</b>  Posologies de 600 mg/8h  Patients avec CL <sub>Cr</sub> CKD-EPI $\geq 130$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> et/ou avec traitement médicamenteux par inhibiteur/inducteur de la P-gp	Dans la plupart des infections à staphylocoque et entérocoques, des posologies 450 mg/8h permettent une bonne exposition au linézolide. Des posologies de 600 mg/8h ne sont pas recommandées (risque de thrombopénie) en l'absence de STP  Ajustement des posologies sur la CL <sub>Cr</sub> CKD-EPI plutôt que les descripteurs de poids.

**Tableau 14** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le linézolide (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<b>Etudes chez des patients de réanimation</b>						
<p>Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration De Pascale et coll. (2015) (122)</p>	<p>Etude PK, prospective, randomisée, contrôlée Simulations de Monte Carlo</p> <p>N = 22 (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) Patients obèses de réanimation avec une PAVM Groupe 1 (n = 11) : administration en discontinue Groupe 2 (n = 11) : administration en continue</p> <p>IMC moyens (kg/m<sup>2</sup>) : Groupe 1 : 33,3 (32,7-39,1) Groupe 2 : 33,1 (32,3-34,9)</p> <p>Âges moyens (ans) : Groupe 1 : 62,5 +/- 10,5 Groupe 2 : 64,7 +/- 10,4</p>	<p>Groupe 1 : 600 mg/12h sur 60 min</p> <p>Groupe 2 : Dose de charge de 600 mg sur 60 min puis 1200 mg sur 24h (50 mg/h)</p>	<p><b>% T &gt; CMI :</b> <b>% T &gt; CMI (1 mg/L) :</b> Groupe 1 : 100 (89-100) Groupe 2 : 100 (100-100) P = 0,05 <b>% T &gt; CMI (2 mg/L) :</b> Groupe 1 : 82 (54,8-98,8) Groupe 2 : 100 (100-100) P = 0,009 <b>% T &gt; CMI (4 mg/L) :</b> Groupe 1 : 33 (30,2 – 78,5) Groupe 2 : 100 (74,2 – 100) P = 0,005</p> <p><b>Pénétration pulmonaire (%) :</b> Groupe 1: 87,1% Groupe 2: 98,8% P &lt; 0,001</p>	<p>Pas de données</p>	<p>STP</p>	<p>Chez les patients obèses de réanimation, l'administration discontinue est associée à des concentrations plasmatiques sub-optimales. L'administration continue permet d'optimiser la PK du linézolide chez cette population mais peut-être pas pour des SARM avec des CMI de 4 mg/L. L'obésité n'affecte pas la pénétration pulmonaire mais cette dernière est optimisée par l'administration continue.</p>
<p>Pharmacokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients Corcione et coll. (2015) (124)</p>	<p>Cas clinique</p> <p>Type infection : Patient 1 : pneumopathie communautaire avec sepsis sévère à <i>S. epidermidis</i> résistant à la méthicilline (CMI = 2mg/L) Patient 2 : pneumopathie associée aux soins avec choc septique à SARM (CMI= 1mg/L)</p> <p>IMC moyens (kg/m<sup>2</sup>) : Patient 1 : 72 Patient 2 : 66</p> <p>Âges (ans) : Patient 1 &lt; 50 Patient 2 &gt; 60</p>	<p>600 mg/8h IV en injection d'1h</p>	<p><b>Patient 1 :</b> C<sub>max</sub> : 4,83 mg/L C<sub>min</sub> : 0,88 mg/L ASC<sub>0-24</sub> : 55,05 mg.h/L t<sub>1/2</sub> : 3,01h CL : 32,7 L /h V<sub>d</sub> : 141,6 L ou 0,51 L/kg ASC/CMI (CMI = 1 mg/L): 55,05 ASC/CMI (CMI = 2 mg/L): 27,52</p> <p><b>Patient 2 :</b> C<sub>max</sub> : 15,54 mg/L C<sub>min</sub> : 11,89 mg/L ASC<sub>0-24</sub> : 335,69 mg.h/L t<sub>1/2</sub> : 10,39h CL : 5,4 L /h V<sub>d</sub> : 80,98 L ou 0,45 L/kg ASC/CMI (CMI = 1 mg/L): 335,69 ASC/CMI (CMI = 2 mg/L): 167,5</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Suivi pharmacologique nécessaire afin de déterminer si des posologies de 600 mg/8h voire 600 mg/6h ou la perfusion continue sont nécessaires chez les patients de réanimation</p>	<p>La PK du linézolide peut être fortement influencée par le degré d'obésité. Les doses standard ne sont pas suffisantes.</p>

**Tableau 15** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le tédizolide

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>Pharmacokinetics of Tedizolid in Morbidly Obese and Covariate-Matched Nonobese Adults Pai MP (2016) (124)</p>	<p>Etude PK prospective Comparaison de la PK du tédizolide entre sujets obèses morbides et sujets non-obèses appariés</p> <p>N = 18 Obèses morbides (OM) (IMC <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup>) : n = 9 Non-obèses (NO) (IMC : 18,5-29,9 kg/m<sup>2</sup>) : n = 9</p> <p>Infection : non (volontaires sains)</p> <p>Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) médians : OM: 117 (102-176); 43,5 (40,4-51,8) NO: 72,6 (58,9-89,5); 27,4 (25,4-29,1)</p> <p>Âges médians (ans): OM: 38 (26-50) NO: 37 (24-46)</p>	<p>Dose unique IV de 200 mg sur 1h</p>	<p><u>C<sub>max</sub> (mg/L):</u> OM: 2,38 (1,28-3,99) NO: 2,96 (2,16-5,27) p = 0,214</p> <p><u>ASC<sub>0-∞</sub> (h.mg/L):</u> OM: 26,3 (18,4-43,2) NO: 27,4 (22,7-57) p = 0,314</p> <p><u>V<sub>z</sub> (L):</u> OM: 101 (76,8-150) NO: 88,2 (53,3-124) p = 0,110</p> <p><u>CL (L/h):</u> OM: 6,25 (3,81-8,93) NO: 5,99 (2,88-7,25) p = 0,214</p> <p><u>t<sub>1/2</sub> (h):</u> OM : 11,9 (8,01-14,1) NO : 11,7 (9-15)</p> <p>Augmentation V<sub>z</sub> et CL avec poids mais non proportionnellement</p>	<p>NA</p>	<p>3 sujets avec 4 types d'effets indésirables (maux de tête, troubles digestifs, infiltration intraveineuse)</p>	<p>Pas de nécessité adaptation dose chez obèses morbides</p>
<p>Pharmacokinetics of Tedizolid in Obese and Nonobese Subjects Flanagan et coll. (2017) (125)</p>	<p>Analyse rétrospective des résultats des études de phase I Comparaison PK entre sujets obèses et non-obèses sains</p> <p>N = 174 Obèses (O) (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>): 38 Non-obèses (NO) (IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>): 136</p> <p>Infection : non</p> <p>Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyens : pas de données</p> <p>Âges moyens (ans) : pas de données</p>	<p>Dose unique orale ou IV de 200 mg</p>	<p>ASC<sub>0-∞</sub> : 11% plus faible chez O par rapport aux NO</p> <p>C<sub>max</sub> : 18% plus faible chez O par rapport aux NO</p> <p>Mais pas de différence significative au niveau de l'efficacité clinique</p>	<p>Pas de différence au niveau de l'efficacité clinique entre O et NO</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Pas de nécessité adaptation dose chez obèses</p>

**Tableau 15** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur le tédizolide (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Pharmacokinetics of Tedizolid in an Obese Patient after Bariatric Surgery Grégoire et coll. (2018) (127)	Cas clinique, analyse PK chez femme obèse après chirurgie bariatrique (by-pass il y a 10 ans)  Infection : oui (pseudoarthrite)  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) : pas de données  Ages (ans) : pas de données	200 mg/jour par voie orale	C <sub>max</sub> : 2,12 mg/L  ASC <sub>0-24h</sub> : 28,3 mg/L.h  ASC <sub>0-24h</sub> /CMI ( <i>Staphylococcus</i> et <i>Streptococcus</i> ) ≥ 10,8 (cible ≥ 3)	Pas de données dans le résumé		Pas d'ajustement posologie après chirurgie bariatrique
Real-Life Evidence for Tedizolid Phosphate in the Treatment of Cellulitis and Wound Infections: A Case Series Shlyapnikov et coll. (2018) (126)	Série de cas cliniques Multicentrique (4 hôpitaux)  N = 4 (obèses)  Infection : oui (2 patients obèses morbides : cellulite ; 2 patients obèses : infection compliquée du site opératoire à SARM)  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) : pas de données  Ages (ans) : 26-60	<u>Patients Cellulite</u> : 200 mg/jr N° 1 : IV/PO (7 + 5 jours) N°2 : IV/PO (5 + 5 jours) (+ clindamycine)  <u>Patients infection site opératoire</u> : 200 mg/jr N°3 : 7 jours IV N°4 : 14 jours IV	NA	N°1 et N°2 : amélioration clinique à 72h, normalisation résultats biologiques à 7 jrs et 8 jrs  N°3 et N°4 : Réponse clinique à 72h, normalisation signes systémiques à la fin du traitement	Pas de thrombopénie	Efficacité clinique à la posologie standard de 200 mg pour des traitements de 7 à 14 jours d'infections de la peau et des tissus mous.

Tableau 16 Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la daptomycine

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
<p>The Pharmacokinetics of Daptomycin in Moderately Obese, Morbidly Obese, and matched Nonobese Subjects Dvorchik et coll. (2005) (129)</p>	<p>Etude PK, prospective, groupes parallèles, dose unique, monocentrique</p> <p>N = 24 4 groupes : 6 sujets avec une obésité modérés (IMC : 25-39,9 kg/m<sup>2</sup>) appariés à 6 sujets non-obèses (IMC : 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) ; 6 sujets avec une obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) appariés à 6 sujets non-obèses (IMC : 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Patients volontaires sains</p> <p>Poids (kg) et IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyens : Obèses modérés : poids = 85,7 ; IMC = 33,2 Obèses morbides : poids = 125,8 ; IMC = 46,2 Sujets non-obèses : poids = 64,3 ; IMC = 24,3</p> <p>Âges moyens (ans) Obèses modérés : 40,7 Obèses morbides : 41,7 Sujets non-obèses : 36,6</p>	<p>Dose unique à 4 mg/kg (PT)</p>	<p>Pas de modification de la t<sub>1/2</sub>, de la fraction de la dose inchangée excrétée dans les urines et de la clairance absolue rénale avec l'obésité.</p> <p><b>Comparaison obèses modérés (Om) /sujets non-obèses (NO)</b> C<sub>max</sub> (µg/mL): Om: 57,75; NO: 46,28 (p=0,03) ASC<sub>0-∞</sub> (µg.h/mL): Om: 420,53; NO: 322,37 (p=0,012) CL (mL/h): Om: 855,8; NO: 723,8 (p = 0,008) V<sub>z</sub>(L): Om: 9; NO: 7,14 (p &lt; 0,001) CL/PT (mL/h/kg): OM: 10,07; NO: 11,89 (p =0,004) V<sub>z</sub>/PT (L/kg): Om: 0,11; NO: 0,12 (p = 0,038)</p> <p><b>Comparaison obèses morbides (OM) /sujets non-obèses (NO)</b> C<sub>max</sub> (µg/mL):OM: 67; NO: 53,22 (p =0,03) ASC<sub>0-∞</sub> (µg.h/mL): OM: 547,78; NO: 418,76 (p= 0,004) CL (mL/h): OM: 1015,83; NO: 696,41 (p = 0,003) V<sub>z</sub>(L): OM: 11,33; NO: 7,44 (p &lt; 0,001) CL/PT (mL/h/kg): OM: 7,82; NO: 10,19 (p =0,045) V<sub>z</sub>/PT (L/kg): OM: 0,09; NO: 0,11 (p = 0,027)</p>	<p>NA</p>	<p>Pas d'arrêt de traitement pour effet indésirable. 1 sujet du groupe des obèses morbides a eu 3 effets indésirables « légers » mais non attribués au traitement</p>	<p>Augmentation du C<sub>max</sub>, ASC et V<sub>d</sub> chez les obèses modérés et morbides par rapport aux sujets non-obèses.</p> <p>Quand normalisation du V<sub>d</sub> et de la clairance au PT : valeurs inférieures aux non-obèses, indiquant que les différences de valeurs absolues ne sont pas uniquement le résultat de l'augmentation de dose.</p> <p>Augmentation de l'exposition à la daptomycine (augmentation C<sub>max</sub> et ASC) chez les obèses mais paramètres restant dans la zone de sécurité/tolérance</p> <p>Adapter posologies sur le PT, pas d'ajustement requis sur le seul critère de l'obésité</p>
<p>Using vancomycin concentrations for dosing daptomycin in a morbidly obese patient with renal insufficiency Pai et coll. (2006) (133)</p>	<p>Cas clinique</p> <p>N = 1</p> <p>Type d'infection : plaie infectée à SARM/cellulite</p> <p>Poids: 209 kg; IMC: 66 kg/ m<sup>2</sup></p> <p>Age: 46 ans</p>	<p>6 mg/kg toutes les 48h. Posologie adaptée à partir de la clairance (estimée à partir des concentrations de vancomycine)</p>	<p>NA</p>	<p>Bonne évolution</p>	<p>Pas d'effets indésirables</p>	<p>Les équations courantes pour estimer la Cl<sub>Cr</sub> de la daptomycine ne sont pas valides chez les obèses. La détermination de la Cl<sub>Cr</sub> par les concentrations en vancomycine était plus précise.</p>

**Tableau 16** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la daptomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
Influence of Morbid Obesity on the Single-Dose Pharmacokinetics of Daptomycin Pai et coll. (2007) (130)	Etude PK, prospective  7 obèses morbides (IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> ) et 7 sujets non-obèses appariés (IMC : 18-25 kg/m <sup>2</sup> )  Patients volontaires sains  IMC moyens (kg/m <sup>2</sup> ) : Obèses morbides : 46,2 +/- 5,5 Non-obèses : 21,8 +/- 1,9  Ages moyens (ans) : Obèses morbides: 36,8 +/- 11 Non-obèses: 29,1 +/- 12	4 mg/kg (PT)  Une dose	<b>Comparaison aux sujets non-obèses :</b>  Augmentation de 60% du C <sub>max</sub> et de l'ASC <sub>0-24</sub> chez les patients obèses, fonction de la dose totale administrée (p < 0,001)  Pas de différence significative de V <sub>d</sub> (p = 0,066) et de la CL <sub>T</sub> (p = 0,34) entre les 2 groupes.  <b>Relation entre le V<sub>d</sub> et le PT, la FFW, le PI et l'IMC :</b> V <sub>d</sub> et MNG : r <sup>2</sup> = 0,32 ; V <sub>d</sub> et PI : r <sup>2</sup> = 0,0004 ; V <sub>d</sub> et IMC : r <sup>2</sup> = 0,52 ; V <sub>d</sub> et PT : r <sup>2</sup> = 0,66  <b>Evaluation du GFR :</b> Surestimation quand utilisation du PT pour la détermination de la Cl <sub>Cr</sub> par le Cockcroft-Gault (CG). Bonne estimation du GFR quand utilisation du MDRD ou le PI dans la formule de CG	NA	Pas de données	Adaptation des posologies sur le PT appropriée. Mais meilleure estimation du GFR par le MDRD ou le PI dans la formule de CG.  Des études complémentaires chez des patients avec des infections bactériennes ou en insuffisance rénale chronique sont nécessaires pour optimiser la détermination des posologies
Safety of High-Dose Intravenous Daptomycin Treatment: Three-Year Cumulative Experience in a Clinical Program Figueroa et coll. (2009) (131)	Série de cas  N = 61 (45 obèses classe I et 16 obèses classe III)  Types d'infections : bactériémies avec ou sans endocardite, peau et tissus mous, ostéoarticulaires, intra-abdominales et neutropénie fébrile  Poids (kg) et IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moyens : pas de données  Age moyen (ans): 66,6	Basées sur le PT  Posologie moyenne de 8 mg/kg/jr (7-11) pendant au moins 14 jours de traitement (14-82 jours)	NA	Pas de données	22 patients ont eu un effet indésirable de grade I pendant le traitement (anémie, diarrhée, nausées, hypokaliémie et arthralgie) mais pas d'impact sur la poursuite du traitement.  3 patients (8,8%) (posologie de 8 mg /kg) avec une élévation des CPK >1000UI/L après 24-28 jours de traitements, ayant conduit à l'arrêt du traitement. 2 des patients avaient une obésité de grade III.	Bonne tolérance de la daptomycine à des posologies moyennes de 8 mg/kg, avec une médiane de traitement de 25 jours. Même incidence de la survenue d'une élévation des CPK symptomatique qu'avec des doses moins élevées et/ou des traitements plus courts (2,5-8,3%).

**Tableau 16** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la daptomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
Daptomycin Pharmacokinetics in Adult Oncology Patients with Neutopenic Fever Bubalo et coll. (2009) (134)	Etude PK, prospective, Dose unique N = 29 (non-obèses : n = 10 ; surpoids : n = 8 ; obèses soit IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> : n = 9 ; obèses morbides soit IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> : n = 2) Type d'infection : neutropénie fébrile Age moyen (ans) : 50 +/- 16	6 mg/kg/jr IV (PT) sur 30 min	Augmentation de l'ASC et du C <sub>max</sub> avec l'IMC.  Diminution significative de la CL avec l'augmentation de l'IMC.  Observation d'une tendance à l'augmentation du V <sub>d</sub> avec l'augmentation de l'IMC.  Tous les patients ont atteint les cibles C <sub>max</sub> /CMI et ASC/CMI pour <i>Streptococcus pneumoniae</i> et en majorité pour <i>Staphylococcus aureus</i> .  Pour <i>S. pneumoniae</i> : pour 100% des patients, les concentrations plasmatiques étaient au-dessus de la CMI (pour 50 à 100% de l'intervalle de dose). Pour <i>S. aureus</i> : pour 90% des patients, les concentrations plasmatiques étaient au-dessus de la CMI	Efficacité chez la majorité des patients (1 patient avec un échec thérapeutique)	Tous les patients avec une élévation des CPK étaient asymptomatiques. Aucun patient n'a arrêté son traitement à cause d'une élévation des CPK.  Un patient a eu un rash tandis qu'un autre a une modification de son état psychiatrique	La daptomycine à la posologie de 6 mg/kg est efficace et bien tolérée chez les patients cancéreux.
Safety and Effectiveness of Daptomycin Across a Hospitalized Obese Population: Results of a Multicenter Investigation in the Southeastern United States Bookstaver et coll. (2013) (128)	Etude de cohorte, multicentrique et prospective N = 126 (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) Stratification en groupes selon les IMC : Obèses classe I : n = 39 Obèses classe II : n = 39 Obèses classe III : n = 48 Types d'infections : bactériémies (37%), infections de la peau et des tissus mous (15%), ostéomyélites (15%) IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> Poids (kg) moyen: 121 Obésité I : 103,52 +/- 9,31 Obésité II : 113,94 +/- 10,05 Obésité III : 140,39 +/- 29,86 Ages moyens (ans) : Obésité I : 54,38 Obésité II : 58,15 Obésité III : 58	Basée sur le PT Au moins 7 jours de traitement  Dose maximale utilisée : 1600 mg (10,31 mg/kg)  Doses moyennes :  Obésité I : 669,74 mg/jr (6,49 +/- 1,11 mg/kg) Obésité II : 738,87 mg/jr (6,51 +/- 1,19 mg/kg) Obésité III : de 812,42 mg/jr (5,83 +/- 1,14 mg/kg)	NA	Efficacité clinique : 71% des patients Pas de différence significative entre les différentes classes d'IMC	Taux de CPK > 1000 UI/L : 8,4% des patients dont : Obésité I : 3,6% Obésité II : 10,3% Obésité III : 10,5% P = 0,554  Taux de CPK > 500 UI/L : 13,7% des patients mais pas de différences significatives entre les différentes classes d'IMC. Arrêt du traitement : 6,3% des patients en raison de la survenue d'effets indésirables. Un patient (8,9 mg/kg/jr) a eu une rhabdomyolyse au J9 du traitement (traitement concomitant à la simvastatine)	Risque d'élévation du taux de CPK et d'arrêt de traitement chez les patients obèses recevant des doses en mg/kg basées sur le PT par rapport aux patients de poids normal. Cependant le taux d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables reste faible.  Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer le poids de calcul à utiliser, en considérant la balance tolérance/efficacité

**Tableau 16** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la daptomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/adaptation de posologie
Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient Klibanov et coll. (2014) (132)	Cas clinique  N = 1 Type d'infection : panniculite à SARM Poids = 195 kg; IMC = 71,5 kg/m <sup>2</sup> Age: 34 ans  Patiente enceinte (27 semaines)	4 mg/kg/jr IV (800 mg) 14 jours	NA	Succès thérapeutique	Pas d'effets indésirables maternels ni pour le nouveau-né.	Ce cas est une preuve l'efficacité de la daptomycine, aussi bien chez une femme enceinte que chez un patient avec une obésité morbide.
A Fixed versus Weight-Based Dosing Strategy of Daptomycin May Improve Safety in Obese Adults Butterfield-Cowper et coll. (2018) (135)	Etude PK Simulations de Monte Carlo 2 groupes : obèses morbides (OM) (IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> ) et non obèses (NO) (IMC : 18-25 kg/m <sup>2</sup> )  N = 14 (7 OM et 7 NO) Infection : non (sujets volontaires sains)  IMC moyens (kg/m <sup>2</sup> ): OM: 46,2 (5,5) ; NO : 29,1 (12)  Ages moyens (ans) : OM : 36,8 (29,1) NO : 29,1 (12)	Simulations de Monte Carlo sur 2 posologies :  6 mg/kg/jr (PT)  500 mg/jr	Pas de différence significative entre OM et NO sur CL, V <sub>ass</sub> et t <sub>1/2</sub>  Simulations 6 mg/kg/jr : ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 2 fois plus élevés chez OM par rapport aux NO  Simulations 500 mg/jr : exposition similaire entre OM et NO	NA	6 mg/kg/jr : 10,8% de risque d'élévation des CPK (C <sub>min</sub> > 24,3 mg/L)  500 mg/jr : 2% de risque d'élévation des CPK (C <sub>min</sub> > 24,3 mg/L)	Doses basées sur le PT ne fournissent pas une exposition similaire entre obèses morbides et non-obèses, à l'inverse d'une dose fixe de 500 mg/jr

**Tableau 16** Caractéristiques générales des études sélectionnées sur la daptomycine (suite)

Titre de l'article et Auteurs	Population et design de l'étude	Administration-posologie	Résultats PK/PD	Evaluation de l'efficacité clinique	Tolérance Surveillance/suivi pharmacologique	Conclusion étude/ adaptation de posologie
<u>Etudes chez les patients de réanimation</u>						
TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient Pea et coll. (2011) (68)	Cas clinique N = 1 Type d'infection : cellulite sévère Poids: 250 kg; IMC: 81,6 kg/m <sup>2</sup> Age: 63 ans	Adaptation des doses avec STP. Doses estimées à partir du V <sub>d</sub> : 1200 mg/48h sur 30 min à 1200 mg/36h sur 30 min.	V <sub>d</sub> de 0,08 L/kg et C <sub>max</sub> de 57,48 mg/L	Réponse clinique dans les 72h.	Elévation des CPK (3 fois la normale au J3) ayant conduit les médecins à se poser la question d'un arrêt du traitement. Mais poursuite du traitement car les concentrations plasmatiques n'étaient pas toxiques	Apport inestimable de STP en temps réel dans ce contexte d'obésité morbide et d'insuffisance rénale.

**PARTIE 2 : PRESCRIPTIONS DES ANTIBIOTIQUES CHEZ  
LES SUJETS OBÈSES  
AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE CAEN**

## 1. Contexte et objectifs

Malgré les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques induites par l'obésité, il n'existe pas de recommandations sur l'antibiothérapie, élaborées par des sociétés savantes, spécifiques aux patients obèses. La détermination des posologies est le plus souvent empirique.

L'utilisation du poids total comme poids de calcul de la posologie peut amener à un surdosage et à une toxicité alors que l'utilisation de posologies standard peut quant à elle conduire à un sous-dosage voire à un échec thérapeutique et favoriser à terme l'émergence de bactéries résistantes.

L'étude de Longo et coll., réalisée au Québec et publiée en 2013, a d'ailleurs montré que l'obésité était un facteur de risque significatif d'échec des antibiothérapies (OR = 1,26 ; IC 95% : 1,03-1,52). Selon les auteurs, l'augmentation du nombre d'échecs serait probablement due à des posologies inadaptées (3).

Une enquête de pratique sur l'antibiothérapie chez les sujets obèses, réalisée entre septembre 2014 et décembre 2015, élaborée par Meckenstock et coll. et adressée aux membres de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et de la SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne), a mis en évidence une sensibilisation des prescripteurs à la problématique de l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses (142). En effet, 93% d'entre eux ont répondu qu'ils modifieraient la posologie d'un antibiotique face à un patient avec un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. En revanche, les résultats ont également montré une grande hétérogénéité des pratiques d'adaptation posologique entre prescripteurs, soulignant le manque de recommandations cliniques. Par exemple, pour l'ajustement posologique des bêtalactamines, 50% d'entre eux se basent sur le poids total, 20% sur le poids ajusté, 20% sur le poids idéal et 10% indiquent utiliser une autre méthode d'adaptation.

En France, afin de pallier l'absence de recommandations, plusieurs centres hospitaliers (CH) (CH de Lens, CH d'Eprenay et l'hôpital Foch), l'OMÉDIT Centre ainsi que l'Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) ont élaboré et mis en place des outils (recommandations-calculateur de poids ou de dose) à destination des prescripteurs (143-147).

Au Royaume-Uni, l'UKCPA (*United Kingdom Clinical Pharmacy Association*) propose aux prescripteurs un guide écrit par un réseau de pharmaciens écossais (SACCPN : *the Scottish Adult Critical Care Pharmacists Network*) proposant des adaptations posologiques pour les anti-infectieux chez des patients de réanimation avec des poids extrêmes (148).

Devant l'augmentation du nombre de patients obèses et le questionnement des médecins et pharmaciens quant à leur prise en charge sur le plan de l'antibiothérapie, un groupe pluriprofessionnel (pharmacien-infectiologue) du Centre hospitalo-Universitaire (CHU) de Caen a initié un travail sur l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses. L'objectif de cette étude est d'analyser et d'optimiser la prescription des antibiotiques chez les patients obèses au CHU de Caen.

Dans un premier temps, ont été évaluées les pratiques de prescription des antibiotiques chez les sujets obèses afin d'en déduire le niveau de sensibilisation des prescripteurs à cette problématique. Dans un second temps, deux outils d'aide à l'adaptation posologique des antibiotiques chez les sujets obèses ont été créés et mis à disposition des prescripteurs et pharmaciens de l'établissement. Ensuite, prescripteurs et pharmaciens ont été sensibilisés à la problématique de l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses et informés de l'existence ainsi que de l'intérêt, pour les patients obèses, des nouveaux outils en place. Enfin, cette action de communication a été évaluée par la mesure de l'appropriation de ces outils par les prescripteurs.

## 2. Matériels et méthode

L'ensemble de ce travail a été mené au CHU de Caen (1495 lits) et s'est déroulé en 3 étapes. La première partie du travail s'est limitée à une analyse, non interventionnelle des prescriptions des antibiotiques au sein de plusieurs services.

La seconde et la troisième étapes ont impliqué de nombreux acteurs et ont consisté à informer l'ensemble des professionnels (médecins, internes en médecine, pharmaciens et internes en pharmacie) de la mise en place d'outils destinés à les accompagner lors de la prescription d'antibiotiques chez cette population et à évaluer leur niveau d'appropriation à ces outils.

## 2.1. Etat des lieux de l'adaptation posologique des antibiotiques chez les sujets obèses au CHU de Caen

La démarche avait pour objectif d'évaluer le niveau de sensibilisation des prescripteurs aux modifications pharmacocinétiques dans cette population. Pour ce faire, un suivi prospectif des prescriptions d'antibiotiques, en particulier au moment de leur initiation, dans une population adulte dont l'IMC était supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> et hospitalisée dans un service de médecine ou chirurgie, a été réalisé. Ce suivi a été fait à partir des commandes en pharmacie *via* le volet « prescriptions » du dossier informatisé du patient. L'étude s'est limitée aux traitements curatifs et aux molécules les plus fréquemment prescrites : les bêtalactamines, les fluoroquinolones, les aminosides et les glycopeptides.

Pour chaque patient, les données recueillies étaient : le service d'hospitalisation, l'âge, le sexe, l'existence de comorbidités, l'antibiothérapie prescrite (dose journalière prescrite, voie d'administration) et son indication. En fonction de la molécule utilisée, le poids de calcul de dose était déterminé selon les données issues de la littérature permettant ainsi d'évaluer une sous ou surexposition théorique à l'antibiotique. L'évolution clinique à J0, J3 et J7, la mortalité à J30 et le taux de ré-hospitalisation dans les 3 mois suivant l'antibiothérapie étudiée étaient évalués dans le but d'identifier des conséquences cliniques et biologiques d'une sous ou sur-exposition aux molécules.

Sur le plan biologique, l'évolution de l'hémogramme, de la fonction rénale, de la CRP et du bilan hépatique était recueillie à J0, J3, J7, J14, J28 et J42 du début de l'antibiothérapie ainsi que les dosages pharmacologiques des aminosides (taux au pic et résiduels), des glycopeptides (taux résiduels) ou autres molécules lorsqu'ils étaient réalisés.

## 2.2. Sensibilisation et information des prescripteurs et pharmaciens sur la mise en place d'outils d'aide à la prescription

Afin d'aider au mieux les prescripteurs et pharmaciens dans leur démarche d'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses, deux outils comprenant un calculateur de poids et une synthèse de la littérature ont été mis en ligne sur l'intranet du CHU, au niveau de la rubrique « médicaments et dispositifs médicaux » puis dans l'onglet intitulé « Protocoles » le 23 octobre 2017.

Par la suite, une campagne de communication visant à présenter la localisation et l'utilité de ces outils a été initiée auprès des prescripteurs, internes en pharmacie et pharmaciens.

Deux types de communication ont été faites, l'une institutionnelle et la seconde interventionnelle, c'est-à-dire adressée à des services « pilotes » et au service pharmacie. Secondairement, ces 2 types de stratégies ont fait l'objet, d'une comparaison d'efficacité.

### 2.2.1. Communication institutionnelle

La communication institutionnelle a consisté à multiplier les axes de diffusion de manière à « accrocher » le plus de prescripteurs possible.

En effet, elle s'est articulée en plusieurs étapes et a impliqué plusieurs acteurs.

Tout d'abord, le service communication du CHU a été sollicité pour diffuser l'information.

Ainsi, à l'occasion de la semaine « Sécurité Patient » ayant eu lieu du 21 novembre 2017 au 24 novembre 2017, une première annonce de communication a été diffusée sur l'intranet du CHU de Caen, présentant la localisation des nouveaux outils. Cette démarche s'inscrivait pleinement dans le thème de cette opération annuelle de sensibilisation car elle avait pour objectif d'améliorer la sécurité de la prise en charge des sujets obèses sous antibiotiques.

Cette première annonce a été suivie d'une seconde diffusion le 11 décembre 2017, sur l'intranet du CHU par le service communication.

Ensuite, afin de cibler les internes amenés à prescrire des antibiotiques, un infectiologue du service de maladies infectieuses du CHU, est intervenu lors des « sessions qualité » du 05 décembre 2017 et du 14 décembre 2017 regroupant 93 internes, et a présenté brièvement, par l'intermédiaire d'un diaporama PowerPoint® la problématique de l'antibiothérapie chez les patients obèses ainsi que la localisation et le fonctionnement des outils.

Par ailleurs, lors de la Commission des Anti-infectieux (CAI) du 11 décembre 2017, un diaporama PowerPoint® a été présenté aux 13 membres présents de la CAI et des fiches expliquant la localisation des outils leur ont été distribuées afin que l'information soit relayée dans leurs services respectifs. La fiche d'information est disponible à l'annexe 2.

La semaine suivante, le 18 décembre 2017, le président de la CAI a communiqué sur l'existence et la localisation de ces nouveaux outils lors de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) par le biais d'un diaporama PowerPoint® ainsi qu'en distribuant des fiches d'information destinées aux prescripteurs des différents services des membres présents à la CME.

Enfin, une présentation des outils a été faite aux membres de l'équipe mobile de nutrition du CHU, le 21 décembre 2018, afin qu'ils puissent relayer l'information aux prescripteurs confrontés à des sujets obèses, des services dans lesquels ils sont amenés à intervenir.

### 2.2.2. Communication destinée aux services « pilotes » et au service pharmacie

Au total, 5 services pilotes ont bénéficié d'une communication interventionnelle de 20 minutes, avec la présentation des 2 outils par un binôme composé d'un infectiologue et d'un interne en pharmacie hospitalière.

Les services pilotes sélectionnés incluaient un service de réanimation (réanimation médicale), un service de chirurgie (la chirurgie digestive y compris la chirurgie bariatrique) et trois services de médecine (maladies infectieuses, médecine polyvalente et médecine interne).

Par ailleurs, le service pharmacie a également été sensibilisé à la problématique et informé de l'existence des outils, à l'occasion d'une présentation avec un diaporama PowerPoint® de 20 minutes, à la Pharmacie à Usage Interne (PUI).

Les dates d'intervention dans les 6 services sélectionnés sont résumées dans le Tableau 17.

**Tableau 17** Dates des communications interventionnelles dans les services « pilotes » et le service Pharmacie

<b>Services pilotes/Service Pharmacie</b>	<b>Dates de communication</b>
Chirurgie digestive	22/11/2017
Maladies infectieuses	27/11/2017
Réanimation médicale	08/12/2017
Médecine polyvalente	19/12/2017
Pharmacie	03/01/2018
Médecine interne	04/01/2018

### 2.3. Evaluation de l'appropriation des outils

Au vue de l'impossibilité de quantifier le nombre de connections au calculateur de poids et à la synthèse de la littérature, l'appropriation des outils par les prescripteurs, les internes en pharmacie et pharmaciens a été évaluée à partir de questionnaires anonymes LimeSurvey® élaborés par le service qualité et adressés d'une part, à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement pour l'évaluation de la communication institutionnelle et d'autre part, aux prescripteurs, internes en pharmacie et pharmaciens des services pilotes et du service pharmacie. L'ensemble des questionnaires étaient conçus de façon à ce que le temps de réponse soit limité à 2 minutes.

### 2.3.1. Evaluation de l'impact d'une communication institutionnelle (à distance) sur le niveau d'appropriation des outils

Un questionnaire en ligne, élaboré sur LimeSurvey<sup>®</sup>, anonyme et comportant 16 questions, a été diffusé par l'intermédiaire du secrétariat de la CME et par courriel électronique à l'ensemble des médecins et internes de l'établissement, 3 mois après la dernière action de communication soit le 22 février 2018. Deux courriels électroniques de relance ont été à nouveau diffusés les 15 mars 2018 et 30 mars 2018 afin de maximiser le taux de réponses. Le temps cumulé, nécessaire, pour la diffusion du questionnaire institutionnel est estimé à 1h.

L'enquête s'adressait aux internes et médecins des services de médecine et de chirurgie amenés à prescrire des antibiotiques. Etaient exclus de cette enquête, les internes et médecins des services pilotes, les biologistes, les internes et médecins d'imagerie médicale, de pédiatrie et du Département d'Information Médicale (DIM). Ces critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés dans le courriel de diffusion et sur la page d'accueil du questionnaire.

Les questions de cette enquête ont été élaborées de manière à évaluer : le nombre de personnes potentiellement intéressées par une formation sur l'antibiothérapie et l'obésité, le nombre de personnes ayant été informées de l'existence des outils sur l'e-portail et la manière dont ils ont été informés, le nombre de prescripteurs sachant où se situent les outils, le nombre de personnes ayant consulté au moins une fois la synthèse de la littérature et/ou utilisé le calculateur de poids et les raisons pour lesquelles ils n'ont pas utilisé ces outils, le nombre de prescripteurs ayant déjà adapté la posologie à partir du calculateur de poids et/ou de la synthèse de la littérature et si la prescription d'un antibiotique chez un sujet obèse, à partir d'au moins l'un de ces 2 outils a permis d'obtenir une évolution clinique satisfaisante. Par ailleurs, les propositions des prescripteurs sur la simplification de l'accès ont été recueillies.

Ce questionnaire est disponible au niveau de l'annexe 3.

Lorsque les effectifs pour chaque critère étudié étaient suffisants, l'existence d'un lien entre le type de service et le niveau d'appropriation des outils (connaissance de l'existence des outils, capacité à localiser les outils, consultation de la synthèse de la littérature, utilisation du calculateur de poids, prescription selon la synthèse de la littérature et prescription selon poids de calcul donné par le calculateur de poids) a été étudié en utilisant un test exact de Fisher. Les conditions de validité du  $\chi^2$  n'étant pas satisfaites.

### 2.3.2. Evaluation de l'impact d'une communication interventionnelle sur le niveau d'appropriation des outils

Un questionnaire en ligne, élaboré sur LimeSurvey<sup>®</sup>, a été diffusé aux services pilotes et au service Pharmacie, 3 mois après la date d'intervention dans le service.

Pour les services de médecine, chirurgie et réanimation le questionnaire comportait 13 questions et était similaire au questionnaire institutionnel mais ne comportait pas, à la différence de l'enquête « institutionnelle » des questions sur : la connaissance de l'existence des outils, la volonté de bénéficier d'une formation sur l'antibiothérapie et l'obésité et sur le mode d'information de l'existence des outils. Le questionnaire « services pilotes » est disponible à l'annexe 4.

En ce qui concerne le questionnaire destiné aux pharmaciens et internes en pharmacie, il était composé de 12 questions dont 7 identiques au questionnaire des services pilotes. Les questions 8, 9, 10 et 11 différaient et visaient à évaluer le nombre de pharmaciens/internes ayant suggéré de prescrire une posologie d'un antibiotique chez un sujet obèse déterminée à partir du calculateur de poids et/ou de la synthèse de la littérature et de connaître le nombre d'interventions pharmaceutiques acceptées par les prescripteurs.

Le questionnaire « pharmacie » est disponible à l'annexe 5.

Les dates d'envoi des questionnaires sont spécifiées dans le Tableau 18.

Le temps cumulé pour l'envoi des questionnaires, à l'ensemble des services pilotes, comprenant la première date d'envoi et les relances est estimé à 2h30 et à 20 minutes pour le service pharmacie.

**Tableau 18** Dates d'envoi des questionnaires d'enquête aux services « pilotes » et au service Pharmacie

<b><u>Service pilote</u></b>	<b>Date de 1<sup>er</sup> envoi du questionnaire</b>	<b>Date (s) de « relance »</b>
Chirurgie digestive	22/02/2018	05/03/18-22/03/2018-17/04/2018
Maladies infectieuses	27/02/2018	
Réanimation médicale	08/03/2018	22/03/2018-26/03/2018
Médecine polyvalente	19/03/2018	30/03/2018-17/04/2018
Médecine interne	04/04/2018	17/04/2018
<b><u>Service Pharmacie</u></b>	03/04/2018	17/04/2018

Lorsque les effectifs pour chaque critère étudié étaient suffisants, l'existence d'un lien entre le type de service pilote et le taux de réponses au questionnaire ainsi qu'entre le type de service pilote et le niveau d'appropriation des outils (consultation de la synthèse de la littérature, utilisation du calculateur de poids, prescription selon la synthèse de la littérature et prescription selon poids de calcul donné par le calculateur de poids) a été étudié en utilisant un test exact de Fisher. Les conditions de validité du  $\text{Chi}^2$  n'étant pas satisfaites.

### 2.3.3. Comparaison de l'impact des 2 types de communication sur le niveau d'appropriation des outils

L'existence d'un lien entre le type de communication reçue et le niveau d'appropriation des outils a été étudié en utilisant un test exact de Fisher. Les conditions de validité du  $\text{Chi}^2$  n'étant pas satisfaites.

Le niveau d'appropriation des prescripteurs, aux outils, était notamment défini par plusieurs critères préalablement cités, tels que : la capacité à localiser les outils sur l'intranet, si les prescripteurs avaient déjà consulté au moins une fois la synthèse de la littérature, si les prescripteurs avaient déjà utilisé le calculateur de poids, si les professionnels ayant déjà consulté la synthèse de la littérature avaient déjà prescrit la posologie d'un antibiotique chez un obèse préconisée par celle-ci et si les utilisateurs du calculateur de poids avaient déjà prescrit la posologie d'un antibiotique déterminée à partir du poids calculé par ce dernier.

Le niveau d'appropriation aux outils a été comparé entre les services pilotes et les services institutionnels, de manière globale, puis entre les différents types de services « pilotes » et « institutionnels » : réanimation, médecine (hors maladies infectieuses) et chirurgie. Ceci, lorsque les effectifs de répondants pour chaque critère étaient suffisants.

## 3. Résultats

### 3.1. Etat des lieux

Cette étude observationnelle, prospective, a été réalisée au CHU de Caen entre le 13 janvier 2016 et 29 mars 2016 sur une population de patients adultes et obèses ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) hospitalisés dans les services de chirurgie bariatrique, médecine gériatrique, chirurgie cardiothoracique, orthopédie septique, dermatologie, infectiologie, neurochirurgie et médecine polyvalente. Soixante-dix patients ont été inclus dans l'étude.

Les caractéristiques pondérales, les pathologies traitées et le détail de l'antibiothérapie administrée sont résumés dans le Tableau 19.

La population étudiée était majoritairement féminine (52,9%) avec une obésité légère à moyenne (78,6%). La plupart des patients (74,3%) avaient des antécédents cardiovasculaires, un peu plus d'un tiers étaient diabétiques et 14% d'entre eux avait une maladie rénale. Les pathologies traitées étaient essentiellement des infections ostéoarticulaires (IOA) (41,5%) et des infections respiratoires basses (IRB) (34,3%). Les molécules les plus prescrites sur la période d'observation étaient : l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique (n=31), la ceftriaxone (n=27), la pipéracilline le plus souvent associée au tazobactam (n=20), les aminosides (n=18) et les glycopeptides (n=14).

**Tableau 19** Caractéristiques pondérales, pathologies traitées et détail de l'antibiothérapie, de la population étudiée

<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients n (%)</b>
Total	70
Age moyen (ans)	67
Hommes	33 (47,1)
<b>Obésité</b>	
classe I	34 (48,6)
classe II	21 (30)
classe III	15 (21,4)
<b>Comorbidités / pathologies associées</b>	
Cardiovasculaire	52 (74,3)
Diabète	25 (35,7)
Pathologies respiratoires	15 (21,4)
Cancer - Hémopathies	13 (18,6)
Maladie rénale	10 (14,2)
Traitement par chimiothérapie / immunosuppresseur	6 (8,6)
Pathologies hépatiques	2 (2,8)
<b>Pathologies infectieuses traitées</b>	
<i>Un patient était concerné par deux de ces indications</i>	
Infections respiratoires basses (IRB)	25 (35,7)
Infections ostéoarticulaires (IOA)	16 (23)
Infections de l'arbre urinaire (IU)	7 (10)
Infections du SNC (y compris les ISO)	8 (11,4)
Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM)	5 (7,1)
Infections intra-abdominales	4 (5,7)
Infection intra-thoracique	3 (4,3)
Endocardite	3 (4,3)
<b>Services d'hospitalisation</b>	
<i>Les patients étaient hospitalisés dans un ou plusieurs de ces services</i>	
Orthopédie septique	16 (22,8)
Neurochirurgie	11 (15,7)
Dermato-infectiologie	10 (14,3)
Médecine polyvalente	9 (12,8)
Pneumologie	8 (11,4)
Chirurgie cardio-thoracique	7 (10)
Médecine interne	6 (8,6)
Chirurgie bariatrique	5 (7,1)
Hépto-gastro-entérologie	1 (1,4)
<b>Molécules utilisées</b>	
<i>Les patients étaient traités par un ou plusieurs de ces molécules</i>	
Amoxicilline/Amoxicilline-acide clavulanique	31 (44,3)
Ceftriaxone	27 (38,6)
Pipéracilline/Pipéracilline-tazobactam	20 (28,6)
Aminosides	18 (25,7)
Glycopeptides (vancomycine)	14 (20)
Céfazoline	5 (7,1)
Céfépime	2 (2,8)
Fluoroquinolones (ciprofloxacine)	2 (2,8)
Ceftazidime	2 (2,8)
Céfotaxime	1(1,4)

### 3.1.1. Analyse de la prescription des bêtalactamines

#### 3.1.1.1 Amoxicilline (+/- acide clavulanique)

Trente-trois prescriptions d'amoxicilline (+/- acide clavulanique) ont été faites chez 31 patients. Le traitement était exclusivement oral dans 73% des cas et exclusivement intraveineux dans 15% des cas. L'antibiothérapie était destinée à traiter des IRB (n=15), des IcPTM (n=5), des IOA (n=4), des infections du SNC (n=3), des infections intrathoraciques (n=2), des infections intra-abdominales (n=2), une IU et une endocardite à streptocoque sensible à la pénicilline (Tableau 20).

Pour les IcPTM, les IU, les infections intra-abdominales et les IRB, les posologies prescrites allaient de 2 à 3 grammes d'amoxicilline par jour et correspondaient le plus souvent aux doses standard recommandées chez l'adulte de poids normal pour la pathologie en question mais étaient le plus souvent inférieures à 50 mg/kg/jour d'amoxicilline si l'on se réfère au poids ajusté ( $F_c = 0,3$ ). La durée moyenne de traitement était de 11 jours [1 à 40]. Aucun *monitoring* pharmacologique des concentrations sériques en amoxicilline n'a été fait. Aucun effet indésirable lié à l'antibiothérapie n'a été relevé.

Deux patients ont présenté une rechute de l'infection dans les 3 mois qui ont suivi l'antibiothérapie. L'un avait reçu une dose de 2 g par jour (11,7 mg/kg/j) pour une IcPTM (durée : 15 jours) et l'autre avait été traité pour un sepsis de prothèse de genou avec une dose quotidienne de 6 g par jour (76 mg/kg/j) (durée : 9 jours). Un seul patient est décédé dans les 30 jours suivant l'initiation de l'antibiothérapie. La pathologie traitée était une infection respiratoire basse, à la posologie en amoxicilline de 2 g/jour soit 30 mg/kg/jour (calculée sur le poids ajustée). Ce patient était également traité par chimiothérapie pour un myélome multiple.

Parmi les 31 patients inclus, 2 avaient une fonction rénale altérée au moment de la mise en place du traitement. En effet, l'un avec une insuffisance rénale terminale hémodialysée et a reçu une posologie de 1 g/j (en une prise) soit 10,7 mg/kg/jr (calcul sur le poids ajusté) pour une IcPTM. Le second, avait une insuffisance rénale aiguë au moment de l'initiation du traitement (DFG à 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et était traité pour une infection respiratoire basse à la posologie standard de 3 g/jour soit 43 mg/kg/jr (calcul sur le poids ajusté).

Le Tableau 21 résume, par type d'indication, les posologies basées sur le poids ajusté, prescrites pour chacun des patients inclus.

**Tableau 20** Posologies moyennes d'amoxicilline+/-acide clavulanique en fonction du poids ajusté et de la pathologie traitée

Pathologies traitées par amoxicilline/ amoxicilline- acide clavulanique	Nombre de prescriptions analysées n (%)	Posologie moyenne en mg/kg/jour calculée sur le poids ajusté (Fc = 0,3)
Endocardite à streptocoque sensible à la pénicilline	1 (3%)	169 mg/kg/jour
Infections du SNC	3 (9%)	102 mg/kg/jour [103-116]
Infection intra-thoracique	2 (6,1%)	72,3 mg/kg/jour [72,3 pour les 2 prescriptions]
Infections ostéoarticulaires	4 (12,1%)	65 mg/kg/jour [40,5-89,5]
Infections peau et tissus mous	5 (15,2%)	42,3 mg/kg/jour [10,7-86,1]
Infection de l'arbre urinaire	1 (3%)	42 mg/kg/jour
Infections intra-abdominales	2 (6,1%)	41,5 mg/kg/jour [39-53,6]
Infections respiratoires basses	15 (45,5%)	40,5 mg/kg/jour [30-57]

**Tableau 21** Posologies en amoxicilline+/-acide clavulanique basées sur le poids ajusté, par patient

Patient	Age (ans)	Sexe	Poids observé (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Pathologie traitée	Poids ajusté (kg)	Dose reçue en mg/kg/jour (calcul sur le PA)
1	76	F	93	37,6	Infection respiratoire basse	66	30 mg/kg/jour
2	82	F	90	35,1	Infection respiratoire basse	64	47 mg/kg/jour
3	81	H	126	41,1	Infection respiratoire basse	87	34,5 mg/kg/jour
4	85	H	100	36,7	Infection respiratoire basse	73	41,1 mg/kg/jour
5	41	F	103	41,8	Infection respiratoire basse	66	45,5 mg/kg/jour
6	83	H	114,86	34,3	Infection respiratoire basse	88	34,1 mg/kg/jour
7	58	H	122	40,29	Infection respiratoire basse	95	35,3 mg/kg/jour
8	68	H	130	43,9	Infection respiratoire basse	86	35 mg/kg/jour
9	72	H	97	32,8	Infection respiratoire basse	76	39,5 mg/kg/jour
10	60	F	104	38,2	Infection respiratoire basse	71	42 mg/kg/jour
11	70	H	96	31,7	Infection respiratoire basse	77	39 mg/kg/jour
12	42	F	135	52,1	Infection respiratoire basse	78	38,5 mg/kg/jour
13	88	H	90	32,7	Infection respiratoire basse	70	43 mg/kg/jour
14	88	F	95	36,2	Infection respiratoire basse	66	45,4 mg/kg/jour
15	67	F	73	31,6	Infection respiratoire basse	53	57 mg/kg/jour
16	21	F	108,8	36,4	Infection intra-abdominale	77	39 mg/kg/jour
17	60	H	85	31,25	Infection intra-abdominale	68	44 mg/kg/jour
18	92	F	85,9	38,2	Infection intra-abdominale	56	53,6 mg/kg/jour
19	82	F	109	40	Infection arbre urinaire	72	42 mg/kg/jour
20	78,2	F	92,8	41,2	Infection peau et tissus mous	58	86,1 mg/kg/jour
21	23	F	104	35,9	Infection peau et tissus mous	74	40,5 mg/kg/jour
22	28	H	100	31,56	Infection peau et tissus mous	81	37 mg/kg/jour
23	71	H	121	40	Infection peau et tissus mous	83	36 mg/kg/jour
24	44	F	146	44,6	Infection peau et tissus mous	93	10,7 mg/kg/jour
25	67	F	120	170	Infection ostéoarticulaire	79	76 mg/kg/jour
26	43	H	95	172	Infection ostéoarticulaire	74	40,5 mg/jour
27	81	F	85	31,99	Infection ostéoarticulaire	67	89,5 mg/kg/jour puis 45 mg/kg/jour
28	50	H	103	31,8	Infection intra-thoraciques	83	72,3 mg/kg/jour
29	69	F	76	158	Infection du SNC (comprenant les infections du site opératoire)	58	103,44 mg/kg/jour
30	79	H	86	32,8	Infection du SNC (comprenant les infections du site opératoire)	69	87 mg/kg/jour
							116 mg/kg/jour
31	63	H	97	36	Endocardite	71	169 /kg/jour

### 3.1.1.2. Pipéracilline (+/- tazobactam)

Vingt prescriptions de pipéracilline (+/- tazobactam) ont été faites chez 20 patients. L'antibiothérapie était destinée à traiter des IOA (n= 10), des IRB (n=6), des infections intra-abdominales (n= 2) et des infections intra-thoraciques (n=2). La durée moyenne de traitement était de 9 jours [3 à 43]. L'IMC moyen dans cette population était de 34,5 kg/m<sup>2</sup> [30,5 à 43,7] et le poids ajusté moyen était de 73 kg.

Une dose de pipéracilline à 16 g par jour n'a été prescrite que pour une seule personne dont l'IMC était de 32 kg/m<sup>2</sup> et dont le poids ajusté était de 63,7 kg. Un patient, dont l'IMC était de 43,7 kg/m<sup>2</sup>, n'a reçu que 8 grammes de pipéracilline par jour en raison d'un débit de filtration glomérulaire à 19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tous les autres patients ont reçu une dose de 12 g par jour (administration sur 30 minutes). Aucun *monitoring* pharmacologique n'a été réalisé. Aucun effet indésirable n'a été décrit dans le dossier.

L'état clinique d'un patient s'est dégradé dans les 30 jours suivant l'initiation de son antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam à la posologie de 4 g x 3/jr pendant 9 jours, administrée pour une complication post-chirurgicale de sleeve.

Deux patients ont été ré-hospitalisés dans les 3 mois suivant leur antibiothérapie. L'un, traité pour une infection ostéoarticulaire à la posologie de 4 g x 3/jr, dans les 30 jours suivant l'antibiothérapie et l'autre, traité pour une infection ostéoarticulaire à la même posologie, dans les 6 semaines suivant l'antibiothérapie.

A J30 de l'antibiothérapie, trois patients étaient décédés. Le premier, est décédé à J2 de l'antibiothérapie et avait un mélanome multimétastatique. Le deuxième (IMC= 43,7 kg/m<sup>2</sup>) est à décédé à J1 et avait une médiastinite traitée à la posologie de 4 g x 2/jour (clairance de la créatinine à 19 ml/min). Le troisième, décédé à J5, avait un choc septique à point de départ pulmonaire et une leucémie aiguë myéloblastique.

### 3.1.1.3. Ceftriaxone

Vingt-huit prescriptions de ceftriaxone ont été faites chez 27 patients.

La ceftriaxone a été administrée par voie sous-cutanée dans 32% des cas sinon par voie intraveineuse. La ceftriaxone était essentiellement prescrite pour le traitement d'IRB (n=10), d'IU (n=6) et d'IOA (n=6) (Tableau 22). En dehors du traitement des infections du SNC, les doses moyennes administrées en fonction du poids ajusté (Fc = 0,3) allaient de 15 à 26 mg/kg/j soit 1 à 2 g par jour. La durée moyenne de traitement était de 6 jours [1 à 22]. Aucun dosage pharmacologique n'a été réalisé. Aucun effet indésirable n'a été relevé dans le dossier.

Un patient ayant une infection ostéoarticulaire (germe) et traité à une posologie quotidienne de 2 g a été ré-hospitalisé pour récurrence infectieuse 1 mois après l'antibiothérapie. La pathologie traitée était une infection ostéoarticulaire à la posologie de 2 g/jour IV, soit 25 mg/kg/jour (calcul à partir du poids ajusté). Le traitement a cependant duré un jour.

Deux patients sont décédés après leur antibiothérapie par ceftriaxone. L'un des patients était traité pour une infection respiratoire basse à la posologie de 1 g/jour en IV pendant 2 jours, soit 12 mg/kg/jour (calcul à partir du poids ajusté). Le décès est survenu 5 jours après l'arrêt du traitement. Le patient était atteint d'un mélanome multimétastatique. Le second patient était également traité pour une infection respiratoire basse à la posologie de 1 g/jour en IV soit 12,6 mg/kg/jour (calcul sur le poids ajusté). L'état du patient s'est dégradé après 2 jours de traitement et a nécessité l'arrêt de la ceftriaxone et le passage à la pipéracilline-tazobactam. Le décès du patient est survenu 5 jours après l'arrêt de la ceftriaxone.

Le Tableau 23 résume, par type d'indication, les posologies basées sur le poids ajusté en céfazoline, prescrites pour chacun des patients inclus.

**Tableau 22** Posologies moyennes de ceftriaxone en fonction du poids ajusté et de la pathologie traitée

Pathologies traitées par ceftriaxone	Nombre de prescriptions analysées n (%)	Posologie moyenne en mg/kg/jour calculée sur le poids ajusté (Fc = 0,3)
Infections du SNC	2 (7%)	60 mg/kg/jour [34,5-86]
Endocardite à <i>T. whipplei</i>	1 (4%)	26 mg/kg/jour
Infections ostéoarticulaires	6 (21%)	25 mg/kg/jour [16-33]
Infections intra-abdominales	3 (11%)	21 mg/kg/jour [15-29]
Infections respiratoires basses	10 (36%)	17,5 mg/kg/jour [12-30]
Infections arbre urinaire	6 (21%)	15 mg/kg/jour [13-23]

**Tableau 23** Posologies en ceftriaxone basées sur le poids ajusté, par patient

Patient	Age (ans)	Sexe	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Pathologie infectieuse traitée	Poids ajusté (Kg)	Dose reçue en mg/kg/jour (calcul sur le PA)
1	89	H	33,2	Infection arbre urinaire	67	15 mg/kg/jour
2	80	F	46,5	Infection arbre urinaire	72	14 mg/kg/jour
3	52	H	41,1	Infection arbre urinaire	87	23 mg/kg/jour
4	81	F	38,6	Infection arbre urinaire	76	13,1 mg/kg/jour
5	88	H	33,8	Infection arbre urinaire	77	13 mg/kg/jour
6	82	F	40	Infection arbre urinaire	73	13,7 mg/kg/jour
7	73	F	33,1	Infection respiratoire basse	58	17,2 mg/kg/jour
8	49	F	32	Infection respiratoire basse	55	15,6 mg/kg/jour
9	50	H	30,5	Infection respiratoire basse	83	12 mg/kg/jour
10	74	F	33,7	Infection respiratoire basse	56	18 mg/kg/jour
11	41	F	41,8	Infection respiratoire basse	66	15 mg/kg/jour
12	80	H	31,8	Infection respiratoire basse	76	26,3 mg/kg/jour
13	86	F	36,2	Infection respiratoire basse	76	13,1 mg/kg/jour
14	76	F	39,6	Infection respiratoire basse	69	14,5 mg/kg/jour
15	76	F	37,6	Infection respiratoire basse	66	30,3 mg/kg/jour
16	73	F	34,5	Infection respiratoire basse	79	12,6 mg/kg/jour
17	60	H	31,25	Infection intra-abdominale	68	29,4 mg/kg/jour puis 14,7 mg/kg/jour
18	92	F	38,2	Infection intra-abdominale	56	18 mg/kg/jour
19	85	F	38,6	Infection ostéoarticulaire	65	31 mg/kg/jour
20	67	F	42,1	Infection ostéoarticulaire	80	25 mg/kg/jour
21	43	H	32,1	Infection ostéoarticulaire	76	26,3 mg/kg/jour
22	80	F	36,3	Infection ostéoarticulaire	59	17 mg/kg/jour
23	81	F	31,99	Infection ostéoarticulaire	64	15,6 mg/kg/jour
24	58	F	34	Infection ostéoarticulaire	60	33,3mg/kg/jour
25	55	H	32	Endocardite	70	25,6mg/kg/jour
26	64	H	33	Infection du SNC (y compris les infections du site opératoire)	70	85,7 mg/kg/jour
27	69	F	30,5	Infection SNC (y compris les infections du site opératoire)	58	34,5 mg/kg/jour

#### 3.1.1.4. Céfazoline

Six prescriptions de céfazoline ont été faites chez 5 patients. La durée moyenne de traitement était de 10 jours [2-24]. La voie d'administration était intraveineuse. Les posologies prescrites allaient de 2 à 8 g par jour et si l'on se base sur le poids ajusté, seulement un tiers des prescriptions correspondaient à une posologie moyenne de 100 mg/kg/j (Tableau 24).

Aucun dosage pharmacologique n'a été réalisé.

Un des patients avec un DFG à 38 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a été traité à une posologie de 6 g/j soit à 100 mg/kg/j (calcul sur le PA : Fc = 0,3) pour une endocardite.

Un patient, traité pour une infection du SNC, est décédé à J3 d'un arrêt cardiorespiratoire et un patient qui avait reçu la céfazoline pour une endocardite sur bioprothèse aortique à *S. aureus* est décédé 20 jours après la fin de son antibiothérapie. Ce dernier a présenté une insuffisance rénale aiguë due à une nécrose tubulaire.

Le Tableau 25 résume, par type d'indication, les posologies basées sur le poids ajusté en céfazoline, prescrites pour chacun des patients inclus.

**Tableau 24** Posologies moyennes de céfazoline en fonction du poids ajusté et de la posologie traitée

Pathologies traitées par céfazoline	Nombre de prescriptions analysées n (%)	Posologie moyenne en mg/kg/jour calculée sur le poids ajusté (Fc = 0,3)
Endocardite	1 (16,7%)	100 mg/kg/jour
Infections ostéoarticulaires	2 (33,3%)	83 mg/kg/jour (45-121)
Infections du SNC	3 (50%)	43 mg/kg/jour (35-53)

**Tableau 25** Posologies en céfazoline basées sur le poids ajusté, par patient

Patient	Age (ans)	Sexe	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Pathologie infectieuse traitée	Poids ajusté (kg)	Dose reçue en mg/kg/jour (calcul sur le PA)
1	59,5	H	46,8	Infection SNC (y compris les infections du site opératoire)	71	42,2 mg/kg/jour
2	72	F	30,8	Infection SNC (y compris les infections du site opératoire)	57	52,6 mg/kg/jour
3	57	H	32,3	Infection SNC (y compris les infections du site opératoire)	86	35 mg/kg/jour
4	79	F	38,9	Endocardite	60	100 mg/kg/jour
5	70	F	36,2	Infection ostéoarticulaire	66	45 mg/kg/jour puis 121 mg/kg/jour

### 3.1.1.5. Céfotaxime

Seul un patient obèse (IMC = 40.3 kg/m<sup>2</sup>) a reçu cette molécule pendant la période d'observation de l'étude. Il était atteint d'une infection sur matériel d'ostéosynthèse rachidienne à *E. coli* multisensible et *E. aerogenes*. La posologie prescrite était de 8 g par jour (soit 94 mg/kg/jour si l'on se base sur le poids ajusté avec Fc = 0,3). Aucun dosage pharmacologique n'a été réalisé. L'évolution clinique et biologique a été bonne.

### 3.1.1.6. Ceftazidime

Deux prescriptions de ceftazidime ont été faites. La première prescription a été réalisée dans le cadre du traitement d'une infection respiratoire basse à la dose journalière de 3 g et la seconde prescription était dans le cadre du traitement d'une infection ostéoarticulaire à la dose quotidienne de 7,5 g. Aucun dosage pharmacologique n'a été réalisé. Aucun des 2 patients n'a été ré-hospitalisé après l'antibiothérapie. Aucun décès n'est survenu. Il n'y a pas eu d'effet indésirable décrit dans le dossier.

### 3.1.1.7. Céfépime

Deux prescriptions de céfépime ont été faites. Pour la première, il s'agissait du traitement d'une IRB et pour la seconde du traitement d'une IOA. Dans les deux cas, la posologie journalière correspondait à une dose standard de 4 g, soit respectivement 69 mg/kg/jour et 48 mg/kg/jour si l'on prend en compte le poids ajusté (Fc = 0,3). Aucun dosage pharmacologique n'a été réalisé. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans le dossier.

Le patient ayant une IOA a été ré-hospitalisé, 18 jours après la fin de son antibiothérapie par céfépime.

Le patient traité pour une infection respiratoire basse est décédé 4 jours après la fin de son antibiothérapie par céfépime mais avait également une pathologie cancéreuse avec échappement thérapeutique.

### 3.1.2. Analyse de la prescription des aminosides

Quinze prescriptions de gentamicine et quatre prescriptions d'amikacine ont pu faire l'objet d'une analyse, chez 18 patients. Pour 17 des prescriptions (89,5%), la voie d'administration était la voie intraveineuse, pour les 2 prescriptions restantes, elle était intramusculaire (10,5%). Toutes les posologies d'aminoside étaient déterminées à partir du poids corporel total, et non du poids ajusté.

Les pathologies infectieuses traitées étaient les suivantes : IOA (52,6%), IRB (15,7%), intra-abdominales (10,5%), intra-thoraciques (5,3%), IU (5,3%), SNC (5,3%) et endocardites (5,3%). La posologie moyenne de gentamicine reçue et calculée à partir du poids ajusté était de 4,7 mg/kg/jour (3,5-6,7 mg/kg/j) et celle de l'amikacine était de 15,3 mg/kg/jour (6,5-20,3 mg/kg/j).

La durée moyenne de traitement était de 3,7 jours [1-28]. Un suivi des concentrations résiduelles et des concentrations au pic n'a été fait que pour deux prescriptions dont la durée était respectivement de 8 jours et de 4 semaines.

Aucune dégradation de la fonction rénale mise sur le compte d'un surdosage en aminoside n'a été observée.

Trois patients ont présenté une rechute de l'infection dans les 3 mois qui ont suivi l'antibiothérapie. L'un avait été traité pour un sepsis de prothèse de genou avec une dose quotidienne de 4,7 mg/kg de gentamicine (basée sur le poids de dosage,  $F_c = 0,4$ ), un autre patient avait été traité pour une IOA à la posologie journalière de 3,45 mg/kg. Le troisième avait été traité pour une complication post-chirurgicale de sleeve à la posologie journalière de 5,3 mg/kg (calcul à partir du poids ajusté) de gentamicine.

Deux patients sont décédés dans les 30 jours suivant leur antibiothérapie. Un des patients avait été traité par amikacine 20,3 mg/kg/jour (calcul sur le poids ajusté) pour une IRB. Ce même patient était atteint d'une pathologie cancéreuse avec échappement thérapeutique. Le second patient décédé avait reçu une dose journalière d'amikacine de 6,5 mg/kg (calcul à partir du poids ajusté), il présentait une insuffisance rénale terminale.

Le Tableau 26 résume, par type d'indication, les posologies basées sur le poids ajusté en aminosides, prescrites pour chacun des patients inclus.

Tableau 26 Posologies en aminosides basées sur le poids ajusté, par patient

Patient	Age (ans)	Sexe	Poids (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Poids ajusté (kg)	Pathologie infectieuse traitée	Dose prescrite	Dose reçue en mg/kg/jr (calcul sur le PA)
<b>Amikacine</b>								
1	73	F	80,5	33,1	61,4	Infection respiratoire basse	1250 mg/jr soit 15,5 mg/kg/jr	20,3 mg/kg/jr
2	81	H	126	41	92,4	Infection respiratoire basse	1500 mg/24h soit 12 mg/kg/jr	16,2 mg/kg/jr
3	21	F	108,8	36,4	81,7	Infection intra-abdominale	1500 mg/jr soit 14 mg/kg/jr	18,3 mg/kg/jr
4	73	H	129	43,7	92	Infection intra-thoracique	600 mg/24h soit 4,6 mg/kg/jr	6,6 mg/kg/jour
<b>Gentamicine</b>								
1	67	F	120	41,5	84,7	Infection ostéoarticulaire	400mg/jr soit 3,3 mg/kg/jr	4,7 mg/kg/jr
2	70	F	98	37,3	71,6	Infection ostéoarticulaire	480 mg/jr soit 5 mg/kg/jr	6,7 mg/kg/jr
3	55	H	102	30,8	86,5	Infection ostéoarticulaire	300 mg/jr soit 3 mg/kg /jr au cours de 2 hospitalisations	3,5 mg/kg/jr
4	80	F	86	36,3	62,5	Infection ostéoarticulaire	260 mg/jr soit 3 mg/kg/jr	4,1 mg/kg/jr
5	63	H	110	34,34	90,3	Infection ostéoarticulaire	400 mg/jr soit 4 mg/kg/jr	4,4 mg/kg/jr
6	63	F	80	31,25	63,3	Infection ostéoarticulaire	395 mg/jr soit 5 mg/kg/jr	6,2 mg/kg/jr
7	61	F	100	40	70,2	Infection ostéoarticulaire	300 mg/jr soit 3 mg/kg /jr	4,3 mg/kg/jr
8	58	F	84	34	63,3	Infection ostéoarticulaire	300 mg/jr soit 3,6 mg/kg /jr	4,7 mg/kg/jr
9	60	F	92,7	32,8	72,7	Infection ostéoarticulaire	270 mg/jr soit 3 mg/kg/jr	3,7 mg/kg/jr
10	58	H	122	40,29	90,3	Infection respiratoire basse	400 mg/jr soit 3 mg/kg/jr	4,4 mg/kg/jr
11	31	F	102	37	75,3	Infection intra-abdominale	400 mg/jr soit 4 mg/kg/jr	5,3 mg/kg/jr
12	89	H	87	33,2	70	Infection de l'arbre urinaire	435 mg/jr soit 5 mg/kg/jr	6,2 mg/kg/jr
13	79	H	86	32,8	69,4	Infection du SNC	250 mg/jr soit 3 mg/kg/jr	3,6 mg/kg/jr
14	79	F	79	38,9	64	Endocardite	270 mg/jr soit 3 mg/kg/jr	4,2 mg/kg/jr

### 3.1.3. Analyse de la prescription des glycopeptides

Quinze prescriptions de vancomycine chez 14 patients ont été observées. Les pathologies traitées étaient une IOA pour 93% des prescriptions (n=14) et une infection intra-thoracique pour 7% des prescriptions (n=1). Les posologies prescrites étaient comprises entre 20,5 mg/kg/jour et 36 mg/kg/jour (en 2 voire 3 injections par jour) si l'on se base sur le poids corporel total.

La durée moyenne de traitement était de 9 jours (2-50).

Aucune prescription de dose de charge n'a été retrouvée dans les dossiers patients.

Par ailleurs, les doses journalières étaient comprises entre 2000 mg/jr et 3000 mg/jr.

Pour 33% des prescriptions (n = 5), la posologie initiale était supérieure ou égale à 30 mg/kg/j (PT) et pour 67% des prescriptions (n = 9), la posologie initiale était comprise entre 20 et 30 mg/kg/j (PT).

Au moins un dosage de la concentration résiduelle en vancomycine, a été effectué pour 10 prescriptions :

- ✓ Pour 4 prescriptions, la vancocinémie mesurée à 48h-72h était inférieure à 15 mg/L
- ✓ Pour 5 prescriptions, la vancocinémie mesurée à 48-72h était entre 15 et 23 mg/L
- ✓ Pour 1 patient, la 1<sup>ère</sup> vancocinémie (à J7) était à 68,3 mg/L (patient en insuffisance rénale chronique terminale). La posologie a été ainsi diminuée à une injection toutes les 48h.

Pour la totalité des prescriptions, au moins une évaluation de la fonction rénale a été faite au cours du traitement. Elle s'est dégradée pour 2 patients dont un n'avait eu aucun suivi pharmacologique.

Deux patients ont présenté une rechute de l'infection dans les 3 mois qui ont suivi l'antibiothérapie. L'un avait été traité pour un sepsis de prothèse de genou traité par une dose de vancomycine de 24,4 mg/kg/j (calcul à partir du PT) pendant un jour. Le second patient avait été traité par une dose quotidienne de 29 mg/kg (calcul à partir du PT) pendant 4 jours pour une IOA. Aucun patient n'est décédé dans les 30 jours suivant l'antibiothérapie.

Le Tableau 27 résume, par type d'indication, les posologies journalières en mg et basées sur le poids total (mg/kg/jr), en vancomycine, prescrites pour chacun des patients inclus.

Tableau 27 Posologies en vancomycine en mg/jr et mg/kg/jr (poids total)

Patient	Age (ans)	Sexe	Poids (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Pathologie infectieuse traitée	Dose prescrite (mg/jr)	Dose reçue en mg/kg/jr (calcul sur le PT)
1	72	H	100	31	Infection ostéoarticulaire	3000	30
2	67	F	123	42	Infection ostéoarticulaire	3000	24,4
2	79	F	80	31	Infection ostéoarticulaire	2000	25
4	42	H	95	32	Infection ostéoarticulaire	3000	31,6
5	69	F	95	36	Infection ostéoarticulaire	3000	31,6
6	79	F	86	36	Infection ostéoarticulaire	2500 et 2000 (2 hospitalisations)	29
7	58	H	122	40	Infection ostéoarticulaire	2500	20,5
8	80	F	85	32	Infection ostéoarticulaire	2000	23,5
9	63	H	110	34	Infection ostéoarticulaire	3000	27,3
10	63	F	80	31	Infection ostéoarticulaire	2000	25
11	60	F	100	40	Infection ostéoarticulaire	3000	30
12	58	F	84	34	Infection ostéoarticulaire	3000	36
13	60	F	93	33	Infection ostéoarticulaire	2000	21,5
14	83	H	117	37	Infection intra-thoracique	3000	25,6

### 3.1.4. Analyse de la prescription des fluoroquinolones

Deux prescriptions de ciprofloxacine chez 2 patients ont pu faire l'objet d'une analyse. Dans les deux cas, la molécule était prescrite en posologies standard, c'est à dire 500 mg toutes les 12 heures pour une IRB et 750 mg toutes les 12 heures pour une IOA.

La durée moyenne de traitement était de 13 jours (11-15). La voie d'administration orale pour un cas et intraveineuse pour l'autre cas.

## 3.2. Communications et évaluation de l'appropriation des outils

### 3.2.1. Présentation des outils

Afin d'aider à la prescription des antibiotiques chez les patients obèses, 2 outils ont été mis en place sur l'intranet du CHU, au niveau de l'onglet « Médicaments et Dispositifs médicaux » puis dans la partie « Protocoles » (Figure 11).

Ces 2 outils se composent d'une synthèse de la littérature régulièrement actualisée et d'un calculateur de poids.

[Accueil](#) | [Annuaire](#) | [Appli. médicales](#) | [Appli. administratives](#) | [Informatique téléphonie](#) | [DocSIH](#) | [Docs. pratiques](#) | [GED](#) | [Recherche clinique](#) | [Connexion](#)

Accueil » Médicaments et Dispositifs médicaux

Rechercher  
 Rechercher ...

**Médicaments & Dispositifs Méd.**

- Sommaire
- Protocoles
- La Pharmacie
- Outils d'aide à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse

**En un clic...**

- MEVA - espace virtuel applicatif
- Médicaments et Dispositifs médicaux**
- Centre de prélèvements du Laboratoire
- L'éducation thérapeutique au CHU
- L'Espace Ligue
- L'Espace Info Santé

## Médicaments et Dispositifs Médicaux

### Sommaire

**Protocoles :**

- Le bon usage des nouveaux anticoagulants oraux
- Le bon usage des psychotropes chez la personne âgée
- Utilisation des antithrombotiques chez l'adulte
- Prise en charge du risque de torsade de pointe
- Antibioprophylaxie en chirurgie
- Fiches d'antibiothérapie (05/2016)
- Antibiogarde
- Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient obèse adulte : synthèse de la littérature**
- Calculateur pour la prescription des antibiotiques chez le patient obèse**
- Alternatives en antibiotiques en rupture d'approvisionnement (04/2017)

Figure 11 Présentation des outils sur l'intranet du CHU de Caen : onglet « Protocoles »

La première version de la synthèse de la littérature, mise en ligne en octobre 2017 comprenait plusieurs parties, à savoir : la définition de l'obésité et la classification des différents stades d'obésité, les principales méthodes d'évaluation du poids utilisées dans le cadre de l'adaptation des posologies des antibiotiques chez les obèses, une synthèse des modifications pharmacocinétiques chez la population obèse, une explication sur les relations entre la solubilité des antibiotiques et l'adaptation des posologies et les principales données par classe/molécule d'antibiotique sur l'adaptation de posologie des antibiotiques en situation curative avec les références bibliographiques associées. Cette première version a par la suite été mise à jour et « allégée ». Elle ne comprend désormais que la présentation des principaux indicateurs de poids utilisés dans le cadre des adaptations des posologies des ATB chez les sujets obèses ainsi que les adaptations par classe/molécule d'ATB avec les références bibliographiques associées.

La dernière version de la synthèse de la littérature est disponible à l'annexe 1.

Le calculateur, sous forme d'un fichier Excel™, permet de donner la valeur du poids de calcul à utiliser pour la détermination des posologies en mg/kg, en fonction du type de molécule et du sexe (Figure 12). Les molécules concernées sont les bêta-lactamines (poids ajusté avec  $F_c = 0,3$ ), les aminosides (poids ajusté avec  $F_c = 0,4$ ) et la daptomycine (poids ajusté avec  $F_c = 0,4$ ).

	<i>A remplir</i>	
<b>Taille :</b>	190	en cm
<b>Poids :</b>	165	en kg
<b>CALCUL DU POIDS</b>		
	<b>HOMME</b>	<b>FEMME</b>
<b>Poids idéal : (PI)</b>	83,4	78,9
<b>Poids ajusté ou Poids de calcul</b>		
<u>Bêta-lactamines</u>	107,9	104,70
<u>Aminosides :</u>		
Gentamicine, tobramycine, amikacine	116,0	113,3
<u>Daptomycine</u>	116,0	113,3
<i>Nb : possibilité d'utiliser le poids total pour la daptomycine</i>		
<p><u>Pour plus d'informations :</u>            Veuillez vous reporter à la synthèse de la littérature sur l'antibiothérapie et l'obésité située sur l'e-portal, dans l'onglet "Médicaments et dispositifs médicaux" puis dans l'onglet « Protocoles »</p>		

Figure 12 Calculateur de poids

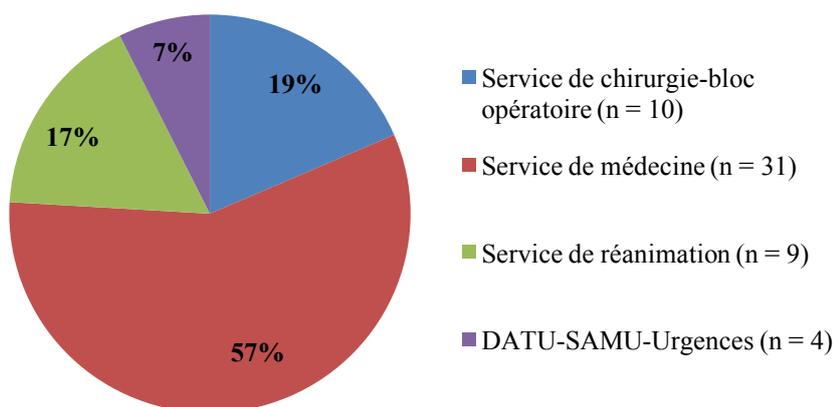
### 3.2.2. Au niveau institutionnel

Au 27 avril 2018, 64 médecins ou internes en médecine ont répondu au questionnaire institutionnel. Cependant, huit réponses ont été exclues car les répondeurs exerçaient dans un service de pédiatrie ou en imagerie médicale et ces derniers ne sont pas confrontés à la prescription d'antibiotiques chez le patient obèse adulte.

Les professionnels ayant répondu à l'enquête étaient pour les deux tiers des médecins (66% ; n = 37) et un tiers des internes en médecine (34% ; n = 19).

Par ailleurs, le pourcentage de professionnels exerçant dans les services de médecine et ayant répondu à l'enquête est plus élevé que ceux des professionnels rattachés aux services de chirurgie/bloc opératoire, réanimation et DATU (Département d'Accueil et Traitement des Urgences)-SAMU (Service d'Aide Médicale Urgente)-Urgences (Figure 13).

Deux personnes ont répondu à l'enquête mais non pas ou incorrectement précisé leur service d'exercice.



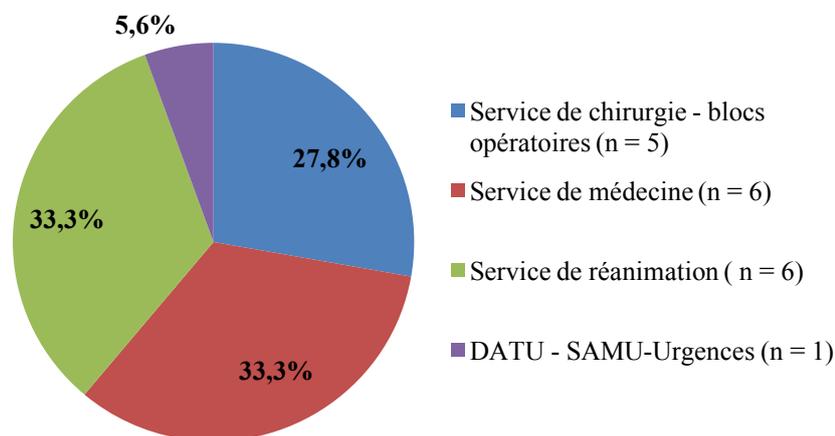
**Figure 13** Pourcentages de professionnels par type de service, ayant répondu à l'enquête institutionnelle (sur l'ensemble des services institutionnels)

Les résultats montrent que 73% (n = 41) des répondants sont intéressés pour bénéficier d'une formation sur l'antibiothérapie et l'obésité, 27% n'y sont pas favorables.

En ce qui concerne l'existence de nouveaux outils sur l'intranet d'aide à la prescription des antibiotiques chez les sujets obèses, environ un tiers des professionnels ayant répondu à l'enquête en ont connaissance (34% ; n = 19) et environ deux-tiers n'en connaissent pas l'existence (66% ; n = 37).

Les professionnels exerçant dans des services de médecine, réanimation, chirurgie-blocs opératoires et DATU-SAMU-Urgences, représentent respectivement 33,3% (n= 6) ; 33,3% (n= 6), 27,8% (n= 5) et 5,6% (n =1) des personnes ayant connaissance de l'existence des nouveaux outils (Figure 14). A noter qu'une personne ayant été informée de la mise en place des outils n'a pas correctement renseigné son service d'exercice, l'excluant ainsi de l'analyse des personnes informées par type de service.

Les taux de connaissance de l'existence des outils par service sont de : 66,7% pour les services de réanimation (n = 6), 45,4% pour les service chirurgie-blocs opératoires (n = 5), 25% pour les service DATU/SAMU/Urgences (n = 1) et 20% pour les services de médecine (n = 6) (p = 0,04) (Tableau 29).



**Figure 14** Pourcentages de professionnels, par type de service, ayant connaissance de l'existence des outils (sur l'ensemble des services institutionnels)

Parmi les 19 personnes ayant eu connaissance de la présence des outils, 18 ont répondu à la suite du questionnaire (un médecin de réanimation chirurgicale n'a répondu qu'aux 4 premières questions alors qu'il avait connaissance de l'existence des outils).

Ensuite, les données du questionnaire révèlent que plus de la moitié des personnes ayant répondu (n = 11), ont été informées de l'existence des outils par le biais des deux annonces de communication diffusées sur l'intranet lors de la semaine sécurité patient et de la semaine du 11 décembre 2018. Par ailleurs, plus d'un quart (n = 5) des professionnels ont répondu qu'ils en avaient eu connaissance par le « bouche à oreille » (Tableau 28).

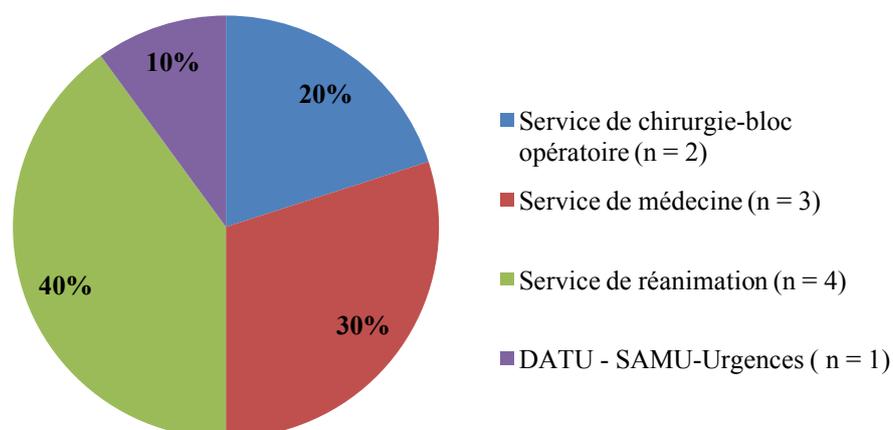
Deux professionnels ont été informés par 2 types de communications.

**Tableau 28** Pourcentages de professionnels informés par type de communication

Type de communication	Pourcentage (n)
Annonce de communication sur l'intranet (n =11)	61,1% (11)
Sessions qualité destinées aux internes (n =2)	11,1% (2)
Fiches de communication (n = 1)	5,6% (1)
Au décours de la CME ou de la CAI (n = 1)	5,6% (1)
Par le "bouche à oreille" (n = 5)	27,8% (1)

En outre, sur les 18 personnes ayant répondu à la question 6, 55,6% (n=10) sont en mesure de situer les outils sur l'intranet (contre 44,4% n= 8). Parmi ces personnes, 40% exercent dans un service de réanimation et 30% sont rattachées à un service de médecine (Figure 15).

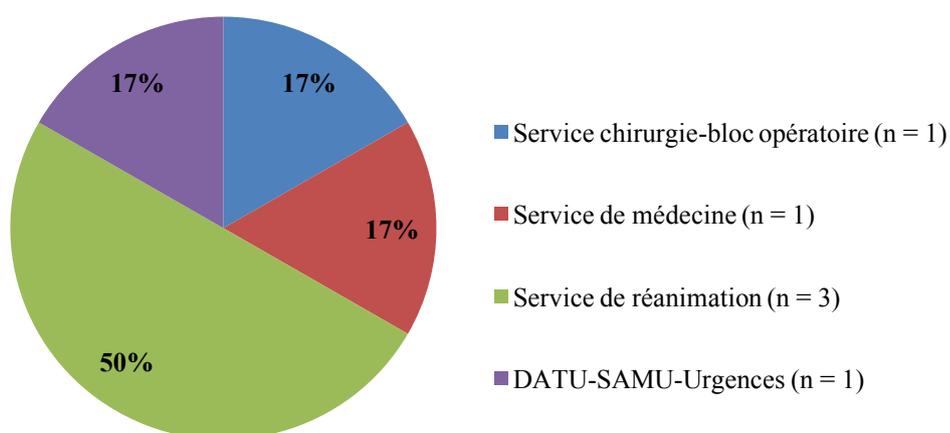
Les taux de connaissance de la localisation des outils, par service sont de : 100% pour le service DATU-SAMU-Urgences (n = 1), 80% pour la réanimation (n = 4), 50% pour les services de médecine (n = 3) et 40% pour les services de chirurgie-bloc opératoires (n = 2) (p-value = 0,67) (Tableau 29).



**Figure 15** Pourcentages de professionnels, par type de service, sachant localiser les outils sur l'intranet (sur l'ensemble des services institutionnels)

Les questions 7 à 13 permettent d'évaluer le niveau d'appropriation des prescripteurs à la synthèse de la littérature et au calculateur de poids.

D'une part, concernant la synthèse de la littérature, 60% des prescripteurs sachant localiser les outils sur l'intranet (n = 6) l'ont consulté au moins une fois et 40% ne l'ont jamais consultée. Sur ces 6 personnes, 50% exercent en service de réanimation, 17% en service de médecine, 17% en service de chirurgie/bloc opératoire et 17% au DATU-SAMU-Urgences (Figure 16). Les taux de consultation par service sont de : 100% pour le service DATU-SAMU-Urgences (n =1), 75% pour la réanimation (n = 3), 50% pour le service chirurgie-bloc opératoire (n = 1) et 33,3% pour la médecine (n = 1) (p = 0,83) (Tableau 29).



**Figure 16** Pourcentages de professionnels, par type de service, ayant consulté la synthèse de la littérature (sur l'ensemble des services institutionnels)

Sur les 6 personnes ayant déjà consulté la synthèse de la littérature, un tiers (n = 2) ont déjà prescrit la posologie d'un antibiotique chez un patient obèse, préconisée par la synthèse de la littérature et les prescripteurs ont estimé que la posologie ainsi prescrite a permis d'obtenir une évolution clinique satisfaisante du patient, sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.

Les raisons avancées par les répondants qui n'ont jamais consulté la synthèse de la littérature (n = 4) sont pour 3 d'entre eux le manque de temps et pour le quatrième la grande accessibilité des infectiologues permettant de les consulter facilement pour demander un avis.

D'autre part, au niveau de l'appropriation au calculateur de poids, 40% (n = 4) des prescripteurs sachant localiser les outils sur l'e-portal, ont déjà utilisé le calculateur de poids.

Les utilisateurs étaient constitués d'une personne en service de chirurgie, une en service de réanimation, une en service de médecine et une rattachée au DATU-SAMU-Urgences.

Les taux d'utilisation par service sont de 100% pour le service DATU-SAMU-Urgences (n = 1), 50% pour le service chirurgie-bloc opératoires (n = 1), 33,3% pour les services de médecine (n = 1) et 25% pour les services de réanimation (n = 1) (p = 0,83) (Tableau 29).

La majorité des personnes (n = 3) l'utilisent environ une fois par mois. Une personne indique l'utiliser une fois par semaine.

Parmi les 4 professionnels ayant déjà utilisé le calculateur de poids, la moitié (n = 2) ont déjà déterminé la posologie d'un antibiotique chez un sujet obèse à partir du poids de calcul donné par ce dernier et l'évolution clinique des patients a été positive sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité du traitement antibiotique.

Les raisons avancées par les prescripteurs qui n'ont jamais utilisé le calculateur de poids sont : des données non validées dans la littérature pour l'utilisation de posologies basées sur le poids ajusté chez les patients de réanimation (n = 1), une non confrontation à une situation clinique impliquant la prescription d'un antibiotique chez un patient obèse (n = 2) et à une difficulté à l'utiliser compte tenu d'une ouverture du lien d'accès sur l'intranet trop longue et un manque de formation à son utilisation (n = 1).

**Tableau 29** Comparaison du niveau d'appropriation aux outils, par les prescripteurs, entre les différents services institutionnels

	Médecine % (n)	Réanimation %(n)	Chirurgie- blocs opératoires % (n)	Bloc-DATU- SAMU- Urgences %(n)	p- value
Connaissance de l'existence des outils	20% (n=6)	66,7% (n=6)	45,4% (n=5)	25% (n=1)	<b>0,04</b>
Capacité à localiser les outils sur l'intranet	50% (n=3)	80% (n=4)	40% (n=2)	100% (n=1)	0,67
Consultation de la synthèse de la littérature	33,3% (n=1)	75% (n=3)	50% (n=1)	100% (n=1)	0,83
Utilisation du calculateur	33,3% (n=1)	25% (n=1)	50% (n=1)	100% (n=1)	0,83

Enfin, 11,1% (n = 2) des personnes ayant eu connaissance de l'existence des outils et répondu à la question 5 (n = 18) ont émis des propositions pour une simplification de l'accès aux outils.

Les suggestions sont d'intégrer les outils au sein du logiciel de prescription (CROSSWAY®) ou de créer un lien sur la page d'accueil du portail internet du CHU, permettant d'accéder directement aux outils. A l'opposé, un répondeur estime que l'accès aux outils est facile.

### 3.2.3. Au niveau des services pilotes

La communication sur les outils, au sein des 5 services « pilotes » a consisté à intervenir directement auprès des professionnels, au cours des staffs hebdomadaires des services, par le biais d'une présentation d'environ 20 minutes d'un diaporama Powerpoint® de 11 diapositives reprenant les informations essentielles et générales sur l'adaptation des posologies des antibiotiques chez les obèses. Une démonstration de l'utilisation, en temps réel, des outils sur l'intranet complétait la présentation.

Le diaporama permettait tout d'abord de soulever la problématique de l'adaptation de l'antibiothérapie chez les patients obèses par une mise en situation.

Puis, ont été présentées, des données sur : les principales modifications pharmacocinétiques chez la population obèse, les méthodes d'évaluation du poids ainsi que la relation théorique entre la solubilité des antibiotiques et l'adaptation des posologies.

Enfin, la dernière diapositive concluait brièvement sur les principales données de la littérature sur l'adaptation des posologies par classe/molécules d'antibiotique tout en les classant suivant leur caractère plus ou moins certain.

Au total, 49 professionnels (médecins-internes en médecine) ont bénéficié d'une intervention sur l'antibiothérapie et l'obésité.

Les effectifs par service sont récapitulés dans le Tableau 30.

**Tableau 30** Effectifs par type de service ayant bénéficié d'une intervention/sensibilisation sur l'antibiothérapie et l'obésité

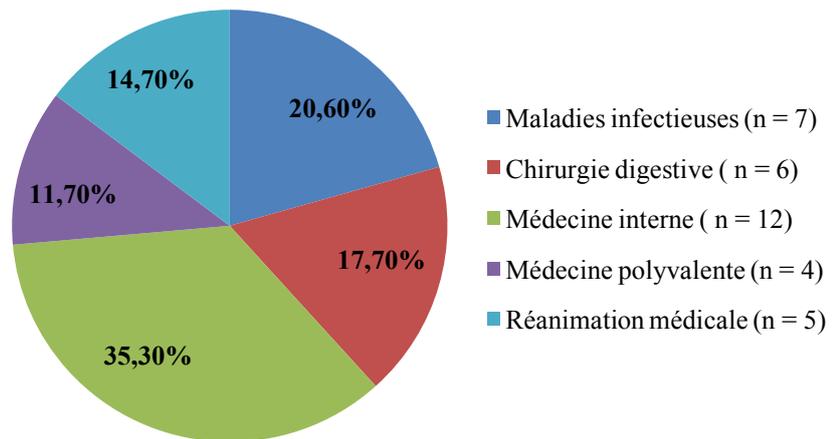
Service	Effectif total	Médecins n (%)	Nombre d'internes en médecine n (%)
Chirurgie digestive	12	8 (66,7)	4 (33,3)
Maladies infectieuses	8	5 (62,5)	3 (37,5)
Réanimation médicale	12	6 (50)	6 (50)
Médecine polyvalente	5	1 (20)	4 (80)
Médecine interne	13	5 (41,7)	8 (58,3)

Le temps cumulé d'intervention, pour la sensibilisation/information sur les outils (présentation du diaporama Powerpoint<sup>®</sup>, présentation des outils en direct et échanges/discussion) dans les services "pilotes" est estimé à 3h.

Au 15 mai 2018, le taux de réponders au questionnaire, destiné aux 5 services pilotes sélectionnés, était de 69,4% (n = 34) avec des taux de réponses de 92,3% pour le service de médecine interne (n = 12), 87,5% pour le service des maladies infectieuses (n = 7), 80% pour le service de médecine polyvalente (n = 4), 50% pour le service de chirurgie digestive (n=6) et 42% pour le service de réanimation médicale (n = 5) (p = 0,03).

Les professionnels ayant répondu à l'enquête étaient pour 56% (n = 19) d'entre eux des médecins séniors et pour 44% (n = 15) des internes en médecine.

Par ailleurs, les professionnels exerçant dans les services de médecine interne et de maladies infectieuses représentaient plus de la moitié des réponders à l'enquête (Figure 17).



**Figure 17** Pourcentages de répondeurs par service pilote sur l'ensemble des prescripteurs  
(sur l'ensemble des services pilotes)

Ensuite, les résultats montrent que 94% (n = 32) des personnes ayant répondu au questionnaire sont en capacité de retrouver les outils à disposition sur l'intranet (contre 6% n = 2).

Les pourcentages de professionnels en capacité de localiser les outils, par service sont de : 100% pour la réanimation médicale (n = 5), 100% pour la médecine polyvalente (n = 4), 91,7% pour la médecine interne (n = 11) et 83,3% pour la chirurgie digestive (n = 5) (p=0,85) (Tableau 31).

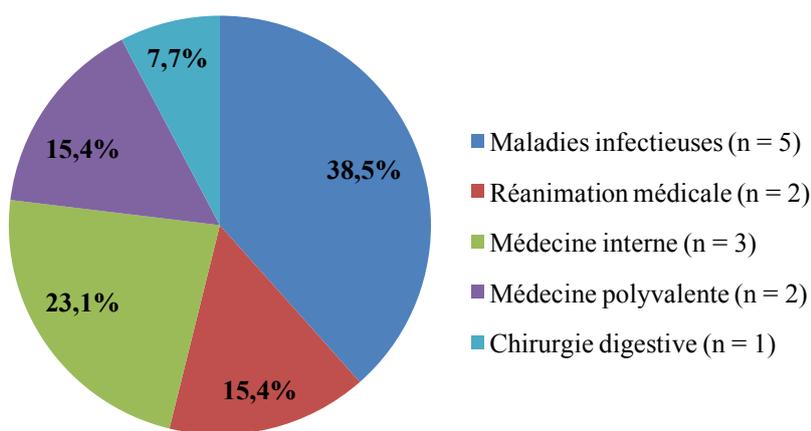
Concernant le niveau d'appropriation des répondeurs à la synthèse de la littérature, 40,6% (n = 13) des personnes sachant localiser les outils sur l'e-portail, ont déjà consulté au moins une fois cet outil (contre 59% n = 19) et 77% (n = 10) d'entre eux ont déjà prescrit chez un patient obèse un antibiotique à une posologie préconisée par la synthèse de la littérature (contre 23% n = 3). A noter que tous ces prescripteurs estiment que l'évolution clinique, aussi bien sur le plan de l'efficacité de l'antibiothérapie que sur la tolérance, a été satisfaisante.

Les professionnels exerçant au sein des services de médecine interne et de maladies infectieuses représentent successivement 23,1% (n = 3) et 38,5% (n = 5) des personnes qui ont consulté la synthèse de la littérature (Figure 18).

Les taux de consultation par service sont de : 71,4% pour le service de maladies infectieuses (n = 5), 50% pour le service de médecine polyvalente (n = 2), 40% pour le service de réanimation médicale (n = 2), 27,3% pour le service de médecine interne (n = 3) et 20% pour le service de chirurgie digestive (n = 1) (p = 0,38) (Tableau 31).

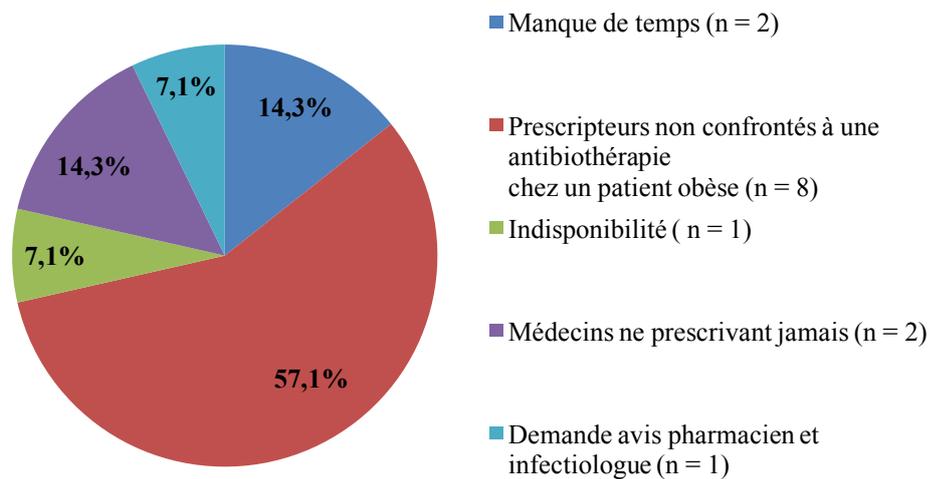
Parmi les personnes ayant déjà prescrit la posologie d'un antibiotique après consultation de la synthèse de la littérature, la moitié exercent en service de maladies infectieuses, 30% en médecine interne et 20% en réanimation médicale.

Les taux de prescription par service après consultation de la synthèse de la littérature sont de 100% pour les maladies infectieuses (n =5), 100% pour la réanimation médicale (n = 2), 100% pour la médecine interne (n = 3), 0% pour la médecine polyvalente et la chirurgie digestive (p = 0,01) (Tableau 31).



**Figure 18** Pourcentages de professionnels par service ayant consulté au moins une fois la synthèse de la littérature (sur l'ensemble des services pilotes)

Parmi les 19 professionnels ayant répondu qu'ils n'avaient jamais consulté ce premier outil, 74% (n = 14) ont justifié leur réponse. La raison avancée pour plus de la moitié des cas (n = 8) est une non confrontation à une situation clinique impliquant la prescription d'un antibiotique chez un sujet obèse. Le manque de temps est évoqué pour 14,3% (n = 2) des répondants (Figure 19).

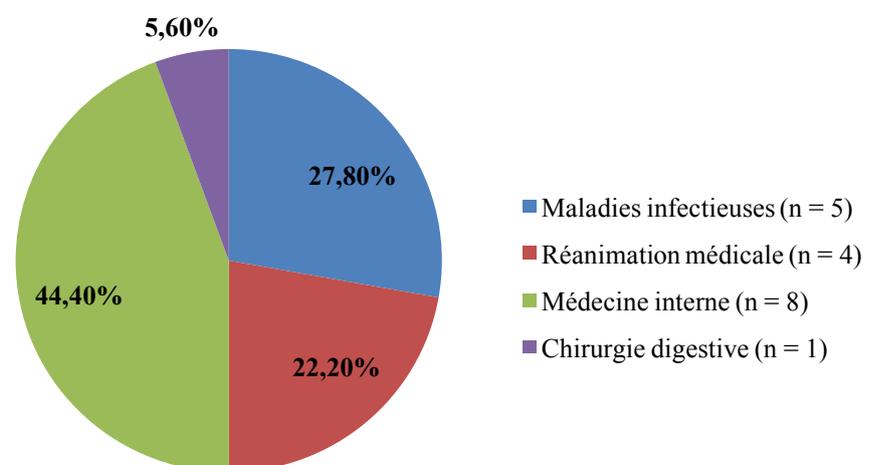


**Figure 19** Raisons pour lesquelles les répondants n'ont pas consulté la synthèse de la littérature

En ce qui concerne le niveau d'appropriation du calculateur, 56,2% (n = 18) des répondants connaissant sa localisation ont déjà été amenés à l'utiliser (contre 44% n = 14).

Les professionnels exerçant au sein des services de médecine interne et de maladies infectieuses représentent respectivement 44,4% (n = 8) et 27,8% (n = 5) des personnes qui ont utilisé le calculateur de poids (Figure 20). Aucuns n'exercent en médecine polyvalente.

Les taux d'utilisation par service du calculateur de poids sont de : 80% pour le service de réanimation médicale (n = 4), 72,7% pour le service de médecine interne (n = 8), 71,4% pour le service de maladies infectieuses (n = 5), 20% pour le service de chirurgie digestive et 0% pour le service de médecine polyvalente (p = 0,03) (Tableau 31).



**Figure 20** Pourcentages de prescripteurs, par service, ayant utilisé au moins une fois le calculateur de poids (sur l'ensemble des services pilotes)

Tous services confondus, la fréquence d'utilisation majoritaire est d'une fois par mois (77,8%) (Figure 21).

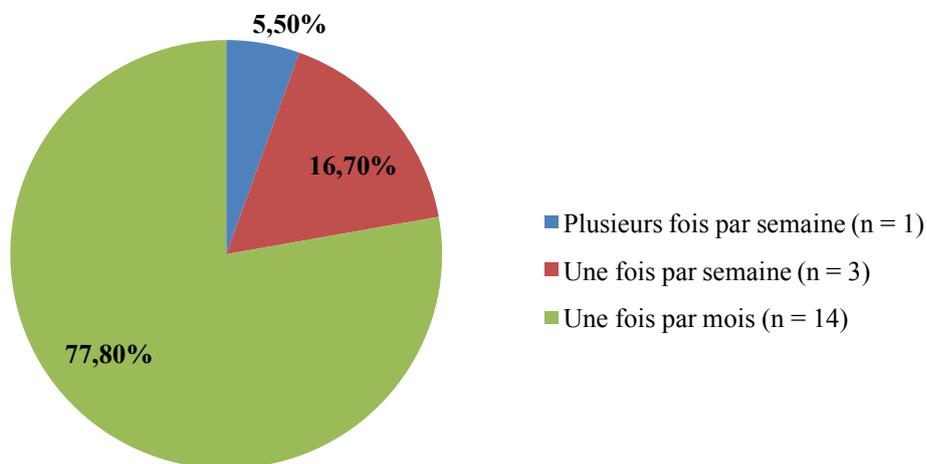


Figure 21 Fréquences d'utilisation du calculateur de poids

Lorsque la fréquence d'utilisation est prise en compte par type de service, encore une fois c'est la fréquence d'une fois/mois qui est majoritaire dans tous les services sauf pour le service de réanimation médicale où la moitié des prescripteurs l'utilise 1 fois/mois (n = 2) et l'autre moitié 1 fois voire plusieurs fois/semaine (n = 2) (Figure 22).

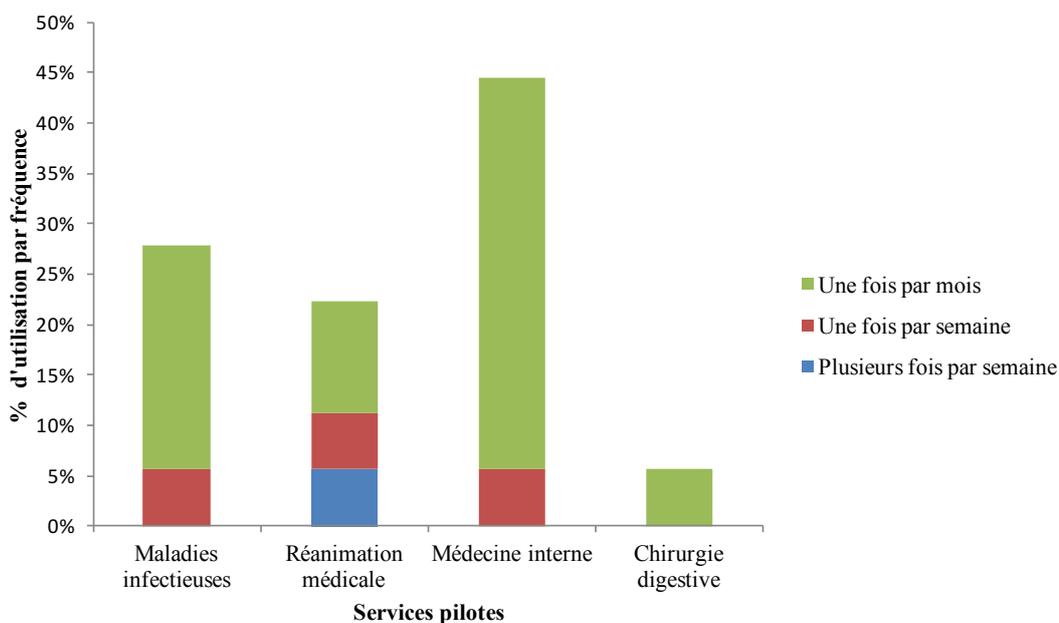


Figure 22 Pourcentages de professionnels par fréquence d'utilisation et par service pilote

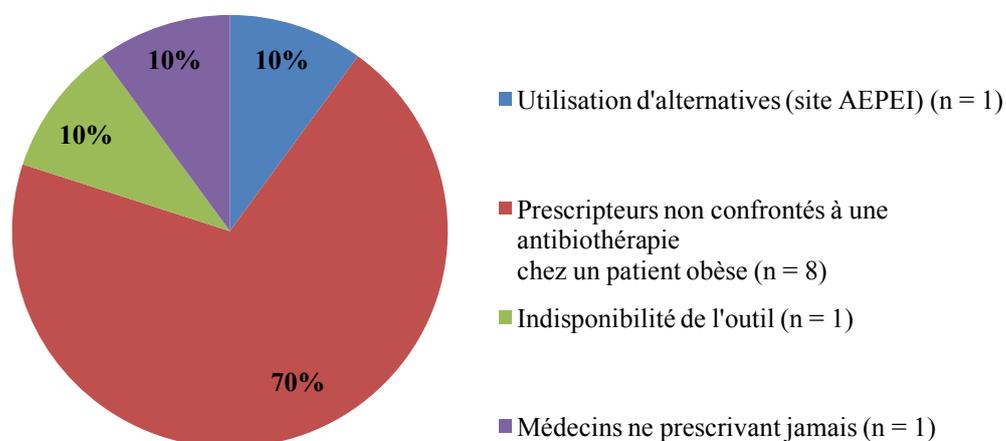
Parmi les personnes ayant déjà utilisé le calculateur, 89% (n= 16) ont déjà prescrit la posologie d'un antibiotique chez un sujet obèse déterminée à partir du poids de calcul donné par cet outil (contre 11% ; n =2). Parmi ces personnes, 43,8% sont rattachées au service de médecine interne, 31,2% au service de maladies infectieuses et 25% au service de réanimation médicale.

Les taux de prescription par service après utilisation du calculateur de poids sont de 100% pour les maladies infectieuses (n =5), 100% pour la réanimation médicale (n =4), 87,5% pour la médecine interne (n = 7) et 0% pour la chirurgie digestive (p = 0,13) (Tableau 31).

Selon 94% des prescripteurs (n = 15) l'évolution clinique du patient a été satisfaisante (contre 6% ; n =1).

Ensuite, 71,4% (n = 10) des professionnels qui n'ont pas utilisé le calculateur ont justifié leur réponse. Les raisons avancées par les répondeurs sont pour la majorité (70%, n = 8) une non confrontation à une situation clinique impliquant la prescription d'un antibiotique chez un sujet obèse à partir du calculateur de poids. Un professionnel a d'ailleurs précisé qu'il avait été confronté à 2 patients obèses avec une insuffisance rénale aigue l'ayant fait adapter la posologie de l'antibiotique sur la fonction rénale plutôt que sur le critère d'obésité.

Les autres raisons évoquées sont : l'utilisation d'une alternative (calculateur de poids disponible sur le site de l'AEPEI), l'indisponibilité de l'outil et la non prescription de médicaments (Figure 23).



**Figure 23** Raisons pour lesquelles les professionnels n'ont pas utilisé le calculateur de poids

**Tableau 31** Comparaison du niveau d’appropriation aux outils, par les prescripteurs, entre les différents services pilotes

Critères	Médecine interne % (n)	Maladies infectieuses %(n)	Médecine polyvalente % (n)	Chirurgie digestive % (n)	Réanimation médicale %(n)	p-value
Capacité à localiser les outils sur l’intranet	91,7% (n=11)	100% (n=7)	100% (n=4)	83,3% (n=5)	100% (n=5)	0,85
Consultation de la synthèse de la littérature	27,3% (n=3)	71,4% (n=5)	50% (n=2)	20% (n=1)	40% (n=2)	0,38
Utilisation du calculateur	72,7% (n=8)	71,4 (n=5)	0%	20% (n=1)	80% (n=4)	<b>0,03</b>
Prescription de la posologie d’un ATB selon la synthèse de la littérature	100% (n= 3)	100% (n=5)	0%	0%	100% (n=2)	<b>0,01</b>
Prescription de la posologie d’un ATB, après utilisation du calculateur de poids	87,5% (n=7)	100% (n=5)	NA	0%	100% (n=4)	0,13

Enfin, 15,6% (n= 5) des personnes sachant localiser les outils ont suggéré de simplifier l’accès aux outils par différentes solutions. Tout d’abord, pour plus de visibilité, il est proposé de mettre en place les outils directement dans l’onglet « Applications médicales ». De plus, il est mis en avant que les prescripteurs se servent plus souvent de cet onglet que l’onglet « Médicaments et dispositifs médicaux » car ils y utilisent un certain nombre d’autres outils.

D’autres professionnels suggèrent de créer un lien direct d’accès aux outils, depuis le logiciel de prescription qui apparaîtrait lors de la prescription d’un antibiotique.

Ensuite, une personne propose d’installer les outils sur chaque ordinateur.

Enfin, 2 personnes suggèrent une modification des outils. D’une part, l’une propose, pour la synthèse de la littérature de mettre en tout premier les adaptations pour chaque molécule puis de présenter ensuite les autres données (modifications pharmacocinétiques, influence du caractère hydrophile/lipophile). D’autre part, l’une émet l’idée de créer des recommandations, succinctes, donnant un minimum d’orientation sur l’adaptation posologique, pour les molécules non concernées par une adaptation à partir du calculateur, car il pense que peu de prescripteurs occasionnels se rendront directement sur la synthèse de la littérature.

### 3.2.4. Comparaison du niveau d'appropriation des outils entre services « pilotes » et services « institutionnels »

#### 3.2.4.1. Tous services confondus

Les résultats montrent que le pourcentage de professionnels, au sein des services pilotes, sachant localiser les outils sur l'intranet est plus élevé que celui des professionnels au sein des services ayant reçu une communication institutionnelle (Tableau 32) ( $p < 0,05$ ).

Ensuite, un pourcentage plus élevé de personnes exerçant au sein des services « institutionnels » ont été amené à consulter la synthèse de la littérature par rapport aux prescripteurs des services « pilotes » ( $p > 0,05$ ) (Tableau 32).

Enfin, les services « pilotes » ont une tendance plus élevée à utiliser le calculateur de poids, à prescrire la posologie d'un ATB selon la synthèse de la littérature et à partir du poids de calcul déterminé par le calculateur de poids ( $p > 0,05$ ) (Tableau 32).

**Tableau 32** Comparaison du niveau d'appropriation des outils entre services « pilotes » et services « institutionnels »

Critères d'appropriation des outils	Services « institutionnels » % (n)	Services « pilotes » % (n)	p-value
Capacité à localiser les outils sur l'intranet	55,6% (n= 10)	94% (n= 32)	<b>0,0016</b>
Consultation de la synthèse de la littérature	60% (n= 6)	40,6% (n=13)	0,47
Utilisation du calculateur	40% (n= 4)	56,2% (n = 18)	0,48
Prescription de la posologie d'un ATB selon la synthèse de la littérature	33,3% (n= 2)	77% (n= 10)	0,13
Prescription de la posologie d'un ATB, après utilisation du calculateur de poids	50% (n= 2)	89% (n= 16)	0,13

#### 3.2.4.2. Comparaison par type de service

Tout d'abord, au niveau des services de réanimation, le pourcentage de professionnels sachant localiser les outils sur l'intranet est plus élevé dans le service pilote (réanimation médicale) que celui des services de réanimation institutionnels ( $p = 1$ ).

Par ailleurs, les médecins du service pilote ont tendance à plus utiliser le calculateur de poids par rapport aux services institutionnels ( $p=0,206$ ).

En revanche, plus de professionnels, au sein des services institutionnels consultent la synthèse de la littérature par rapport aux services pilotes ( $p=0,524$ ).

Ensuite, concernant les services de médecine (hors maladies infectieuses), le pourcentage de professionnels sachant localiser les outils sur l'intranet est plus élevé dans le service pilote que celui des services de médecine institutionnels ( $p = 0,0458$ ). Par ailleurs, les médecins des services pilotes (médecine polyvalente et médecine interne) ont tendance à plus utiliser le calculateur de poids par rapport aux services institutionnels ( $p=0,505$ ). Cependant, autant de professionnels au sein des services pilotes et des services institutionnels consultent la synthèse de la littérature ( $p=1$ ).

Enfin, au niveau des services de chirurgie, le pourcentage de professionnels sachant localiser les outils sur l'intranet est plus élevé dans le service pilote (chirurgie digestive) que celui des services de chirurgie institutionnels ( $p = 0,242$ ). Les médecins des services institutionnels ont tendance à plus utiliser le calculateur de poids et la synthèse de la littérature par rapport au service pilote.

La comparaison sur les critères « prescription selon la synthèse de la littérature » et « prescription à partir du poids de calcul donné par le calculateur de poids » n'a pas pu être faite du fait de trop faibles effectifs.

Les résultats sont résumés dans le Tableau 33.

**Tableau 33** Comparaison du niveau d’appropriation des outils entre types de services « pilotes »  
et types de services « institutionnels »

Services	Réanimation			Médecine (Pilotes : hors maladies infectieuses)			Chirurgie-blocs opératoires		
	Pilote % (n)	Institutionnel % (n)	p- value	Pilote % (n)	Institutionnel % (n)	p-value	Pilote % (n)	Institutionnel % (n)	p- value
Capacité à localiser les outils sur l’intranet	100% (n=5)	80% (n=4)	1	93,8% (n= 15)	50% (n=3)	<b>0,045</b>	83,3% (n=5)	40% (n=2)	0,24
Consultation de la synthèse de la littérature	40% (n=2)	75% (n=3)	0,52	33,3% (n=5)	33,3% (n=1)	1	20% (n=1)	50% (n=1)	1
Utilisation du calculateur	80% (n=4)	25% (n=1)	0,21	72,7% (n=8)	33,3% (n=1)	0,5	20% (n=1)	50% (n=1)	1

### 3.2.5. Au niveau de la pharmacie

Une intervention d’environ 20 minutes durant le staff hebdomadaire a permis de communiquer sur l’existence et l’utilité des outils auprès de 3 pharmaciens et 10 internes en pharmacie. Le diaporama PowerPoint® présenté était identique à celui des 5 services pilotes.

Au 15 mai 2018, le taux de réponses au questionnaire « pharmacie » était de 100% (n = 12). Les répondeurs à l’enquête étaient pour 75% des internes en pharmacie et pour 25% des pharmaciens.

Les résultats montrent que 92% (n = 11) des personnes ayant répondu, sont en capacité de retrouver les outils (contre 8% ; n = 1).

Par ailleurs, du point de vue de l’appropriation de la synthèse de la littérature, 82% (n = 9) des personnes l’ont déjà consulté au moins une fois (contre 18% ; n = 2).

Parmi les professionnels ayant déjà consulté la synthèse de la littérature, 33% (n = 3) ont déjà suggéré à un médecin une posologie d’une antibiothérapie pour un patient obèse (contre 67% ; n = 6). Une personne rapporte que son intervention pharmaceutique a été acceptée.

Les 2 répondants qui n'ont pas consulté la revue le justifient par le fait qu'ils n'ont jamais été confrontés au cas d'un patient obèse nécessitant une antibiothérapie.

Ensuite, 54,5% (n = 6) des internes en pharmacie et pharmaciens connaissant la localisation des outils, ont déjà utilisé le calculateur de poids (contre 45,5% ; n=5).

Sur les six personnes ayant déjà utilisé le calculateur de poids, 83,3% (n=5) l'utilisent à une fréquence d'une fois par mois et 16,7% (n = 1), une fois par semaine.

Un tiers des personnes (n = 2) ayant déjà utilisé le calculateur de poids, ont déjà suggéré une posologie, pour un patient obèse, basée sur le poids de calcul donné par cet outil et l'intervention pharmaceutique a été acceptée dans les 2 cas.

Enfin, 4 personnes ayant répondu à l'enquête ont proposé des simplifications de l'accès aux outils. L'une fait d'ailleurs la remarque que les outils sont peu visibles au niveau de l'onglet « Médicaments et Dispositifs médicaux ». Les suggestions sont les suivantes : intégrer les outils directement au sein du logiciel de prescription au niveau d'un onglet spécifique, déplacer les outils sur l'e-portail au niveau des applications médicales à côté de l'ePOPI<sup>®</sup> et de BCB Dexther<sup>®</sup>, intégrer les outils au sein du logiciel M-Crossway<sup>®</sup> avec une fenêtre qui s'ouvrirait automatiquement avec un lien vers les outils lorsque qu'un IMC serait supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> lors de la prescription d'une antibiothérapie, insérer dans M-Crossway<sup>®</sup> des liens en commentaire pour chaque antibiotique (mais risque d'apparition sur l'ordonnance de sortie) ou encore créer un module similaire au module réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h, spécifique à l'antibiothérapie chez les sujets obèses. Une personne propose l'intégration de formations régulières sur l'antibiothérapie et l'obésité destinées aux médecins et internes en médecine, à la formation continue.

## 4. Discussion

### 4.1. Etat des lieux

Cette étude a permis d'analyser 128 prescriptions d'antibiotiques chez 70 patients hospitalisés dans des services de médecine et chirurgie et ayant un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Les patients chez qui des antibiotiques étaient prescrits mais le poids et/ou la taille n'étaient pas mentionnés dans le dossier patient informatisé ont été exclus représentant ainsi un biais de sélection. En outre, la définition de l'obésité basée sur l'IMC comporte ses limites car il est possible que des patients avec un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  aient été inclus alors que leur masse grasse n'était pas forcément augmentée.

La majeure partie des prescriptions était des bêta-lactamines (26%). Les 2 types les plus fréquents de pathologies traitées étaient les infections respiratoires basses et les infections ostéo-articulaires.

Dans les infections respiratoires basses, la posologie prescrite était majoritairement de 3 grammes par jour (dose standard exprimée en amoxicilline) et suivait les recommandations (149). Les recommandations des sociétés savantes sont le plus souvent faites à partir d'études incluant des sujets de poids normal et déterminent ainsi des posologies standard fixes sans prendre en compte le surpoids. Dans notre série, les infections respiratoires basses étaient en général traitées par des posologies inférieures à 50 mg/kg/jour si l'on se réfère au poids ajusté. Ceci était également le cas pour les infections de la peau et des tissus mous, les infections urinaires et intra-abdominales. Une sous-exposition à l'antibiotique pouvait également être crainte dans certaines indications nécessitant 100 à 200 mg/kg/jour telles que les infections du SNC ou intrathoraciques. Ceci a été observé pour d'autres bêta-lactamines (ceftriaxone, céfépime, ceftazidime, céfazoline) qui ont été également prescrites en doses standard. Les posologies moyennes de ces molécules exprimées en mg/kg/j et basées sur le poids ajusté étaient probablement insuffisantes dans certaines situations (endocardite à *T. whipplei*, infections ostéo-articulaires et infections du SNC). Ceci est probablement expliqué par le fait que les posologies recommandées pour ses molécules ne tiennent pas toujours compte du poids et sont exprimées en doses fixes.

La ceftriaxone était utilisée par voie sous-cutanée dans 32% des cas. La pharmacocinétique de la ceftriaxone par voie sous-cutanée est imprévisible chez le sujet obèse, il n'est donc pas recommandé de l'utiliser (26,34).

En raison du peu voire de l'absence de données (amoxicilline, ceftriaxone, céfazoline) dans la littérature sur l'adaptation des posologies des bêtalactamines, les doses basées sur le poids ajusté ont été calculées ( $F_c = 0,3$ ), afin de détecter un sous ou surdosage. Toutefois, bien que cette stratégie d'ajustement des posologies puisse être considérée par plusieurs auteurs il est important de souligner que cette approche est empirique et se fonde sur l'hypothèse que le tissu adipeux est composé de 30% d'eau et que les bêtalactamines, molécules hydrophiles, vont donc pénétrer dans ces 30% du tissu adipeux (34,41,146,150). Seule une étude menée chez des patients de réanimation, a étudié l'utilisation du poids ajusté comme poids de calcul des posologies (50). Hites et coll. ont montré que lorsque les posologies en pipéracilline-tazobactam, méropénème et en céfépime/ceftazidime, étaient basées sur le poids ajusté les concentrations sériques étaient légèrement plus élevées mais cela n'a pas eu d'impact sur l'adéquation du traitement (50).

Notre étude permet d'identifier une réelle méconnaissance de la nécessité d'augmenter la posologie de pipéracilline/tazobactam à au moins 16 g/j chez le sujet obèse ou d'allonger la durée de perfusion à au moins 4h, puisque 95% des patients ont reçu une dose de 12 g par jour en 3 injections (sur 30 minutes) (40,148).

Les prescripteurs n'ont procédé à aucun *monitoring* pharmacologique des concentrations sériques en bêtalactamines. L'absence de dosage pharmacologique en routine de cette classe d'antibiotiques au CHU de Caen et la nécessité d'envoyer les prélèvements dans un laboratoire extérieur peut en partie expliquer ce phénomène compte tenu du délai d'obtention des résultats.

L'analyse des prescriptions d'aminosides permet de constater que la posologie était toujours déterminée sur le poids total observé. Les doses prescrites de gentamicine et d'amikacine correspondaient en fait à des doses moyennes de 4,3 mg/kg/j [3,5 à 6,7] et 15,5 mg/kg/j [6,5 à 20,3 mg /kg/j] si l'on se réfère au poids ajusté ( $F_c = 0,4$ ) comme il est conseillé par de nombreux auteurs (40,150). Les recommandations sont d'utiliser la gentamicine à la dose de 3 à 8 mg/kg/j et l'amikacine à la dose de 15 à 30 mg /kg/j et d'utiliser les doses les plus élevées en cas de sepsis sévère à l'initiation du traitement (81). Dans notre étude, l'utilisation du poids total n'a pas conduit à une surestimation de la posologie journalière recommandée puisque les posologies basses étaient le plus souvent prescrites. Le manque de *monitoring* pharmacologique ne nous a pas permis d'identifier une toxicité des aminosides dans notre population.

Les prescriptions de glycopeptides (vancomycine) étaient comprises entre 20,5 et 36 mg/kg/jr lorsque l'on se basait sur le poids total comme suggéré dans la littérature (25,40). Les doses journalières étaient toutes inférieures à 4 g : la dose maximale recommandée par l'IDSA afin d'éviter tout risque de néphrotoxicité. Aucune prescription de dose de charge n'a été retrouvée dans les dossiers de chacun des patients bien qu'elle soit recommandée. Il est possible qu'elles aient été faites au bloc opératoire. Un *monitoring* pharmacologique a été fait pour la majorité des patients. Toutes les prescriptions étaient associées à un suivi de la fonction rénale.

Quant aux fluoroquinolones, la ciprofloxacine était prescrite en doses standard. Il est néanmoins difficile d'évaluer les pratiques de prescription de cet antibiotique car seulement 2 prescriptions ont pu être sélectionnées. Les prescripteurs ont respecté la posologie conseillée en dose fixe. Aucun dosage pharmacologique n'a été fait pour cette classe d'antibiotique.

Le faible nombre de patients, l'administration conjointe de plusieurs molécules et parfois la succession des antibiothérapies au cours du même séjour ne nous a pas permis d'établir un lien entre une éventuelle sous exposition à l'antibiotique et les rechutes observées ou la mortalité. Très peu de situations de surexposition à l'antibiotique ont été observées.

Les études publiées chez les sujets obèses sont très souvent rétrospectives et incluent de faibles effectifs de sujets et parfois sains. Néanmoins, d'autres paramètres peuvent influencer la pharmacocinétique des antibiotiques tels que les comorbidités associées (altération de la fonction rénale, insuffisance hépatocellulaire, etc.), le degré d'obésité, l'âge mais aussi les situations de sepsis sévère avec défaillance multiviscérale, rendant ainsi l'adaptation posologique encore plus difficile.

L'ajustement des posologies chez un patient obèse avec une insuffisance rénale est également complexe du fait de la divergence des résultats des études sur l'évaluation de la fonction rénale et de l'absence de consensus chez cette population.

Une étude similaire, publiée en 2013, dans la revue de Médecine et Maladies Infectieuses a été menée à l'Hôpital Bécclère, à Clamart (151). Tous les patients avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, admis en chirurgie, en 2012 et avec une antibiothérapie ont été inclus. Au total, 70 patients ont été inclus et 135 prescriptions analysées.

Les auteurs ont rapporté que 6 prescriptions sur 21 prescriptions d'aminosides étaient basées sur le poids ajusté. Pour les molécules telles que les fluoroquinolones, les céphalosporines, les macrolides et la rifampicine, les posologies étaient identiques à celles des patients non-obèses. En ce qui concerne, la vancomycine, 5 prescriptions ont été analysées et les auteurs montrent qu'une seule prescription avait une posologie basée sur le poids corporel idéal.

Les auteurs, après analyse de la littérature, ont considéré que le poids idéal pour l'ajustement des posologies en vancomycine était préférable alors que dans notre étude, nous avons calculé les posologies reçues sur le poids total.

Cette contradiction souligne la divergence des résultats des études menées chez les patients obèses ainsi que le manque de recommandations.

Les résultats de cet état des lieux sont donc à interpréter avec précaution.

#### 4.2. Communication et évaluation de son impact sur l'appropriation des outils

Les modifications pharmacocinétiques chez les patients obèses ne sont probablement pas ignorées des prescripteurs du CHU de Caen mais l'état des lieux a permis de constater que la détermination des posologies chez les sujets obèses se fait le plus souvent sur des doses standard (bêtalactamines) ou ne prend pas en compte le poids de calcul conseillé dans la littérature.

Afin que les prescripteurs aient une démarche plus critique lors de la prescription des antibiotiques chez les sujets obèses, 2 outils d'aide à la prescription des ATB, ont été mis en place, à leur disposition sur l'intranet du CHU de Caen et une démarche visant à communiquer sur ces outils a été mise en œuvre.

##### 4.2.1. Les outils

La conception des 2 outils (calculateur de poids et synthèse de la littérature) peut être discutée sur certains points.

Tout d'abord, le calculateur proposé est un calculateur de poids et non de dose. Sa conception s'inspire du calculateur de poids proposé par le site internet de l'AEPEI (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse) (147). D'autres centres hospitaliers ont quant à eux proposé directement un calculateur de dose.

Le centre hospitalier de Lens a mis en place et validé en CAI, un calculateur de dose permettant, pour une multitude d'indications (endocardite, méningite, pneumonie, infections ostéo-articulaires, infections de la peau et des tissus mous, sepsis grave, infection digestive, infection génito-urinaire, infection fongique et infection virale) et de molécules, de calculer directement la posologie d'un anti-infectieux chez un patient obèse (143). Ce calculateur se présente sous la forme d'un fichier Excel<sup>TM</sup>, dans lequel le prescripteur renseigne dans un onglet général le poids et la taille du patient puis sélectionne un onglet, correspondant au site infectieux qu'il souhaite traiter dans lequel se calcule automatiquement une posologie, en fonction de la molécule et du sexe. Les posologies en mg/kg, en fonction de l'indication ont été préalablement paramétrées dans le calculateur. Les personnes ayant conçu ce calculateur mettent néanmoins en avant que ce calculateur n'est pas exhaustif car il n'existe pas des données pour toutes les molécules et que pour certaines indications, les recommandations ne sont pas en mg/kg. Le centre hospitalier Foch, à Suresnes, propose également à ses prescripteurs un calculateur de dose sous forme d'une feuille Excel<sup>TM</sup>, pour les molécules suivantes : bêtalactamines (en mg/kg), aminosides, vancomycine (dose de charge et dose d'entretien), fluoroquinolones, daptomycine, sulfamides, macrolides et anti-tuberculeux (145). Ce calculateur est basé sur la fiche de bon usage émise par l'OMÉDIT Centre en 2014 (146). A l'inverse du calculateur de Lens, les indications nécessitant des posologies en mg/kg n'ont pas été préalablement définies. C'est le prescripteur qui doit choisir et renseigner la posologie en mg/kg/jr qu'il souhaite, dans le tableau, afin que la posologie journalière en g/jr se calcule automatiquement selon la molécule.

Ensuite, la synthèse de la littérature propose des adaptations de posologie pour un certains nombre d'ATB mais les suggestions qui y sont faites ne sont pas exhaustives et peuvent être discutées.

Les données sont plus ou moins codifiées selon les molécules.

Pour la plupart des bêtalactamines et fluoroquinolones, les études sont très peu nombreuses.

Les recommandations émises pour l'adaptation des posologies, après analyse de la littérature, par un certain nombre d'auteurs divergent. De même, les recommandations proposées par différents centres hospitaliers ou instances sont contradictoires.

Ainsi, la synthèse de la littérature propose l'adaptation des posologies en mg/kg sur le poids ajusté, pour les bêtalactamines alors que cette approche est empirique.

Ce choix a été fait afin que les prescripteurs évitent de se baser sur le poids total pour le calcul des posologies en mg/kg notamment lors d'indications nécessitant de fortes posologies comme le traitement des infections neuroméningées pour lesquelles il est recommandé des doses en céfotaxime de 200 à 300 mg/kg/jr. Ces molécules, étant hydrophiles et pénétrant peu le tissu adipeux, le calcul des posologies sur le poids total pourrait conduire à des concentrations supratherapeutiques susceptibles de provoquer des effets indésirables (troubles neuro-psychiques, altération de la fonction rénale). De plus, étant donné l'inexistence des études pour des molécules très fréquemment prescrites comme l'amoxicilline, la ceftriaxone ou la céfazoline, l'ajustement des posologies sur le poids ajusté peut être considéré comme une première approche.

A noter que le CH de Lens, le CH Foch, l'OMÉDIT Centre et l'AEPEI proposent également le calcul des posologies en mg/kg des bêtalactamines sur le poids ajusté.

Il était également très difficile d'établir des recommandations précises pour les fluoroquinolones. En effet, pour la ciprofloxacine, certains auteurs, centres hospitaliers, instances ou associations proposent un ajustement des posologies sur le poids ajusté ( $F_c = 0,45$ ), d'autres proposent l'utilisation des posologies maximales et d'autres suggèrent des posologies de 4 mg/kg basées sur le poids total, sans dépasser 800 mg x 2/jr (40,145,146,147). Il faut toutefois préciser que les recommandations d'utilisation, des sociétés savantes, pour les fluoroquinolones se font le plus souvent en doses standard et non en mg/kg, rendant l'utilisation du poids ajusté difficile. De plus, seule une étude a conclu que le poids ajusté était adéquate pour la détermination des posologies en ciprofloxacine sans préciser le choix du facteur de correction à 0,45 (72).

La daptomycine fait également partie des molécules pour lesquelles il n'est pas possible d'établir des recommandations claires. Plusieurs auteurs ne recommandent aucun ajustement des posologies car ils considèrent que le risque d'élévation des CPK est minime tandis que d'autres mettent en avant des études pour lesquelles les doses basées sur le PT voire le PI permettent d'être aussi efficaces que des posologies basées sur le PT (26,40).

En ce qui concerne, la vancomycine, les aminosides, la PTZ, les carbapénèmes et le linézolide, les données de la littérature sont un peu plus codifiées.

Pour la vancomycine, la plupart des auteurs ayant analysé la littérature, proposent un ajustement des posologies sur le poids total (25,40,152). Cependant, il n'existe aucune donnée sur la dose de charge (DC) maximale à administrer chez les sujets obèses. De plus, les auteurs ne proposent pas tous la même dose initiale journalière en mg/kg.

Au niveau de plusieurs centres hospitaliers ou instances, les propositions d'adaptation divergent. Par exemple l'OMÉDIT Centre propose une DC de 15-20 mg/kg basée sur le poids total suivie d'une dose d'entretien de 20 mg/kg/jr basée sur le poids ajusté ( $F_c = 0,4$ ) (146). L'hôpital Foch propose des recommandations similaires mais avec une dose d'entretien de 30-60 mg/kg/jr basée sur le poids ajusté ( $F_c = 0,4$ ) (145).

L'AEPEI propose le calcul des doses de vancomycine basé sur le poids corporel total sans donner de précisions sur les posologies en mg/kg (DC et maintenance) (147). Enfin, le CH d'Eprenay propose une dose de charge de 15 mg/kg basée sur le poids total puis une dose de maintenance IVSE (IV à la Seringue Electrique) basée sur le poids total de 30 mg/kg/24h (144).

Au niveau de la pipéracilline-tazobactam, la plupart des auteurs s'accordent pour utiliser des posologies de 4,5 g/6h (sur 30 minutes) ou 4,5 g/8h (sur 4h) chez les sujets obèses, comme mentionnées dans la synthèse de la littérature (25,40,148). Certains proposent toutefois une augmentation des posologies à 6,75 mg/8h pour les germes avec des CMI élevées (45). A noter que la spécialité 6 g/750 mg en PTZ n'est pas disponible en France.

Les recommandations de la fiche de bon usage de l'OMÉDIT et du livret antibiotique de l'hôpital Foch proposent quant à elles des posologies jusqu'à 20-24 g/24h sans donner d'indications sur la dose maximale de tazobactam (145,146).

Ensuite, pour la classe des aminosides et des carbapénèmes, les recommandations faites par les auteurs et centres hospitaliers sont toutes en faveur du poids ajusté pour les aminosides avec un arrondi du  $F_c$  à 0,4 et de l'utilisation des posologies les plus élevées et/ou de l'allongement des durées de perfusion en cas de germes avec des CMI élevées pour les carbapénèmes (méro-pénème et ertapénème) (40,144-146).

Enfin, pour le linézolide, la plupart des auteurs soulignent que la posologie standard est probablement suffisante dans la majorité des cas mais certains proposent, malgré le risque de thrombopénie, une élévation des des posologies à 600 mg/8h ou un allongement de la durée de perfusion en cas de germes résistants (25,27,29).

L'utilisation des 2 outils peut également être remise en question notamment chez les patients de réanimation. En effet, chez ces derniers, les infections sont très fréquemment causées par des germes multirésistants et la pharmacocinétique des médicaments est altérée de part la modification du  $V_d$  et de la CL totale. Ainsi, l'adaptation des posologies chez des patients obèses de réanimation est encore plus complexe.

D'ailleurs, dans l'optique de valider leur calculateur le CH de Lens a conduit une étude pharmacocinétique afin de déterminer si le poids ajusté ( $F_c = 0,4$ ) est applicable pour les aminosides chez des patients obèses de réanimation. Leurs conclusions remettent en question l'utilisation du calculateur de poids pour la détermination des posologies chez cette population (143).

Pour certaines molécules, telles que la pipéracilline-tazobactam, le méropénème, le céfépime, le ceftazidime, le linézolide et la ciprofoxacine, la revue de la littérature (partie I) a malgré tout permis de montrer que des études avaient été menées chez les sujets obèses de réanimation.

Ensuite, comme l'ensemble des auteurs et des centres hospitaliers, la synthèse de la littérature recommande l'utilisation du STP chez les sujets obèses pour une grande majorité des ATB. Or un certain nombre de dosages ne sont actuellement pas réalisés en pratique courante. Une concertation entre les différents acteurs est en cours afin de déployer le STP pour d'autres molécules et en particulier les bêta-lactamines. Il faut toutefois rappeler que les concentrations plasmatiques ne reflètent pas les concentrations tissulaires.

#### 4.2.2. Evaluation de l'appropriation des outils

Au niveau institutionnel, les résultats montrent que la communication initiée a eu un impact modéré sur l'appropriation des nouveaux outils.

Tout d'abord, seulement un tiers des répondeurs avaient connaissance de l'existence des outils. De plus, la communication n'a pas eu le même impact au sein des différents types de services. En effet, des pourcentages significativement plus élevés de professionnels au sein des services de réanimation (66,7%) et des services de chirurgie-blocs opératoires (45,4%) ont été informés de l'existence des outils par rapport aux services de médecine (20%) et DATU-SAMU-Urgences (25%).

Ensuite, un peu plus de la moitié des personnes ayant eu connaissance de l'existence des outils, sont en capacité de localiser les outils sur l'intranet. Les personnes exerçant au sein des services de réanimation et des services DATU-SAMU-Urgences semblent mieux connaître la localisation des outils que les autres services mais les faibles effectifs ne permettent pas d'obtenir des résultats significatifs.

En ce qui concerne les autres critères d'appropriation des outils (utilisation du calculateur de poids, prescription selon la synthèse de la littérature après consultation de cette dernière et prescription selon poids de calcul déterminé par le calculateur de poids), mis à part pour le critère « consultation de la synthèse de la littérature », les résultats montrent un impact limité de la communication institutionnelle, tous services confondus.

Cependant, les faibles effectifs de réponders par critère, ne permettent pas de conclure sur le niveau d'appropriation des personnes ayant eu connaissance de l'existence des outils.

Des pourcentages plus élevés de professionnels au sein des services de réanimation et DATU-SAMU-Urgences ont consulté la synthèse de la littérature par rapport aux autres services mais les différences ne sont pas significatives compte tenu de faibles effectifs.

De même, des pourcentages plus élevés de personnes exerçant dans des services DATU-SAMU-Urgences et chirurgie-bloc-opératoires ont utilisé le calculateur de poids par rapport aux autres services mais les résultats ne sont pas significatifs du fait probablement de trop faibles effectifs.

Par ailleurs, la faible connaissance et l'utilisation des outils par certains professionnels pouvaient s'expliquer par le fait que des réponders à l'enquête étaient rattachés à des services de médecine tel que l'addictologie, probablement, moins confrontés dans leur pratique, à la prescription d'antibiotiques par rapport à d'autres services.

Au niveau des services « pilotes », le taux de réponders au questionnaire était satisfaisant puisque près des deux-tiers des personnes ayant reçu une communication interventionnelle ont répondu à l'enquête. Il existait cependant des disparités significatives au niveau des taux de réponses entre les services. En effet, les taux de réponse étaient plus élevés pour les services de médecine interne, maladies infectieuses et médecine polyvalente que pour les services de chirurgie et de réanimation ( $p < 0,05$ ).

Les résultats montrent une efficacité de la communication interventionnelle sur la plupart des critères d'appropriation des outils.

Tout d'abord, les résultats montrent une très bonne capacité des professionnels à retrouver les outils sur l'intranet. En effet, 94% des personnes ont répondu qu'elles savaient où étaient localisés les outils.

Ensuite, moins de la moitié des prescripteurs ont déjà consulté au moins une fois la synthèse de la littérature mais un peu plus de la moitié ont utilisé le calculateur de poids.

Au niveau de l'appropriation de la synthèse de la littérature, plus de professionnels exerçant au sein des services de maladies infectieuses et de médecine polyvalente ont consulté la synthèse de la littérature par rapport aux autres services pilotes. Ces différences n'étaient cependant pas significatives.

Au niveau de l'appropriation du calculateur de poids, un pourcentage significativement plus élevé de professionnels exerçant au sein des services de maladies infectieuses, réanimation médicale et de médecine interne ont utilisé le calculateur de poids par rapport aux autres services pilotes.

Par ailleurs, la fréquence d'utilisation est faible (77,8% des personnes l'utilisent une fois par mois).

Enfin, les résultats montrent que la grande majorité des personnes ayant consulté la synthèse de la littérature et la plupart des personnes ayant utilisé le calculateur de poids ont prescrit la posologie d'un antibiotique selon la synthèse de la littérature ou à partir du poids de calcul déterminé par le calculateur de poids. Malgré le fait que les 2 outils ne proposent pas des adaptations posologiques pour toutes les molécules d'antibiotiques, ces données indiquent que ces derniers permettent dans la majorité des cas de fournir des informations, aux prescripteurs, sur une adaptation de posologie.

Par ailleurs, les résultats de l'enquête mettent en évidence que des pourcentages significativement plus élevés de professionnels, au sein des services de maladies infectieuses, réanimation médicale et médecine interne ont prescrit la posologie d'un antibiotique suggérée par la synthèse de la littérature, par rapport aux services de médecine polyvalente et chirurgie digestive.

De même, des pourcentages plus élevés de professionnels au sein des services de maladies infectieuses, réanimation médicale et médecine interne ont prescrit la posologie d'un antibiotique basée sur le poids donné par le calculateur de poids, par rapport au service de chirurgie digestive. Les différences n'étaient toutefois pas significatives.

La présence d'un interne en pharmacie dans le service de médecine interne ainsi que la présence d'un médecin infectiologue dans le service de maladies infectieuses, sensibilisés à la problématique de l'antibiothérapie chez l'obèse a certainement contribué à des taux de réponse plus élevés et favorisé l'utilisation des outils au sein de ces 2 services. De plus, les prescripteurs exerçant au sein du service de maladies infectieuses sont probablement plus souvent confrontés à la prescription d'antibiotiques chez les sujets obèses du fait notamment de leur activité transversale, au travers des avis infectiologiques donnés dans l'ensemble des services de l'hôpital.

Pour l'ensemble des services « institutionnels » et des services « pilotes », il aurait été intéressant de connaître le taux de prescription d'antibiotiques par service ainsi que le nombre d'obèses hospitalisés avec des antibiotiques par service afin de mieux évaluer le niveau d'appropriation aux outils par les prescripteurs.

**Lorsque l'on compare, de façon générale, l'impact des 2 types de communications sur le niveau d'appropriation des outils, la communication interventionnelle est plus efficace sur la plupart des critères d'appropriation, à savoir, la capacité à localiser les outils, l'utilisation du calculateur de poids, la prescription de la posologie d'un antibiotique selon la synthèse de la littérature et la prescription de la posologie d'un antibiotique selon le poids de calcul donné par le calculateur de poids. En revanche, pour le critère « consultation de la synthèse de la littérature », la communication institutionnelle semble plus efficace. Cependant, les résultats n'étaient significatifs que pour le critère « capacité à localiser les outils ».**

**La « perte » d'effectifs au fur et à mesure des questions de l'enquête limite l'interprétation des résultats.**

Si l'on compare le niveau d'appropriation, par type de service, entre les 2 types de communication, mis à part sur le critère « consultation de la synthèse de la littérature », la communication au sein du service de réanimation « pilote » (réanimation médicale) est plus efficace sur la capacité à localiser les outils et sur l'utilisation du calculateur, par rapport à la communication institutionnelle, à destination des autres services de réanimation. Les résultats sont similaires si l'on prend en compte les services de médecine « pilotes » (médecine polyvalente et médecine interne) et les services de médecine ayant reçu une communication institutionnelle. Pour les services de chirurgie/bloc-opératoires, les résultats diffèrent, la communication interventionnelle est plus efficace sur la capacité à retrouver les outils et moins efficace sur les critères « consultation de la synthèse de la littérature » et « utilisation du calculateur ». Cependant, la majorité des résultats n'étaient pas significatifs du fait probablement de trop petits effectifs de répondants par question.

Ces résultats doivent être contrebalancés avec le temps estimé pour la mise en œuvre de ces 2 types de communication.

En effet, le temps estimé cumulé consacré à la communication « institutionnelle » (annonces de communication, présentation en CAI, présentation à l'équipe mobile de nutrition, présentation lors des sessions qualité, présentation à la CME, conception du prospectus et diffusion par courriel électronique des questionnaires) est de 5h tandis qu'il est d'environ 8h30 pour la communication destinée aux 5 services « pilotes » (conception du diaporama Powerpoint<sup>®</sup>, interventions dans les services et diffusion par mails des questionnaires).

Ensuite, la mise en œuvre de la communication institutionnelle est discutable. Même s'il est très compliqué de diffuser une information à l'échelle d'un CHU, le manque d'efficacité de la communication institutionnelle peut être attribué à plusieurs facteurs.

En effet, malgré que la moitié des personnes aient été informées de l'existence des outils par les annonces de communication diffusées sur l'intranet, ces dernières étaient peu visibles et diffusées sur une très courte période. Par ailleurs, lors des sessions qualités, un faible nombre d'internes étaient présents et ces derniers n'étaient pas tous concernés par la prescription d'antibiotiques chez les patients obèses. En outre, la communication s'appuyait sur la diffusion de l'information à partir de fiches d'information mais cette méthode était indirecte car les fiches étaient distribuées aux médecins seniors, en CAI et à la CME qui devaient à leur tour les diffuser dans les services respectifs, limitant ainsi l'impact de ce type de communication.

D'ailleurs, seulement une personne (5,6%) a indiqué avoir été informée par les fiches de communication.

La communication institutionnelle s'appuyait sur une diffusion de l'information sur l'existence et l'utilité des outils, par les membres de la CAI et de l'équipe mobile de nutrition mais les présentations qui leur ont été faites étaient basées le même support (diaporama PowerPoint<sup>®</sup>) que celui destiné aux services pilotes, constituant ainsi un biais lorsque l'on compare les 2 types de communication.

En ce qui concerne les questions 14 et 15 du questionnaire « institutionnel » ainsi que les questions 11 et 12 du questionnaire « pilotes », visant à estimer, par les prescripteurs, l'évolution clinique d'un patient obèse après prescription d'une posologie préconisée par la synthèse de la littérature et/ou le calculateur de poids, les résultats montrent que la grande majorité des personnes estiment que l'évolution clinique de leur patient a été satisfaisante sur le plan de l'efficacité et de la tolérance du traitement, néanmoins, ces données sont très subjectives et donc à interpréter avec précautions.

En effet, un patient peut avoir reçu de multiples antibiothérapies rendant ainsi difficile l'évaluation de l'efficacité d'une adaptation posologique pour une molécule.

Au niveau de la pharmacie, la majorité des internes en pharmacie et pharmaciens sont en capacité de localiser les outils sur l'intranet, la plupart ont déjà consulté la synthèse de la littérature et un peu plus de la moitié a déjà utilisé le calculateur de poids, démontrant ainsi une efficacité de la communication interventionnelle, sur ces critères, au sein de ce service.

Pour les autres critères (suggestion d'une posologie à un prescripteur après consultation de la synthèse de la littérature et suggestion d'une posologie à un prescripteur après utilisation du calculateur de poids), les faibles effectifs de personnes ayant déjà consulté la synthèse de la littérature (n= 9) et utilisé le calculateur de poids (n= 6) ne permettent pas de tirer des conclusions claires. De plus, tous les internes ne font pas de l'analyse pharmaceutique de prescriptions quotidiennement.

Pour l'ensemble des services, (« institutionnels », « pilotes » et pharmacie), les questionnaires d'enquête ont été envoyés par courriel électronique, 3 mois après les actions de sensibilisation. Ce délai était très court pour que les personnes puissent s'approprier les outils. D'ailleurs, un certain nombre de professionnels ayant répondu aux enquêtes expliquent qu'ils n'ont pas utilisé les outils car ils n'ont pas été confrontés à une situation clinique impliquant la prescription d'une antibiothérapie chez un patient obèse.

De plus, la diffusion des questionnaires par courriel électronique comporte ses limites. En effet, certaines personnes ne lisent pas tous les courriels électroniques qu'ils reçoivent et tous les professionnels n'étaient probablement pas présents lors de l'envoi des questionnaires.

Par ailleurs, pour 2 services pilotes (médecine polyvalente et médecine interne), il est possible que les professionnels aient été informés de la mise en place des outils et donc qu'ils aient utilisé les outils, en amont de l'intervention dans ces services, car les dates de sensibilisation se situaient après l'ensemble des actions menées par la communication institutionnelle. Certains professionnels de ces 2 services ont donc pu avoir un délai supérieur à 3 mois pour utiliser les outils.

Ensuite, les résultats des 3 enquêtes montrent que les freins à l'utilisation des outils, avancés par les professionnels sont très souvent, en plus de la non confrontation à une situation clinique impliquant la prescription d'une antibiothérapie chez un patient obèse, l'accès complexe aux outils (temps de chargement long ou indisponibilité) et le manque de temps.

Afin de pallier à ces difficultés, la plupart des professionnels ayant répondu à la question sur les propositions de suggestion de simplification de l'accès aux outils proposent d'insérer les outils avec les autres applications médicales de l'intranet ou directement dans le logiciel de prescription. Cependant, il est important de souligner que le nombre d'applications médicales sur l'intranet est limité et l'évolution du logiciel M-Crossway<sup>®</sup> est soumise à de nombreuses contraintes résultantes du promoteur du logiciel.

A noter qu'un faible nombre de professionnels des services « institutionnels » (n = 2), « pilotes » (n = 5) et pharmacie (n = 4) ont suggéré des simplifications de l'accès aux outils

Il existe actuellement, dans la littérature, très peu de publications partageant une expérience sur la mise en place d'outils pour l'adaptation des posologies des antibiotiques chez les sujets obèses par des centres hospitaliers.

L'hôpital Foch, le CH de Lens ainsi que plusieurs hôpitaux basés au Royaume-Uni et aux Etats-Unis ont mis à disposition des prescripteurs des outils (recommandations et/ou calculateur de poids) pour l'adaptation des posologies.

Pour la plupart de ces acteurs, les recommandation/calculateurs se situent sur l'intranet ou dans un livret « antibiotiques » mis en place par l'établissement et non directement intégrés au logiciel de prescription (26,143,145,153,154). Ainsi, l'hôpital Foch a mis à disposition des prescripteurs une section intitulée « Adaptation des antibiotiques en cas d'obésité » dans son livret antibiotique de 2016 et un calculateur de dose accessible à partir du logiciel BLUE MEDI<sup>®</sup> de gestion de la qualité (145).

Les publications de Polso et coll., Roe et coll. et Manjaly et coll. montrent que les outils au sein de centres hospitaliers anglais et américains ont également été mis en place sur l'intranet (26,153,154).

En ce qui concerne le CH de Lens, du fait de problèmes de faisabilité, le calculateur de poids a été installé sur chaque ordinateur de l'établissement et non sur l'intranet. L'outil a été présenté par la suite, lors des réunions de service, sur une période de 3 mois, à 25 praticiens de l'établissement rattachés à divers services (réanimation polyvalente, gastro-entérologie, médecine polyvalente, médecine interne, pneumologie, soins continus, urgence, anesthésie) (143).

Plusieurs travaux ont évalué, l'efficacité de la mise en place d'outils ou de programmes (recommandations/calculateur de poids/alertes électroniques) visant à améliorer l'adaptation posologique des antibiotiques chez les sujets obèses, au sein de différents centres hospitaliers. Les résultats de ces études montrent une plus ou moins grande efficacité de ces actions.

En effet, le CH d'Épernay, a mis en place, en 2017 des recommandations d'adaptations posologiques pour 35 molécules dont 21 antibiotiques, validées en COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles). Une étude pré et post-intervention a été menée. Elle a montré qu'avant la mise en place des recommandations, parmi les 45 lignes de prescription nécessitant une adaptation de posologie (toute classe confondue), 5 étaient réalisées d'emblée par le médecin. En post-intervention, parmi les 62 lignes de prescription nécessitant une adaptation de posologie (toute classe confondue), 7 étaient réalisées d'emblée par le médecin. Par ailleurs, une intervention pharmaceutique a été réalisée en pré-intervention contre 12 en post-intervention alors que le taux réalisable était de 73. Les auteurs de ce travail concluent à une application faible des recommandations et attribuent cela à une communication inefficace (144).

Une autre étude, au sein du département des urgences, d'un centre hospitalier américain, montre également une inefficacité de la mise en place de recommandations (sur l'intranet et dans un livret à disposition des internes). En effet, dans cette étude rétrospective sur 3 mois, menée en 2008, les auteurs ont comparé pour 3 molécules (céfépime, céfazoline et ciprofloxacine), la conformité de la prescription, à l'initiation (1<sup>ère</sup> dose), par rapport aux recommandations. Les résultats montrent que les médecins urgentistes sous-dosent les prescriptions car ces dernières n'étaient conformes que pour 8% des prescriptions de céfépime, 3% des prescriptions de céfazoline et 1,2% des prescriptions de ciprofloxacine (153).

A l'inverse, 3 études montrent une efficacité de la mise en place d'outils sur l'adaptation des posologies.

Tout d'abord, l'étude rétrospective, de Manjaly et coll., au Royaume Uni, a évalué l'utilisation, par les prescripteurs, d'un calculateur de dose de gentamicine, basé sur le poids ajusté ( $Fc = 0,4$ ) (154). Cet outil, permet, après avoir renseigné l'âge, le poids, la taille, le sexe et la créatinémie, le calcul de la dose et de la fréquence d'administration de la gentamicine. L'étude était constituée de 3 audits (2008, 2009 et 2010). Le premier audit a eu lieu avant la mise en place de l'outil et le deuxième et le troisième, après sa mise en place. Les résultats du premier audit, montrent 43% des doses de gentamicine étaient incorrectes chez les sujets obèses. En 2009, le chiffre était de 42%. Le troisième audit met en évidence une efficacité de l'outil, puisque seulement 20% des doses, tout comme les non-obèses, étaient inadaptées. En ce qui concerne les erreurs sur le calcul de la fréquence d'administration, elles étaient de 12,8% en 2008 contre 3,8% en 2009 et 4% en 2010 ( $p = 0,017$ ).

Ensuite, l'étude de Polso et coll., publiée en 2014, a évalué sur une année, la conformité des prescriptions après mise en place de recommandations pour 7 anti-infectieux dont la daptomycine et le sulfaméthoxazole-thriméthoprimine pour les obèses morbides, par le UMHS (*University of Michigan Health System*) et approuvées par les pharmaciens et le « *Therapeutics Committee* ». Les résultats montrent que 64% des prescriptions étaient conformes et les économies générées étaient de 97 886\$ (26).

Enfin, Russel et coll. ont mis en évidence la performance d'un autre type de système encadrant l'adaptation des posologies de divers médicaments chez les sujets obèses.

En effet, après analyse de la littérature, les pharmaciens ont émis des recommandations d'adaptation posologique pour 8 anti-infectieux et 2 anticoagulants en fonction du poids et de la fonction rénale. Un système informatique permettait d'envoyer automatiquement une alerte aux pharmaciens lorsque l'une des molécules était prescrite chez un patient obèse et ainsi de vérifier la dose voire éventuellement de l'ajuster. Sur 2 périodes de 3 semaines, 372 prescriptions ont été analysées, et il s'avère que 183 étaient d'emblée conformes aux recommandation et 149 étaient ajustées par le pharmaciens, ce qui permettait d'atteindre un pourcentage total de conformité, des prescriptions, aux recommandations de 89% (155).

Malgré la non significativité de la plupart des résultats et des effectifs de réponders limités pour le questionnaire « institutionnel », cette étude montre qu'une communication interventionnelle semble plus efficace sur l'appropriation des outils qu'une communication institutionnelle. Le temps employé à sa mise en place est cependant beaucoup plus important. Par ailleurs, le niveau d'appropriation aux outils a été mesuré à partir de questionnaires mais une analyse directe des prescriptions d'antibiotiques chez les patients obèses aurait permis de mieux évaluer l'impact des communications initiées sur la mise en place des outils.

Ensuite, lors de ce travail ont été recueillies les suggestions de simplifications de l'accès aux outils, proposées par les prescripteurs et pharmaciens, permettant ainsi de donner des pistes d'amélioration pour faciliter l'accès des professionnels, aux outils, à l'avenir.

Enfin, lors de cette étude, médecins infectiologues et pharmaciens ont été sensibilisés à la problématique de l'antibiothérapie chez les sujets obèses, permettant ainsi de s'appuyer sur ces derniers pour que l'information sur la mise en place des outils soit diffusée à un plus large nombre de prescripteurs.

## CONCLUSION

Les modifications pharmacocinétiques chez le sujet obèse ne sont probablement pas ignorées des prescripteurs au CHU de Caen mais ce travail a permis de constater que la détermination des posologies d'antibiotiques prend rarement en compte le poids de calcul conseillé ou les données de la littérature existantes sur le sujet.

Alors que l'utilisation de posologies standard convient probablement dans de nombreux cas, il est nécessaire d'identifier les situations dans lesquelles elles doivent être adaptées.

La pratique des dosages pharmacologiques, habituelle pour les aminosides et les glycopeptides, doit être plus fréquente et élargie, notamment pour les bêtalactamines administrées à fortes doses.

Bien que les recommandations émises par les auteurs et les différents centres hospitaliers, ne soient pas harmonisées, ce travail a permis la mise en place de deux outils, à savoir un calculateur de poids et une synthèse de la littérature destinés à accompagner les prescripteurs et pharmaciens pour les adaptations posologiques des antibiotiques chez les patients obèses.

Les deux communications mises en œuvre, visant à sensibiliser et à présenter les nouveaux outils n'ont pas eu le même impact sur les critères d'appropriation des outils par les prescripteurs.

En effet, les résultats montrent une faible connaissance de l'existence (34% des réponders) ainsi qu'une utilisation modeste du calculateur de poids (40% des personnes ayant eu connaissance de l'existence des outils) par les prescripteurs informés par la communication institutionnelle. Toutefois les faibles effectifs de réponders par question ne permettent pas de tirer une conclusion claire sur l'efficacité de la communication institutionnelle dans sa globalité (tous services confondus) et entre les différents types de services institutionnels.

En ce qui concerne la communication interventionnelle, tous services confondus, mis à part pour le critère « consultation de la synthèse de la littérature, son impact a été probant sur l'appropriation des outils.

Par ailleurs, il semble que la communication interventionnelle ait été plus efficace au sein des services de maladies infectieuses, réanimation médicale et médecine interne par rapport aux services de médecine polyvalente et de chirurgie digestive, pour la plupart des critères d'appropriation. Cependant, les différences n'étaient pas significatives pour tous les critères. Ensuite, la comparaison de l'impact, des deux types de communications sur le niveau d'appropriation des outils, montre que la communication interventionnelle a été dans sa globalité (tous services confondus) plus efficace que la communication institutionnelle sur la majorité des critères. Ces résultats doivent être toutefois pondérés puisqu'ils n'étaient pas significatifs pour la plupart des critères d'appropriation et le temps consacré à sa mise en œuvre était bien plus important.

Ensuite, la communication initiée au sein de la pharmacie a été efficace sur les critères tels que la « capacité à localiser les outils » (92% des réponders sont en capacité de localiser les outils) et la consultation de la synthèse de la littérature (82% des réponders l'ont déjà consulté au moins une fois) mais les faibles effectifs de réponders limitent l'interprétation des résultats pour les autres critères.

En conséquence, le relai de l'information, sur l'existence et l'intérêt des outils, par les médecins infectiologues ainsi que par les internes en pharmacie et pharmaciens, préalablement sensibilisés à la problématique de l'adaptation posologique des antibiotiques chez les obèses est primordial afin de sensibiliser et d'informer un plus large nombre de prescripteurs à l'avenir. Par ailleurs, faciliter l'accès aux outils, notamment en les insérant directement dans le logiciel de prescription permettrait une plus grande utilisation de ces derniers.

Malgré cela, de nombreuses questions restent à résoudre et les études, très souvent faites sur de petites cohortes de sujets obèses et même sains, ne permettent pas d'établir des recommandations pour toutes les classes d'antibiotiques. Par ailleurs, les publications existantes sont le plus souvent des études pharmacocinétiques et les données sur l'efficacité clinique ainsi que la tolérance sont limitées.

L'inclusion de sujets obèses dans les différentes phases d'essais cliniques du développement des médicaments est nécessaire afin de fournir des informations précises sur l'adaptation des posologies chez cette population.

## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
2. ObEpi-Roche 2012: enquête nationale sur l'obésité et le surpoids [Internet]. INSERM, KANTAR HEALTH, ROCHE; 2012. Disponible sur: <http://www.roche.fr>
3. Longo C, Bartlett G, MacGibbon B, Mayo N, Rosenberg E, Nadeau L, et al. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 sept 2013;22(9):970-6.
4. Basdevant A, Aron - Wisniewski J, Clément K. Définitions des obésités. In: Basdevant A, Bouillot JL, Clément K, Oppert JM, Tounian P, editors. *Traité de médecine et chirurgie de l'obésité.* Médecine Sciences Publications. Lavoisier; 2011. p. 3-8.
5. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29155689>
6. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2005. sept 2008;32(9):1431-7.
7. Enquête européenne par interview sur la santé. Près d'1 adulte sur 6 dans l'UE est considéré obèse [Internet]. Eurostat (office statistique de l'Union Européenne). 20 oct 2016. Disponible sur: <http://www.ec.europa.eu>
8. Cannon CP. Obesity-related cardiometabolic complications. *Clin Cornerstone.* 2008;9(1):11-9.
9. Pathak A, Galinier M, Senard J-M. Obésité et maladies cardiovasculaires : physiopathologie, comorbidités et effet de la perte de poids. *MT Cardio.* 1 mai 2007;3(3):187-92.
10. Gonzalez-Bermejo J, Pepin J-L. Complications respiratoires. In: *Traité de médecine et chirurgie de l'obésité.* Lavoisier. 2011. p. 179-86. (Médecine Sciences Publications).
11. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology.* mai 2017;152(7):1656-70.
12. Karlas T, Wiegand J, Berg T. Gastrointestinal complications of obesity: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2013;27(2):195-208.
13. Morandi A, Maffei C. Urogenital complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2013;27(2):209-18.

14. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2012;1271(1):37-43.
15. De Gennes C. Complications ostéo-articulaires. In: Basdevant A, Bouillot JL, Clément K, Oppert JM, Tounian P, editors. *Traité de médecine et chirurgie de l'obésité.* Médecine Sciences Publications. Lavoisier; 2011. p. 225-33.
16. Huttunen R, Karppelin M, Syrjänen J. Obesity and nosocomial infections. *J Hosp Infect.* sept 2013;85(1):8-16.
17. Kaye KS, Marchaim D, Chen T-Y, Chopra T, Anderson DJ, Choi Y, et al. Predictors of nosocomial bloodstream infections in older adults. *J Am Geriatr Soc.* avr 2011;59(4):622-7.
18. Dossett LA, Dageforde LA, Swenson BR, Metzger R, Bonatti H, Sawyer RG, et al. Obesity and Site-Specific Nosocomial Infection Risk in the Intensive Care Unit. *Surg Infect.* avr 2009;10(2):137-42.
19. Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Nehman S, Tracy JK, Scalea TM. Impact of obesity in the critically ill trauma patient: a prospective study. *J Am Coll Surg.* oct 2006;203(4):533-8.
20. Thelwall S, Harrington P, Sheridan E, Lamagni T. Impact of obesity on the risk of wound infection following surgery: results from a nationwide prospective multicentre cohort study in England. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2015;21(11):1008.e1-8.
21. Bishara J, Farah R, Mograbi J, Khalaila W, Abu-Elheja O, Mahamid M, et al. Obesity as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2013;57(4):489-93.
22. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes.* mars 2005;37(3):333-40.
23. Meckenstock R, Therby A. Modifications de l'immunité dans l'obésité : impact sur le risque infectieux. *Rev Médecine Interne.* 1 nov 2015;36(11):760-8.
24. Charani E, Gharbi M, Frost G, Drumright L, Holmes A. Antimicrobial therapy in obesity: a multicentre cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother.* oct 2015;70(10):2906-12.
25. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis.* avr 2014;27(2):165-73.
26. Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther.* déc 2014;39(6):584-608.
27. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* déc 2012;25(6):634-49.

28. Linares CL, Declèves X, Bergmann J-F. Pharmacocinétique des médicaments chez les sujets obèses. *Médecine Thérapeutique*. 1 juill 2013;19(3):215-28.
29. Hites M, Taccone FS. Optimization of antibiotic therapy in the obese, critically ill patient. *Réanimation*. 1 mai 2015;24(3):278-94.
30. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clin Pharmacokinet*. 1 févr 2010;49(2):71-87.
31. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet Lond Engl*. 16 janv 2010;375(9710):248-51.
32. Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation*. 1 nov 2006;15(6):427-32.
33. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 1 mai 2012;51(5):277-304.
34. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. juill 1997;25(1):112-8.
35. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. août 2004;58(2):119-33.
36. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65.
37. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. sept 2000;39(3):215-31.
38. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 avr 2009;66(7):642-8.
39. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*. juill 2012;32(7):604-12.
40. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy*. nov 2017;37(11):1415-31.
41. Lemaitre F, Antignac M, Fernandez C, Farinotti R. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids. *Lett Infect*. août 2011;Tome XXVI(4):140-3.
42. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2016;47(4):259-68.

43. Boyd SE, Charani E, Lyons T, Frost G, Holmes AH. Information provision for antibacterial dosing in the obese patient: a sizeable absence? *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3588-92.
44. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Maillart E, Beumier M, Surin R, et al. Broad-spectrum  $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes.* 23 juin 2014;4:e119.
45. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung CEK, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents.* janv 2013;41(1):52-6.
46. 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. *J Clin Pharmacol.* août 2015;55(8):899-908.
47. Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA, Montevecchi M, Nicolau DP, Noskin GA, et al. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother.* oct 2007;41(10):1734-9.
48. Deman H, Verhaegen J, Willems L, Spriet I. Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother.* mars 2012;67(3):782-3.
49. Zakrison TL, Hille DA, Namias N. Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surg Infect.* févr 2012;13(1):38-42.
50. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, et al. Case-control study of drug monitoring of  $\beta$ -lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2013;57(2):708-15.
51. Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy.* janv 2014;34(1):28-35.
52. Alobaid AS, Brinkmann A, Frey OR, Roehr AC, Luque S, Grau S, et al. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *J Antimicrob Chemother.* mars 2016;71(3):696-702.
53. Jung B, Mahul M, Breilh D, Legeron R, Signe J, Jean-Pierre H, et al. Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Concentration Measurements in Severely Obese Versus Nonobese Critically Ill Septic Patients and the Risk of Under- and Overdosing. *Crit Care Med.* mai 2017;45(5):e470-8.
54. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, et al. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(3).

55. Corallo C, Zaidi STR. Cephalosporins. In: Zaidi STR, Roberts JA, éditeurs. Drug Dosing in Obesity. Springer; 2016. p. 27-38.
56. Santos PD, Davis A, Jandourek A, Smith A, David Friedland H. Ceftaroline fosamil and treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: CAPTURE study experience. *J Chemother Florence Italy*. déc 2013;25(6):341-6.
57. Evans JD, Udeani G, Cole P, Friedland HD. Ceftaroline fosamil for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections in obese patients. *Postgrad Med*. sept 2014;126(5):128-34.
58. Justo JA, Mayer SM, Pai MP, Soriano MM, Danziger LH, Novak RM, et al. Pharmacokinetics of ceftaroline in normal body weight and obese (classes I, II, and III) healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2015;59(7):3956-65.
59. Rich BS, Keel R, Ho VP, Turbendian H, Afaneh CI, Dakin GF, et al. Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. *Obes Surg*. mars 2012;22(3):465-71.
60. Yost RL, Derendorf H. Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male and female subjects. *Ther Drug Monit*. 1986;8(2):189-94.
61. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, Ma L, Bertino JS. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2006;50(4):1222-7.
62. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung EK, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. mars 2014;54(3):324-30.
63. Chung EK, Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Kays MB. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Patients. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(3):356-68.
64. Wittau M, Scheele J, Kurlbaum M, Brockschmidt C, Wolf AM, Hemper E, et al. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Meropenem in Plasma and Tissue of Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Intraperitoneal Surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2015;59(10):6241-7.
65. Kays MB, Fleming MR, Cheatham SC, Chung EK, Juenke JM. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of doripenem and meropenem in obese patients. *Ann Pharmacother*. févr 2014;48(2):178-86.
66. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, et al. Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4577-84.
67. Taccone FS, Cotton F, Roisin S, Vincent J-L, Jacobs F. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2012;56(4):2129-31.

68. Pea F, Cojutti P, Sbrojavacca R, Cadeo B, Cristini F, Bulfoni A, et al. TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient. *Ann Pharmacother.* juill 2011;45(7-8):e37.
69. Pai MP, Cojutti P, Pea F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion meropenem in overweight, obese, and morbidly obese patients with stable and unstable kidney function: a step toward dose optimization for the treatment of severe gram-negative bacterial infections. *Clin Pharmacokinet.* sept 2015;54(9):933-41.
70. Wittau M, Paschke S, Kurlbaum M, Scheele J, Ly NS, Hemper E, et al. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Ertapenem in Plasma and Tissue Assessed via Microdialysis in Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Visceral Surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(1).
71. Lass J, Tamme K, Kipper K, Starkopf J. Dosing of Ertapenem in an Extreme Obesity: A Case Report of 250 kg Patient. *Case Rep Crit Care.* 2017;2017:5310768.
72. Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sörgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther.* oct 1993;54(4):368-73.
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 J Int Assoc Study Obes.* mars 2001;25(3):354-8.
74. Caldwell JB, Nilsen AK. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother.* juin 1994;28(6):806.
75. Utrup TR, Mueller EW, Healy DP, Callcut RA, Peterson JD, Hurford WE. High-dose ciprofloxacin for serious gram-negative infection in an obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Ann Pharmacother.* oct 2010;44(10):1660-4.
76. Cook AM, Martin C, Adams VR, Morehead RS. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2011;55(7):3240-3.
77. Luque S, Grau S, Valle M, Colino CI, Ferrer A. Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother.* juill 2011;66(7):1653-4.
78. Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet.* août 2014;53(8):753-62.
79. Kees MG, Weber S, Kees F, Horbach T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother.* oct 2011;66(10):2330-5.
80. Colin P, Eleveld DJ, Struys MMRF, T'Jollyn H, Bortel LMV, Ruige J, et al. Moxifloxacin dosing in post-bariatric surgery patients. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2014;78(1):84-93.

81. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine [Internet]. Agence Nationale de Sureté du Médicament, SPILF. mars 2011. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
82. 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(5):643-7.
83. Schwartz SN, Pazin GJ, Lyon JA, Ho M, Pasculle AW. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J Infect Dis.* oct 1978;138(4):499-505.
84. Sketris I, Lesar T, Zaske DE, Cipolle RJ. Effect of obesity on gentamicin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* juill 1981;21(7):288-93.
85. Korsager S. Administration o gentamicin to obese patients. *Int J Clin Pharmacol.* déc 1980;18(12):549-53.
86. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 1995;39(2):545-8.
87. Ross AL, Tharp JL, Hobbs GR, McKnight R, Cumpston A. Evaluation of extended interval dosing aminoglycosides in the morbidly obese population. *Adv Pharmacol Sci.* 2013;2013:194389.
88. Blouin RA, Mann HJ, Griffen WO, Bauer LA, Record KE. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther.* oct 1979;26(4):508-12.
89. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO, Record KE, Bell RM. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm.* avr 1980;37(4):519-22.
90. Ortega A, Aldaz A, Giráldez J, Brugarolas A. Relationship between pharmacokinetic parameters of gentamicin and patient characteristics and/or clinical data in patients with solid organ tumours. *Pharm World Sci PWS.* oct 1999;21(5):227-32.
91. Leader WG, Tsubaki T, Chandler MH. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm.* 1 sept 1994;51(17):2125-30.
92. Gibbs RS, Blanco JD, Lipscomb KA. Aminoglycoside dosing in obese puerperal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1 mai 1985;152(1):89-90.
93. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2011;55(9):4006-11.

94. Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CMJ. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1167-78.
95. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2011;52(3):e18-55.
96. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2008;52(4):1330-6.
97. Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit.* oct 1994;16(5):513-8.
98. Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS, Rodvold KA, Rotschafer JC. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1993;37(3):436-40.
99. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 1998;54(8):621-5.
100. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1982;21(4):575-80.
101. Penzak SR, Gubbins PO, Rodvold KA, Hickerson SL. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient. *Ther Drug Monit.* juin 1998;20(3):261-5.
102. Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy.* févr 2015;35(2):127-39.
103. Davies SW, Efirid JT, Guidry CA, Dietch ZC, Willis RN, Shah PM, et al. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: The Obesity Factor. *Surg Infect.* déc 2015;16(6):684-93.
104. Choi YC, Saw S, Soliman D, Bingham AL, Pontiggia L, Hunter K, et al. Intravenous Vancomycin Associated With the Development of Nephrotoxicity in Patients With Class III Obesity. *Ann Pharmacother.* nov 2017;51(11):937-44.
105. Kubiak DW, Alquwaizani M, Sansonetti D, Barra ME, Calderwood MS. An Evaluation of Systemic Vancomycin Dosing in Obese Patients. *Open Forum Infect Dis.* déc 2015;2(4):ofv176.
106. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Vancomycin Dosing Considerations in a Real-World Cohort of Obese and Extremely Obese Patients. *Pharmacotherapy.* sept 2015;35(9):869-75.

107. Richardson J, Scheetz M, O'Donnell EP. The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. juill 2015;21(7):507-11.
108. Puzniak LA, Morrow LE, Huang DB, Barreto JN. Impact of weight on treatment efficacy and safety in complicated skin and skin structure infections and nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Ther*. oct 2013;35(10):1557-70.
109. Reynolds DC, Waite LH, Alexander DP, DeRyke CA. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juin 2012;69(11):944-50.
110. Denetclaw TH, Yu MK, Moua M, Dowling TC, Steinke D. Performance of a divided-load intravenous vancomycin dosing strategy for obese patients. *Ann Pharmacother*. août 2015;49(8):861-8.
111. Brown ML, Hutchison AM, McAtee AM, Gaillard PR, Childress DT. Allometric versus consensus guideline dosing in achieving target vancomycin trough concentrations. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 juill 2017;74(14):1067-75.
112. Kosmisky DE, Griffiths CL, Templin MA, Norton J, Martin KE. Evaluation of a New Vancomycin Dosing Protocol in Morbidly Obese Patients. *Hosp Pharm*. oct 2015;50(9):789-97.
113. Lin H, Yeh DD, Levine AR. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. *Crit Care Lond Engl*. 1 juill 2016;20(1):205.
114. Hong J, Krop LC, Johns T, Pai MP. Individualized vancomycin dosing in obese patients: a two-sample measurement approach improves target attainment. *Pharmacotherapy*. mai 2015;35(5):455-63.
115. De Pascale G, Fortuna S, Navarra P, Antonelli M. Linezolid use in ventilator-associated pneumonia: look at the body weight of your patient! *Minerva Anesthesiol*. déc 2012;78(12):1418-9.
116. Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2013;57(3):1144-9.
117. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, Kak V, Havlichek DH, Citron DM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother*. mars 2005;39(3):427-32.
118. Muzevich KM, Lee KB. Subtherapeutic linezolid concentrations in a patient with morbid obesity and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother*. juin 2013;47(6):e25.

119. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Sadoh S, Kobayashi T, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of linezolid in an obese Japanese patient. *Scand J Infect Dis.* août 2012;44(8):626-9.
120. Mersfelder TL, Smith CL. Linezolid pharmacokinetics in an obese patient. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 mars 2005;62(5):464, 467.
121. Cojutti P, Pai MP, Pea F. Population Pharmacokinetics and Dosing Considerations for the Use of Linezolid in Overweight and Obese Adult Patients. *Clin Pharmacokinet.* 28 oct 2017; 57(8): 989-1000
122. De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M, Cutuli SL, Vallecoccia M, Spanu T, et al. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med.* janv 2015;41(1):103-10.
123. Corcione S, Pagani N, Baietto L, Fanelli V, Urbino R, Ranieri VM, et al. Pharmacokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients-authors' response. *J Antimicrob Chemother.* nov 2015;70(11):3169.
124. Pai MP. Pharmacokinetics of Tedizolid in Morbidly Obese and Covariate-Matched Nonobese Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4585-9.
125. Flanagan S, Minassian SL, Passarell JA, Fiedler-Kelly J, Prokocimer P. Pharmacokinetics of Tedizolid in Obese and Nonobese Subjects. *J Clin Pharmacol.* oct 2017;57(10):1290-4.
126. Shlyapnikov S, Jauregui A, Khachatryan NN, Kurup A, de la Cabada-Bauche J, Leong HN, et al. Real-Life Evidence for Tedizolid Phosphate in the Treatment of Cellulitis and Wound Infections: A Case Series. *Infect Dis Ther.* 12 juill 2018;
127. Grégoire M, Libois JB, Waast D, Gaborit B, Dauty M, Deslandes G, et al. Pharmacokinetics of Tedizolid in an Obese Patient after Bariatric Surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2018;62(4).
128. Bookstaver PB, Bland CM, Qureshi ZP, Faulkner-Fennell CM, Sheldon MA, Caulder CR, et al. Safety and effectiveness of daptomycin across a hospitalized obese population: results of a multicenter investigation in the southeastern United States. *Pharmacotherapy.* déc 2013;33(12):1322-30.
129. Dvorchik BH, Dampousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol.* janv 2005;45(1):48-56.
130. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2007;51(8):2741-7.

131. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2009;49(2):177-80.
132. Klibanov OM, Vickery S, Nortey C. Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient. *Ann Pharmacother.* mai 2014;48(5):652-5.
133. Pai MP, Mercier R-C, Allen SE. Using vancomycin concentrations for dosing daptomycin in a morbidly obese patient with renal insufficiency. *Ann Pharmacother.* mars 2006;40(3):553-8.
134. Bubalo JS, Munar MY, Cherala G, Hayes-Lattin B, Maziarz R. Daptomycin pharmacokinetics in adult oncology patients with neutropenic fever. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2009;53(2):428-34.
135. Butterfield-Cowper JM, Lodise TP, Pai MP. A Fixed versus Weight-Based Dosing Strategy of Daptomycin May Improve Safety in Obese Adults. *Pharmacotherapy.* 15 juin 2018;
136. Mastrobattista JM, Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Macpherson CA, Ernest J, et al. The effect of body mass index on therapeutic response to bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Perinatol.* avr 2008;25(4):233-7.
137. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, Tari R, Lahner E, Osborn J, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg.* nov 2008;18(11):1450-4.
138. Cerqueira RM, Correia MR, Vilar H, Manso MC. How Effective Is the Quadruple Concomitant *Helicobacter Pylori* Eradication Therapy for Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery? *Obes Surg.* 2016;26(6):1163-6.
139. Hall R, Pasipanodya J, Meek C, Leff R, Swancutt M, Gumbo T. Fractal Geometry-Based Decrease in Trimethoprim-Sulfamethoxazole Concentrations in Overweight and Obese People. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* déc 2016;5(12):674-81.
140. Halilovic J, Heintz BH, Brown J. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. *J Infect.* août 2012;65(2):128-34.
141. Geiseler PJ, Manis RD, Maddux MS. Dosage of antituberculous drugs in obese patients. *Am Rev Respir Dis.* juin 1985;131(6):944-6.
142. Meckenstock R, Therby A, Greder-Belan A, Bourgarit-Durand A, Tattevin P. Antibiothérapie chez des sujets obèses : enquête de pratique auprès des membres de la SNFMI et de la Spilf. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2016;37:A78-9.
143. Lu C. Validation d'un calculateur d'aide à l'adaptation posologique des anti-infectieux chez le patient obèse: application aux aminosides. *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. Université de Lille 2;* 2013.

144. Escapoulade L. Adaptations posologiques des anti-infectieux, antithrombotiques et antalgiques chez le patient obèse. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Reims. Université de Reims Champagne - Ardenne; 2017.
145. Adaptation des antibiotiques en cas d'obésité. Livret Antibiotiques Foch; 2016.
146. Adaptation posologique des antibiotiques chez l'adulte obèse. Fiche de bon usage [Internet]. Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques - Région Centre - OMÉDIT; 2014. Disponible sur: <http://omedit-centre.fr>
147. Calcul de posologie chez les obèses [Internet]. Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse. [cité 7 juill 2018]. Disponible sur: <http://endocardite.org/index.php/calculateurs/doseobese>
148. Drug Dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients. 1st Edition [Internet]. United Kingdom Clinical Pharmacy Association; 2013. Disponible sur: <http://www.ukcpa.org>
149. Mise au point sur l'antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte [Internet]. Agence Nationale de Sureté du Médicament, SPILF. juill 2010. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
150. De Lastours V. Faut-il proposer une adaptation posologique lors d'une antibiothérapie ? Rev Médecine Interne. 1 mars 2018;39(3):171-7.
151. Serrano C, Hazard V, Haddad R, Roy S. Q-20 - Antibiothérapie et obésité. Med Maladies Infect. juin 2013; 43 (4HS):82
152. Zaidi STR, Janson B. Glycopeptides and Antibiotics for Gram-positive Bacterial Infections. In: Zaidi STR, Roberts JA, editors. Drug Dosing in Obesity. Springer. 2016. p. 63-76.
153. Roe JL, Fuentes JM, Mullins ME. Underdosing of common antibiotics for obese patients in the ED. Am J Emerg Med. sept 2012;30(7):1212-4.
154. Manjaly JG, Reece-Smith AM, Sivaloganathan SS, Thuraisamy C, Smallwood KL, Jonas E, et al. Improving dosing of gentamicin in the obese patient: a 3-cycle drug chart and case note audit. JRSM Short Rep. avr 2012;3(4):25.
155. Russell JM, Nick-Dart RL, Nornhold BD. Development of a pharmacist-driven protocol for automatic medication dosage adjustments in obese patients. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 oct 2015;72(19):1656-63.

# ANNEXES

Annexe 1 Dernière version de la synthèse de la littérature sur l'intranet

## Adaptation de la posologie des antibiotiques chez les patients obèses en situation curative

### Quels risques ?

Posologies standard (« poids normal ») : risque de sous-dosage (échec thérapeutique)

Posologies en mg/kg basées sur le poids total mesuré : risque de surdosage (toxicité)

### Quels poids utiliser pour adapter les posologies ?

- ✓ Poids réel mesuré ou poids total (PT)
- ✓ Poids idéal (PI) :

Homme :  $PI = 49,9 + 0,89 \times (\text{taille en cm} - 152,4)$

Femme :  $PI = 45,4 + 0,89 \times (\text{taille en cm} - 152,4)$

- ✓ Poids ajusté (PA) : prend en compte la diffusion variable des molécules au sein de l'excès de masse

$PA = PI + FC \times (PT - PI)$

FC : dépend de la molécule utilisée

### Adaptations posologiques par classe/molécule d'antibiotique

Éviter les voies sous cutanée et intramusculaire (pharmacocinétique imprévisible)

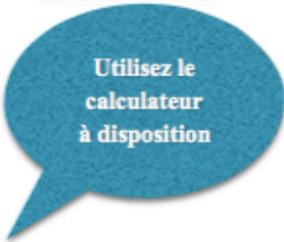
Privilégier la voie orale et intraveineuse

### 1°) Bêtalactamines

- ✓ Posologies en mg/kg

Poids ajusté (PA) =  $PI + 0,3 \times (PT - PI)$

Remarque : cette formule est empirique [1]



Utilisez le  
calculateur  
à disposition

Version du 01/07/2018

## Annexe 1 Dernière version de la synthèse de la littérature sur l'intranet (suite)

### Exemple :

Traitement d'une infection neuro-méningée avec du Céfotaxime à la posologie de 300mg/kg/jour chez un patient de sexe masculin : PT = 160 kg, taille = 170 cm, IMC = 66 kg/m<sup>2</sup>

PI = 65,6 kg

PA = 65,6 + 0,3 x (160 – 65,6) = 94 kg

Dose de céfotaxime : 300 x 94 = 28,2 g/jour (au lieu de 48 g)

### ✓ Posologies en doses fixes

#### ➤ Pénicillines

- Pipéracilline-tazobactam (PTZ) : 4,5 g/8h (perfusion de 4h) ou 4,5 g/6h (sur 30 min) [2]

Patients de réanimation avec CL<sub>cr</sub> > 100 ml/min : Dose la plus élevée avec allongement de la durée de perfusion

- Autres pénicillines : pas de données. Utiliser les posologies les plus élevées

#### ➤ Céphalosporines

- Ceftaroline : dose standard de 600 mg/12h [3]
- Céfépime : 2 g/8h IV avec allongement de la durée de perfusion en particulier en cas de germes avec des CMI élevées et infections à *Pseudomonas* [2,3]
- Ceftazidime : 2 g/8h IV avec allongement de la durée de perfusion en particulier en cas de germes avec des CMI élevées et infections à *Pseudomonas* [2,3]
- Céfotaxime : dose standard (maximum 12 g/jr) [3,4]
- Autres céphalosporines : pas de données. Utiliser les posologies les plus élevées  
Exemple : ceftriaxone : 2 – 4 g/jour

#### ➤ Carbapénèmes:

- Méropénème :

Doses standard adéquates. [2,3]

Doses les plus élevées et/ou allongement durée perfusion (3h) pour :

- Patients de réanimation
- CL<sub>cr</sub> augmentée
- CMI élevées (≥ 2mg/L)

Version du 01/07/2018

## Annexe 1 Dernière version de la synthèse de la littérature sur l'intranet (suite)

- Cible : 100% fT>CMI

- **Ertapénème:**

Dose standard (1g/jr) adéquate [2,3]

Mais pour CMI de 0,25-0,5 mg/L : suggestion élévation à 1 g/12h [5]

- **Poids ajusté (FC =0,3)** : intérêt dans le cadre des infections nécessitant des posologies élevées en mg/kg.
- **Infections sévères et germes avec des CMI élevées** : allongement durée d'injection ou perfusion continue.
- **Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dès que possible**

### 2°) Aminosides

Détermination de la **posologie initiale** en utilisant le **poids ajusté (Fc= 0,4)** [2,3]

$$\text{Poids ajusté (PA)} = \text{PI} + 0,4 \times (\text{PT} - \text{PI})$$



Utilisez le  
calculateur  
à disposition

Adaptation des **doses ultérieures** à partir selon les **concentrations sériques** (suivi thérapeutique pharmacologique) et la **fonction rénale**

### 3°) Fluoroquinolones

**Données insuffisantes dans la littérature et peu codifiées. Suggestions :**

- **Ciprofloxacine :**

**IV :**

400 mg/8h dans les infections sévères [2]

Ou 4 mg/kg/dose (poids total) avec un maximum de 800 mg/12h [3]

**VO :** 750 mg/12h dans les infections sévères [2]

Version du 01/07/2018

## Annexe 1 Dernière version de la synthèse de la littérature sur l'intranet (suite)

### ▪ Lévofoxacine :

Dose initiale : 500 mg/12h puis ajustement selon la fonction rénale (500 à 1250 mg/jr). [3,5]

Pour les patients avec une  $CL_{Cr}$  (basée sur le poids idéal : PI) : > 110 ml/min : dose de 750 mg/24 h probablement insuffisante. [5]

### ▪ Moxifloxacine :

Dose standard adéquate

### **Remarques :**

Prudence quant au risque d'effets indésirables (allongement du QTc, tendinopathies...)

Suivi thérapeutique pharmacologique dès que possible

### 4°) Vancomycine

**Dose de charge** doit donc se baser sur le **poids total** (15-20 mg/kg voire 25-30 mg/kg dans les infections sévères). Pas de données sur la dose maximale en mg/kg. [2,3]

**Dose de maintenance : 10-15 mg/kg toutes les 12h-8h** et basée sur le **poids total**. [2]

L'ajustement se fait par la suite à partir du suivi des **concentrations résiduelles et de la fonction rénale**.

Dose d'entretien maximale est de 1,5 g toutes les 12h quand la fonction rénale est normale (éviter les doses d'entretien supérieures à 2 g toutes les 12h). [3]

Doses journalières > 4 g : risque de néphrotoxicité [2,3]

Si **concentrations résiduelles sub-thérapeutiques avec doses de 2 g** : **augmenter la fréquence des administrations** (par exemple : toutes les 8h au lieu de toutes les 12h) tout en **abaissant la dose unitaire**. Exemple : 2 g/12 h -> 1-1,5 g/8h [3]

Pour des doses élevées le temps d'administration recommandé est de 10 mg/min.

### 5°) Autres molécules

#### ▪ Daptomycine

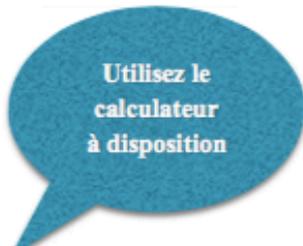
Divergences dans la littérature [2, 3, 6] :

Certaines études : utilisation du poids total (réel)

D'autres études : utilisation du poids ajusté avec  $Fc = 0,4$        $PA = PI + 0,4 \times (PT - PI)$

Surveillance : CPK (risque d'élévation et myopathies) et fonction rénale

Version du 01/07/2018



Utilisez le  
calculateur  
à disposition

## Annexe 1 Dernière version de la synthèse de la littérature sur l'intranet (suite)

Evaluer la balance bénéfices - risques

- [Linézolide](#)

Divergences selon les études.

Jusqu'à 150 kg : dose standard de 600 mg/12h adéquate [7]

Patients de réanimation : privilégier la perfusion continue [3]. Se pose la question d'une augmentation à 600 mg/8h si CMI  $\geq$  4 mg/L (mais suivi thérapeutique pharmacologique nécessaire). Risque de thrombopénie [8,9].

- [Tédizolide](#)

Pas d'adaptation de dose [2]

- [Rifampicine](#)

Données insuffisantes. Suggestion doses basées sur le poids idéal (PI) [10,11]

- [Clindamycine](#)

Dose maximale RCP : 2400 mg/jour en plusieurs prises

Infections mettant en jeu le pronostic vital : 4800 mg/jour (perfusion discontinuée ou continue) [2,11]

## Références

- [1] Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. Clin Infect Dis. 1997; 25: 112-8.
- [2] Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. Pharmacotherapy 2017; 37 (11): 1415-1431.
- [3] Zaidi S.T.R, Roberts J.A. In: Drug Dosing in Obesity. Antimicrobials. Springer; 2016
- [4] Yost R.L., Derendorf H. Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male and female subjects. Ther Drug Monit. 1986; 9:189-94.
- [5] Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI  $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup>) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacokinet. août 2014;53(8):753-62.
- [6] Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. J Clin Pharm Ther. déc 2014;39(6):584-608.
- [7] Bhalodi AA, Papisavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. Antimicrob Agents Chemother. mars 2013;57(3):1144-9.

Version du 01/07/2018

## **Annexe 1** Dernière version de la synthèse de la littérature sur l'intranet (suite)

[8] Hites M, Taccone FS. Optimization of antibiotic therapy in the obese, critically ill patient. *Réanimation*. 1 mai 2015 ;24(3):278-94.

[9] De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M, Cutuli SL, Vallecocchia M, Spanu T, et al. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med*. janv 2015;41(1):103-10.

[10] Geiseler PJ, Manis RD, Maddux MS. Dosage of antituberculous drugs in obese patients. *Am Rev Respir Dis*. juin 1985;131(6):944-6.

[11] Drug Dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients. 1st Edition [Internet]. United Kingdom Clinical Pharmacy Association; 2013. Disponible sur: [www.ukcpa.org](http://www.ukcpa.org)

## Antibiotiques et obésité : quelles adaptations posologiques ?

La population obèse est soumise à de nombreuses modifications physiologiques impactant la pharmacocinétique des antibiotiques.

Ainsi, l'utilisation du **poids total** comme poids de calcul de la posologie d'un antibiotique peut exposer à un **surdosage** et à une **toxicité** alors que l'utilisation de **posologies « standard »** peut conduire à un **sous-dosage** et à un **échec thérapeutique**.

Pour prévenir ces risques, **deux nouveaux outils** permettant d'aider à l'adaptation posologique des antibiotiques sont disponibles en **3 clics** sur l'**e-portal du CHU** de Caen :

- Une **revue de la littérature** sur l'adaptation des posologies des antibiotiques chez le patient obèse, régulièrement mise à jour
- Un **calculateur** permettant de déterminer le poids de calcul à utiliser en fonction de l'antibiotique choisi

**Etape 1** : connexion à l'e-portal du CHU de Caen

**Etape 2** : sélection de l'onglet « médicaments et dispositifs médicaux »

The screenshot shows the CHU de Caen e-portal interface. At the top, there is a navigation bar with links: Accueil, Annuaire, Appli. médicales, Appli. administratives, Informatique téléphonie, Doc SH, Docs. pratiques, GED, Recherche clinique. Below this is a search bar and a section titled 'Applications médicales' with the instruction 'Sélectionnez une application dans la liste ci-dessous pour y accéder.' The main content area displays a grid of application tiles: MEVA (espace virtuel applicatif), Annuaire RPPS & ADELI, Demandes d'Examens Informatisées, TELE-IMAGERIE, Vigilink, GED CHU de Caen, SIGAPS - SIGREC, and SYGEF. On the left, a sidebar titled 'En un clic...' lists various services, with 'Médicaments et Dispositifs médicaux' highlighted by a red box and a red arrow pointing to it from the left.

Tournez la page...

## Annexe 2 Support pour la communication institutionnelle (verso)

### Etape 3 : sélection des 2 outils dans l'onglet « protocoles »

portail CHU CAEN NORMANDIE

⚠ Samedi 11 novembre de 8h à 12h - arrêt de production complet du PACS (changement de version)  
Lire la suite...

Accueil | Annuaire | Appl. médicales | Appl. administratives | Informatique téléphonie | Doc SIH | Docs. pratiques | GED | Recherche clinique | Connexion

Accueil » Médicaments et Dispositifs médicaux

Rechercher  
Rechercher ...

**Médicaments & Disp. Méd.**  
Sommaire  
Protocoles  
La Pharmacie  
Outils d'aide à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse

**En un clic...**  
MEVA - espace virtuel applicatif  
Médicaments et Dispositifs médicaux  
Centre de prélèvements du Laboratoire  
L'éducation thérapeutique au CHU  
L'Espace Ligue  
L'Espace Info Santé

### Médicaments et Dispositifs Médicaux

#### Sommaire

**Protocoles :**

- Le bon usage des nouveaux anticoagulants oraux
- Le bon usage des psychotropes chez la personne âgée
- Utilisation des antithrombotiques chez l'adulte
- Prise en charge du risque de torsade de pointe
- Antibio prophylaxie en chirurgie
- Fiches d'antibiothérapie (05/2016)
- Antibio garde
- Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient obèse adulte : synthèse de la littérature
- Calculateur pour la prescription des antibiotiques chez le patient obèse
- Alternatives en antibiotiques en rupture d'approvisionnement (04/2017)

Pour des informations complémentaires sur le sujet, veuillez contacter :

Albane CHEREL: [cherel-a@chu-caen.fr](mailto:cherel-a@chu-caen.fr)

Service pharmacie

## N°1 Enquête : Antibiothérapie et obésité

Cette enquête s'adresse aux **internes et médecins des services de médecine et de chirurgie amenés à prescrire des antibiotiques.**

Sont **exclus de cette enquête** : **les internes et médecins ayant assisté à une formation sur ce sujet, les biologistes, les internes et médecins d'imagerie médicale, les médecins du DIM.**

Nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions de cette enquête afin de nous aider à améliorer les nouveaux outils à disposition pour l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses.

**Répondre à cette enquête ne vous prendra que 2 min !**

1\*) Quelle est votre fonction ? \*

- a) Interne en médecine
- b) Médecin

2\*) Quel est votre service d'exercice ? (UF + nom du service) \*

3\*) Seriez-vous intéressé(e) par une formation sur l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses incluant une présentation des nouveaux outils d'aide à la prescription ? \*

- a) Oui
- b) Non

4\*) Avez-vous été informé(e) de l'existence d'outils sur l'e-portail, d'aide à la prescription des antibiotiques chez les sujets obèses (calculateur de poids/revue de la littérature)? \*

- a) Oui
- b) Non

**Si Oui à 4\*) : réponse aux questions 5\*) et 6\*) possible :**

5\*) Comment avez-vous été informé(e) de l'existence de ces outils ? \*

Par le biais : (choix multiples)

- a) D'une annonce de communication sur l'e-portail
- b) Des « sessions qualité » destinées aux nouveaux internes
- c) De fiches de communication expliquant la localisation des outils distribuées dans certains services suite à la Commission Médicale d'Établissement (CME) ou de la Commission Des Anti-infectieux (CAI)
- d) Au décours du Comité Des Anti-infectieux (CAI) ou de La Commission Médicale d'Établissement (CME)
- e) Par le « bouche à oreille »

6\*) Savez-vous où trouver ces outils sur l'e-portail ? \*

- a) Oui
- b) Non

### Annexe 3 Enquête à destination des services « institutionnel » au CHU de Caen (suite)

#### Si oui à 6°) réponse possible aux questions suivantes

7°) Avez-vous déjà consulté au moins une fois la revue de la littérature disponible sur l'e-portail ? \*

- a) Oui
- b) Non

8°) Si non à 7°) Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous jamais consulté la revue de la littérature ?

9°) Avez-vous déjà utilisé le calculateur de poids disponible sur l'e-portail ? \*

- a) Oui
- b) Non

10°) Si non à 9°) Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous jamais utilisé le calculateur de poids ?

11°) Si oui à 9°) A quelle fréquence environ avez-vous utilisé le calculateur de poids ? \*

- a) 1 fois par mois
- b) 1 fois par semaine
- c) Plusieurs fois par semaine

12°) Si oui à 7°) Suite à la consultation de la revue de la littérature, avez-vous déjà prescrit la posologie d'un antibiotique chez un patient obèse préconisée par celle-ci? \*

- a) Oui
- b) Non

13°) Si oui à 9°) Suite à l'utilisation du calculateur du poids, avez-vous déjà prescrit la posologie d'un antibiotique chez un patient obèse déterminée à partir de celui-ci? \*

- a) Oui
- b) Non

14°) Si oui à 12°) La posologie ainsi prescrite (préconisée par la revue de la littérature), a-t-elle, selon vous, permis d'obtenir une évolution clinique satisfaisante du patient (efficacité et innocuité de l'antibiothérapie) ? \*

- a) Oui
- b) Non

15°) Si oui à 13°) La posologie ainsi prescrite (déterminée à partir du poids de calcul obtenu par le calculateur), a-t-elle, selon vous, permis d'obtenir une évolution clinique satisfaisante du patient (efficacité et innocuité de l'antibiothérapie) ? \*

16°) Quelles sont vos propositions sur la simplification de l'accès aux outils ?

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de répondre à cette enquête.  
Les résultats vous seront prochainement communiqués.

## N°2 Enquête : Antibiothérapie et obésité

*Cette enquête s'adresse aux internes et médecins des services cliniques ayant bénéficié d'une intervention orale sur l'antibiothérapie et l'obésité.*

*Nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions de cette enquête afin de nous aider à améliorer les nouveaux outils à disposition pour l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses.*

**Répondre à cette enquête ne vous prendra que 2 min !**

1°) Quelle est votre fonction ? \*

- a) Interne en médecine
- b) Médecin

2°) Quel est votre service d'exercice ? (UF + nom du service) \*

3°) Connaissez-vous la localisation des 2 nouveaux outils (calculateur de poids et revue de la littérature sur l'adaptation de la posologie des antibiotiques chez le sujet obèse) d'aide à la prescription des antibiotiques chez les patients obèses? \*

- a) Oui
- b) Non

**Si oui à 3°) Réponse aux questions suivantes possible**

4°) Avez-vous déjà consulté au moins une fois la revue de la littérature disponible sur l'e-portail? \*

- a) Oui
- b) Non

5°) **Si non à 4°)** Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous jamais consulté la revue de la littérature ?

6°) Avez-vous déjà utilisé le calculateur de poids disponible sur l'e-portail ? \*

- a) Oui
- b) Non

7°) **Si non à 6°)** Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous jamais utilisé le calculateur de poids ?

8°) **Si oui à 6°)** A quelle fréquence environ avez-vous utilisé le calculateur de poids ? \*

- a) 1 fois par mois
- b) 1 fois par semaine
- c) Plusieurs fois par semaine

9°) **Si oui à 4°)** Suite à la consultation de la revue de la littérature, avez-vous déjà prescrit la posologie d'un antibiotique chez un patient obèse préconisée par celle-ci? \*

- a) Oui
- b) Non

#### Annexe 4 Enquête à destination des services « pilotes » au CHU de Caen (suite)

10°) Si oui à 6°) Suite à l'utilisation du calculateur du poids, avez-vous déjà prescrit la posologie d'un antibiotique chez un patient obèse déterminée à partir de celui-ci? \*

- a) Oui
- b) Non

11°) Si oui à 9°) La posologie ainsi prescrite (préconisée par la revue de la littérature), a-t-elle selon vous, permis d'obtenir une évolution clinique satisfaisante du patient (efficacité et innocuité de l'antibiothérapie) ? \*

- a) Oui
- b) Non

12°) Si oui à 10°) La posologie ainsi prescrite (déterminée à partir du poids de calcul obtenu par le calculateur), a-t-elle, selon vous, permis d'obtenir une évolution clinique satisfaisante du patient (efficacité et innocuité de l'antibiothérapie) ? \*

13°) Quelles sont vos propositions sur la simplification de l'accès aux outils?

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de répondre à cette enquête.  
Les résultats vous seront prochainement communiqués.

### N°3 Enquête : Antibiothérapie et obésité

*Cette enquête s'adresse aux internes en pharmacie et pharmaciens ayant assisté au staff du mardi 03/01/18, au cours duquel a été faite une présentation sur l'antibiothérapie et l'obésité.*

*Nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions de cette enquête afin de nous aider à améliorer les nouveaux outils à disposition pour l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients obèses.*

**Répondre à cette enquête ne vous prendra que 2 min !**

1°) Quelle est votre fonction ? \*

- a) Interne en pharmacie
- b) pharmacien

2°) Connaissez-vous la localisation des 2 nouveaux outils (calculateur de poids et revue de la littérature sur l'adaptation de la posologie des antibiotiques chez le sujet obèse) d'aide à la prescription des antibiotiques chez les patients obèses ? \*

- a) Oui
- b) Non

**Si oui à 2°) Réponse possible aux questions suivantes**

3°) Avez-vous déjà consulté au moins une fois la revue de la littérature disponible sur l'e-portail ? \*

- a) Oui
- b) Non

4°) **Si non à 3°) :** Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous jamais consulté la revue de la littérature ?

5°) Avez-vous déjà utilisé le calculateur de poids disponible sur l'e-portail ? \*

- a) Oui
- b) Non

6°) **Si non à 5°)** Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous jamais utilisé le calculateur de poids ?

7°) **Si oui à 5°)** A quelle fréquence environ avez-vous utilisé le calculateur de poids ? \*

- a) 1 fois par mois
- b) 1 fois par semaine
- c) Plusieurs fois par semaine

8°) **Si oui à 3°)** Suite à la consultation de la revue de la littérature, avez-vous déjà suggéré à un prescripteur de prescrire une posologie d'un antibiotique chez un patient obèse préconisée par la revue de la littérature ? \*

- a) Oui
- b) Non

## Annexe 5 Enquête à destination du service pharmacie au CHU de Caen (suite)

9°) **Si oui à 5°)** Avez-vous déjà suggéré à un prescripteur de prescrire une posologie d'un antibiotique chez un patient obèse déterminée à partir du poids de calcul donné par le calculateur de poids ? \*

- a) Oui
- b) Non

10°) **Si oui à 8°)** Après avoir suggéré, à un prescripteur, une posologie d'un antibiotique chez un patient obèse (préconisée par la revue de la littérature) ce dernier a-t-il accepté votre intervention pharmaceutique ? \*

- a) Oui
- b) Non

11°) **Si oui à 9°)** Après avoir suggéré, à un prescripteur, une posologie d'un antibiotique chez un patient obèse (déterminée à partir du poids de calcul obtenu par le calculateur) ce dernier a-t-il accepté votre intervention pharmaceutique ? \*

12°) Quelles sont vos propositions sur la simplification de l'accès aux outils ?

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de répondre à cette enquête.  
Les résultats vous seront prochainement communiqués.



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**  
**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

---

## TITRE

ANTIBIOTHERAPIE ET OBESITE : QUELLES ADAPTATIONS POSOLOGIQUES ?

---

## Résumé

La population obèse est soumise à de nombreuses modifications physiologiques susceptibles d'altérer la pharmacocinétique des médicaments et notamment des antibiotiques.

Ce travail a pour objectif de réaliser une revue de la littérature sur l'adaptation posologique des antibiotiques, en situation curative, chez l'obèse pour 36 molécules. Une analyse de 128 prescriptions d'antibiotiques chez des patients obèses, au CHU de Caen, a permis d'évaluer les pratiques de prescription chez cette population. Cette étude a montré que les posologies sont le plus souvent prescrites en doses standard et le suivi pharmacologique n'est réalisé que pour les aminosides et glycopeptides. Ensuite, afin d'accompagner les prescripteurs et pharmaciens dans l'adaptation des doses d'antibiotiques chez les obèses, 2 outils : une synthèse de la littérature et un calculateur de poids ont été mis à disposition sur l'intranet du CHU. Enfin, une campagne de communication, incluant une communication « institutionnelle » et « interventionnelle », sur l'existence et l'intérêt des outils a été réalisée auprès des médecins et pharmaciens. Son impact sur l'utilisation des outils a été évalué à partir de la diffusion de questionnaires. Tous types de services confondus, la communication « interventionnelle » a été plus efficace que la communication « institutionnelle » sur la majorité des critères d'appropriation aux outils par les prescripteurs tels que la capacité à localiser les outils (94% des répondants pour l'interventionnelle versus 55,6% pour l'institutionnelle,  $p = 0,0016$ ). Cependant, les différences n'étaient pas significatives pour les autres critères.

---

## TITLE

ANTIBIOTICS AND OBESITY: WHAT DOSES ADJUSTEMENTS?

---

## Summary

Obese population is submitted to many physiological changes which can alter drug pharmacokinetics especially for antibiotics. Firstly, this work presents a literature review on antibiotics dosing, in obese patients in curative situations for 36 molecules.

Secondly, an analysis of 128 antibiotics prescriptions among obese patients in University hospital of Caen provided an evaluation of prescribing practices in this population. This analysis showed that dosages are most of the time prescribed with use of standard dosing regimens and therapeutic drug monitoring is not performed for other antibiotics than aminoglycosides and glycopeptides. Then, in order to support prescribers and pharmacists in antibiotics dosing in obese population, 2 tools, a weight calculator and a synthesis of the literature have been made available on intranet of University hospital of Caen. Finally, a communication campaign including an "institutional" communication and an "interventional" communication to promote tools to both doctors and pharmacists has been performed. Its impact on the use of tools has been evaluated with survey. "Interventional" communication (services of all types) has been more efficient on tools ownership than "institutional" communication for the majority of criteria such as the capacity to find tools (94% of professionals for "interventional" communication versus 55,6% for "institutional" communication,  $p = 0.0016$ ). However, the differences were not significant for other criteria.

---

**Mots-clés** Antibiotique, posologie, obésité

---

Nom et Prénom de l'auteur : CHEREL Albane  
Adresse de l'auteur : 34 rue du Clos-Herbert 14000 CAEN